

MIGRAÑA

Clínica, Fisiopatogenia y Tratamiento

Dr. Héctor A. Zavala y Dra. Bibiana Saravia (°)

RECUERDO HISTÓRICO:

La migraña es una dolencia que ha acompañado al ser humano desde los albores de su presencia en el planeta.

Estaba descripta ya en los Anales Sumerios, 4000 años antes de Cristo. De la traducción de algunos papiros egipcios surge que el dios Horus padecía migraña (1). No obstante, no podría hacerse un diagnóstico a partir de estas antiguas descripciones muy vívidas pero inciertas (2). En la literatura griega se relata que Zeus, el líder del panteón de los dioses griegos, sufría de cefalea y por consiguiente necesitó ser tratado quirúrgicamente, entonces Hephaestus (Vulcano) le abrió la cabeza con un hacha y de allí nació Pallas Athena y esto demuestra que la cefalea era tenida muy en cuenta en el mundo griego. Sin embargo, la primera descripción inequívoca de una migraña es la efectuada por Areteo de Capadocia quien usó la palabra “heterocránea” en la primera centuria después de Cristo y si bien él no hace ninguna mención que pueda orientar a una migraña con aura, usa la palabra griega “scotoma” para los disturbios visuales. Posteriormente el tema de esta dolencia es frecuentemente tratado por otros médicos de la antigüedad y es interesante resaltar que en la segunda centuria después de Cristo, Galeno de Pérgamo, introduce el término “hemicránea” (de donde proviene migraña) como sinónimo de la palabra heterocránea usada por Areteo.

Galeno nació en el año 129 después de Cristo pero sus escritos influyeron enormemente en la medicina europea hasta principios del siglo XIX y contribuyeron a los estudios sobre las cefaleas (3).

Al desintegrarse el imperio romano, los conocimientos médicos fueron liderados por facultativos árabes, persas y judíos. En la X centuria, Avicena (Ibn Sina), el príncipe de los médicos persas, descubre que las cefaleas no están motivadas por un “adormecimiento” de las funciones cerebrales sino por una “exaltación” de ellas y así orienta hacia una verdadera etiopatogenia.

Durante la baja Edad Media, en Europa se apartan de las enseñanzas de la medicina árabe pero los seguidores de Galeno comienzan a construir un sistema que en un futuro servirá para el desarrollo de una medicina racional que paulatinamente va superando las fantásticas explicaciones sobre las causas de las cefaleas, que actualmente nos resultan interesantemente divertidas pero de todos modos deben haber sido útiles en su momento. Durante el siglo XVII se establecieron las bases de la moderna neurología y los avances en el conocimiento de la migraña fueron más decisivos que los esbozados durante los dos siglos siguientes. Recién en 1937, se produjo un interesante progreso al demostrar John Graham y H. G. Wolff el efecto vasoconstrictor de la ergotamina sobre los vasos dilatados en la crisis migrañosa y esto sirvió para iniciar una serie de investigaciones que orientaron hacia un esbozo más racional sobre la etiopatogenia y el tratamiento de las migrañas, todo lo cual fué publicado en 1948 (4).

CLASIFICACIÓN:

En 1956 el “Ad Hoc Committee”(5) para la clasificación de las cefaleas, emitió la primera clasificación moderna que fue útil hasta que en 1988 se publicó la que hemos utilizado hasta hace poco(6). Este año, en el Congreso de la International Headache Society (I.H.S.), llevado a cabo en Roma, septiembre 2003, se aceptó la primera modificación, la cual reproducimos parcialmente(7).

La clasificación total comprende 13 ítems y abarca prácticamente todos los tipos de cefaleas, en esta nota, nosotros sólo transcribimos el ítem 1 que se refiere a migrañas:

1. Migraña

1.1 Migraña sin aura

1.2 Migraña con aura

1.2.1 Aura Típica con Cefalea Migrañosa.

1.2.2 Aura Típica con Cefalea no Migrañosa.

1.2.3 Aura Típica sin Cefalea.

1.2.4 Migraña Hemipléjica Familiar.

1.2.5 Migraña Hemipléjica Esporádica.

1.2.6 Migraña del tipo Basilar.

1.3 Síndromes Periódicos Infantiles que son comúnmente precursores de migrañas.

1.3.1 Vómitos Cíclicos-

1.3.2 Migraña Abdominal.

1.3.3 Vértigo Benigno Paroxístico de la Infancia

1.4 Migraña Retiniana

1.5 Complicaciones de la Migraña.

1.5.1 Migraña Crónica.

1.5.2 Estado Migrañoso.

1.5.3 Aura Persistente sin Infarto.

1.5.4 Infarto Migrañoso.

1.5.5 Migraña provocada por Convulsión.

1.6 Migraña Probable.

1.6.1 Migraña Probable sin Aura.

1.6.2 Migraña Probable con Aura.

1.6.5 Probable Migraña Crónica.

DEFINICIÓN:

La migraña es una dolencia caracterizada por crisis recurrentes de dolor de cabeza, casi siempre precedida de pródromos, a veces de auras y en algunas oportunidades acompañada de síntomas neurológicos focales o vegetativos. La duración es variable desde 1 hora hasta 3 días y también lo es su frecuencia aunque generalmente no suele superar los 2 o 3 episodios por mes, pero puede haber períodos de crisis más continuas. Siempre tiene antecedentes familiares, predomina en mujeres y comienza en la primera década de la vida, pero no deben desestimarse los comienzos más tardíos. Un rasgo importante es que en general son invalidantes, es decir, impiden efectuar las tareas habituales y empeoran con la actividad física. Esta última característica sirve para hacer el diagnóstico diferencial con las Cefaleas del Tipo Tensional que son muy frecuentes

pero no impiden efectuar el trabajo cotidiano.

FISIOPATOGENIA:

En los últimos 20 años se ha avanzado mucho al estudiar la fisiopatogenia de la migraña y se han aclarado muchas situaciones subyacentes en esta dolencia pero aún queda camino para recorrer. Se ha podido establecer con minuciosidad los senderos del dolor y también los neurotransmisores involucrados pero se mantiene la pregunta de por qué teniendo todos los seres humanos los mismos trayectos anatómicos y los mismos neurotransmisores, solo en algunos se produce el fenómeno migrañoso y se repite una y otra vez ¿realmente hay una hiperexcitabilidad neuronal central que por algún motivo –genético quizás- se presenta en estas personas?

A pesar de que se han establecido con bastante aproximación algunas de las causas productoras de esta dolencia, aún subsisten interrogantes. En esta comunicación hacemos un análisis de los mecanismos que se aceptan como involucrados en el dolor en general y en el dolor migrañoso en particular y efectuamos comentarios propios que pensamos serán de interés por nuestra extensa experiencia personal en el tratamiento de pacientes afectados de dolor de cabeza.

la migraña es una alteración muy frecuente, crónica, invalidante, afecta alrededor del 12% de la población general y se caracteriza por crisis de severo dolor pulsátil de cabeza. Por este motivo, es necesario comprender los mecanismos básicos del dolor para luego analizar las causas del dolor migrañoso.

El dolor es una experiencia sensorial desagradable con un importante componente emocional y que suele ser desencadenado por una estimulación de los nervios periféricos, asociada a daño (real o potencial) de los tejidos. El dolor es en última instancia el mecanismo que ha permitido la supervivencia del ser humano ya que advierte y protege de situaciones dañinas y peligrosas, por este motivo tiene una extensa y compleja red neuronal periférica y central.

Habría que analizar las vías de dicha red, los neurotransmisores involucrados y los fenómenos participantes tanto en la membrana como en la misma célula.

Fibras Sensoriales del Dolor: las estructuras intracraneanas sensibles al dolor son los nervios glosofaríngeo, vago, trigémino y los espino cervicales superiores; también los elementos vasculares de los senos venosos y las arterias durales, carótidas, vertebrales, basilar, polígono de Willis y las ramas proximales de las grandes arterias intracerebrales. Alrededor de estos componentes hay un extenso plexo de fibras no miélicas que se inician en la división oftálmica del ganglio trigeminal y en las raíces cérvico-dorsales superiores.

Los nervios periféricos implicados en la conducción del dolor suelen dividirse según su diámetro y según estén mielinizados o no y lo importante de estas situaciones es la velocidad en que conducen los estímulos, de acuerdo a esto, se aceptan tres tipos de fibras nerviosas: A) las más rápidas y están mielinizadas, B) las intermedias, algunas están mielinizadas y C) las más lentas, son de pequeño calibre, no están mielinizadas y la conducción es lenta (8).

En casi todos los tejidos hay nociceptores que son estructuras a las cuales llegan terminaciones nerviosas libres y se los divide en cuatro tipos: térmicos, mecánicos,

polimodales y silentes.

Los nociceptores silentes responden poco al estímulo doloroso usual pero se ponen en acción ante estímulos inflamatorios o químicos y pueden contribuir a desarrollar una hiperalgesia secundaria o hipersensibilización central.

Los estímulos dolorosos aplicados a los nociceptores movilizan a las proteínas de las membranas celulares de estas terminaciones nerviosas y generan un potencial de depolarización eléctrica.

Los neurotransmisores involucrados en estas acciones son el glutamato, el aspartato, los neuropéptidos, la sustancia P, el péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP) y la neurokinina A.

Cuando un estímulo doloroso inicia un potencial de acción, este viaja en ambas direcciones: central y periférica y así puede implicar en este proceso a la médula espinal, al tallo cerebral y a centros del sistema nervioso central.

Al liberar neuropéptidos periféricos causa dilatación de arteriolas (rubefacción), goteo de plasma desde las vénulas (edema) e inflamación.

En las meninges esta situación produce inflamación neurogénica con extravasación de proteínas plasmáticas

Senderos del Dolor: la principal vía ascendente del dolor es el tracto lateral espinotalámico (TLE) que se origina en las astas dorsales y recibe sinapsis de las neuronas primarias aferentes nociceptivas. Este tracto llega al núcleo lateral ventroposterior del tálamo y desde allí a la áreas corticales somato-sensoriales primarias y secundarias. Las neuronas de todo este trayecto tienen una gran amplitud de acción y están críticamente involucradas en los procesos dolorosos sensitivos y afectivos (9).

El quinto nervio craneal (Nervio Trigémino) una vez que abandona el Ganglio de Gasser, se divide en tres ramas: oftálmica, mandibular y maxilar; los estímulos dolorosos de zonas anteriores de cara y cráneo son vehiculizados a través de la rama oftálmica. Los de zonas posteriores utilizan los nervios cervicales superiores. Los procesos dolorosos conducidos por el nervio trigeminal arriban al tallo cerebral a nivel del puente y terminan en los núcleos del complejo trigeminal del tallo cerebral.

Haciendo una síntesis, podríamos decir que en el procesamiento de los estímulos nociceptivos (el dolor) intervienen las zonas receptoras, los nervios periféricos que llegan a la zona nuclear trigeminal en el tallo cerebral y grupos celulares de la astas dorsales de la médula, desde allí inician el camino ascendente por los senderos que llegan a núcleos talámicos y luego siguen hasta la corteza somatosensorial, a zonas de la ínsula y a la corteza del cíngulo.

Durante todo este extenso trayecto, llegan aferencias y salen conexiones con áreas muy diversas de forma tal que una experiencia dolorosa puede activar grupos celulares muy dispares y promover acciones neuroquímicas (neurotransmisores) múltiples que explican la complejidad del dolor con sus componentes simpáticos, emocionales, endócrinos y motores. Esta es la explicación de por qué un estímulo doloroso puede movilizar ancestrales reacciones de miedo, defensa o huida, en otras palabras: una persona puede paralizarse, huir o luchar.

La corteza cingulada anterior es parte de una red de trabajo ligada a procesos de atención y motivación, se proyecta a la zona prefrontal (funciones ejecutivas) y a la región suplementaria de la corteza motora (selección de respuesta); por este motivo, los

estudios, con modernas técnicas de imágenes activadas, se han centrado en esta área de la corteza cingulada anterior.

Mecanismos Potenciales del Dolor: al tratar este punto, se podría considerar el dolor en tres niveles:

- a) El nivel individual: sufrimiento personal.
- b) El nivel sistémico: como se ha generado el dolor.
- c) El nivel celular y molecular: cambios individuales en los elementos del sistema y cómo es llevado y procesado por los elementos antes descriptos.

El sistema nervioso de los mamíferos está provisto de redes de trabajo que modulan la transmisión de los estímulos nociceptivos. El núcleo trigeminal del tallo cerebral recibe proyecciones monoaminérgicas, encefalinérgicas y peptidérgicas que llegan de regiones importantes del sistema modulador nociceptivo. Hay un sendero inhibitorio neuronal que se extiende desde la corteza frontal y el hipotálamo atravesando la sustancia gris periacueductal hasta la zona rostro-ventromedial de la médula y sus astas dorsales. La zona rostro-ventromedial de la médula incluye al núcleo magno del rafe y a la formación reticulada ascendente y se proyecta hasta la lámina externa de las astas dorsales medulares. La estimulación eléctrica o la inyección de opioides en la zona gris periacueductal o en la zona rostro-ventromedial medular reduce la actividad neuronal que suele responder a los estímulos nociceptivos. La zona gris periacueductal recibe proyecciones desde la corteza insular y la amígdala (10). Se conoce bastante sobre los mecanismos primarios que actúan sobre las neuronas aferentes a las astas dorsales interviniendo en el dolor pero aún no se conoce mucho sobre los cambios en el cerebro y cómo son generadas durante el dolor, las implicancias cognitivas, afectivas y perceptivas. Está claro que la plasticidad juega un rol importante en la experiencia del dolor y que factores psicológicos pueden cambiar la intensidad del dolor y en algunos casos hacerlo casi inexistente, estos factores pueden apreciarse al intervenir sobre la atención, el estrés, usando placebos, sugestión hipnótica o actuando sobre las emociones. Los estudios con resonancia magnética funcional de alta resolución han demostrado que la región gris periacueductal es el sitio más involucrado en la modulación del dolor.

El Dolor en la Migraña: la migraña es una disfunción en los senderos del tallo cerebral que normalmente modulan el ingreso de los estímulos sensitivos. Hay tres componentes involucrados en el dolor migrañosos: los vasos sanguíneos craneanos, la innervación trigeminal de los vasos y las conexiones reflejas del sistema trigeminal con el sistema parasimpático. Durante un ataque migrañoso hay un proceso inflamatorio (inflamación neurogénica) que se produce en la terminal nerviosa. La activación del nervio trigeminal se acompaña de liberación de neuropéptidos vasoactivos como la sustancia P, la CGRP y la neuroquinina A; esto pasa en las terminales del nervio. Estos mediadores activan a los mastocitos, sensibilizan la terminal nerviosa y producen extravasación en el espacio perivascular que rodea a los vasos sanguíneos de la duramadre. La estimulación neuronal intensa causa inducción de

c-fos en el núcleo caudal trigeminal del tallo cerebral. También la depresión cortical propagada activa al sistema trigeminovascular. Conviene recordar que la crisis migrañosa tiene las siguientes etapas: 1) pródromos, 2) aura, 3) dolor y 4) resolución. En cada etapa se puede describir un mecanismo subyacente.

1) **Pródromos**: el 25% de los pacientes, horas o días antes de una crisis migrañosa, relatan síntomas que la están anunciando, como distracción, irritabilidad, depresión, cambios en el apetito, en la sed y somnolencia. Estas manifestaciones sugieren una participación del hipotálamo (11) ya que el núcleo supra-quiasmático del hipotálamo es uno de los dos osciladores primarios que generan los ritmos circadianos y podrían ser responsables de la periodicidad de la migraña (12).

2) **Aura**: la mayoría de los pacientes nunca tienen aura y por este motivo se ha llegado a discutir si la Migraña sin Aura y la Migraña con Aura serían dos situaciones con diferente fisiopatogenia. Podría ser que la migraña fuese un síndrome formado por la suma de partes que pueden o no estar todas. Sólo el 20% de los migrañosos experimentan síntomas que denominamos aura (13) y que en su mayor parte son visuales pero también puede haber auras que afectan otras zonas neurológicas dando alteraciones sensitivas, motoras y de lenguaje. Se continúa aceptando como mecanismo explicativo del fenómeno aura, a la depresión cortical propagada que fue descrita por Leao en 1944 (14); este investigador estableció, en animales, que estimulando la corteza cerebral, la excitación inicial era seguida por una onda de depresión de la actividad neuronal normal, que se extendía a razón de 2 a 6 mm por segundos y no seguía las zonas irrigadas por los diferentes vasos sino que se extendía por la vecindad. Han transcurrido casi 60 años de esta comunicación y a pesar del uso actual de sofisticadas técnicas de investigación, se mantiene esta teoría como base explicativa del aura. También se acepta que el aura migrañosa está relacionada con una reducción del flujo sanguíneo cerebral que puede comenzar en la región occipital y se mueve a través de la corteza a una velocidad de 2 a 3 mm por minuto pudiendo involucrar a todo un hemisferio cerebral (15). Lauritzen (16) describió un breve incremento del flujo sanguíneo regional continuado por un 25% de disminución de dicho flujo que puede persistir por lo menos una hora después del pasaje de la onda de inhibición neuronal. Esta oligoemia cortical y la depresión cortical propagada no siguen los senderos vasculares.

Las técnicas modernas de imágenes cerebrales han permitido observar la actividad cortical durante una crisis de aura migrañosa y así pudo confirmarse, también en humanos, que durante el aura hay una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, aún no está claro por qué estos fenómenos que explican el aura, conducen a la fase dolorosa, quizás la depresión propagada estimula el núcleo caudal del trigémino que es una región que forma parte del sendero de las vías del dolor (17).

3) **Dolor**: suele decirse que la migraña es una alteración en la cual diferentes situaciones (emocionales, fatiga, hormonales, alimenticias, etc.) desencadenan una tormenta diencefálica en los individuos genéticamente predispuestos y esta tormenta altera la armonía de sustancias neurotransmisoras desencadenando una serie de eventos que terminan en el dolor.

Los neurotransmisores que se acepta como más involucrados en esta serie de eventos son: el péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP), la sustancia P y la neuroquinina A; todos estos juegan un rol alterando el sistema trigémino vascular, produciendo una dilatación de las grandes ramas arteriales intracerebrales y llevando a una inflamación neurogénica y a extravasación de proteínas plasmáticas (18). Terminan produciendo una inflamación meníngea que persiste minutos u horas. Se ha demostrado, en animales de experimentación, que sustancias antimigrañosas como el sumatriptan, la ergotamina, la dihidroergotamina y la metisergida pueden bloquear la extravasación de

proteínas plasmáticas y reducen la inflamación neurogénica; no se está seguro si esta situación es válida para humanos. Posteriores estudios farmacológicos de nuevas sustancias agonistas de los receptores 5HT 1B/1D cuestionan el rol de la extravasación de las proteínas plasmáticas en la cefalea migrañosa (19) ya que estos fármacos muy eficaces en la migraña, no actúan para prevenir la extravasación de las proteínas plasmáticas. Al estudiarse la acción de fármacos antimigrañosos eficaces (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan y eletriptan) se pudo determinar que todos ellos bloquean el ingreso de estímulos nociceptivos al sistema trigeminovascular, como todos ellos son agonistas de los receptores 5HT 1B/1D, se pudo confirmar que la 5-hidroxitriptamina (serotonina) estaba involucrada en este fenómeno del dolor migrañoso (20). Múltiples estudios han podido establecer qué pasa, en la intimidad de los tejidos nerviosos, durante una crisis migrañosa pero aún no sabemos por qué pasan estas cosas y por qué se inician. ¿Por qué la migraña se repite en algunos individuos y no en otros?. Para responder esta inquietud, Welch (21) ha propuesto la teoría de la hiperexcitabilidad neuronal central: aunque el sendero que conduce el dolor migrañoso es el mismo en todos los individuos, este sendero es más fácilmente estimulado en las personas que padecen migrañas. Evidentemente son necesarios más estudios para determinar el mecanismo subyacente en esta hiperexcitabilidad neuronal. Algunas investigaciones genéticas han demostrado que la Migraña Hemipléjica Familiar tiene una mutación que provoca anomalías en los canales de calcio y como esta alteración en los canales de calcio se encontró también en otras familias migrañosas, se despertó mucha expectativa con fármacos que actuarían sobre dichos canales (flunarizina, verapamilo, valproato de sodio, gabapentina y topiramato), obviamente, hay que ser cautos ya que todavía falta mucho para aclarar la función de estos canales de calcio y otros canales que podrían estar involucrados en este fenómeno.

CONCLUSIONES SOBRE LA FISIOPATOGENIA: El sistema trigémino-vascular y sus senderos son las vías de dolor de cabeza tanto en la migraña como en otras cefaleas. Los núcleos aminérgicos y serotoninérgicos del tallo cerebral juegan un rol crucial en la génesis de la migraña, pero la actividad cortical es fundamental en la iniciación de las migrañas con aura. Quizás la hiperexcitabilidad neuronal de los migrañosos esté fundada en defectos de los canales del calcio. Mucho se ha investigado y aclarado en el fenómeno migrañoso pero mucho queda aún por hacer. En esta patología es más cierto que nunca que no hay enfermedades sino enfermos y que el alivio de esta fastidiosa dolencia se obtiene con un prolijo trabajo individual ya que cada paciente es diferente y hasta en el mismo paciente cada crisis puede ser distinta.

EPIDEMIOLOGIA:

la migraña es una dolencia muy frecuente. Las estadísticas actuales son variables pero como promedio de las distintas encuestas epidemiológicas se podría aceptar que afecta al 15 % de la población, predomina en mujeres y suele comenzar en la primera década de la vida.

De varios estudios efectuados en Estados Unidos y Europa Occidental surge que la prevalencia (en un año) de la migraña en adultos oscila entre un 10 a 15 %. En este mismo estudio se ve que en hombres oscila entre 8 a 14 % y en mujeres entre 15 a 35 % (22).

En pocos estudios se ha determinado el promedio de días por año en que se ha padecido de migraña. Sin embargo, parece que los migrañosos tienen un ataque o menos por mes. En los estudios efectuados en las clínicas especializadas parecería que la frecuencia es mayor porque los que consultan lo hacen cuando están sufriendo más crisis.

Si bien, clásicamente se dice que la migraña comienza en la primera década, de los actuales estudios epidemiológicos parece surgir que la mayoría de los pacientes inician sus síntomas en la segunda o tercera década y que es excepcional el comienzo después de la edad media (45 años).

Estudios previos habían establecido que la migraña con aura es menos frecuente que la migraña sin aura pero parecería que este distinguo podría discutirse por el hecho de que tanto los pacientes como los encuestadores no han tenido muy claro los parámetros para establecer cuando hay realmente una aura migrañosa, por consiguiente, son necesarios estudios más detallados para afirmar esta posible diferencia.

ASPECTOS CLINICOS DE LA MIGRAÑA SIN AURA:

es una alteración idiopática y recurrente manifestada por crisis de dolor de cabeza que duran entre 4 a 72 horas con las siguientes características típicas: localización unilateral, calidad pulsátil, intensidad moderada a severa, empeoramiento por la actividad física rutinaria y asociación con náuseas, fotofobia o fonofobia.

Nombres utilizados anteriormente: Migraña Común, Hemicrania Simple.

Criterios Diagnósticos:

A- Que se hayan presentado por lo menos cinco ataques con las características descriptas en los puntos B-D

B- Crisis de Cefalea que sin tratar o incompletamente tratada dura 4 a 72 horas.

C- La Cefalea tiene por lo menos dos de las siguientes características:

1- localización unilateral.

2- calidad pulsátil.

3- intensidad moderada a severa (inhibe o impide la actividad diaria)

4- se agrava al transitar escaleras o con similar actividad física.

D- Durante la cefalea debería existir al menos uno de los siguientes síntomas:

1- náusea y/o vómito.

2- fotofobia o fonofobia.

E- Al menos uno de los siguientes:

1- La historia y el examen físico y neurológico no deben sugerir ninguno de los desórdenes descriptos en los grupos 5 a 11 (ver abajo).

2- Si la historia o el examen físico o neurológico sugieren algunos de los arriba mencionados, estos deben descartarse por investigaciones apropiadas.

3- Tales desórdenes están presentes pero los ataques migrañosos no se han iniciado en estrecha relación temporal con el desorden coexistente.

GRUPOS 5 a 11 de la CLASIFICACION:

5- Cefalea atribuida a traumatismos de la cabeza o cuello.

6- Cefalea atribuida a alteraciones vasculares craneanas o cervicales.

7- Cefalea atribuida a alteraciones intracraneanas no vasculares.

8- Cefaleas atribuída a sustancias o su suspensión brusca.

9- Cefaleas atribuídas a infecciones.

10- Cefaleas atribuídas a desórdenes de la homeostasis.

11- Cefalea o dolor facial atribuída a alteraciones del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos, dientes, boca, u otras estructuras cráneo -faciales.

Manifestaciones Clínicas: en la clínica de un episodio de migraña sin aura, podrían distinguirse 4 fases según lo propuesto por Blau (23):

1) síntomas premonitorios: estos síntomas pueden preceder a la crisis por horas o uno a dos días, pueden estar presentes uno o varios a la vez o ninguno y consisten en hipo o hiperactividad física o mental, depresión, ansias de algún alimento especial, bostezos, retención de flúidos, aumento de la percepción, hipersensibilidad a la luz o ruidos, sed, poliuria, otras veces predominan los síntomas inhibitorios tales como lentitud mental, cansancio, dificultad para expresarse, debilidad muscular, frío, cansancio, anorexia, constipación y molestias abdominales.

2) cefalea y síntomas asociados: la mayoría de las veces, el comienzo del dolor no se localiza en ninguna parte de la cabeza ni parece que fuera a tornarse tan intenso, lo cual impide que el paciente ingiera algún fármaco con precocidad ya que muchas veces tiene dolores leves que ceden sin medicación, así la intensidad de la crisis lo sorprende y el dolor progresa en un plazo de 30 a 120 minutos llegando a ser severo. Los síntomas asociados usualmente siguen al dolor intenso pero en oportunidades la fotofobia y las náuseas aparecen antes del desarrollo del dolor. La mayoría de los ataques duran un día pero pueden oscilar entre 4 horas a tres días. La mayoría de los pacientes desarrollan un dolor hemicraneano y pulsátil que empeora si deben efectuar actividad física o mueven la cabeza. La crisis dolorosa puede tener síntomas acompañantes como náuseas, vómitos, diarrea, fotofobia, fonofobia, vértigo, dolor abdominal o falta de concentración.

3) resolución: en la mayoría de los pacientes el dolor se va lentamente, en algunos ayuda dormir unas horas y otros encuentran alivio después de vomitar.

4) recuperación: la mayoría de los pacientes relatan que suelen permanecer horas o hasta dos días después de la crisis, con poca tolerancia a las comidas, cansancio, aumento de la diuresis y alteraciones del estado de ánimo.

MIGRAÑA CON AURA:

Es una alteración idiopática y recurrente que se manifiesta con crisis de cefaleas y síntomas neurológicos originados en la corteza o el tronco encefálicos que se desarrollan normalmente en forma gradual durante 5 a 20 minutos y duran menos de 60 minutos. En general, después de un breve período libre y antes de una hora, a los síntomas de aura neurológica siguen cefalea, náusea y fotofobia. La cefalea dura entre 4 a 72 horas pero puede estar ausente.

Términos utilizados anteriormente: migraña clásica, oftálmica, hemiparestésica, hemipléjica, acompañada o complicada.

Criterios Diagnósticos:

A- al menos dos ataques que cumplan las precisiones de B.

B- al menos tres de las siguientes 4 características:

1- Uno o más síntomas de aura reversible que indiquen disfunción focal cortical o del

tallo cerebral.

2- Al menos un síntoma de aura que se desarrolle gradualmente durante más de 4 minutos o 2 o más síntomas que aparezcan sucesivamente.

3- Ningún síntoma de aura dura más de 60 minutos. Si se presenta más de un síntoma de aura, esta duración puede ser más prolongada.

4- La cefalea sigue al aura después de un intervalo libre de menos de 60 minutos (puede comenzar antes o simultáneamente al aura).

C- al menos uno de los siguientes:

1- La historia y los exámenes físicos y neurológicos no sugieren ninguna de las alteraciones enumeradas en los grupos 5-11.

2- Si los sugiriesen, se deben descartar por las investigaciones apropiadas.

3- Dichas alteraciones están presentes pero la migraña no ocurre por primera vez en estrecha relación de tiempo con tales alteraciones.

Manifestaciones Clínicas: las auras pueden ser visuales, sensoriales, motoras, de lenguaje u otras menos típicas, pero las más frecuentes son los escotomas visuales. Exceptuando este fenómeno del aura, el resto del desarrollo de la crisis, es muy similar al anteriormente descrito para la migraña sin aura.

SUB-TIPOS DE MIGRAÑA CON AURA:

Aura Típica con Cefalea Migrañosa: es una migraña con un aura consistente en disturbios visuales homónimos, síntomas hemisensoriales, hemiparesia o disfasia o combinación de éstos, que se desarrollan gradualmente, duran menos de una hora, son completamente reversibles y se asocian a cefalea.

Migraña del tipo Basilar: es una migraña con aura y síntomas claramente originados en el tallo cerebral o en ambos lóbulos occipitales.

Sinónimos: migraña de la arteria basilar, migraña de Bickerstaff (24), migraña sincopal.

Clínica: el aura de esta migraña suele estar compuesta por síntomas visuales, disartria, vértigo, zumbidos, disminución de la audición, diplopia, ataxia, parestesias bilaterales, paresia bilateral, disminución del nivel de conciencia.

Aura Típica sin Cefalea: es un aura migrañosa no acompañada de cefalea, ha sido descrita múltiples veces y es frecuente en hombre de edad avanzada, a veces se alternan crisis con cefalea.

Otros términos utilizados anteriormente: Equivalente Migrañoso, Migraña Acefaleica.

TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

INTRODUCCIÓN

Antes de esbozar un esquema de tratamiento, es imprescindible haber realizado una exhaustiva historia clínica, un adecuado examen neurológico y solicitar los estudios complementarios que se consideren necesarios para establecer el diagnóstico correcto y conocer si hubo tratamientos previos y cuales fueron los resultados.

También será útil tener en cuenta lo establecido por Mathew N. (25) quién afirma que la Migraña es diferente a otras situaciones dolorosas ya que se acepta que el dolor puede tener los siguientes orígenes:

- 1) Nociceptivo: dolor originado en una lesión en un tejido definido externo al sistema nervioso.
- 2) Neuropático: dolor originado en una patología del sistema nervioso central o periférico.
- 3) Idiopático: dolor de origen no determinado.

Si bien se ha avanzado mucho en la explicación del origen de la migraña, a los efectos prácticos, podemos considerar a la migraña como Idiopática.

Con respecto a otros dolores, la migraña tiene:

- a) Patofisiología diferente.
- b) Farmacología diferente.
- c) Respuesta terapéutica diferente.

La migraña responde bien a los agonistas 5HT_{1D/B}, a los analgésicos y en oportunidades a los antiepilépticos. Responde medianamente bien a los antidepresivos y a los antiinflamatorios no esteroideos. Responde poco o nada a los opioides.

También es útil tener en cuenta que al analizar las características de un paciente migrañoso, se debe considerar:

- a) La posible existencia de co-morbilidad.
- b) La expresión máxima de dolor es variable.
- c) La respuesta al tratamiento es diferente.
- d) Los efectos adversos y la tolerancia son también variables.

En cuanto a las características de la Migraña, hay que tener presente:

- a) No todos los ataques son similares.
- b) Puede variar el tipo de ataque.
- c) La severidad, la duración y los síntomas asociados varían de un ataque a otro.
- d) La alteración causada por la crisis, es diferente cada vez.
- e) Puede ser muy variable la frecuencia.

PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA Cuando las crisis son muy frecuentes, conviene indicar fármacos preventivos, sin embargo, nuevos estudios epidemiológicos han establecido que sólo un 5 a 10% de los pacientes migrañosos necesitan tratamientos preventivos. Con este objeto, pueden utilizarse: Antagonistas 5-HT₂; Beta bloqueadores; Antagonistas de canales cálcicos; agentes que actúan sobre el GABA y fármacos que podríamos llamar “estabilizadores neuronales” pero que son drogas antiepilépticas.

La idea de la prevención es disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis ya que no tenemos la droga que evite la aparición de una migraña, Lance (26) afirma que no hay cura conocida para la migraña ya que esta es una reacción del cerebro y de los vasos sanguíneos dependiente de los mismos neurotransmisores que intervienen en los mecanismos de la percepción, emoción y personalidad.

Es por esto que la acción estaría dirigida a:

- a) Remover los factores precipitantes o agravantes.
- b) Promover la relajación mental o física.
- c) Reducir la frecuencia y la severidad de las cefaleas con medicación preventiva hasta obtener la remisión natural.

Se justificaría el uso de medicación preventiva cuando un paciente sufre dos o más crisis mensuales que no responden rápida y fácilmente a la medicación de crisis. La medicación preventiva debe haber sido probada en ensayos controlados y darnos seguridad de que es estadísticamente más efectiva que los placebos.

FARMACOTERAPIA DE LAS DROGAS PREVENTIVAS DE LA MIGRAÑA

El fundamento de las drogas preventivas de la migraña es el conocimiento de que la migraña aparece en pacientes con hiperexcitabilidad neuronal central y que la movilización de la serotonina precipita la crisis migrañosa.

Por estos motivos, hay que considerar los siguientes puntos en la farmacología preventiva de la migraña:

- 1) Antagonistas 5HT₂: pueden usarse antagonistas de este sistema en la profilaxis como la metisergida (Sansert).
- 2) Reguladores del voltaje de entrada de los canales iónicos: esto se ha tornado más importante desde el descubrimiento del gen anormal en el cromosoma 19 en los afectos por la Migraña Hemipléjica Familiar que conlleva un defecto en los canales cálcicos.
- 3) Moduladores de los Neurotransmisores Centrales: en este grupo se incluyen los Beta-bloqueadores y la Amitriptilina.
- 4) Amplificadores de la inhibición Gabaérgica: si el incremento de la hiperexcitabilidad neuronal central es una de las causas de la migraña es lógico que el incremento de los mecanismos inhibidores sea de beneficio. De esta forma actuarían el Divalproato de Sodio, la Gabapentina, la Lamotrigina y el Topiramato.

ANTAGONISTAS 5HT₂

A este grupo pertenece la metisergida; el uso de los derivados del ácido lisérgico para bloquear la acción de la serotonina, fue el primer intento racional para prevenir las crisis migrañosas (27) y esto llevó al uso de la metisergida, 2 a 6 mg por día, que actúa como antagonista de los receptores 5-HT₂. A pesar de que se describieron reacciones adversas como la fibrosis retroperitoneal, aún continúa usándose, especialmente en Estados Unidos.

Tienen cierta similitud el pizotifeno y la ciproheptadina.

El Pizotifeno es un derivado benzocicloheptatofeno, similar a la ciprohetadina y a los antidepresivos tricíclicos. Como efectos colaterales se han descrito somnolencia, aumento de apetito y aumento de peso.

BETABLOQUEADORES: ANTAGONISTAS BETA ADRENÉRGICOS

Los agentes beta bloqueadores han sido usados para prevenir la migraña desde 1972 y continúan siendo los más utilizados en pacientes sin antecedentes de asma. Conviene evitar su uso en aquellos pacientes con aura prolongada o con síntomas focales neurológicos severos ya que Bardwell (28) comunicó accidentes cerebro-vasculares migrañosos al ser utilizado en estos casos.

Sin embargo, continúa sin esclarecerse si la acción es por su actividad betabloqueante o por su efecto agonista sobre la 5-hidroxitriptamina. Hay dos grupos: 1) Bloqueantes Beta no selectivos: propranolol, nadolol y timolol. 2) Bloqueantes selectivos Beta 1: atenolol y metoprolol.

El Propanolol ha sido probado en diferentes ensayos y aparentemente reduce la severidad de las crisis pero algunos autores no creen que influya en la frecuencia (29). Las dosis recomendadas varían entre los 60 a 160 mg diarios. Los efectos adversos descritos son: hipotensión postural, calambres musculares y pesadillas.

El Timolol en dosis de 20 mg diarios es tan efectivo como 160 mg diarios de propanolol. Conviene fraccionar la dosis y instalarla en forma paulatina.

El Nadolol tiene una vida media en plasma más prolongada y puede administrarse en una sola dosis de 80 a 160 mg diarios. Disminuye la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

El Metoprolol en dosis de 200 mg diarios reduce la frecuencia de las crisis pero tiene también efectos colaterales como insomnio y pesadillas.

El Atenolol en dosis de 100 mg diarios también reduce la frecuencia de las crisis.

DIVALPROATO DE SODIO

En 1988, Sorensen (30) comunicó sus resultados al tratar preventivamente con valproato a 18 pacientes que sufrían migrañas, 11 se mantuvieron libres de síntomas y 6 experimentaron una notable reducción en la frecuencia de las crisis.

Desde entonces, se efectuaron varios ensayos correctamente diseñados que demostraron la utilidad de este fármaco. Hering (31) comunicó que trató a 32 pacientes con 400 mg de valproato dos veces por día durante 8 semanas y la mayoría de los pacientes (86%) redujo la frecuencia e intensidad de las crisis.

Se han descrito los siguientes efectos colaterales(32): temblor, pérdida de cabello, aumento de peso y toxicidad hepática; está contraindicado en las enfermedades hepáticas.

En 1995, Vijayan(33) analizó el uso del ácido valproico afirmando que también puede ser efectivo en el tratamiento de algunos pacientes con cefalea migrañosa intratable en las cuales fracasaron las drogas habituales. La Cefalea Crónica Diaria es

otra forma de cefalea intratable que últimamente ha recibido bastante atención en la literatura. La mayoría de estos pacientes, al comienzo experimentan cefaleas migrañosas que paulatinamente se tornan en cefalea crónica diaria asociada a exacerbaciones intermitentes.

Mathew (34) en un estudio de diseño abierto con 30 pacientes afectados de cefalea crónica diaria persistente, describió que dos tercios mejoraron con el tratamiento preventivo con ácido valproico.

Rothrock (35) analizó el resultado de tratar a 75 pacientes con ácido valproico y los dividió en tres grupos: Migraña Frecuente, Migraña Transformada y Cefalea Tensional. La mejor respuesta fué en la Migraña Frecuente con un 61 % de mejoría y la peor fué en Cefalea Tensional. Las posibles ventajas del ácido valproico en tratamiento preventivo de las cefaleas debe ser balanceada con el riesgo de toxicidad hepática. Aparentemente, el ácido valproico podría servir en la profilaxis de la migraña pero no impresiona como tan efectivo el el tratamiento de la Cefalea Crónica Diaria.

En 1997, Rothrock (36) hizo una revisión de las publicaciones sobre valproato y concluyó que esta droga tiene seguridad y eficacia y debería ser utilizada como droga de primera elección en la migraña episódica. En estos años que han transcurrido, han aparecido nuevos fármacos con un mejor perfil de seguridad y eficacia.

TOPIRAMATO

Es un derivado del monosacárido D-fructosa, que existe en la naturaleza.

Tiene varios mecanismos de acción en el sistema nervioso central:

- 1) **Bloquea los canales de sodio:** el topiramato bloquea las corrientes de sodio actuando sobre canales asociados a receptores glutamatérgicos del tipo AMPA y en esto difiere de otros fármacos depresores corticales que se utilizan para la epilepsia (37).
- 2) **Aumenta la actividad de los receptores GABA:** El topiramato incrementa el ingreso de cloro a través de los receptores GABA A. Parece que se uniría a un sitio no identificado dentro del complejo GABA (38). En experiencias posteriores se ha demostrado que el Topiramato aumenta el GABA cerebral en voluntarios sanos(39).
- 3) **Tiene un efecto inhibitorio de los receptores del glutamato:** disminuye la liberación excesiva del glutamato y del aspartato y se piensa que la disminución del glutamato en la hendidura sináptica explicaría el rol estabilizante del topiramato(40).
- 4) **Inhibe los canales de calcio iónicos de alto voltaje,** es decir los tipo L, estos son los canales que se encuentran en los cuerpos y dendritas de las neuronal del hipocampo y la acción es una disminución de la hiperexcitabilidad de estas neuronas y así actuaría tanto en los fenómenos epilépticos como migrañosos.
- 5) **Tiene un efecto inhibitorio sobre la anhidrasa carbónica:** algunos autores llaman a esto “efecto de tipo diamox” y si bien se piensa que esta actividad no es relevante para las epilepsias quizás si lo es para los trastornos bipolares.

Se podría sintetizar diciendo que el Topiramato tiene un efecto modificador del balance entre excitación y depresión del sistema nervioso central por lo que estaría

bien utilizar el término de estabilizador neuronal.

Es un fármaco que se absorbe con rapidez , alcanza concentraciones plasmáticas en 2 a 3 horas y suministrándolo por vía oral tiene una biodisponibilidad del 80%. Tiene una vida media de 18 a 23 horas por lo cual se puede administrar en una o dos tomas diarias. El Topiramato disminuye la concentración del etinilestradiol por lo que conviene advertir a las mujeres que usan anticonceptivos orales acerca de la posible pérdida de eficacia y necesidad de utilizar otro anticonceptivo(41).

El Topiramato y el Felbamato son las únicas drogas antiepilépticas que producen disminución de peso, esto es una notable ventaja sobre otros fármacos que al ser utilizados para prevenir la migraña, producen importante aumento de peso.

Algunos de sus efectos colaterales son cambios en la percepción del sabor de las bebidas carbonatadas, parestesias en miembros y en algunos pocos casos, cuando se indican dosis elevadas, sensación de lentitud mental. También se han relatado alteraciones visuales como aumento de miopía o de la presión ocular. Utilizando el Topiramato en dosis adecuadas, los efectos colaterales pocas veces aparecen, para la prevención en migraña, la dosis usual es de 50 mg diarios y en algunas ocasiones 100 mg diarios y con esta dosificación no suelen observarse efectos indeseados.

El más reciente trabajo publicado sobre topiramato y migraña es de Silvestrini (42) quien utilizando 50 mg diarios durante 8 semanas obtiene una franca mejoría en pacientes que sufrían Migraña Crónica.

Desde que comenzó a usarse en Migrañas se han publicado mas de 160 trabajos con éste fármaco. Algunos de los destacables son el de Shuaib (43) quién lo indicó en pacientes que sufrían más de 10 cefaleas por mes, en dosis de 25 a 100 mg diarios y obtuvo una significativa mejoría.

También Edward(44) en un ensayo controlado doble ciego con placebo obtuvo una reducción del 50% de las crisis en el 46,7% de los pacientes que ingerían topiramato y en ese lapso, de 18 semanas, sólo el 6,7% de los pacientes que tomaban placebo mejoraron. Quizás un hecho importante ha sido su exitoso uso en las Cefaleas en Salvas (Cluster) ya que Wheeler(45) comunicó que con dosis de 50 a 200 mg diarios obtuvo significativas mejorías. Mathew (46) publicó un estudio efectuado sobre 178 pacientes con cefaleas frecuentes y utilizó dosis desde 25 a 200 mg diarios incrementándolas a razón de 25 mg semanales y comunicó una reducción muy importante en la frecuencia e intensidad de las crisis.

En migraña, se usan dosis bajas, se recomienda iniciar el tratamiento con 25 mg diarios y después de 10 o 15 días aumentar a 50 mg diarios, en algunos casos se puede llevar esta dosis a 100 mg diarios. Este diagrama de dosis está indicado por la respuesta del paciente y acá más que nunca es útil el diario (headache chart) para poder seguir en forma objetiva la frecuencia e intensidad de las crisis. Es aconsejable mantener la medicación por tiempos variables no menores a seis meses.

Tanto la experiencia internacional como la personal ha sido positiva: los pacientes que padecen frecuentes dolores de cabeza se benefician con el topiramato. Desde ya que deben seguirse las pautas usuales: diagnóstico de certeza, supresión de otros fármacos (dejar un tiempo libre sin uso de ellos) e instalar el topiramato en forma lentamente

creciente observando la respuesta de cada paciente e indicando para la crisis la medicación adecuada. Conviene mantener el topiramato por períodos de alrededor de seis meses y retirarlo también en forma paulatina.

RIBOFLAVINA: se han comunicado buenos resultados indicando altas dosis de riboflavina en la profilaxis de la migraña (47). El fundamento sería que un déficit en la energía del metabolismo mitocondrial podría jugar un rol en la patogénesis de la migraña. Los autores de esta comunicación trataron a 55 pacientes con 400 mg diarios de riboflavina durante tres meses y según ellos, obtuvieron una buena respuesta.

FARMACOS PARA TRATAR LA CRISIS MIGRAÑOSA

Para tratar la crisis son útiles:

- a) Agonistas 5HT_{1D/B}
- b) Antagonistas de la dopamina o Inhibidores de la prostaglandina.

Según Goadsby (48), los fármacos para tratar la crisis migrañosa pueden dividirse en Inespecíficos como la aspirina y los analgésicos y específicos como los ergóticos y los triptanes.

Desde 1990 el sumatriptán marcó una nueva pauta en el tratamiento de la crisis migrañosa pero después de un amplio uso pudo determinarse que con éste fármaco utilizado por vía oral sólo se obtenía un 60% de respuestas positivas, su biodisponibilidad era pobre, un tercio de los pacientes sufrían de recurrencias y presentaba variables efectos adversos. Por todas estas causas, se acentuó la investigación y en los últimos años aparecieron drogas nuevas como el zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, eletriptán, almotriptán, el VML-251 y otras más recientes.

También se están efectuando estudios en drogas con un perfil completamente diferente como los agonistas de la sustancia P y seguramente que en un futuro tendremos importantes novedades para aliviar esta fastidiosa enfermedad.

TARTRATO DE ERGOTAMINA:

Los ergóticos no pueden dejar de mencionarse ya que ocuparon durante más de 70 años un importante lugar en la terapéutica del dolor migrañoso y aún siguen usándose extensamente.

En 1918 se aisló la ergotamina, un alcaloide, a partir del ergot (*claviceps purpurea*) que es un hongo que suele contaminar a los cereales y era conocido desde la edad media como provocador de epidemias de gangrena: “holy fire” o “Fuego de San Antonio”. Se encontró que la ergotamina tenía actividad simpaticolítica. En 1926 fué introducida en el tratamiento de la migraña por la creencia que esta enfermedad era producida por una exagerada actividad simpática (49). En 1938, Graham y Wolff comunicaron que la eficacia de la ergotamina era probablemente debida a la constricción de los vasos extracraneanos (50). Recientemente se han sugerido otros mecanismos explicatorios de su acción beneficiosa: actividad sobre las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central (51) y efecto sobre la inflamación neurógena (52).

Farmacología: la ergotamina tiene un modo complejo de acción, al igual que otros alcaloides ergóticos. Actúa, en parte, sobre receptores de la 5-hidroxitriptamina, dopamina y noradrenalina (53). El efecto farmacológico más relevante y que justifica el uso de la ergotamina en migraña, es una pronunciada acción vasoconstrictora, esto ocurre en ambos lechos vasculares: craneal y periférico y la acción se ejerce actuando como agonista de los receptores 5HT1 y 5HT2, aunque podrían existir otros receptores aún no identificados. Si la ergotamina se administrase por vía endovenosa, tendría una potente acción emética que es mediada por interacción sobre receptores dopamínicos.

Farmacocinesia: en la estructura química de la ergotamina está incluida un ácido lisérgico y otro péptido. Las ligaduras dobles 9 y 10 son responsables de la fuerte fluorescencia de este alcaloide y esta cualidad ha sido usada para desarrollar un método de determinación de ergotamina en plasma(54). Se demostró que el 66% de la ergotamina administrada oralmente se absorbe pero sólo menos del 1% es biodisponible ya que la mayoría de la droga es metabolizada en el primer paso por el hígado. También se han efectuado mediciones sobre la concentración plasmática de la ergotamina por radioinmunoensayo y por espectrometría y sus resultados no han sido completamente coherentes ya que se han medido algunos metabolitos simultáneamente. El hecho práctico es que 1 mg de ergotamina por vía oral es efectivo en la migraña y esto podría deberse a que algunos metabolitos formados también actúan sobre la migraña. Evidentemente, la biodisponibilidad de la ergotamina es mayor si se administra por vía rectal o inhalatoria que por vía oral. La ergotamina si es inyectada por vía endovenosa, es rápidamente distribuida y tiene una vida media de 2 a 3 minutos y una eliminación de vida media de 2 horas (55).

Farmacodinamia: si bien en el estudio clásico de Graham y Wolff se demostraría que la acción de la ergotamina podría ejercerse por su acción sobre los vasos extracraneos, no es muy fácil sostener esto a la luz de otras investigaciones ya que parece que sólo en un tercio de los pacientes con migraña el dolor implica sus vasos extracraneos (56). También la acción de la ergotamina podría expresarse en los vasos intracraneos como se ha podido demostrar en algunos experimentos en que 0,5 mg de ergotamina endovenosa produjo incremento de la velocidad sanguínea en la arteria cerebral media. En otros pacientes, sin alterar la velocidad en esta arteria, también hay alivio, lo cual dejaría la duda de si la acción beneficiosa se ejerce también al aliviar la inflamación neurógena. Evidentemente, son necesarios más estudios con técnicas adecuadas, para aclarar la acción de esta droga.

También se han estudiado los efectos de la ergotamina en vasos no craneos. En general, puede afirmarse que esta droga produce vasoconstricción de vasos periféricos, ya que 1 mg administrado por vía rectal, produce una vasoconstricción que dura 1 hora y se ha descrito un “ergotismo subclínico” que se expresa por alteración de la presión sanguínea sistólica periférica en pacientes que toman ergotamina en forma diaria.

Uso Terapéutico de la Ergotamina: a pesar de la presencia de nuevas drogas (sumatriptan, etc), la ergotamina continúa siendo ampliamente usada en el tratamiento de la crisis migrañosa. La ergotamina puede administrarse por vía oral, sublingual,

rectal, parenteral o inhalatoria.

Cuando hay ausencia de contraindicaciones, se prescribe en la dosis adecuada y se evita su uso constante (adicción), es una droga efectiva y segura.

Debe evitarse prescribir ergotamina en pacientes mayores de 50 años y en aquellos que tienen antecedentes de angor pectoris, claudicación intermitente o en mujeres embarazadas. También debe evitarse en las sepsis, enfermedades del hígado o riñones, lactancia, o uso concomitante con tricetiloleandomicina o eritromicina. No debe administrarse en forma conjunta con sumatriptán o similares.

En el 10% de los pacientes, después de la administración oral, puede provocar náuseas o vómitos y en estos casos se podría prevenir con metoclopramida o domperidona.

Su uso constante produce adicción y cefalea crónica, es la causa más común de que una migraña se transforme en cefalea crónica diaria.

La indicación de ergotamina oral en general es de 1 mg pero puede indicarse una dosis mayor (el máximo sería 6 mg).

La dosis por vía rectal también es de 1 a 2 mg, quizás sea la ideal cuando hay náuseas pero en ocasiones es rechazada por motivos culturales y en otras pueden provocar lesiones rectales isquémicas (úlceras ano-rectal) por su uso excesivo.

No se ha generalizado el uso parenteral (subcutáneo o intramuscular) por los efectos colaterales (náuseas) y en caso de utilizarse, la dosis sería de 0,25 mg.

La vía inhalatoria es interesante por la rapidez de acción, la dosis recomendada de comienzo es de 1,08 mg que pueden administrarse en tres "puffs" y la dosis máxima sería de 2,16 mg. Es necesario adiestrar al paciente para que use correctamente el inhalador y no degluta la dosis.

Según algunos investigadores, debería evitarse el uso de ergotamina en la migraña con aura por su efecto vasoconstrictor, si bien es un debate aún abierto ya que se han comunicado distintas conclusiones, lo recomendable sería evitar su uso hasta nuevas investigaciones (57).

SUMATRIPTÁN

Si bien, es ya casi histórico, por su extenso uso y como aún está vigente, le dedicamos el siguiente recordatorio al sumatriptán. En el tratamiento de la crisis migrañosa, el sumatriptán aún es utilizado pero ya no como fármaco de primera elección. Según Welch (58), en las crisis leves o moderadas, es conveniente indicar primero analgésicos simples o antiinflamatorios no esteroideos y reservar el sumatriptán (o actualmente los nuevos triptanes) para las crisis moderadas o severas que no mejoran con la medicación anterior.

Este consejo estaba fundado en que no todas las crisis respondían al sumatriptán. Se estima que después de administrar 6 mg subcutáneos el 70 a 77 por ciento de los pacientes mejora en una hora y el 81 a 86 por ciento en dos horas. Con 100 mg por vía oral, el 75 % suele mejorar en las 4 horas siguientes. Si bien el sumatriptán oral es más efectivo que la ergotamina con cafeína o que la aspirina con metoclopramida, la recurrencia del dolor es más alta (59). Además, hay limitaciones por los efectos adversos: entre el 3 al 5% de los pacientes experimentan opresión, pesadez, hormigueos o dolor en el pecho y en algunos pacientes esta molestia se irradia al brazo y mano izquierda,

simulando un angor pectoris (60) aunque, en general, no se encuentran evidencias electrocardiográficas de isquemia de miocardio. Sin embargo, hay comunicaciones sobre pacientes que tratados con sumatriptán han sufrido isquemia de miocardio debida a vasoespasmo coronario y también arritmia cardíaca (61), también ha sido comunicado un infarto de miocardio (62) pero en la mayoría de estas situaciones había una historia previa de enfermedad cardiovascular, por consiguiente, el sumatriptán debe evitarse en pacientes con antecedentes cardiovasculares. Visser (63) analizó el significado de los "síntomas del pecho" en 735 pacientes y sus conclusiones fueron que casi la mitad de los pacientes tratados con sumatriptán relataron algún "síntoma de pecho", en este análisis se encuestaron como tales: ansiedad, cambio del ritmo respiratorio (acortamiento de la respiración), presión en el pecho, dolor en el pecho, dolor irradiado, otras sensaciones en el pecho, pesadez en los brazos o palpitaciones. Los autores afirman que a pesar de esta alta frecuencia de síntomas de pecho, no hubo alteraciones cardiovasculares y sólo el 10% de estos pacientes discontinuaron el tratamiento por estos síntomas y en la mayoría de los casos fué por la ansiedad despertada ante estos síntomas de los cuales no habían sido advertidos, los autores creen que este estudio demuestra que los síntomas de pecho no son causados por isquemia cardíaca sino, probablemente, por vasoconstricción pulmonar, espasmo esofágico, espasmo de los músculos intercostales o broncoconstricción, aunque estas hipótesis no están aún claramente demostradas.

Evidentemente el sumatriptán implica un notable avance en el tratamiento de la crisis migrañosa pero aún hay expectativas no cumplidas. Teniendo en cuenta todo lo descripto anteriormente, es obvio que el agonista 5HT_{1D} ideal, aún no está en uso, aunque hay varias líneas de investigación, algunas muy avanzadas, en busca de esta droga. Los triptanos de última generación son muchos, quizás los más conocidos sean (64): Naratriptán, Zolmitriptán, Avitriptán, Eletriptán, Rizatriptán y Alniditán. Todos tienen una estructura química construída alrededor del anillo serotoninérgico indólico, excepto el alniditán que es un derivado no indólico.

ZOLMITRIPTAN

El Zolmitriptán (64) actúa sobre los receptores agonistas 5-HT_{1B-1D} y tiene una buena biodisponibilidad con excelente eficacia y seguridad en dosis de 2,5 mg. Actúa sobre el sistema trigémino vascular modulando el ingreso de estímulos nociceptivos e inhibe la liberación de neuropéptidos sensoriales durante la activación trigeminal (65), quizás la principal ventaja del zolmitriptán sobre el sumatriptán, es que el primero accede a los núcleos centrales trigeminales por cruzar mejor la barrera cerebrovascular, en cambio el sumatriptán es demasiado hidrofílico y su acción está más restringida a la periferia (66).

La fórmula química del zolmitriptán es la siguiente: (S)-4-((3-(2-(dimetilamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)methyl)-2-oxazolidinone. Este compuesto es un análogo sintético del neurotransmisor 5-HT. En cualquier lugar que el 5HT tenga afinidad para todos los receptores 5HT, el 311C90 es un potente agonista selectivo para el subtipo 5HT_{1D}, al respecto, el 311C90 comparte un receptor de perfil similar al sumatriptán, pero es de 2 a 5 veces más potente.

Datos no clínicos: la respuesta puede ser mediada por los receptores similares a 5-HT. El receptor farmacológico del 311C90 se estableció usando apropiadas uniones de radioligandos.

El compuesto es un agonista de 5-HT_{1D} y exhibe alta afinidad para el receptor humano 5-HT_{1D} alfa y 5-HT_{1D} beta.

El 311-C90 muestra una variable absorción en intestino después de la administración oral con un nivel pico en plasma a las 0,4 - 0,6 h. post dosis y produce una biodisponibilidad del 40-80 %. La vida media de eliminación desde el plasma es de menos de 2 hrs en cualquier especie.

NARATRIPTAN

El Naratriptán (67) está relacionado químicamente con el sumatriptán y tiene alta afinidad para los receptores humanos 5HT_{1B} y 5HT_{1D}. Tiene acción vasoconstrictora arterial más potente que el sumatriptán. Sobre arterias epicárdicas coronarias humanas aisladas causa contracción débil pero lo mismo es conveniente no usar este fármaco en pacientes con antecedentes cardiovasculares. El Naratriptán es más lipofílico que el sumatriptán y por esto es de más fácil acceso al sistema nervioso central. Comparado con el Sumatriptán, tiene ventajas por mejor biodisponibilidad al ser utilizado por vía oral (68)), mayor vida media en el plasma humano y menores efectos adversos. La vida media del naratriptán es de 6 horas y tiene elevada biodisponibilidad: alcanza al 63-74 % (69) Se han comunicado resultados clínicos que muestran que en una dosis oral de 2,5 mg, alivia al 65% de los pacientes dentro de las 4 horas de la ingesta y tiene una excelente tolerancia ya que los efectos adversos descritos difieren poco de los producidos por el placebo (70) En un estudio más prolongado, Bomhof (71) analiza la tolerabilidad y eficacia de 2,5 mg de naratriptan utilizados a lo largo de un año por pacientes con crisis migrañosas y relata buenos resultados y poca incidencia de efectos adversos, entre los que describe: náuseas en el 2% de las crisis y en menos del 1% de los pacientes describe “síntomas de pecho” como presión, pesadez o dolor precordial. También, con menor frecuencia, algunos pacientes se quejaron de malestares leves como hiposalivación y fatiga. En total, incluyó en el estudio a 741 pacientes y tuvo que suspender el tratamiento en 13 por los siguientes efectos adversos: por aumento de la presión arterial a tres; por depresión a dos; por náuseas a uno; por molestias en el pecho a uno; por boca seca y sensación de lengua hinchada a uno; empeoramiento de la cefalea a uno; por convulsión a uno; por hernia umbilical a uno; por embarazo a uno y por galactorrea a uno. Por supuesto que no todas estas situaciones estaban relacionadas con la administración del fármaco. No hubo evidencias que el uso repetido del naratriptán condicionara una taquifilaxia. La mayoría de los pacientes obtuvieron alivio en el 60 % de las crisis que sufrieron, tomando 2,5 mg por vía oral. El 14% de los pacientes incorporados al estudio, abandonaron el tratamiento por falta de eficacia. Los autores concluyen recomendando el uso de 2,5 mg de naratriptán para tratar las crisis de migraña.

ALNIDITAN

El Alniditan es una droga no-indólica, que actúa específicamente como poderoso agonista de los receptores 5HT_{1d}, su administración subcutánea es seguida por una rápida absorción con un pico de acción plasmática a los 15 minutos y una vida media de 8 a 13 horas, se la ha utilizado en dosis de 0,8 a 1,4 mg con una respuesta favorable en un 83% de los casos. El 70% de los pacientes han relatado sensación de presión en la cabeza, parestesias u oleadas de calor que por lo general fueron de corta duración y no se

registraron alteraciones cardiovasculares (72).

RIZATRIPTÁN

El Rizatriptán es un potente agonista de los receptores 5HT_{1D} cuya fórmula química es la siguiente: (N,N-Dimethyl-2- (5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl) ethylamine benzoate). Los estudios en fase 1, demostraron que el rizatriptán se absorbe más rápido que el sumatriptán y que la droga es bien tolerada en dosis de 60 mg o más(73)(74) Se estudiaron las pautas de eficacia, seguridad y tolerancia en dosis de 2.5, 5 y 10 mg y estableció que el 60% de los pacientes con migraña se aliviaban en las 4 horas siguientes a la ingesta de 10 mg de rizatriptán; el 38,8% de los pacientes sufrieron recurrencias y el 5% de ellos se quejaron de efectos adversos: mareos, somnolencia, astenia y fatiga. No observó cambios clínicos significativos ni tampoco en el ECG ni laboratorio. Su conclusión es de que el Rizatriptán en dosis de 5 o 10 mg es bien tolerado y eficaz en el tratamiento de la migraña con manifestaciones moderadas o severas.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Borghouts J, de and transl. The Magical texts of Papyrus Leiden Y 348. Leiden: J.E.Brill, 1971; 15-24.
- 2) Isler H. Historical Background, In: The Headaches, Ed: Olesen P. et alt, Raven Press, Ltd., New York 1993.
- 3) Kuehn CG de. Claudii Galeni Opera Omnia. vol VIII. De locis affectis. Leipzig: in Officina Car. Cnoblochii, 1824; 201-208.
- 4) Wolff HG. Headache and other head pain. New York: Oxford University Press, 1948.
- 5) Ad Hoc Committee on Classification of Headache. Classification of Headache. JAMA 1962; 179:717-718.
- 6) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 1-96.
- 7) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain, II. Cephalalgia 2004;24(supp 1)8-152.
- 8) Nolte J. The Human Brain. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby Inc; 2002:208-220.
- 9) Sweatt JD, Weeber EJ, Levenons JM. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. Mol Interv. 2002;2:393-402.
- 10) Messlinger K, BursyeinR. Anatomy of central nervous system pathway related to head pain. In: Olesen J, Tfelt-HansenP, Welch KMA, eds. The Headaches. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999:77.
- 11)Swaab D, Hofman MA, Lucassen PJ et al. Functional neuroanatomy and neuropathy of the human hypothalamus. Anat Embryol (Berlin) 1993;187:317-330.
- 12) Moore-Ede MC. The circadian timing system in mammals: two pacemakers preside over many secondary oscillators. Fed Proc 1983; 42: 2802-2808.
- 13) Stewart WF, Shechter A, Rasmusen BK. Migraine prevalenec. A review of population-based studies. Neurology 1994;44:S17-S23.
- 14) Leao AA. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1944;7:391-463.
- 15)Olesen J, Friberg L, Skyhoj-Olsen T. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. Ann Neurol 1990;28:791-798.

- 16) Lauritzen M, Jorgensen MB, Diemer NH, Gjedde A, Hansen AJ. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol* 1982;12:469-474.
- 17) Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-Fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanism. *J Neurosci* 1993;13:1167-1177.
- 18) Moskowitz MA. Basic mechanism in vascular headache. *Neurol Clin* 1990;8:801-815.
- 19) Goadsby PJ, Hoskin KL. Differential effects of low dose CP122,288 and eletriptan on Fos expression due to stimulation of the superior sagittal sinus in cat. *Pain* 1999;82:15-22.
- 20) Cumberbatch MJ, Hill RG, Hargreaves RJ. Differential effects of the 5HT 1B/1D receptor agonist naratriptan on trigeminal versus spinal nociceptive responses. *Cephalgia* 1998;18:659-663.
- 21) Welch KMA, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990;8:817-828.
- 22) Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-1157.
- 23) Blau JN. Adult migraine: the patient observed. In: Blau JN ed. *Migraine: clinical, therapeutic, conceptual and research aspects*. London: Chapman and Hall. 1987:3-30.
- 24) Bickerstaff ER, Birm MD. Basilar artery migraine. *Lancet* 1961; 1:15-17.
- 25) Mathew NT. Current approaches and options in acute migraine pharmacotherapy. In: *American Academy of Neurology Syllabi on 1998 Annual Education Program; vol VII, 8FC.004*.
- 26) Lance JW: Preventive Treatment in Migraine. In: Goadsby PJ, Silberstein SD, editors. *Headache*. Vol 17. Washington, 1977:130-141.
- 27) Sicuteri F. Prophylactic and therapeutic properties of 1-Methyl-lysergic acid Butanolamide in migraine. *Int Arch Allergy* 1959;15:300.
- 28) Bardwell A, Trott JA: Stroke in migraine as a consequence of propranolol. *Headache* 1987;27:381.
- 29) Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, et al.: Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine: Pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol* 1993;50:825.
- 30) Sorensen KV. Valproate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1988;78:346-8
- 31) Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalgia* 1992;12:81-4.
- 32) Silberstein SD. Divalproex sodium in headache – literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996;36:547-555.
- 33) Vijayan N, Spillane T. Valproic Acid Treatment of Chronic Daily Headache. *Headache* 1995; 35: 540-543
- 34) Mathew NT, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. *Headache*. 1991; 31: 71-74.
- 35) Rothrock JF, Kelly NM, Brody ML, Golbeck A. A differential response to treatment with divalproex sodium in patients with intractable headache. *Cephalgia*. 1994; 14: 241-244.
- 36) Rothrock JF. Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalgia* 1997;17:81-3.
- 37) Skradski S, White WS. The novel antiepileptic drug topiramate blocks kainate-evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia* 2000;41(S1):S45-S47.
- 38) Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacological Research* 1999; 35(4):242-256
- 39) Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S, Pan J, Martin R, William F, Hugo J, Faught E. Topiramate increase GABA cerebral levels in healthy humans
- 40) Post RM, Speer A, Obrocea GV, Leverich GS. Acute and prophylactic effects of anticonvulsants in bipolar depression. *Clinical Neuroscience Research* 2 (2002) 228-251.

- 41) Rosenfeld WE, Doose DR, Walter SA, Kayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl-estradiol inpatient with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(3):317-23
- 42) Silvestrini M, Bartolini M, Cocia M, Baruffaldi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*.2003;23(8):820-824.
- 43) Shuaib A, AhmedF, Muratoglu M, Kochanski P. Topiramate in migraine prophylaxis: a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19: 379(abstract).
- 44) Edwards KR, Glantz MJ, Shea P et al. A double-blind, randomized trial of topiramate versus placebo in the prophylactic treatment of migraine headache with and without aura. *Cephalalgia* 2000; 20:316(abstract).
- 45) Wheeler S, Carrazana EJ. Topiramate treated cluster headache. *Neurology* 1999; 53:234-236.
- 46) Mathew NT, Kailsam J, Fisher A. Prophylaxis of migraine with topiramate: a retrospective análisis . *Cephalalgia*, 2001, 21,370-371.
- 47) Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M: Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. *Neurology* 1998;50:466-470.
- 48) Goadsby PJ: The Triptans: Distinctions That Matter. In: American Academy of Neurology Syllabi-on 1998 Annual Education Program;vol VII,8FC.004.
- 49) Maier HW. L'ergotamine inhibiteur du sympathique étudié en clinique, comme moyen d'exploration et comme agent thérapeutique. *Rev Neurol* 1926; 33:1104-1108.
- 50) Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatr* 1938; 39: 737-763.
- 51) Raskin NH. Pharmacology of migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 21: 463-478.
- 52) Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effects of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache. *Cephalalgia* 1988; 8:83-91.
- 53) Ekbom K, Krabbe AAE, Paalzow G, Paalzow L, Tfelt-Hansen P, Waldenlind E. Optimal routes of admistration of ergotamine tartrato in cluster headache patients. A pharmacokinetic study. *Cephalalgia* 1983;3:15-20.
- 54) Edlund PO. Determination of ergot alkaloids in plasma by high performance liquid chromatography and fluorescence detection. *J Chromatogr* 1981;226:107-115.
- 55) Ibraheem JJ, Paalzow L, Tfelt-Hansen P. Kinetics of ergotamine after intravenous and intramuscular administration to migraine sufferers. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:235-240.
- 56) Drummond PD, Lance JW. Extracranial vascular changes and the source of pain in migraine headache. *Ann Neurol* 1983;13:32-37.
- 57) Hachinsky V, Norris JW, Cooper PW, et al. Migraine and the cerebral circulation. In: Green R, de. Current concepts in migraine research. New York: Raven Press, 1978; 11-15.
- 58) Welch KMA. Sumatriptan Is Not the Drug of First Choice for Migraine. In: Headache Treatment: Trial, Methodology and New Drug, Edited by Olesen J. and Tfelt-Hansen P. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- 59) The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 314-322
- 60) Stricker BHC. Coronary vasospasm and sumatriptan. *Br Med J* 1992;305:118.
- 61) Willett F, Curzen N, Adams J, Armitage M. Coronary vasospasm induced by subcutaneous sumatriptan. *Br Med J* 1992;304:1415.11.
- 62) OttervangerJP, Paalman HJA, Boxma GL, Stricker BH Ch. Transmural myocardial infarction after sumatriptan. *Lancet* 1993;341:861-862.
- 63) Visser WH, Jaspers NMWH, de Vriend RHM, Ferrari MD. Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1996,16:554-559.

- 64) Martin G, Dixon R, and Seaber E. Preclinical and Clinical Pharmacology of Zolmitriptan (311C90). A Novel Antimigraine Agent. In: Headache Treatment: Trial, Methodology and New Drug, Edited by Olesen J. and Tfelt-Hansen P. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- 65) Goadsby PJ, Edvinsson L. Peripheral and central trigeminovascular activation in cat is blocked by the serotonin (5HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache* 1994;34:394-399.
- 66) Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Sumatriptan inhibits central trigeminal neurones only after blood-brain barriers disruption. *Br J Pharmacol* 1993; 109: 788-792.
- 67) Connor H, O'Shaughnessy CT, Feniuk W et al.: GR85548, a potent selective agonist for the intracranial vascular 5-HT₁ receptor. *Br J Pharmacol* 1993;108:99p.
- 68) Connor HE, Feniuk W, Beattie DT, North PC, Oxforf AW, Saynor DA, Humphrey PA. Naratriptán: biological profile in animal models relevant to migraine. *Cephalalgia* 1997; 17:145-52.
- 69) Fuseau E, Baille P, Kempford RD. Absolute bioavailability of oral naratriptan. *Neurology* 1997;17:145-52.
- 70) Dahlof C, Winter P, Whitehouse H, Hasani R. Randomized, double-blind placebo-controlled comparison of oral naratriptan and oral sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997;48:A85.
- 71) Bomhof MAM, Heywood J, Pradalier A, Enahoro H, Winter P, Hasani H. Tolerability and efficacy of naratriptan tablets with long term treatment (6 month) *Cephalalgia* 1998;18:33-7.
- 72) Goldstein J, Dahlöf CGH, Diener H-C, Olesen J, Schellens R, Senard JM, Simard D, Steiner TJ. Alniditan in the acute treatment of migraine attacks: a subcutaneous dose-finding study. *Cephalalgia* 1996; 16: 497-502.
- 73) Polvino W, Sciberras D, Gertz B, et al. MK462: first human experience with a novel 5HT_{1D} agonist. *Clin Pharmac Ther* 1994;55:129.
- 74) Gijssman H, Kramer MS, Sargent J, Tuchman M, Matzura-Wolfe D, Polis A, Teall J, Block G, Ferrari MD. Double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1997;17:647-51.

**(°) El Dr. Héctor A. Zavala es Jefe de la Unidad Neurología del Hospital J. M. Ramos Mejía (Buenos Aires),
 Presidente de la Federación de Sociedades Neurológicas de las Américas y
 Delegado de la Asociación Argentina de Cefaleas ante la ALADEC.
 Ha sido Presidente de la Asociación Argentina de Cefaleas, Presidente de la
 Fundación para la Investigación y el Tratamiento de las Enfermedades
 Neurológicas y Presidente de la Sociedad Neurológica Argentina. Es
 miembro de la IHS y de la WFN y Miembro Honorario de la Sociedad
 Neurológica de Colombia y de la Sociedad de Neurología de Perú. Es autor
 de numerosos artículos de la especialidad y de varios libros de Cefaleas y
 Neurología.
 La Dra. Bibiana Saravia es la Jefa del Gabinete de Cefaleas del Hosp. J. M.
 Ramos Mejía, Encargada del Laboratorio de Sueño de la División
 Neurología del H. Ramos Mejía, Presidente de la Asociación Argentina de
 Cefaleas, Presidente de la Fundación para la Investigación y el Tratamiento
 de las Enfermedades Neurológicas, Secretaria General de la federación de
 Sociedades Neurológicas de las Américas.**

