

Revisión narrativa

Efecto de fármacos profilácticos en migraña infantil y adolescente comparado con placebo

DOI: 10.5377/alerta.v9i3.23345

José Adrián Rodríguez Orellana¹, Pedro Luis Escobar Umaña², Bernabé Ángel Rodríguez Pineda³, Manuel Eduardo Vides Tesorero^{4*}

1-4. Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez, (FACSALEV) Universidad Dr. José Matías Delgado, Antiguo Cuscatlán, El Salvador.

*Correspondencia

✉ manuvides064@gmail.com

1.  0009-0006-6688-2693

2.  0000-0002-0715-514X

3.  0009-0004-6538-484X

4.  0009-0005-4399-7773



The effect of prophylactic drugs in pediatric and adolescent migraine compared to placebo

Citación recomendada:

Rodríguez Orellana JA, Escobar Umaña PL, Rodríguez Pineda BA, Vides Tesorero ME. Efecto de fármacos profilácticos en migraña infantil y adolescente comparado con placebo. Alerta. 2026;9(3):244-254. DOI: 10.5377/alerta.v9i3.23345

Editora:

Nadia Rodríguez.

Recibido:

7 de agosto de 2025.

Aceptado:

25 de junio de 2026.

Publicado:

31 de julio de 2026.

Contribución de autoría:

JARO¹: recolección de datos, manejo de datos o software, PLEU²: diseño del manuscrito, análisis de datos. BARP³: redacción, revisión y edición. MEVT⁴: concepción del estudio, búsqueda bibliográfica.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resumen

La migraña es un trastorno neurológico común en la población pediátrica y adolescente con una prevalencia de 11 %, provoca un deterioro funcional en la calidad de vida y la posibilidad de episodios de migraña crónica, por lo que su profilaxis farmacológica es una parte fundamental para un plan de tratamiento a largo plazo, cuyo objetivo es disminuir la recurrencia e intensidad de los episodios migrañosos. El objetivo de esta revisión narrativa es determinar, en pacientes pediátricos y adolescentes con migraña, el efecto del abordaje farmacológico profiláctico en comparación al placebo sobre la recurrencia de episodios de migraña. Para esto se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos: ScienceDirect, Pubmed y SciELO; se incluyeron artículos de libre acceso con términos MeSH de migraña, profilaxis y población pediátrica, en las categorías: artículos de revisión, originales y metaanálisis en inglés y español, publicados entre 2019 y 2025. Se concluye que la profilaxis para migraña en población pediátrica se encuentra en fases tempranas de investigación, con limitaciones en los estudios evaluados que dificultan alcanzar la significancia estadística en todas las opciones de tratamiento descritas, donde amerita una mayor cantidad de evidencia para poder formular un consenso del manejo de esta condición.

Palabras clave

Trastornos migrañosos, Niños, Adolescentes.

Abstract

Migraine is a common neurological disorder in children and adolescents, with a prevalence of 11%. It causes functional impairment and a reduced quality of life, and may lead to episodes of chronic migraine; therefore, pharmacological prophylaxis is a fundamental part of a long-term treatment plan aimed at reducing the recurrence and intensity of migraine episodes. The objective of this review article is to determine, in pediatric and adolescent patients with migraine, the effect of a pharmacological prophylactic approach compared to placebo on the recurrence of migraine episodes. To this end, a literature review was conducted in the following databases: ScienceDirect, PubMed, and SciELO; open-access articles containing the MeSH terms "migraine," "prophylaxis," and "pediatric population" were included, across the categories of review articles, original articles, and meta-analyses in English and Spanish, published between 2019 and 2025. It is concluded that migraine prophylaxis in the pediatric population is in the early stages of research, with limitations in the evaluated studies that make it difficult to achieve statistical significance for all the treatment options described; therefore, more evidence is needed to reach a consensus on the management of this condition.

Keywords

Migraine Disorders, Child, Adolescent.

Introducción

Las cefaleas se clasifican en primarias y secundarias, dentro de las causas primarias, principalmente, están las migrañas, trastornos neurológicos comunes en edades pediátricas, con una prevalencia general estimada de un 11 %. La prevalencia aumenta

con la edad, desde un 3 % a 8 % en niños de tres a siete años, hasta llegar a un 23 %, en adolescentes de 11 a 15 años. El sexo masculino presenta mayor prevalencia previo a la pubertad; pero, la incidencia y prevalencia aumenta más rápido con la edad en las niñas, por lo que luego de la pubertad la prevalencia es mayor en el sexo femenino^{1,2}.

Siete millones de niños y adolescentes a nivel mundial son afectados por migraña, esta provoca deterioro funcional en múltiples dominios de su vida diaria. Las migrañas representan una causa importante de discapacidad social y se encuentran entre los cinco problemas principales de salud en la infancia; hasta un 8 % de los niños y adolescentes experimentan migraña, durante un período de al menos tres meses, en algún momento de su vida^{3,4}.

El padecimiento de la migraña en la población pediátrica tiene un impacto negativo en la calidad de vida y rendimiento académico, además de asociarse a futuros trastornos psicológicos como depresión y trastornos de ansiedad. Aproximadamente la mitad de la población pediátrica padece migraña en la edad adulta^{5,6}.

La profilaxis farmacológica de la migraña en la población pediátrica es fundamental para establecer un plan de tratamiento a largo plazo y busca disminuir la recurrencia e intensidad de los episodios migrañosos. El topiramato es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para su profilaxis en la población pediátrica, con un 77,3 % de población donde se obtiene buena respuesta al medicamento, con disminución en la duración promedio de episodios migrañosos de 2,28 $\pm$ 1,55 a 0,94 $\pm$ 0,35 horas; al igual que con una disminución en la intensidad de la crisis migrañosa⁷⁻¹⁰.

La profilaxis para el manejo pediátrico de migraña está en etapas tempranas de investigación, con alternativas en estudio por su disminución en la frecuencia de episodios migrañosos como pregabalina, melatonina, magnesio y vitamina D3. De la misma manera, propranolol, cinnarizina, magnesio, pregabalina, valproato y levetiracetam, comparados con placebo, han demostrado disminuir la intensidad de la cefalea^{1,11-15}.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura siguiendo las recomendaciones de la Scale for the Assessment of Narrative Review Articles (SANRA). Se efectuó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y SciELO. Se utilizaron los términos MeSH «Migraine» y «Pediatrics», combinados mediante el operador booleano AND; adicionalmente, se incorporaron los términos «prophylaxis», «preventive measures» y «placebo» mediante el operador OR. Se incluyeron artículos originales, revisiones y metaanálisis publicados en inglés o español entre 2019 y 2025. El objetivo de la revisión fue identificar los avances recientes en el tratamiento farmacológico profiláctico de la migraña pediátrica, eva-

luar su eficacia para reducir la recurrencia de los episodios en comparación con placebo y sintetizar el nivel de evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad^{16,17}.

Discusión

La migraña y las bases de su abordaje farmacológico para pacientes pediátricos y adolescentes

Según la Sociedad Internacional de Cefaleas en su tercera edición, las cefaleas se clasifican en primarias y secundarias, las primarias incluyen la migraña. La migraña se divide en dos tipos principales: migrañas sin aura y con aura. Las primeras presentan por lo menos, cinco episodios de cefalea de cuatro a 72 horas de duración, con al menos dos de las siguientes características: unilateral, pulsátil, moderada a severa en intensidad o empeora con o impide actividad diaria. Además, se acompaña de al menos uno de los siguientes: náuseas y/o vómitos o fotofobia y fonofobia¹⁸.

Las migrañas con aura cumplen con los criterios antes mencionados y se acompañan con uno o más síntomas de aura reversibles con al menos, tres de las siguientes características: propagación gradual de síntomas de aura, dos o más síntomas de aura, cada síntoma de aura tiene duración de cinco a 60 minutos, al menos uno de los síntomas de aura es unilateral, al menos uno de los síntomas de aura es positivo, el aura sucede en los siguientes 60 minutos a una cefalea, por su tiempo de evolución pueden clasificarse como migrañas crónicas, son aquellas que aparecen durante al menos ocho días en el mes por más de tres meses¹⁸.

La migraña se considera un trastorno neurológico debilitante, caracterizado por un deterioro funcional, secundario a un episodio de cefalea, más síntomas asociados como náuseas, fotofobia, fonofobia, entre otros; lo que perjudica la calidad de vida de los individuos. El objetivo del tratamiento agudo, según lo define la Sociedad Americana de Cefalea es proporcionar alivio rápido y sostenido de la cefalea y síntomas asociados^{19,20}.

El manejo agudo de migrañas en la población pediátrica y adolescente se basa en fármacos frecuentemente utilizados en la población adulta: la familia de los triptanes, antiinflamatorios no esteroides, acetaminofén, inhibidores selectivos de la serotonina, entre otros. Estos no siempre son eficaces y pueden ocasionar efectos secundarios a largo plazo^{21,22}.

En casos de migraña crónica muchos pacientes dependen únicamente de tratamiento para episodios agudos, lo cual puede terminar en mayor deterioro de la salud y en cefaleas por uso excesivo de medicamentos. La Sociedad Americana de Cefalea establece que en la migraña crónica se utilicen tratamientos preventivos como cambios en el estilo de vida, orientados a SMART (sleep, meals, activity, relaxation, triggers) para poder lograr reducir frecuencia y severidad de los episodios, además de mejorar función, calidad de vida y poder reducir la discapacidad. Entre los medicamentos preventivos aprobados se encuentran: divalproato sódico, flunarizina, topiramato, propranolol y timolol²³⁻²⁵.

El tratamiento preventivo está indicado principalmente para aquellos que padecen de migraña crónica y en individuos que presentan migrañas episódicas frecuentes, intensas o prolongadas. Su principal objetivo es lograr una reducción de por lo menos un 50 % de la duración promedio de los episodios de migraña y, al menos, un 30 % en las migrañas crónicas^{26,27}.

Efecto de las medidas profilácticas farmacológicas sobre los episodios de migraña en la población pediátrica y adolescente

Dentro de las opciones farmacológicas para la profilaxis de migraña se encuentra el magnesio, un micronutriente que tiene efecto en la regulación de la excitación glutamatérgica en los receptores N-metil D-aspartato. Se ha evidenciado que ante un estado de hipomagnesemia, las células neuronales involucradas en la transmisión de dolor se encuentran en hiperexcitación; y, además, se ocasiona depresión cortical propagada, lo cual aumenta la incidencia de crisis migrañosas. En el estudio de Domínguez *et al.*, se evidenció que la administración de 9 mg/kg de magnesio oral en población pediátrica produjo una disminución en la frecuencia e intensidad de las crisis migrañosas una disminución en la frecuencia e intensidad de crisis migrañosas¹⁵.

El topiramato, aparte de su actividad anticonvulsivante, recientemente se ha evidenciado su eficacia en la profilaxis de las crisis migrañosas. Se desconoce su mecanismo específico, no obstante, la teoría más aceptada es la reducción en la liberación de neurotransmisores excitatorios, lo que produce una reducción en la excitabilidad neuronal implicada en la transmisión del dolor⁸. Recientemente se ha evidenciado su eficacia en la población pediátrica, donde en el

estudio experimental de Surani MK *et al.*, llevado a cabo en Pakistán con niños entre cinco a 15 años, se evidenció una disminución significativa en la frecuencia, intensidad y duración de las crisis migrañosas²⁸.

Entre las toxinas botulínicas, se ha evidenciado la eficacia de OnabotulinumtoxinA, por su actividad en el bloqueo de la liberación de acetilcolina, la cual inhibe la liberación de sustancia P, glutamato y el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina. La OnabotulinumtoxinA fue aprobada por la FDA en 2010²⁷ para el control de la migraña en población adulta; pero no en población pediátrica. En los estudios de Akbar *et al.*, una revisión retrospectiva, y Shah *et al.*, un estudio experimental doble ciego, se reportó una disminución significativa en la frecuencia ($p = 0,038$) e intensidad de las crisis migrañosas ($p = 0,047$); adicionalmente, describen mejoría en el estado de ánimo y mejor concentración en el 50 % de la población tratada con OnabotulinumtoxinA^{30,31}.

De los bloqueadores de calcio, la flunarizina y la cinarizina son medicamentos utilizados en la prevención de las crisis migrañosas. Dentro de las Guías de la Academia Estadounidense de Neurología y la Sociedad Estadounidense de Cefalea se menciona la cinarizina como una opción profiláctica que ha reportado disminución en la severidad de las crisis migrañosas al igual que una reducción del 50 % en la frecuencia de estas³², y además, en el ensayo aleatorizado de Vaswani *et al.*, se encontró que la flunarizina tiene un efecto tan efectivo como el propranolol en el tratamiento de las crisis migrañosas en la población pediátrica, donde presenta un 50 % en la reducción de días con crisis migrañosas³³.

La amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, es una opción profiláctica para crisis migrañosas. Su mecanismo antimigrañoso es complejo, el medicamento inhibe el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina en la hendidura sináptica de los canales de dolor³⁴. En el ensayo clínico de Olfat *et al.*, se realizó una comparación doble ciego aleatorizada entre la amitriptilina y la cinarizina, donde se demostró que ambos son eficaces y seguros para la profilaxis de la migraña, sin haber diferencias significativas entre los resultados de ambos medicamentos¹⁶.

El propranolol es un beta-bloqueador cuyos mecanismos antimigrañosos son inespecíficos, con algunos mecanismos propuestos como inhibición de la depresión cortical propagada, o en la nocicepción trigeminovascular en el núcleo ventroposteromedial del tálamo³⁵. En el ensayo clínico de Vaswani *et al.*, el propranolol y la flunarizina se compararon en población pediátrica, de

manera similar, ambos demostraron resultados satisfactorios como monoterapia³³. Asimismo, en el ensayo clínico de Fayyazi *et al.*, el propranolol, levetiracetam y valproato de sodio fueron evaluados por su efectividad profiláctica, se reportó que el propranolol es eficaz para la prevención y disminución en intensidad de la migraña, donde es comparable con el efecto del valproato de sodio, al igual que presenta mejores resultados que el grupo tratado con levetiracetam³⁶.

Dentro del grupo de anticonvulsivantes, el único aprobado en Estados Unidos como tratamiento profiláctico en migraña en adultos es el valproato de sodio. Se ha propuesto como mecanismo de acción de este medicamento la modulación del ácido gamma-aminobutírico para inhibir la neurotransmisión nociceptiva y reducir la inflamación neurogénica³⁷.

Recientemente ha sido comparado con otros medicamentos profilácticos en edad pediátrica, en el ensayo clínico de Amanat *et al.*, la intervención evaluada se comparó con cinarizina en términos de reducción de la frecuencia de las crisis de migraña. Desde el inicio del tratamiento, la diferencia media fue de -8,3 episodios (IC 95 %: -9,3 a -7,2) en el grupo de intervención y de -8,0 episodios (IC 95 %: -9,3 a -6,6) en el grupo tratado con cinarizina⁵. En el ensayo clínico de Khani *et al.*, se comparó el efecto del valproato de sodio y el magnesio, donde se obtuvo como resultado una mayor efectividad en la reducción de la frecuencia e intensidad de las crisis con valproato de sodio a comparación del grupo tratado con monoterapia de magnesio; sin embargo, se obtuvo un resultado aún más satisfactorio con la terapia combinada³⁸. Asimismo, en el ensayo clínico de Bidabadi *et al.*, se evidenció el efecto sinérgico de los probióticos sobre aquellos pacientes en tratamiento con valproato de sodio, con un resultado de menor necesidad de analgésicos mensuales³⁹.

Dentro de los medicamentos que se encuentran bajo protocolo de investigación para la edad pediátrica en la actualidad, se encuentran los anticuerpos monoclonales, donde los más estudiados son eptinezumab y erenumab. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del gen de la calcitonina, el cual es un péptido implicado en la migraña⁴⁰. No obstante, ha sido aprobado únicamente en población adulta, donde el eptinezumab está en fase tres, y el erenumab en fase uno de investigación en población pediátrica⁴¹⁻⁴². En el ensayo clínico de Greene *et al.*⁴⁴, con una población adolescente, se estableció la efectividad de los anticuerpos monoclonales, principalmente erenumab en un 86-87 %,

donde se tiene como resultado una mejoría sintomática de un 71,5 % de los pacientes implicados en el estudio, posterior a 2,7 meses en monoterapia.

Entre otros medicamentos, con menor cantidad de estudios, existen los probióticos, los cuales, además de su efecto sinérgico con el valproato de sodio, también mostraron en el ensayo clínico de Martami *et al.*, una disminución en la frecuencia, duración y uso de analgésicos mensuales de rescate⁴⁵. Otro suplemento en estudio es el ácido alfa lipoico: en el ensayo clínico de Puliappadamb *et al.*, se reportó mejoría en pacientes en tratamiento con flunarizina en combinación con ácido alfa lipoico, a comparación con aquellos cuyo grupo recibió monoterapia con flunarizina, quienes presentaron un menor grado de mejoría sintomática⁴⁶.

Efecto de los abordajes profilácticos farmacológicos para reducir la discapacidad inducida por migrañas frente a placebo en la población pediátrica y adolescente

La migraña crónica ha sido identificada por el estudio *Global Burden of Disease 2021*, como el trastorno neurológico con mayor impacto sobre la calidad de vida en la población pediátrica y adolescente, produciendo discapacidad académica por los días de escuela perdidos, económica por el costo continuo de medicamentos de rescate en crisis y psicológica por el futuro desarrollo de trastornos depresivos y de ansiedad. Varios manejos profilácticos se han propuesto para abordar estas discapacidades⁴⁷.

Suplementación nutricional con magnesio

En el estudio clínico aleatorizado realizado por Khani S, *et al.*, la suplementación con magnesio se ha evidenciado, mediante la herramienta estandarizada de Migraine Disability Assessment (MIDAS); asimismo en este ensayo clínico aleatorizado realizado por Khani *et al.*, la intervención evaluada produjo una reducción estadísticamente significativa de la discapacidad asociada a la migraña, medida mediante el Migraine Disability Assessment (MIDAS), con una disminución de $22,13 \pm 1,88$ puntos antes de la intervención a $18,81 \pm 1,76$ puntos después de esta ($p < 0,001$). No obstante, la magnitud de la reducción fue mayor en los pacientes tratados con valproato de sodio, cuyos puntajes MIDAS disminuyeron de $21,74 \pm 4,44$ a $17,11 \pm 4,06$, y fue aún mayor en el grupo que recibió la combinación de ambas intervenciones, en el que los va-

lores se redujeron de $21,68 \pm 3,72$ a $16,11 \pm 3,87$ ($p < 0,001$). Además, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la discapacidad posterior al tratamiento entre el grupo que recibió valproato de sodio y el grupo tratado con la combinación de ambas intervenciones ($p = 0,023$)³⁸. Sin embargo, no se identificaron estudios equivalentes realizados en población pediátrica durante los últimos cinco años.

Topiramato

El Childhood and Adolescent Migraine Prevention Trial (CHAMP), realizado por Powers, *et al.*, 2016, fue un ensayo clínico realizado con 361 pacientes distribuidos aleatoriamente entre topiramato, amitriptilina y placebo, durante dos años. Se evaluó la discapacidad inducida por migrañas en base a la disminución de recurrencia de episodios incapacitantes; sin embargo, los resultados no fueron significativos al comparar en este parámetro amitriptilina contra placebo (Odds Ratio 0,71, IC 98,3 %, 0,34 a 1,48; $p = 0,26$) y topiramato contra placebo (Odds Ratio 0,81, IC 98,3 %, 0,39 a 1,68; $p = 0,48$), donde concluyen inicialmente que estos medicamentos no poseían la misma efectividad que en la población adulta.

Adicionalmente, se reportaron 12 efectos adversos severos durante el estudio, de los cuales cinco se determinaron como relacionados al tratamiento: tres incidencias de alteración del estado de ánimo en el grupo de amitriptilina, una incidencia de síncope en este mismo grupo y una incidencia de intento de suicidio en el grupo de topiramato⁴⁸. Se debe aclarar la adherencia al tratamiento como una limitante en el CHAMP, otra limitante fue el no usar una herramienta de evaluación de discapacidad estandarizada como el MIDAS.

Reidy *et al.*, en 2021 realizaron un análisis secundario de los datos de participantes del estudio CHAMP y observaron una elevada adherencia subjetiva al tratamiento durante los seis meses de seguimiento, con valores autorreportados superiores al 90 % en promedio. Sin embargo, la evaluación objetiva mediante concentraciones séricas mostró una disminución en la proporción de participantes con niveles detectables del fármaco, de 84 % a 76 % entre dos mediciones realizadas con tres meses de diferencia. Esta reducción fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y evidenció una discrepancia entre la adherencia autorreportada y la adherencia estimada mediante biomarcadores farmacológicos durante el estudio CHAMP⁴⁹.

Ante las limitaciones identificadas previamente en el estudio CHAMP, Reidy *et al.*,

en 2022 realizaron un nuevo análisis de sus datos mediante métodos estadísticos adicionales. Los autores identificaron una tendencia descendente significativa tanto durante la fase basal ($-0,35$) como durante la fase activa de tratamiento ($-0,132$), con significación estadística global ($p < 0,001$). No obstante, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. En consecuencia, los autores concluyeron que, aunque se evidenció una reducción progresiva del desenlace evaluado a lo largo del tiempo, esta mejoría no pudo atribuirse de manera diferencial a alguna de las intervenciones estudiadas, por lo que recomendaron realizar investigaciones adicionales para esclarecer su efecto terapéutico⁵⁰.

Posteriormente se dio un estudio prospectivo por el equipo de Powers *et al.*, en 2021, que realizó el CHAMP original, de seguimiento de tres años a 153 pacientes que completaron dicho estudio, en el cual se evidenció una discapacidad percibida promedio con la herramienta de PedMIDAS (Pediatric MIDAS) de 40,9 al inicio del estudio CHAMP y de 12,3 al finalizar el seguimiento de tres años, la cual no se relacionó significativamente al uso de amitriptilina ($p = 0,12$) o topiramato ($p = 0,24$), asimismo, únicamente un paciente permaneció con tratamiento preventivo durante el seguimiento⁵¹.

En la presente revisión, limitada a la evidencia publicada durante los últimos cinco años, no se identificaron otros estudios que evaluaran específicamente el efecto del topiramato sobre la discapacidad asociada a la migraña.

OnabotulinumtoxinA

La onabotulinumtoxinA (OBTA) fue el objeto de estudio en población pediátrica en el ensayo clínico realizado por Shah *et al.*, se comparó un grupo que recibió OBTA con un grupo que recibió placebo, donde se evalúan parámetros que incluyeron PedMIDAS, en la cual se reportó una disminución estadísticamente significativa de la discapacidad inducida por episodios de migraña (PedMIDAS modificado tres (2-4) vs cuatro (4-4) $p < 0,047$); sin embargo, debe aclararse de este estudio que posee una limitante, solo se lograron reclutar 15 participantes para el estudio³⁰.

Otro ensayo clínico, realizado por Winner, *et al.*, donde se evaluaron tres grupos, con un total de 125 pacientes distribuidos en tres grupos, pacientes tratados con dosis de 155 UI, dosis de 74 UI o con placebo, donde se evidencia PedMIDAS con una disminución de la discapacidad evaluada en los tres grupos (Cambio de PedMIDAS prome-

dio en comparación a valor inicial de OBTA 155U, OBTA 74U y Placebo respectivamente: -19,5, -36,1 y -32,6; sin embargo, no se evidenció que fuera significativa ($p=0,114$), los autores proponen que para demostrar con confianza significancia de la efectividad del tratamiento será necesario un estudio con mayor población⁵².

En los últimos cinco años no se encontraron otros artículos con OBTA como objeto de estudio para su uso en cuadros de migraña crónica en la población pediátrica; con base en los artículos actuales no se posee la significancia estadística para aprobar su uso actualmente y es necesario realizar nuevos estudios.

Bloqueadores de canales de calcio

Incluyen a la flunarizina y la cinarizina, el ensayo clínico de Vaswani *et al.*, evidenció una disminución de la discapacidad percibida en pacientes mediante la escala estandarizada PedMIDAS, tanto en una muestra tratada con propranolol como en una tratada con flunarizina; sin embargo, se debe aclarar que este estudio sufre limitantes estadísticas como un tamaño total de población de 40 pacientes y no alcanzó significancia estadística para la disminución del puntaje PedMIDAS entre grupos ($p = 0,924$); asimismo, aunque se reporta disminución de PedMIDAS de 8,2 en promedio, no se hace mención sobre si esto es estadísticamente significativo³³.

En el ensayo clínico realizado por Olfat *et al.*, se comparó la eficacia de la cinarizina con la amitriptilina y se evaluó la discapacidad asociada a la migraña mediante la escala Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS). En el grupo tratado con cinarizina, el puntaje promedio de PedMIDAS disminuyó de $41,52 \pm 38,0$ al inicio del estudio a $25,0 \pm 24,6$ al finalizar el tratamiento, lo que representó una reducción estadísticamente significativa respecto al valor basal ($p = 0,021$). No obstante, al comparar los resultados con el grupo tratado con amitriptilina, que presentó una disminución de $40,37 \pm 30,5$ a $24,30 \pm 23,0$ puntos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ($p = 0,31$)¹⁶.

En el ensayo clínico realizado por Amanat *et al.*, se comparó la eficacia de la cinarizina, el valproato de sodio y el placebo para la profilaxis de la migraña. En comparación con placebo, la cinarizina produjo una reducción estadísticamente significativa tanto en la frecuencia de los episodios de migraña (diferencia media: -3,4; IC 95 %: -4,9 a -1,9; $p < 0,001$) como en su intensidad (diferencia media: -1,5; IC 95 %: -2,4 a -0,6; $p < 0,001$). Sin embargo, al compararla con el valproato

de sodio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de los episodios (diferencia media: -0,3; IC 95 %: -1,8 a 1,1; $p = 0,854$) ni en su intensidad (diferencia media: 0,1; IC 95 %: -0,8 a 1,0; $p = 0,960$). Estos hallazgos sugieren una eficacia comparable entre la cinarizina y el valproato de sodio para ambos desenlaces. No obstante, los autores señalaron como limitación que la frecuencia y la intensidad de las crisis fueron registradas de manera subjetiva por los padres, sin utilizar una escala estandarizada para evaluar la discapacidad asociada a la migraña, como la PedMIDAS⁵.

No se identificaron otros estudios publicados durante el período de cinco años analizado que evaluaran el uso de bloqueadores de los canales de calcio para la profilaxis de la migraña.

Antidepresivos tricíclicos

En relación con la amitriptilina, el ensayo clínico realizado por Olfat *et al.*, mostró una reducción estadísticamente significativa de la discapacidad asociada a la migraña, evaluada mediante la escala PedMIDAS. En el grupo tratado con amitriptilina, el puntaje promedio disminuyó de $40,37 \pm 30,5$ al inicio del estudio a $24,30 \pm 23,0$ al finalizar el tratamiento ($p = 0,028$). Sin embargo, al comparar estos resultados con los obtenidos en el grupo tratado con cinarizina, cuyos puntajes PedMIDAS disminuyeron de $41,52 \pm 38,0$ a $25,0 \pm 24,6$, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ($p = 0,31$)¹⁶.

En el ensayo clínico realizado por Yaghini *et al.*, se comparó la eficacia de la amitriptilina con la coenzima Q10, esta última asociada con una menor frecuencia de efectos adversos. Tras tres meses de tratamiento, ambos grupos mostraron reducciones estadísticamente significativas respecto a los valores basales en la frecuencia, duración e intensidad de los episodios de migraña ($p < 0,001$ para todos los parámetros). En el grupo tratado con coenzima Q10, la frecuencia disminuyó de $8,75 \pm 4,80$ a $2,47 \pm 2,31$ episodios; la duración, de $4,89 \pm 3,28$ a $2,14 \pm 1,94$; y la intensidad, de $6,61 \pm 1,57$ a $3,31 \pm 2,40$. Al comparar ambos tratamientos a los tres meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de los episodios (amitriptilina: $2,28 \pm 3,31$; $p = 0,228$), su duración ($1,85 \pm 7,93$; $p = 0,831$) ni su intensidad ($2,78 \pm 2,13$; $p = 0,244$). Sin embargo, al primer mes de tratamiento, la amitriptilina mostró una reducción significativamente mayor que la coenzima Q10 en los tres desenlaces evaluados: frecuencia ($2,53 \pm 1,75$ vs. $8,00 \pm 15,98$;

$p < 0,001$), duración ($1,21 \pm 1,92$ vs. $3,67 \pm 2,10$; $p < 0,001$) e intensidad ($4,58 \pm 1,70$ vs. $5,36 \pm 1,22$; $p = 0,025$). Estos hallazgos sugieren un inicio de efecto más rápido con amitriptilina, aunque a los tres meses ambas intervenciones mostraron una eficacia comparable en los parámetros evaluados⁵³.

Los dos estudios antes mencionados sugieren que amitriptilina posee una efectivi-

dad significativa y que presenta la posibilidad de efectos adversos; sin embargo, no se ha evidenciado una alternativa significativamente superior a su uso en artículos recientes.

Para dar respuesta a la interrogante planteada sobre el efecto de dichos medicamentos para reducir la discapacidad se resumen los hallazgos de estudios de los últimos cinco años en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de evidencia sobre medicamentos farmacológicos usados para el abordaje profiláctico y su reducción de discapacidad.

Medicamento	Comparado con	Reducción de discapacidad	Evaluado con	Limitantes
Magnesio (en adultos)	Ácido valproico	Reducción, pero inferior a ácido valproico ($p < 0,001$)	MIDAS	No se encontraron estudios equivalentes pediátricos
Magnesio + ácido valproico	Ácido valproico	Reducción, superior a sólo ácido valproico ($p < 0,001$)	MIDAS + necesidad de medicamento de rescate	No se encontraron estudios equivalentes pediátricos
Topiramato	Valores base pre tratamiento	Reducción significativa ($p < 0,001$)	Incidencia de episodios incapacitantes	Adherencia al tratamiento dudosa No se usó escala estandarizada
	Placebo	Reducción, pero no mayor que placebo en estudio inicial ($p = 0,48$)	Incidencia de episodios incapacitantes	Adherencia al tratamiento dudosa No se usó escala estandarizada
		Reducción, no mayor que placebo en seguimiento de 3 años ($p = 0,24$)	PedMIDAS	Únicamente un paciente permaneció con adherencia al tratamiento posterior a estudio original
Amitriptilina	Valores base pre tratamiento	Reducción significativa ($p < 0,001$)	Incidencia de episodios incapacitantes	Adherencia al tratamiento dudosa No se usó escala estandarizada
		Reducción significativa ($p = 0,028$)	PedMIDAS	Olfat, <i>et al.</i> , no se compara con placebo en este estudio
	Placebo	Reducción, pero no mayor que placebo en estudio inicial ($p = 0,26$)	Incidencia de episodios incapacitantes	Adherencia al tratamiento dudosa No se usó escala estandarizada
		Reducción, no mayor que placebo en seguimiento de 3 años ($p = 0,12$)	PedMIDAS	Únicamente un paciente permaneció con adherencia al tratamiento posterior a estudio original
	Coenzima Q10	Reducción superior a coenzima a 1 mes de tratamiento ($p < 0,001$), sin diferencia significativa a los 3 meses	Frecuencia, duración e intensidad de episodios de migraña	Yaghini, <i>et al.</i> , no se utiliza escala estandarizada
OBTA	Placebo	Reducción significativa ($p < 0,47$)	PedMIDAS	Shah, <i>et al.</i> , población total de 15 pacientes
		Reducción, no significativa ($p = 0,114$)	PedMIDAS	Winner, <i>et al.</i> , población de 125 pacientes
Flunarizina	Valores base pre tratamiento	Reducción de 8,2 puntos en promedio (no se hace mención sobre significancia)	PedMIDAS	No se hace mención sobre significancia estadística Población de 40 pacientes
	Propranolol	Reducción, no mayor ni menor que propranolol ($p = 0,924$)	PedMIDAS	Población de 40 pacientes
Cinarizina	Valores base pre tratamiento	Reducción significativa ($p = 0,021$)	PedMIDAS	Olfat, <i>et al.</i> , no se compara con placebo en este estudio
	Amitriptilina	Reducción, no diferente a amitriptilina ($p = 0,31$)	PedMIDAS	Olfat, <i>et al.</i> , no se compara con placebo en este estudio
	Placebo	Reducción de frecuencia ($p < 0,001$) e intensidad ($p < 0,001$)	Frecuencia e intensidad de episodios incapacitantes	Amanat, <i>et al.</i> , no se usa escala estandarizada de discapacidad
	Valproato de sodio	Reducción, no significativamente diferente ($p=0,854$)	Frecuencia e intensidad de episodios incapacitantes	Amanat, <i>et al.</i> , no se usa escala estandarizada de discapacidad

Fuente: Elaboración propia. Resumen de evidencia sobre medicamentos farmacológicos usados para el abordaje profiláctico de migraña en población pediátrica, incluye datos contra los que se comparan, presencia de reducción de discapacidad, significancia de esta y escala o parámetros usados para evaluar discapacidad. Se incluyen también limitaciones de estudios que proveen dichos resultados. MIDAS: Migraine Disability Assessment, PedMIDAS: Pediatric MIDAS, OBTA: OnabotulinumtoxinA.

Conclusión

La evidencia reciente sobre el tratamiento profiláctico de la migraña crónica en población pediátrica continúa siendo limitada y heterogénea. A diferencia de lo observado en adultos, persisten importantes vacíos de conocimiento, pese al impacto de la migraña sobre el funcionamiento escolar, la calidad de vida y el riesgo posterior de trastornos afectivos y de ansiedad. En esta revisión, algunas intervenciones, como el sulfato de magnesio, carecieron de evidencia pediátrica reciente suficiente, mientras que onabotulinumtoxina y flunarizina mostraron resultados potencialmente favorables, aunque condicionados por ausencia de significación estadística, tamaños muestrales reducidos u otras limitaciones metodológicas.

Entre las intervenciones farmacológicas y complementarias evaluadas, topiramato, amitriptilina, cinnarizina, coenzima Q10, propranolol y valproato de sodio mostraron efectos profilácticos estadísticamente significativos en determinados desenlaces, principalmente sobre la frecuencia, intensidad o duración de las crisis y, en algunos estudios, sobre la discapacidad asociada a la migraña. Sin embargo, la evidencia disponible no permite establecer de manera consistente la superioridad de una intervención sobre las demás, debido a la heterogeneidad de los diseños, comparadores, desenlaces, tiempos de seguimiento y métodos de evaluación.

Las terapias dirigidas a vías específicas de la fisiopatología de la migraña, incluidos los anticuerpos monoclonales, representan una estrategia emergente cuyo papel en la población pediátrica aún requiere mayor definición. En conjunto, los hallazgos de esta revisión evidencian la necesidad de ensayos clínicos pediátricos de mayor tamaño y potencia estadística, con diseños metodológicos rigurosos, seguimiento suficiente y utilización sistemática de instrumentos validados, como la escala PedMIDAS. La generación de evidencia comparativa de mayor calidad será fundamental para establecer recomendaciones más consistentes, individualizar la selección del tratamiento profiláctico y avanzar hacia un consenso basado en evidencia para el manejo de la migraña en niños y adolescentes.

Financiamiento

No hubo fuentes de financiamiento.

Referencias bibliográficas

1. Kohandel Gargari O, Aghajanian S, Togha M, Mohammadifard F, Abyaneh R, Mobader Sani S, *et al.* Preventive Medications in Pediatric Migraine: A Network Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(10):e2438666. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2024.38666](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.38666)
2. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, Lam TL, Barthel J, Berde CB, *et al.* Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 de 2020;174(4):341-349. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2019.5856](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5856)
3. Onofri A, Necozone S, Tozzi E. Complementary and alternative medicine (CAM) in headache of children and adolescents: open-label Italian study. *Clin Ter.* 2020;171(5):e393-e398. DOI: [10.7417/CT.2020.2246](https://doi.org/10.7417/CT.2020.2246)
4. Gibler R, Peugh J, Coffey C, Chamberlin L, Ecklund D, Klingner E, *et al.* Impact of preventive pill-based treatment on migraine days: A secondary outcome study of the Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) trial and a comparison of self-report to nosology-derived assessments. *Headache.* 2023;63(6):805-812. DOI: [10.1111/head.14474](https://doi.org/10.1111/head.14474)
5. Amanat M, Togha M, Agah E, Ramezani M, Tavasoli A, Azizi Malamiri R, *et al.* Cinnarizine and sodium valproate as the preventive agents of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia Int J Headache.* 2020;40(7):665-674. DOI: [10.1177/0333102419888485](https://doi.org/10.1177/0333102419888485)
6. Ford J, Stauffer V, McAllister P, Akkala S, Sexson M, Ayer DW, *et al.* Functional impairment and disability among patients with migraine: evaluation of galcanezumab in a long-term, open-label study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2021;30(2):455-464. DOI: [10.1007/s11136-020-02632-0](https://doi.org/10.1007/s11136-020-02632-0)
7. Nwaobi SE, Kamins J. Implications of 3-Year Follow-up Data From the Childhood and Adolescent Migraine Prevention Medication Trial. *JAMA Network Open.* 2021;4(7):e2114788. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.14788](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14788)
8. Hu C, Zhang Y, Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain Behav.* 20e21;11(10):e2290. DOI: [10.1002/brb3.2290](https://doi.org/10.1002/brb3.2290)
9. Surani MK, Yousuf M, Anjum N, Khan S, Hasan G, Hussain S. Topiramate for migraine prophylaxis among children aged 5 to 15 years. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad.* 2021;33(3):480-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487661/>
10. U.S. Food and Drug Administration. TOPAMAX (Topiramate) Medication Guide. FDA. 2026. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/020505s068lbl.pdf#page=55

11. Keerthana D, Mishra D, Chauhan MK, Juneja M. Effect of Propranolol Prophylaxis on Headache Frequency in Children with Migraine Without Aura: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* 2023;90(9):880-885. DOI: [10.1007/s12098-022-04279-w](https://doi.org/10.1007/s12098-022-04279-w)
12. Das R, Qubty W. Retrospective Observational Study on Riboflavin Prophylaxis in Child and Adolescent Migraine. *Pediatr Neurol.* 2021;114:5-8. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.009](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.009)
13. Rettig E, Ergun G, Warfield J, Slater S, LeCates S, Kabbouche MA, *et al.* Predictors of Improvement in Pediatric Chronic Migraine: Results from the Cognitive-Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. *J Clin Psychol Med Settings.* 2022;29(1):113-119. DOI: [10.1007/s10880-021-09782-4](https://doi.org/10.1007/s10880-021-09782-4)
14. Gelfand A, Allen I, Grimes B, Irwin S, Qubty W, Greene K, *et al.* Melatonin for migraine prevention in children and adolescents: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial after single-blind placebo lead-in. *Headache.* 2023;63(9):1314-1326. DOI: [10.1111/head.14600](https://doi.org/10.1111/head.14600)
15. Domínguez L, Veronese N, Sabico S, Al-Daghri NM, Barbagallo M. Magnesium and Migraine. *Nutrients.* 2025;17(4):725. DOI: [10.3390/nu17040725](https://doi.org/10.3390/nu17040725)
16. Olfat M, Hosseinpour S, Masoumi S, Gogia Rastogi R, Vance Hastriker E, Lewis KS, *et al.* A comparative study on prophylactic efficacy of cinnarizine and amitriptyline in childhood migraine: a randomized double-blind clinical trial. *Cephalalgia.* 2024;44(4). DOI: [10.1177/03331024241230963](https://doi.org/10.1177/03331024241230963)
17. Nieswand V, Richter M, Gossrau G. Epidemiology of Headache in Children and Adolescents-Another Type of Pandemia. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24(10):62. DOI: [10.1007/s11916-020-00892-6](https://doi.org/10.1007/s11916-020-00892-6)
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. DOI: [10.1177/0333102417738202](https://doi.org/10.1177/0333102417738202)
19. Tepper SJ, Vasudeva R, Kregge J, Rathmann S, Doty E, Vargas BB, *et al.* Evaluation of 2-Hour Post-Dose Efficacy of Lasmiditan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Attacks. *Headache.* 2020;60(8):1601-1615. DOI: [10.1111/head.13897](https://doi.org/10.1111/head.13897)
20. Tepper S, Albrecht D, Ailani J, Kirby L, Strom S, Rapoport AM. Long-Term (12-Month) Safety and Tolerability of STS101 (Dihydroergotamine Nasal Powder) in the Acute Treatment of Migraine: Data from the Phase 3 Open-Label ASCEND Study. *CNS Drugs.* 2024;38(12):1017-1027. DOI: [10.1007/s40263-024-01118-8](https://doi.org/10.1007/s40263-024-01118-8)
21. Tsai M, Nery ESM, Kerr L, Khanna R, Komori M, Dennehy EB, *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lasmiditan in Pediatric Patients with Migraine. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(6):819-828. DOI: [10.1007/s40262-020-00966-z](https://doi.org/10.1007/s40262-020-00966-z)
22. Gelfand A, Ross AC, Irwin S, Greene K, Qubty WF, Allen I. Melatonin for Acute Treatment of Migraine in Children and Adolescents: A Pilot Randomized Trial. *Headache.* 2020;60(8):1712-1721. DOI: [10.1111/head.13934](https://doi.org/10.1111/head.13934)
23. Diener H, Day K, Lipsius S, Aurora S, Hindiyeh N, Detke H. Shift from chronic to episodic migraine frequency in a long-term phase 3 study of galcanezumab. *J Headache Pain.* 2025;26(1):26. DOI: [10.1186/s10194-025-01956-x](https://doi.org/10.1186/s10194-025-01956-x)
24. Ailani J, Lipton B, James P, Guo H, Goadsby M, *et al.* Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med.* 2021;385(8):695-706. DOI: [10.1056/NEJMoa2035908](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035908)
25. Lipton R, Gandhi P, Tassorelli C, Reuter U, Harriott AM, Holle-Lee D, *et al.* Early Improvements With Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine: Results From 3 Randomized Phase 3 Trials. *Neurology.* 2025;104(2):e210212. DOI: [10.1212/WNL.0000000000210212](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000210212)
26. Cohen-Barak O, Radivojevic A, Jones A, Fiedler-Kelly J, Gillespie M, Brennan M, *et al.* Dose selection for fremanezumab (AJOVY) phase 3 pediatric migraine studies using pharmacokinetic data from a pediatric phase 1 study and a population pharmacokinetic modeling and simulation approach. *Cephalalgia Int J Headache.* 2021;41(10):1065-1074. DOI: [10.1177/03331024211007789](https://doi.org/10.1177/03331024211007789)
27. Farzin K, Kheiltash A, Tafakhori A, Nakhjiri NE, Sabet MS, Nayeri ND. The effectiveness of agomelatine on headache severity and frequency in episodic migraine without aura; a parallel randomized controlled trial study. *BMC Neurol.* 2024;24(1):2. DOI: [10.1186/s12883-023-03516-9](https://doi.org/10.1186/s12883-023-03516-9)
28. Surani M, Yousuf M, Anjum N, Khan S, Hasan G, Hussain S. Topiramate For Migraine Prophylaxis Among Children Aged 5 To 15 Years. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2021;33(3):480-483. Disponible en: <https://jamc.ayubmed.edu.pk/index.php/jamc/article/view/7299/3148>
29. U.S. Food and Drug Administration. BOTOX® (onabotulinumtoxinA) prescribing information. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration;2011. Disponible en: <https://www.fda.gov/oc/ohrt/botox>

accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103000s5236lbl.pdf

30. Shah S, Calderon M, Crain N, Pham J, Rinehart J. Effectiveness of onabotulinumtoxinA (BOTOX) in pediatric patients experiencing migraines: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study in the pediatric pain population. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(1):41-48. DOI: [10.1136/rapm-2020-101605](https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101605)
31. Akbar A, Ford J, Tripathi S. The Use of Botulinum Toxin Type A in Medically Refractory Pediatric Patients With Chronic Daily Headaches and Its Impact on the Quality of Life. *J Child Neurol*. 2024;39(1-2):55-60. DOI: [10.1177/08830738241227061](https://doi.org/10.1177/08830738241227061)
32. Oskoui M, Pringsheim T, Billingham L, Potrebic S, Gersz EM, Gloss D, *et al*. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention. *Neurology*. 2019;93(11):500-509. DOI: [10.1212/WNL.00000000000008105](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008105)
33. Vaswani N, Lamba P, Arya V, Lekhwani S. Flunarizine Versus Propranolol in Prophylaxis of Pediatric Migraine: An Open-Label Randomized Trial. *Cureus*. 2024;16(11):e74563. DOI: [10.7759/cureus.74563](https://doi.org/10.7759/cureus.74563)
34. Singh S, Srinivasan AV, Banerjee TK, Patel KN, Muchhala SS, Kotak BP. Indian Consensus on the Role of Amitriptyline in Migraine Prophylaxis. *Cureus*. 2024;16(2):e54270. DOI: [10.7759/cureus.54270](https://doi.org/10.7759/cureus.54270)
35. Versijpt J, Deligianni C, Hussain M, Amin F, Reuter U, Sanchez-del-Rio M, *et al*. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 4: propranolol. *J Headache Pain*. 2024;25(1):119. DOI: [10.1186/s10194-024-01826-y](https://doi.org/10.1186/s10194-024-01826-y)
36. Fayyazil A, Pezeshki N, Mansuri H, Esnaashari F. Comparing Prophylactic Effect of Levetiracetam, Sodium Valproate, and Propranolol in Pediatric Migraine: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Child Neurol*. 2023;17(4):105-115. DOI: [10.22037/ijcn.v17i1.21330](https://doi.org/10.22037/ijcn.v17i1.21330)
37. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 1997;17(2):93-100. DOI: [10.1046/j.1468-2982.1997.1702093.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1702093.x)
38. Khani S, Hejazi SA, Yaghoubi M, Sharifipour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):21. DOI: [10.1186/s10194-021-01234-6](https://doi.org/10.1186/s10194-021-01234-6)
39. Bidabadi E, Elyasi M, Hassanzadeh Rad A, Kazemnezhad E. The Effect of Probiotics on Headaches in Children with Migraine Treated with Sodium Valproate: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Iran J Child Neurol*. 2023;17(2):119-126. DOI: [10.22037/ijcn.v17i2.40369](https://doi.org/10.22037/ijcn.v17i2.40369)
40. Areberg J, Rosen M, Lindsten A, Dragheim M, Ryding J. Population pharmacokinetics of eptinezumab in paediatric patients with migraine and dose selection for phase 3 paediatric migraine studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2024;135(4):512-522. DOI: [10.1111/bcpt.14076](https://doi.org/10.1111/bcpt.14076)
41. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, *et al*. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(7):597-607. DOI: [10.1016/S1474-4422\(22\)00185-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00185-5)
42. Hershey A, Paiva da Silva Lima G, Pannacciulli N, Mackowski M, Koukakis R, McVige JW. Pharmacokinetics and safety of erenumab in pediatric patients with migraine: A phase I, randomized, open-label, multiple-dose study. *Clin Transl Sci*. 2024;17(3):e13755. DOI: [10.1111/cts.13755](https://doi.org/10.1111/cts.13755)
43. Evers S. CGRP in Childhood and Adolescence Migraine: (Patho)physiological and Clinical Aspects. *Curr Pain Headache Rep*. 2022;26(6):475-480. DOI: [10.1007/s11916-022-01047-5](https://doi.org/10.1007/s11916-022-01047-5)
44. Greene K, Gentile C, Szperka C, Yonker M, Gelfand A, Grimes B, *et al*. CGRP Monoclonal Antibody use for the Preventive Treatment of Refractory Headache Disorders in Adolescents. *Pediatr Neurol*. 2021;114:62-67. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.014](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.014)
45. Martami F, Togha M, Seifishahpar M, Ghorbani Z, Ansari H, Karimi T, *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):841-853. DOI: [10.1177/0333102418820102](https://doi.org/10.1177/0333102418820102)
46. Puliappadamb H, Satpathy A, Mishra B, Maiti R, Jena M. Evaluation of Safety and Efficacy of Add-on Alpha-Lipoic Acid on Migraine Prophylaxis in an Adolescent Population: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Pharmacol*. 2023;63(12):1398-1407. DOI: [10.1002/jcph.2331](https://doi.org/10.1002/jcph.2331)

47. Sun Q, Xie H, Hao L, Ding J, Hong J, Lin X, *et al.* Global Epidemiology and Burden of Migraine in Children and Adolescents from 1990 to 2021: Insights from the Global Burden of Disease Study 2021. *J Pain Res.* 2025;18:5265-81. DOI: [10.2147/JPR.S542845](https://doi.org/10.2147/JPR.S542845)
48. Powers S, Coffey C, Chamberlin L, Ecklund D, Klingner E, Yankey J, *et al.* Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *The New England journal of medicine.* 2016;376(2):115. DOI: [10.1056/NEJMoa1610384](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610384)
49. Reidy B, Powers S, Coffey C, Chamberlin L, Ecklund D, Klingner E, *et al.* Multimodal Assessment of Medication Adherence Among Youth With Migraine: An Ancillary Study of the CHAMP Trial. *J Pediatr Psychol.* 2021;47(4):376-387. DOI: [10.1093/jpepsy/jsab123](https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsab123)
50. Reidy B, Peugh J, Hershey A, Coffey C, Chamberlin L, Ecklund D, *et al.* Trajectory of treatment response in the child and adolescent migraine prevention (CHAMP) study: A randomized clinical trial. *Cephalalgia.* 2022;42(1):44-52. DOI: [10.1177/03331024211033551](https://doi.org/10.1177/03331024211033551)
51. Powers S, Coffey C, Chamberlin L, Ecklund D, Klingner E, Yankey J, *et al.* Prevalence of Headache Days and Disability 3 Years After Participation in the Childhood and Adolescent Migraine Prevention Medication Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2114712. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.14712](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14712)
52. Winner P, Kabbouche M, Yonker M, Wangsadipura V, Lum A, Brin MF. A Randomized Trial to Evaluate OnabotulinumtoxinA for Prevention of Headaches in Adolescents With Chronic Migraine. *Headache.* 2020;60(3):564-575. DOI: [10.1111/head.13754](https://doi.org/10.1111/head.13754)
53. Yaghini O, Hoseini N, Ghazavi MR, Mansouri V, Nasiri J, Moosavian T, *et al.* A Comparative Study on the Efficacy of Coenzyme Q10 and Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Migraine Headaches in Children: A Randomized Controlled Trial. *Adv Biomed Res.* 2022;11(1):43. DOI: [10.4103/abr.abr_235_20](https://doi.org/10.4103/abr.abr_235_20)