

ERGOTAMÍNICOS, USO Y CONSECUENCIAS DEL ABUSO

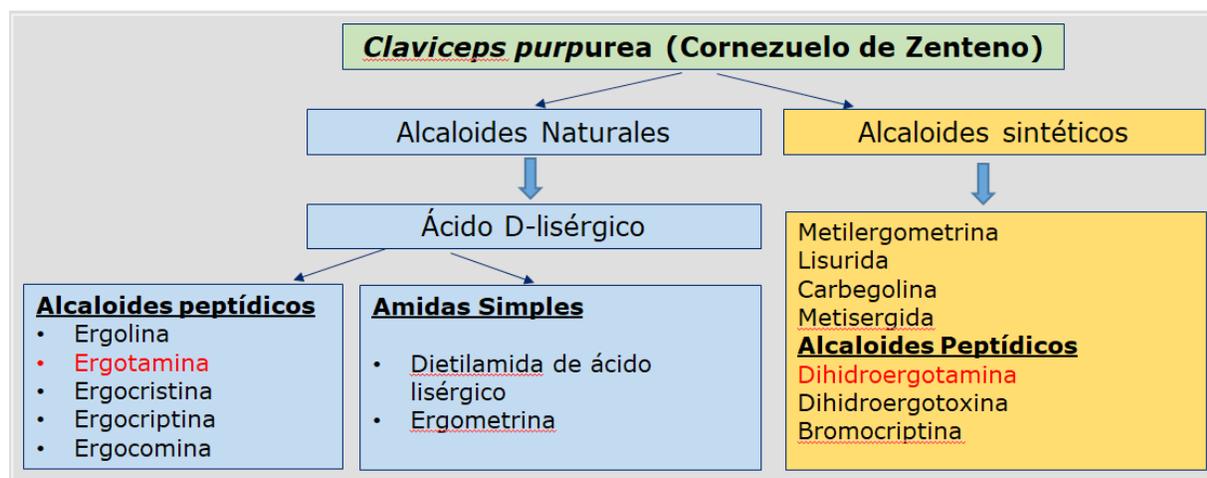
Autores: QF. J. David Mena Roa, Mg. QF. Maitza Castelletto C.
Revisor: QF. Eva Dalidet Pilgrim, QF. María Francisca Aldunate González

1. Ergotamínicos: ergotamina y dihidroergotamina.

Bajo el término de ergotamínicos se incluye un conjunto de alcaloides naturales presentes en el hongo *Claviceps purpurea* (cornezuelo del centeno), así como sus derivados sintéticos y semisintéticos (figura 1), los que se caracterizan por poseer un anillo tetracíclico ergolina. Estructuralmente se relacionan con las moléculas endógenas como la noradrenalina, la dopamina y la serotonina, por lo tanto, debido a esta relación estructural, pueden interactuar con los

receptores en los cuales ejercen la actividad biológica estas moléculas endógenas, y comportarse como agonistas, antagonistas o agonistas parciales de estos tres tipos de receptores^{1,2,3}.

La ergotamina y dihidroergotamina, por su acción vasotónica específica sobre las arterias craneales distendidas, son medicamentos utilizados para **interrumpir el desarrollo de las crisis migrañosas**. Las principales acciones farmacológicas de estos medicamentos se deben a la actividad agonista parcial en los receptores alfa adrenérgicos y en algunos subtipos de receptores 5-HT. Debido a esto pue-



Adaptado de Fabbiani S., VirogaS., Speranza N., Derivados ergóticos: de su indicación a su discontinuación. Boletín farmacológico Hospital de Clínicas.

Figura 1:
Derivados del cornezuelo de centeno.

den comportarse como alfa-bloqueantes, al mismo tiempo que producen vasoconstricción intensa y duradera de arterias del territorio muscular, coronarias y vasos extracraneales, con elevación de la presión arterial^{1,3-6}. La vasoconstricción también se debe a la activación de receptores serotoninérgicos. Así pues, son capaces de producir vasoconstricción y, al mismo tiempo, antagonizar la provocada por concentraciones elevadas de noradrenalina y serotonina^{1,4,5}. La acción en los receptores 5-HT_{1D}, situados en terminaciones sensoriales del trigémino, produce la inhibición de la liberación de mediadores nociceptivos y vasodilatadores que intervienen en la inflamación neurógena de vasos meníngeos¹.

La dihidroergotamina tiene mayor actividad de bloqueo adrenérgico y menos actividad vasoconstrictora que la ergotamina, pero tiene menos actividad emética⁵.

2. Características farmacocinéticas.

La farmacocinética de la ergotamina muestra una absorción oral lenta y deficiente, la que mejora con la administración simultánea de cafeína. La biodisponibilidad es escasa y depende de la vía de administra-

ción, es así como por vía oral es menor del 1% y por vía rectal entre el 1 y el 3%; además, hay que considerar que existe una gran variación interindividual en la biodisponibilidad, generando como consecuencia poca uniformidad en la respuesta clínica. Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos se excretan vía biliar, su vida media plasmática es corta, aproximadamente 2 horas, pero su acción sobre los receptores es prolongada, esto hace que su efecto vasoconstrictor sea largo, provocando el efecto rebote⁷.

Para la dihidroergotamina, la absorción es muy pobre por vía oral, con un volumen de distribución de 800 L y con alta unión a proteínas plasmáticas (94%). La vida media de eliminación es entre 9 y 10 horas⁴.

3. Indicaciones de uso.

En Chile las indicaciones aprobadas por el Instituto de Salud Pública para los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen ergotamina y dihidroergotamina es "Tratamiento sintomático de las cefaleas vasculares", y su condición de venta es con receta médica⁶. Indicaciones similares se encuentran aprobadas en otras agencias reguladoras de medicamentos⁸⁻¹¹ (tabla 1).

Tabla 1:

Comparación de indicaciones de ergotamina y dihidroergotamina aprobadas en otras agencias reguladoras.

Principio activo	Agencias Reguladoras de Medicamentos.		
	ISP (Chile)	AEMPS (España)	FDA (Estados Unidos de América)
Ergotamina	Tratamiento sintomático de las cefaleas vasculares	Tratamiento de los ataques agudos de migraña con o sin aura	Indicado como terapia para abortar o prevenir la cefalea vascular, por ejemplo: migrañas, variantes de migraña o cefaleas histaminas.
Dihidroergotamina	Tratamiento sintomático de las cefaleas vasculares	Tratamiento de los ataques agudos de migraña con o sin aura en adultos	Tratamiento de la migraña aguda, dolor de cabeza con o sin aura y el tratamiento de los episodios de dolor de cabeza en racimo

4. Posología.

Ergotamina:

La dosis habitual para dolor de cabeza agudo de la formulación oral es de 1 a 2 mg al comienzo del ataque, seguido por 1 o 2 mg más, a intervalos de 30 min, hasta un máximo de 4 comprimidos (4 mg de ergotamina) en 24 horas. La dosis inicial máxima es de 3 mg de ergotamina, mientras que la semanal es de 12 mg^{6,9}.

Dihidroergotamina:

En la formulación oral, la dosis habitual para dolor de cabeza agudo es de 1 a 2 mg al comienzo del ataque, seguido por 1 o 2 mg más, a intervalos de 30 min, hasta un máximo de 6 comprimidos (6 mg de dihidroergotamina) en 24 horas⁶.

5. Seguridad en el uso de ergotamínicos.

5.1 Contraindicaciones:

Los pacientes que tienen infecciones graves, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia venosa periférica, enfermedad arterial coronaria, pueden presentar síntomas de intoxicación aguda o crónica con dosis normales de ergotamina y dihidroergotamina⁸⁻¹³.

Pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A) como antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, claritromicina), inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa (p.ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir) o antifúngicos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol). Esto se debe a que la interacción entre estos medicamentos puede provocar un aumento de la exposición a ergotamina y, por tanto, de su toxicidad, pudiendo aparecer cuadros de vasoespasmo e isquemia de extremidades o arterias coronarias, o accidentes cerebrovasculares⁷⁻¹³.

5.2 Reacciones adversas.

Las reacciones adversas de ergotamina y dihidroergotamina son una prolongación de la acción farmacológica que afectan principalmente al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular, aunque también se pueden ver afectados otros sistemas^{4-6, 8-13} (tabla 2).

Tabla 2:

Reacciones adversas de ergotamina y dihidroergotamina.

Reacciones adversas de ergotamina y dihidroergotamina	
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, edema facial, prurito, disnea).
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareos
Poco frecuentes:	Parestesias (p.ej. hormigueo), hipoestesia (p.ej. entumecimiento), confusión, cefalea.
Frecuencia no conocida	Isquemia cerebral
Trastornos del oído y del laberinto	
Raras:	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Cianosis
Raras:	Bradicardia, taquicardia, extrasístoles
Muy raras:	Isquemia miocárdica, infarto de miocardio, falta de pulso, cianosis.
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes:	Vasoconstricción periférica
Raras:	Aumento de la presión sanguínea, variación brusca de presión arterial
Muy raras:	Gangrena
Frecuencia no conocida	Fibrosis de válvula aórtica

Tabla 2:

Reacciones adversas de ergotamina y dihidroergotamina.
(Continuación)

Reacciones adversas de ergotamina y dihidroergotamina	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras:	Disnea
Frecuencia no conocida	Fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas y vómitos no relacionados con la migraña. Dolor abdominal, cambios en el gusto.
Poco frecuentes:	Diarrea
Frecuencia no conocida	Fibrosis retroperitoneal, enfermedad intestinal isquémica, lesión ano rectal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raras:	Erupción cutánea, edema facial, urticaria, necrosis tisular, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Dolor en las extremidades, debilidad en las extremidades
Raras:	Mialgia
Trastornos Renales	
Frecuencia no conocida	Infarto renal
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Raras:	Ergotismo

Los ergotamínicos no deben usarse de forma continuada o como medicamentos de profilaxis por la posibilidad de provocar ergotismo o cefaleas de rebote^{6,8-13}. **Si aparecen síntomas de vasoconstricción se debe suspender el medicamento**^{4,6,10-12}.

El ergotismo se define como una vasoconstricción arterial intensa, produciendo signos y síntomas de isquemia vascular periférica de las extremidades, tales como entumecimiento, hormigueo y dolor en las extremidades, cianosis, ausencia de pulso. Si se dejan sin tratar las situaciones anteriormente descritas, puede llevar a la aparición de gangrena. Además, el ergotismo puede también implicar signos y síntomas de isquemia vascular de otros tejidos tales como renales o vasospasmo cerebral. La mayoría de los casos de ergotismo están asociados con intoxicación crónica y/o con sobredosis. Los reportes actuales de ergotismo ocurren en pacientes jóvenes sin factores clásicos de riesgo vascular, quienes consumen crónicamente ergotamínicos para migraña. El cuadro puede estar facilitado por otros factores como infecciones, desnutrición, enfermedad coronaria, enfermedad hepática, tirotoxicosis, hipertensión, embarazo y enfermedad arterial periférica; así mismo, el consumo de medicamentos concomitantes que son inhibidores del citocromo P450 CYP3A4, citocromo que metaboliza el 90% de la ergotamina y, por lo tanto, su inhibición puede facilitar el ergotismo^{13,14-16}.

5.3 Intoxicación por derivados ergóticos:

Los síntomas descritos son dolor abdominal, confusión, mareos, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, taquicardia o bradicardia asociada con hipotensión, dificultad para respirar, mareos, parestesia, isquemia, gangrena, convulsión, shock, coma y también signos y síntomas de isquemia vascular como: adormecimiento, hormigueo y dolor en las extremidades, cianosis y ausencia de pulso. En casos raros, los pacientes pueden tener infarto de miocardio^{13,14}. El uso crónico de derivados ergóticos se asocia con hallazgos anormales en las válvulas coronarias, incluyendo regurgitación mitral y/o aórtica, estenosis mitral, regurgitación tricúspide severa y regurgitación pulmonar. Con un uso excesivo puede aparecer fibrosis pleural o peritoneal^{14,15}.

5.4 Cefalea por abuso ergotamínicos.

Una cefalea puede ser originada por diversas causas, es el síntoma neurológico más frecuente, siendo el principal motivo neurológico de consulta^{17,18}. Los criterios del Headache Classification Committee, de la International Headache Society (IHS) del año 2006, que definen a la cefalea por uso excesivo de medicamentos (CUEM), se presentan en la tabla 3^{19,20}.

Tabla 3.

Clasificación de la CUEM (IHS 2006).

Cefalea inducida por uso excesivo de medicamentos
A. Cefalea presente \geq 15 días/mes que cumpla el criterio C.
B. Abuso regular durante > 3 meses de uno o más medicamentos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ergotamina, triptófanos, opioides o analgésicos combinados consumidos \geq 10 días/mes 2. Analgésicos simples \geq 15 días/mes
C. La cefalea se ha desarrollado o ha empeorado durante el abuso de medicación.

El abuso de ergotamina y la posterior supresión brusca de este principio activo, induce a una mayor intensidad y frecuencia de la cefalea, generando una sensación subjetiva de malestar, mareo inespecífico y náuseas, con riesgo de entrar en un círculo vicioso de incremento de la frecuencia de administración. En un paciente dependiente de ergotamina, se puede realizar un tratamiento profiláctico que se inicie al mismo tiempo que se retira la ergotamina que provocó la cefalea, pudiendo la dependencia tardar de 2 a 3 meses en resolverse, tras la supresión del fármaco^{21,22}.

6. Intervención farmacéutica en pacientes con uso excesivo o dependiente de ergotamina²³

Las farmacias comunitarias pueden ser de gran utilidad para realizar diferentes intervenciones farmacéuticas, detectando problemas relacionados con medicamentos (PRM). Un ejemplo de ello, es un estudio realizado en Chile, en una farmacia comunitaria de la región de Valparaíso, en el cual participaron pacientes que presentaban un excesivo consumo de ergotamina. Con los actuales criterios de la IHS, se puede diagnosticar inmediata e independientemente del retiro de la sustancia, los dolores de cabeza por abuso. En el caso de la ergotamina, los pacientes que la consumen menos de 10 días al mes, son clasificados dentro del grupo de exceso y los que consumen ergotamina por más de 10 días al mes, entran en el grupo de pacientes dependientes de ergotamina. Tomando en cuenta estos criterios, se desarrolló un seguimiento farmacoterapéutico, realizado en conjunto con los médicos tratantes de los participantes, con el fin de entregarles información sobre el uso racional de la ergotamina y la patología que los aqueja, de manera de disminuir la intensidad y frecuencia de sus síntomas, buscando mejorar su calidad de vida. El seguimiento farmacológico fue realizado a través de entrevistas para identificar, prevenir y resolver posibles PRM con ergotamina. Más del 50 % de los PRM encontrados en ambos grupos fueron de seguridad, predominando éste en los pacientes dependientes de ergotamina.

El resultado de este estudio (ver tabla 4), muestra el impacto de la intervención farmacéutica, al disminuir el número de pacientes que consumían ergotamina.

Del total de los pacientes (n=30), un 57%, había consultado al médico en forma previa por sus cefaleas. De éstos, cuatro pertenecían al grupo exceso y 13 al grupo dependencia o abuso.

Tal como se muestra en la tabla 5, el 91% de los pacientes del grupo exceso y el 100% del grupo

Tabla 4:

Tiempo de consumo de ergotamina en ambos grupos.

Tiempo de Consumo	GRUPO EXCESO (consumo menor a 10 días al mes)		GRUPO DEPENDENCIA O ABUSO (consumo mayor a 10 días al mes)		Nº total de pacientes
	Inicio del estudio	Final del estudio	Inicio del estudio	Final del estudio	
No consume	0	9	0	8	17
1-6 meses	0	0	0	0	0
Más de 6 meses	1	0	0	0	0
1-5 años	1	0	3	2	2
Más de 5 años	2	0	6	4	4
Más de 10 años	7	2	10	5	7
Nº total de pacientes	11	11	19	19	30

Tabla 5:

Comparación de la disminución del dolor de cabeza en pacientes del grupo exceso y dependencia o abuso, antes y después del seguimiento farmacoterapéutico.

	GRUPO EXCESO (consumo menor a 10 días al mes)				GRUPO DEPENDENCIA O ABUSO (consumo mayor a 10 días al mes)			
	Inicio del estudio		Final del estudio		Inicio del estudio		Final del estudio	
¿Sufrir dolor de cabeza?	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Nº pacientes mujeres	9	1	3	7	16	0	10	6
Nº pacientes hombres	1	0	1	0	3	0	0	3
Nº total de pacientes	10	1	4	7	19	0	10	9
% Final de pacientes	91%	9%	36%	64%	100%	0%	53%	47%
% Pacientes que presentaron disminución del dolor de cabeza	55%				47%		Promedio 51%	

dependencia, sufrían dolores de cabeza. Al final del estudio, ambos grupos de pacientes bajaron estos porcentajes a 37% y 53%, respectivamente, infiriendo, de esta manera, que el seguimiento farmacoterapéutico permitió la disminución del dolor de cabeza en los pacientes del grupo exceso.

Existen diferencias estadísticamente significativas con un p-valor = 0,0143 para el grupo exceso y un p-valor = 0,0027 para grupo dependencia, con un nivel de significación $\alpha = 0,05$. Se utilizó la prueba de rangos con signos de Wilcoxon para datos pareados.

La intervención farmacéutica también permitió medir el tiempo de administración de ergotamina en los pacientes, a través de una encuesta inicial y final en la cual se consultó ¿por cuánto tiempo seguido ha tomado ergotamina? Los resultados muestran que, para los grupos que por más tiempo consumían ergotamina, muchos de ellos automedicados con este fármaco por años, se obtuvo el mayor impacto. Así, de los pacientes del grupo exceso, inicialmente dos tenían un tiempo de administración por más de 5 años y siete por más de 10 años, mientras que al final de

la intervención farmacéutica, nueve no consumieron más ergotamina. En el grupo dependencia, inicialmente seis eran consumidores de más de 5 años, y diez por más de 10 años, resultando que, al final de la intervención farmacéutica, ocho no consumieron nuevamente ergotamina, mientras que los pacientes restantes, disminuyeron las dosis y pasaron de ser consumidores dependientes a ser consumidores en exceso.

Al final del estudio, 17 pacientes dejaron de consumir ergotamina, pero para esto fue necesario, en algunos casos, la prolongación del seguimiento farmacoterapéutico para evitar la recaída, llegando, en promedio, a más de 8 meses.

7. Casos notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia²⁴.

Durante los últimos seis años (2012-2018), se han comunicado 42 casos de sospechas de reacciones adversas (RAM) asociadas a ergotamina y dihidroergotamina. El 43% de ellos fueron de naturaleza seria, es decir, involucraron o prolongaron hospitalización, o pusieron en peligro la vida del paciente. El principal grupo etario fue el adulto (de 18 < 65 años), no encontrándose diferencias importantes entre hombres y mujeres (17 y 19 casos, respectivamente), siendo la cefalea y los trastornos cerebrovasculares, las RAM serias más notificadas.

Tabla 6:

Reacciones adversas en terminología WHO-ART, reportadas en los casos serios.

Sistema afectado	Terminología WHO-ART	Nº de casos
Trastornos neurológicos (n=7)	Vasoconstricción cerebral	2
	Accidente cerebrovascular	1
	Arteria coronaria, espasmo	1
	Frialdad periférica	1
	Isquemia periférica	1
	Trombosis venosa profunda	1
Vasculares (Extra cardíacos) (n=6)	Cefalea	3
	Cefalea, empeoramiento	1
	Cefalea tipo migraña	1
	Cefalea vascular	1
Trastornos gastrointestinales (n=6)	Hematemesis	2
	Gastrointestinal, irritación	1
	Hemorragia gástrica	1
	Melenas	1
	Rectorragia	1
Psiquiátricos (n=2)	Abuso de fármacos	1
	Suicidio, intento	1
Trastornos generales de todo el organismo (n=3)	Dolor	1
	Dolor de pared torácica	1
	Efecto Rebote	1
Nervioso Central y Periférico (n=2)	Parestesia	2
Específicos a venenos (n=2)	Ergotismo	2
Trastornos del sistema inmunológico e infecciones (n=1)	Edema facial	1

8. Comentario Final.

Es importante que los profesionales de la salud estén constantemente aportando información clara y de calidad sobre el uso de los derivados ergotamínicos a los pacientes, para evitar posibles RAM e interacciones. En general, el uso de los sistemas de salud es mayor en los pacientes que sufren de cefaleas crónicas que para aquellos que sólo presentan algún episodio. Las personas con CUEM visitan con mayor frecuencia los consultorios de atención primaria y las urgencias; también suelen ser hospitalizados, requieren de pruebas diagnósticas frecuentes y diversos fármacos, aumentando los costos del sistema de salud 44 veces más que los que no padecen de cefaleas crónicas³.

Finalmente, es importante mencionar que la atención farmacéutica disminuye los PRM y que el trabajo conjunto entre farmacéutico, médico y paciente, es fundamental para mejorar la condición de este último^{25, 26}.

REFERENCIAS:

1. Flores, J, Armijo, A, Mediavilla, A. Farmacología Humana. (3ra ed.). España: MASSON, SA; 1997.
2. Aaronson JK. Meyler's Side effects of drug. (Fifteenth edition ed.) Oxford: Elsevier BV; 2006.
3. Fabbiani S, Viroga S, Speranza N. [En línea] Derivados Ergóticos: De su indicación hasta su Descontinuación. Boletín Farmacológico 2017;8(3). Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=201&Itemid=74
4. Ergotamine. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2019 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 05/04/2019).
5. Dihydroergotamine. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2019 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 05/04/2019).
6. Instituto de Salud Pública de Chile, I.S.P. Ispch gob.cl. [En línea]. Disponible en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/> (Consultada 05/04/2019).
7. Béjar M, González J, Serrano M, Perano F, Bueno F, et al. Eficacia de la Prostaglandina E en el tratamiento de la intoxicación crónica por Ergotamina. Rev Soc Esp Dolor 2000;7:403-405.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica. Cafergot 1 mg/100 mg comprimidos. [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/17558/Prospecto_17558.html]. (Consultada 05/04/2019).
9. Food and Drug Administration. [En línea] Label Cafergot [Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/9000s22s23lbl.pdf]. (Consultada 05/04/2019).
10. Health Canada. Label. Migranal [En línea] [Disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=43498>]. (Consultada: 05/04/2019)
11. Food and Drug Administration. [En línea] Label. D.H.E. 45. [Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=005929>]. (Consultada 05/04/2019).
12. Agencia Francesa de la Seguridad Sanitaria de los Productos para la Salud. [En línea] Ficha técnica Gynergene Cafeine [Disponible en: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62235247&typedoc=R>] (Consultada 05/04/2019).

13. Infomed, Red de Salud de Cuba. [En línea] Folleto Ergofeina. [Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=293>] (Consultada 05/04/2019).
14. Leikin J, Paloucek F. Poisons and toxicology handbook (4th ed.) Nueva York: Lexi-comp, Inc; 2008.
15. Cifuentes D, Blanco S, Ramírez C. Ergotismo por Uso simultáneo de ergotamínico y terapia antirretroviral. *Rev Med de Chile* 2016;144:812-815.
16. Ramírez-Quintero J. [En línea] Sobre el mal de los ardores o del fuego de San Antonio. *Acta Med Colomb* 2018;43(3): 156-160. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482018000300156&lng=en.
17. Sánchez P, Del Barrio A, López-Zuazo I, Higes F, Yusta A. Cefalea (I). Cefalea Tensional. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015;11(70):4147- 54.
18. Fontanilla N, Pascual J, Colás R. Cefalea Crónica Diaria con abuso de Analgésicos. *Rev Clin Med Fam* 2009;2(8):400-407.
19. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. (2004). The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*, 2004;24(S1), 9-160.
20. Headache Classification Committee of the International Headache Society IHS. The international classification of headache disorders (beta version). *Cephalalgia*, 2013;33(9):629-808.
21. Cid L. Cefaleas, evaluación y manejo inicial. *Rev Med Clin Condes* 2014;25(4): 651-657.
22. Caffaratti M, Lascano V, Vega E, Briñon M. Ergotamina: Riesgo de isquemia cerebral y/o periférica. *Boletín Informativo CIME*. 2008:37.
23. Castelletto M. Intervención farmacéutica en pacientes que presentan uso excesivo de ergotamina en farmacia comunitaria. Tesis de Magister en Gestión Farmacéutica y farmacia asistencial. Universidad Valparaíso; 2017.
24. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 05/04/2019).
25. Hoffman W, Herzog B, Muhlig S, Kaiser H, Fabian R. Phar. Care for migraine and headache patients: A Community-Based, Randomized Intervención. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1804-13.
26. Pérez B. Indicación Farmacéutica en cefaleas. Medicamentos y servicios profesionales. *Aula de la farmacia* 2007;3(39):52-59.

