

# Migraña: una visión global hacia el enfoque terapéutico en el servicio de Urgencias

## Migraine: an overview to the therapeutic approach in the emergency room

Miguel Antonio Mesa Navas<sup>1</sup>, Basilio Vagner Ramírez<sup>2</sup>

### RESUMEN

---

El manejo agudo de la migraña es un proceso desafiante en el servicio de Urgencias. Su tratamiento debe estar basado en la severidad de los síntomas que definen una aproximación farmacológica estratificada. En casos moderados a severos, los agentes de elección son los triptanes, agentes antimigrañosos específicos que proveen rápida mejoría del dolor y disminución de la discapacidad. Dicho tratamiento debe iniciarse en las etapas iniciales del dolor y antes de la instauración del fenómeno de alodinia cutánea para garantizar una respuesta óptima para dicho tratamiento.

**Palabras clave:** trastornos migrañosos; terapéutica; servicios médicos de emergencia.

### ABSTRACT

---

Acute management of migraine is a challenging process in the emergency medical service. Its treatment should be based on symptom severity in order to define a stratified approach. In cases with moderate to severe symptoms the agents of choice are the triptans, specific antimigraine agents that provide swift relief of pain and improvement in the overall disability. Such treatment should be initiated in the early stages of pain and before the instauration of the cutaneous allodynia phenomenon in order to secure an optimal response to such treatment.

**Key words:** migraine disorder; therapeutics; emergency medical service.

---

<sup>1</sup> Médico, estudiante de la especialización en Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Médico, Neurólogo, Coordinador del servicio de Neurología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Miguel Antonio Mesa. Correo electrónico: miguel71369450@hotmail.com

Fecha de recibido: 10 de enero de 2010

Fecha de aprobación: 10 de mayo de 2010

## INTRODUCCIÓN

Para la presente revisión se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: se realizó una revisión de la literatura en Pubmed a noviembre de 2009, con el uso de los términos MeSH “Emergency medical services”, “migraine disorders”, y “therapy”. Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las referencias de los artículos seleccionados para encontrar información relevante y se consultó a neurólogos locales en busca de textos de interés sobre el tema referido.

Las cefaleas primarias son unas de las causas más frecuentes de consulta en Neurología, puesto que comprenden casi un 20% de las atenciones en dicha área y abarcan un 90% de las consultas por cefalea de tipo primario<sup>1</sup>. Se calcula que el 17% de las mujeres y 6% de los hombres por año padecen de migraña, en el 80% de las ocasiones se presenta sin aura<sup>2</sup> y presenta su máxima incidencia alrededor de la cuarta década de la vida. Por dichas razones es que la migraña se ha consolidado como una de las principales causas de ausentismo laboral y discapacidad, lo que hace que se requiera un enfoque terapéutico claro y oportuno para optimizar el tiempo de respuesta clínica con base en un uso racional de los recursos que están sustentados en un claro entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos desencadenantes. El propósito de esta revisión es brindar herramientas al clínico que le permitan abordar el episodio agudo de migraña de manera satisfactoria y que le permita una incorporación rápida del paciente a sus actividades cotidianas.

## FISIOPATOLOGÍA

Hablar profundamente de la fisiopatología de la migraña escapa al alcance de este artículo, pero realizar un breve resumen es importante para entender con mayor claridad su diagnóstico y tratamiento.

El primer paso es tratar de explicar la integración de la hipótesis trigémino-vascular, teoría en la que se consideraba la dilatación de los vasos inervados por el nervio trigémino como el evento

desencadenante de dolor migrañoso, elemento que actualmente es considerado, probablemente, tan solo como un epifenómeno de la alteración de los mecanismos de la regulación central<sup>3</sup>. En términos generales, la migraña puede ser vista como un trastorno de integración sensitiva<sup>3</sup>, con múltiples manifestaciones en el Sistema Nervioso Central (SNC). Su componente genético es considerado mono o poligénico: se ha encontrado en estudios gemelares una mayor asociación en monocigóticos<sup>4</sup>. De la migraña sin aura se sabe que tiene patrón de herencia multifactorial<sup>5</sup>, a diferencia de la migraña con aura, en la que existen claras asociaciones genéticas relacionadas con enfermedades específicas como el CADASIL (Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, por sus siglas en inglés) o la migraña hemipléjica familiar,<sup>6</sup> considerada dentro del grupo de las enfermedades asociadas con mutaciones o modificaciones en la función de los sistemas de canales o canalopatías.

El componente sensitivo está dado por el sistema trigémino vascular, que se encarga de inervar las estructuras dolorosas intracraneales (vasos cerebrales, piales, senos venosos y dura madre) a través de fibras delgadas mielinizadas, o amielínicas derivadas de la primera rama del trigémino<sup>7</sup> y en la fosa posterior por las primeras raíces cervicales, fibras cuya función es eminentemente nociceptiva<sup>3</sup>.

En la presentación de la migraña se producen dos fenómenos: inflamación vascular y sensibilización:

1. La inflamación vascular, definida como vasodilatación y extravasación de proteínas, ha sido demostrada en diversos estudios en los que el mismo fenómeno genera cefalea<sup>8</sup>; y la estimulación trigeminal que ocasiona la liberación de sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y neurokinina<sup>9</sup>. El uso de ciertos agentes como sumatriptan bloquea dicha fase. No obstante, la importancia de este fenómeno ha sido motivo de controversia<sup>3,10-14</sup> y aún

- no es claro si es el proceso inflamatorio el que lleva al fenómeno de sensibilización.
2. El fenómeno de sensibilización, periférica y central, genera una disminución en el umbral de sensibilidad tanto a estímulos dolorosos como no dolorosos, que aumentan la magnitud de la respuesta y la actividad neuronal espontánea<sup>15-17</sup>. Estos fenómenos explicarían algunos de los síntomas de la migraña como el carácter pulsátil, la hiperalgesia y la alodinia.

Otro de los fenómenos implicados en la migraña con aura es la propagación de la depresión cortical<sup>18</sup> que resulta de activar las terminales trigeminales y alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica<sup>19,20</sup>. En este sentido, la migraña sin aura podría implicar áreas del SNC donde la despolarización no es percibida<sup>21</sup>.

Como componente final, estudios electrofisiológicos cerebrales<sup>22,23</sup> demuestran una alteración en la capacidad de habituación del sistema nervioso central a los estímulos y en el relevo tálamocortical<sup>24</sup>, si bien la caracterización de dicha alteración ha sido heterogénea en algunos casos.

## CLÍNICA

Durante el episodio de cefalea el dolor es unilateral en el 60-70% de los casos, 30% bifrontal y de manera ocasional pueden presentarse otras localizaciones como bioccipital. Generalmente, el patrón es “crescendo-decrescendo” de características sordas, pero en episodios severos adquiere una forma pulsátil<sup>25</sup>. Asociado con la cefalea, el paciente puede presentar fonofobia o fotofobia.

Previo al ataque de migraña pueden aparecer ciertos síntomas: náuseas, emesis, bostezos, rigidez de cuello, sensibilidad a la luz o los sonidos, que anteceden al episodio de horas o días de migraña. Dichos síntomas se denominan síntomas premonitorios y no deben ser confundidos con el fenómeno de aura<sup>26</sup>. Adicionalmente, a la serie de fenómenos neurológicos completamente reversibles que

ocurren previos al ataque de migraña, se les denomina fenómeno de aura. Dicho fenómeno es explicado por la depresión cortical progresiva discutida en la fisiopatología. Generalmente, la cefalea aparece al finalizar el aura, pero puede, en raras ocasiones, demorarse horas en aparecer o, incluso, estar ausente. Regularmente, el subtipo de aura más común es aquella que implica fenómenos visuales.

Sin embargo, existen diversas formas y elementos de presentación, según los estudios poblacionales<sup>27</sup> con las siguientes características:

1. El componente visual inicia con un compromiso de la visión central, generalmente extendiéndose hacia la periferia.
2. El aura sensitiva inicia en el brazo y compromete la lengua.
3. El aura motora compromete la mano y el brazo de manera unilateral.
4. Sólo las auras motoras persistieron por más de una hora (migraña complicada).
5. El 93% de los pacientes presentó migraña después del aura.
6. El 3-4% de los pacientes tiene cefalea de inicio concomitante con el aura.

Otro fenómeno importante es el de la alodinia cutánea, en el que los estímulos, normalmente inocuos, son percibidos como dolorosos, lo que implica un proceso de sensibilización central<sup>28</sup>. Este fenómeno puede presentarse aproximadamente en el 60% de los pacientes. Su diagnóstico tiene importancia en el contexto del tratamiento, pues su instauración predice una respuesta pobre a los triptanes.

Sus desencadenantes son muy variados y únicos para cada paciente, algunos de los que se han descrito son: el estrés, la privación de sueño, el hambre, cambios hormonales, además de la temperatura y los olores.

## TRATAMIENTO

**Objetivos de la terapia:** el primer paso, a la hora de iniciar el manejo agudo de la migraña, es

definir los objetivos terapéuticos deseados. En un estudio<sup>29</sup> en el que se preguntó a pacientes migrañosos ¿cuáles son sus principales intereses durante el tratamiento agudo de migraña? Los resultados fueron los siguientes: alivio completo del dolor, ausencia de recurrencias y respuesta rápida al tratamiento.

De esta manera, el principal objetivo debe ser: tratar la cefalea de manera rápida y sin recurrencias, para restaurar la capacidad funcional del paciente. Para esto se debe tener como meta el umbral de las dos horas, momento en el que se debe conocer el nivel de mejoría del paciente y su nivel de funcionalidad<sup>30</sup>.

**Tratamiento escalonado versus tratamiento estratificado**<sup>30</sup>: a pesar de lo tentador que puede parecer, el manejo escalonado ofrece varios inconvenientes. El primero de ellos es la dificultad para alcanzar los objetivos de las dos horas si se comienza por las medicaciones más generales y se reservan los medicamentos específicos de la migraña para el final. El segundo es favorecer el fenómeno de la alodinia cutánea<sup>30</sup> lo que, a su vez, disminuiría la respuesta a fármacos específicos para la migraña como los triptanes. No obstante, es posible que algunos pacientes con episodios de migrañas infrecuentes o leves no requieran medicamentos específicos y con analgésicos y antiinflamatorios comunes se controlen sus crisis.

Para realizar una aproximación adecuada, se requiere evaluar el nivel de discapacidad que produce un ataque, puesto que los pacientes con episodios moderados a severos se benefician de una intervención más dirigida desde el ingreso al servicio de Urgencias<sup>31</sup>. Para evaluar la discapacidad se le pregunta al paciente el número de veces, en los últimos tres meses, que ha tenido una limitación del 50% o superior en sus actividades diarias. Si el paciente ha tenido más de cinco días es candidato a manejo con triptanes.

**Cefalea por abuso de analgésicos**: uno de los peligros en el tratamiento de la migraña radica en la generación de dicho fenómeno. Por ello es

preciso tener en cuenta que los medicamentos de tratamiento agudo de la migraña deben limitarse a diez días al mes, puesto que, por encima de este límite, la posibilidad de presentar cefalea por abuso de analgésicos aumenta de manera significativa y, adicionalmente, indica al clínico la necesidad de considerar terapia preventiva. Su aparición es más común con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) pero puede presentarse con cualquier medicación<sup>32</sup>.

**AINES**: en términos prácticos, cualquier tipo de AINES<sup>33-36</sup>, solos o en combinación con sustancias tales como cafeína,<sup>37</sup> son útiles en el manejo de la migraña; sin embargo, los estudios que los validan se han realizado en pacientes preseleccionados con menor discapacidad. Es prudente recordar varios aspectos que están referidos al grupo de menor discapacidad: se trata del grupo más asociado con cefalea de rebote, dosis superiores a las recomendadas no aumentan el efecto terapéutico pero sí incrementan los efectos adversos. En síntesis, los AINES deben usarse de manera racional pero a las dosis plenas recomendadas para garantizar su mejor efecto.

**Opiodes**: a pesar de su aparente atractivo inicial como agentes para el manejo de la migraña, los opiodes deben ser considerados sólo si las demás medicaciones fallan, incluida la terapia específica. Esto se debe, principalmente, a sus desventajas: efectos adversos propios del medicamento que evitan el regreso a la funcionalidad de base del paciente y, principalmente, la posibilidad de abuso con el uso repetido<sup>38</sup>; además, el uso de opiodes puede afectar el proceso de sensibilización central de manera adversa,<sup>39</sup> lo que afecta la efectividad de otros medicamentos.

**Antieméticos**: los antieméticos disponibles para el tratamiento de la migraña son: metoclopramida (intravenosa) y clorpromazina en forma intravenosa o intramuscular; de estos medicamentos el mejor estudiado y con el que el médico en nuestro medio está más familiarizado es la metoclopramida, teniendo en cuenta el retardo en el vaciamiento gástrico presente en

los ataques agudos de migraña. En el 2004 un metaanálisis<sup>40</sup> recogió 13 estudios al respecto; si bien la calidad metodológica no fue uniforme en todos los estudios, los resultados mostraron un Número Necesario para Tratar (NNT) de 4 en relación con una mejoría significativa de la migraña. En general, la metoclopramida debe considerarse como un medicamento ayudante en el manejo de la migraña y nunca como monoterapia.

**Dexametasona:** un metaanálisis<sup>41</sup> que recogió nueve ensayos clínicos al respecto mostró que el uso de dexametasona no aporta beneficio en el manejo agudo de la migraña pero sí reduce de manera estadísticamente significativa la recurrencia temprana, (riesgo relativo= 0.74, IC 95% 0.6 - 0.9) con un NNT de 9 dosis de Dexametasona de 10-25 mg.

**Derivados del ergot:** su acción se produce no sólo en los receptores 5HT-1b/d también tiene efecto en receptores dopaminérgicos y receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ , así como en otra gran variedad de receptores serotoninérgicos. La ergotamina viene en presentación oral y en supositorios. En términos generales, esta última forma es poco usada por lo incómodo que resulta para el paciente. Con la vía oral se encuentran varios problemas: la baja biodisponibilidad (2% aproximadamente),<sup>42</sup> la sensación de náuseas que empeora aún más la sintomatología propia de la migraña. No debe utilizarse en pacientes con auras prolongadas, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica e hipertensión arterial no controlada<sup>31</sup>.

La dihidroergotamina tiene un efecto más sobre vasos venosos que arteriales con menos náuseas y mayor tolerabilidad, sus presentaciones son venosa, subcutánea y nasal<sup>43,44</sup>. En la revisión sistemática de la literatura de Colman<sup>43</sup> se encontró un efecto positivo en el uso de ergotamina pero sin demostrar superioridad cuando se comparó con el subgrupo de pacientes tratados con triptanes. No obstante, una de sus virtudes es la baja tasa de recurrencia si se compara con otros tipos de medicamentos<sup>45</sup>, por este motivo, si bien son

pocos los pacientes en los que los derivados del ergot deban considerarse como primera línea, específicamente la dihidroergotamina, tendría un papel en el manejo de los pacientes con migrañas prolongadas (<48 horas) y ataques frecuentes.

**Triptanes:** son considerados como medicamentos específicos de la migraña, su acción a través de receptores 5HT-1b/d, inhibe la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina y previene el retorno de la señal dolorosa, de la periferia al núcleo caudado del trigémino<sup>31</sup>. Los siguientes factores son predictores independientes del éxito de la terapia con triptanes y deben tenerse en cuenta:

1. Intensidad del dolor de cabeza: mientras mayor es la severidad del dolor menor es la probabilidad de respuesta completa a dos horas (sin dejar, por esto, de ser mejor que el placebo)<sup>46</sup>.
2. Alodinia cutánea: dicho fenómeno es un marcador de sensibilización periférica y predice una pobre respuesta al tratamiento con triptanes. En términos generales, los pacientes que la presentan lo hacen de una a dos horas después del inicio del episodio migrañoso<sup>31,47</sup>.

Es por este motivo que en el paciente con migraña, el tratamiento específico, en caso de ser necesario, debe ser iniciado de manera temprana, preferiblemente antes de presentar su máxima intensidad y el fenómeno de sensibilización central para garantizar una respuesta óptima al tratamiento.

Limitaciones de uso<sup>31</sup>: los triptanes son medicamentos seguros, sus limitaciones derivan principalmente de su efecto vasoconstrictor. Por tal motivo, debe evitarse en pacientes con aura prolongada (por el fenómeno vasoconstrictor propio del aura), en pacientes con angina de Prinzmetal, enfermedad coronaria o hipertensión no controlada. En los pacientes con factores de riesgo como hipertensión controlada, diabetes mellitus o dislipidemia es prudente realizar la primera aplicación de dicho grupo terapéutico

bajo supervisión médica (por ejemplo en el servicio de Urgencias). De la misma forma, los inhibidores de la monoaminooxidasa no deben usarse de manera concomitante.

En lo atinente con los medicamentos antimigrañosos, los triptanes no deben usarse por 24 horas luego del uso de derivados del ergot (por riesgo coronario)<sup>48</sup>. Así mismo, por el riesgo de precipitar un síndrome serotoninérgico, no debe utilizarse, en la medida de lo posible, en combinación con antidepresivos que inhiban la receptación de serotonina<sup>49</sup>.

Elección de triptán<sup>31</sup>: dada la limitación de opciones en nuestro medio, la elección queda reducida a los siguientes agentes y a las formas orales de algunos de éstos:

Sumatriptan: es el triptán más versátil por sus múltiples presentaciones. Una revisión sistemática<sup>50</sup> demostró que el NNT, para lograr mejoría del dolor de cabeza a las dos horas, era aproximadamente 2 para sumatriptan subcutáneo, 3 y 3.1 para las presentaciones orales y nasales, respectivamente; con un Número Necesario a Dañar (NND) de 3 para la versión inyectada y 8 para la presentación oral. En términos generales, la presentación inyectada es la forma más eficaz para control de la migraña y la forma oral provee el mejor balance entre efectos terapéuticos y adversos. Con respecto a la dosis oral, un estudio multinacional<sup>51</sup> doble ciego comparó dosis de 25-50-100 mg contra placebo, y encontró diferencias estadísticamente significativas contra placebo y una diferencia a favor de sumatriptan 50-100 mg para disminución del dolor a cuatro horas, y no encontró diferencias en la mejoría de fonofobia y fotofobia contra sumatriptan 25 mg. De esta forma, se concluye que la dosis de 100 mg y 50 mg son equivalentes para el desenlace mencionado, teniendo la de 50 mg mejor perfil de efectos adversos. Las presentaciones disponibles en el medio, son: gotas 80mg/ml (1ml/26 gotas), tabletas 100 mg y Sc 6 mg y spray nasal 25 mg.

Naratriptán: es un triptán de segunda generación, tiene al menos tres estudios doble

cego controlado en los que se evalúa su eficacia<sup>52-54</sup>, su principal problema es la lentitud de acción, aproximadamente cuatro horas, lo que lo hace un triptán poco adecuado a la hora de manejar la migraña en el servicio de Urgencias. No obstante, uno de los estudios<sup>5</sup> en el que se compararon 357 pacientes con respuesta pobre a sumatriptan, con dos ataques de migraña consecutivos, (primer ataque tratado con sumatriptan 50 mg y segundo ataque tratado con naratriptan 2.5 mg) demostró una diferencia estadísticamente significativa en el control del dolor a las dos y cuatro horas, lo que demuestra que la falta de respuesta a un triptán no predice respuesta a otros fármacos de la misma familia. En términos generales, su uso es 2.5 mg con posibilidad de repetir la dosis si no hay mejoría en cuatro horas. La presentación disponible es tableta de 2.5 mg.

Zolmitriptan: al menos dos estudios doble ciego<sup>55,56</sup>, el primero con 999 pacientes demostró que la dosis inicial de 2.5 mg es la dosis ideal para el manejo de los episodios migrañosos con o sin aura con una tasa de respuesta inicial aproximada de 62% a las dos horas. De esta manera, se posiciona como un triptán de respuesta rápida y adecuada para el manejo de la migraña en el servicio de Urgencias. La presentación disponible es tableta de 2.5 mg.

**Agente antagonista del péptido relacionado con el gen de la calcitonina:** Telcagepant<sup>57-59</sup> su efectividad es similar a los triptanes con un mejor perfil de eventos adversos. En un ensayo clínico fase III,<sup>57</sup> que incluyó 1 300 pacientes, en el que se compara zolmitriptan a dosis de 5 mg con 300 mg de telcagepant, se encontró a las dos horas una diferencia significativa en pacientes libres de dolor (10% vs 27%) y mejoría del dolor (28% vs 25%). Un segundo estudio,<sup>59</sup> con 1 700 pacientes, en el que se compararon dosis de 150 mg, 300 mg y placebo, demostró la superioridad de 300 mg sobre placebo y una diferencia no estadísticamente significativa entre 150 y 300 mg. Por el momento, el telcagepant aún no ha sido aprobado en ninguna parte del mundo para manejo de migraña, pero parece ser una valiosa herramienta que ofrece un

nuevo blanco terapéutico en el tratamiento de la migraña.

Para concluir, en el manejo agudo en el servicio de Urgencias de la migraña, los pacientes deben recibir una atención estratificada, aquéllos con discapacidad moderada a severa se benefician de manejo con triptán y posiblemente de esteroides para disminuir la tasa de recurrencia. En los casos leves debe utilizarse un antiinflamatorio no esteroideo. La metoclopramida puede usarse como medicamento adjunto. Los derivados del ergot sólo se deben considerar en los pacientes con ataques prolongados y frecuentes, teniendo en cuenta que proscriben el uso concomitante de triptanes y, finalmente, los pacientes que responden a triptanes deben recibir indicaciones con el fin de utilizarlos de manera temprana, para evitar el desarrollo de una migraña de intensidad máxima con alodinia y menor respuesta terapéutica.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses.

#### REFERENCIAS

1. Evans RW. Preface. *Neurol Clin.* 2009; 27(2): xi–xii.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart F. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007 Jan 30;6(5):343-9.
3. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin.* 2009 May; 27(2):335-360.
4. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol.* 2001 May 31; 45 (2):242–6.
5. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Investigation of the inheritance of migraine by complex segregation analysis. *Hum Genet.* 1995 Dec; 96 (6):726–30.
6. Ophoff RA, van Eijk R, Sandkuijl LA, Terwindt GM, Grubben CP, Haan J, *et al.* Genetics heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Genomics.* 1994 Jul1;22(1):21–6.
7. Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebralvascular innervation from superior cervical, trigeminal, and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience.* 1986 Nov;19(3):698-708
8. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain.* 2003 Aug;126(Pt 8):1801-13. Epub 2003 Jun 23.
9. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol.* 1988 Feb;23(2):193-6
10. Moskowitz MA, Cutrer FM. Sumatriptan: a receptor-targeted treatment for migraine. *Annu Rev Med.* 1993;44:145-54
11. Ingvaridsen BK, Laursen H, Olsen UB, Hansen AJ. Possible mechanism of c-fos expression in trigeminal nucleus caudalis following cortical spreading depression. *Pain.* 1997 Sep; 72(3):407–15.
12. Ebersberger A, Schaible H-G, Averbek B, Richter F. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? *Ann Neurol.* 2001 Jan; 49(1):7–13.
13. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of C-fos protein-like immunoreactivity within the trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci.* 1993 Mar; 13(3):1167–77.
14. Ingvaridsen BK, Laursen H, Olsen UB, Hansen AJ. Possible mechanism of c-fos expression in trigeminal nucleus caudalis following spreading depression. *Pain.* 1997 Sept; 72(3):407–15.

15. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. 2001 Jan;89(2-3):107-10.
16. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996 Dec 12; 384(6609):560-4.
17. Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener Hc. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1234-8
18. Leão AAP. Pial circulation and spreading depression activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944; 7(6):391-396.
19. Gursoy-Ozferim Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bempohl D, Jin H, *et al*. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 May;113(10):447-55.
20. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002 Feb; 8(2): 136-42.
21. Takano T, Nedergaard M. Deciphering migraine. *J Clin Invest*. 2009 Jan; 119(1):16-9.
22. Schoen J, Ambrosini A, Sandor PS, Maertens de Noordhout A. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol*. 2003 Jun; 114(6):955-72.
23. Afra J, Sandor P, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tend to normalise just before and during migraine attacks. *Cephalalgia*. 2000 Oct; 20(8):714-19.
24. Coppola G, Vandenheede M, Di Clemente L, Ambrosini A, Fumal A, De Pasqua V, *et al*. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*. 2005;128:98-103
25. Boureau F, Juobert JM, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia*. 1994 Apr; 14(2):156-61.
26. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24 Suppl 1:9-160.
27. Russell MB, Olsen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain*. 1996 Apr; 119(Pt 2):355-61.
28. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000 May;47(5):614-24
29. Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what migraine patients want from therapy? *Headache*. 1999; 39(suppl 2):S20-S26.
30. Tepper SJ, Spears RC. Acute treatment of migraine. *Neurol Clin*. 2009 May; 27(2):417-27.
31. Lipton RB, Goadsby PJ, Sawyer JPC, Blakeborough P, Stewart WF. Migraine: diagnosis and assessment of disability. *Rev Contemp Pharmacother*. 2000;11:63-73.
32. Colas R, Munoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2000 Apr; 62(8):1338-42.
33. Havanka-Kannianen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache*. 1989 Sep; 29(8):507-9.
34. Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalalgia*. 1985 Jun; 5(2):115-9.
35. Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser MG. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1991 May; 11(2):59-63.
36. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol*. 1998 Feb; 55(2):210-7.
37. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med*. 200 Dec 11-25; 160 (22):3486-92.
38. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C; American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med*. 2002 Nov 19; 137(10):840-9.
39. Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, Collins B, Bajwa Z, Burstein R. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX/COX2 inhibitors. *Headache*. 2005 Jul-Aug;45(7):850-61.
40. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2004 Dec 11; 329(7479):1369-73. Epub 2004 Nov 18.
41. Singh A, Alter HJ, Zaia B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature.



- Acad Emerg Med. 2008 Dec; 15(12):1223-33. Epub 2008 Oct 25.
42. Ibraheem JJ, Paalzow L, Tfelt-Hansen P. Low bioavailability of ergotamine tartrate after oral and rectal administration in migraine sufferers. *Br J Clin Pharmacol*. 1983 Dec; 16(6):695-9.
  43. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dihydroergotamine for acute migraine headache: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med*. 2005 Apr; 45(4):393-401.
  44. Ziegler D, Ford R, Kriegler J, Gallagher RM, Peroutka S, Hammerstad J, *et al*. Dihydroergotamine nasal spray for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 1994 Mar; 44(3 Pt 1): 447-53.
  45. Winner P, Ricalde O, Le Force B, Saper J, Margul B. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol*. 1996 Feb; 53(2):180-4.
  46. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Kippel N, Diaz-Insa S, Gobel H. Early vs. non-early intervention in acute migraine- 'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia*. 2008 Apr; 28(4):383-91. Epub 2008 Feb 20.
  47. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000 Aug;123(Pt 8):1703-9.
  48. Liston H, Bennett L, Usher B Jr, Nappi J. The association of the combination of sumatriptan and methysergide in myocardial infarction in a premenopausal woman. *Arch Intern Med*. 1999 Mar 8; 159(5):511-3.
  49. United States. Food and Drug Administration. MedWatch safety alerts for human medical products [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2009 [fecha de consulta noviembre 24 de 2009]. Disponible en: [www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Tryptans](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Tryptans).
  50. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia*. 1998 Oct; 18(8):532-8.
  51. Pfaffenrath V, Cuning G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache*. 1998 Mar;38(3):184-90.
  52. Havanka H, [Dahlöf C](#), Pop PH, Diener HC, Winter P, Whitehouse H, *et al*. Efficacy on naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Ther*. 2000 Aug; 22(8):970-80.
  53. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, Laurenza A. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology*. 1997 Dec; 49(6):1485-90.
  54. Stark S, Spierings EL, McNeal S, Putnam GP, Bolden-Watson CP, O'Quinn S. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache*. 2000 Jul-Aug; 40(7):513-20.
  55. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, Mathew NT, Elkink AH, Kudrow DB, *et al*. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The 017 Clinical Trial Study Group. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1210-8
  56. Solomon GD, Cady RK, Kapper JA, Earl NL, Saper JR, Ramadan NM. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. The 042 Clinical Trial Study Group. *Neurology*. 1997 Nov; 49(5):1219-25.
  57. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, *et al*. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008 apr 15; 70(16):1304-12. Epub 2007 Oct 3.
  58. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, *et al*. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008 Dec 20; 372(9656):2115-23. Epub 2008 Nov 25.
  59. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, *et al*. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2009 Sep 22; 73(12):970-7.