

Migraña

Agustín Melo-Carrillo^{1,2,3}, Alberto López-Ávila^{1,4}

RESUMEN

La migraña es una patología neurovascular común caracterizada por cefalea intensa que afecta a miles de personas perjudica de manera significativa su bienestar biopsicosocial. A pesar de ser una patología común, poco es lo que se conoce acerca de ella. El objetivo de esta revisión es exponer el panorama actual en el estudio de la migraña. Se discutirán las principales hipótesis acerca de su génesis, líneas de investigación básicas y clínicas encaminadas a aclarar la fisiopatología; así como, avances farmacológicos y no farmacológicos recién descritos para su tratamiento.

Palabras clave: tratamiento, dolor, meninge, trigémino.

Migraine

ABSTRACT

The migraine is a common neurovascular pathology characterized by severe headache that affects thousands of people, significantly affecting their welfare biopsychosocial. Despite being a common pathology, little is known about it. The aim of this review is to present the current situation in the study of migraine. Will discuss the main hypotheses about its genesis, the lines of basic and clinical research aimed at clarifying the pathophysiology and progress pharmacologic and nonpharmacologic recently described for treatment.

Key words: treatment, pain, meninges, trigeminal.

La migraña es una patología común, incapacitante y crónica de origen neurovascular caracterizada por ataques de cefalea, disfunción del sistema nervioso autónomo, en algunos pacientes síntomas neurológicos que preceden el ataque conocido como aura¹. En este artículo haremos una revisión acerca de la epidemiología, características clínicas, fisiopatología, y tratamiento de la migraña.

Epidemiología

La migraña es la causa más común de cefaleas episódicas severas recurrentes que afectan al 12% de la población general. Hay una clara tendencia con respecto al sexo, existe una prevalencia de tres mujeres por cada hombre. La edad de presentación en los hombres es de los 10 y 12 años y en las mujeres de los 14 a los 16 años².

La frecuencia de los ataques de cefalea varía entre cada paciente; sin embargo, la media es entre 1 a 5 ataques por mes². Dadas las características de la enfermedad, se considera incapacitante, ocupa el lugar 19 a nivel mundial (OMS 2009). En México, esta patología representa una pérdida económica anual de 770 millones de pesos (Gobierno de la República Mexicana, 2009).

Recibido: xxxx Aceptado: XXXXXXX

¹Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. ²Universidad Nacional Autónoma de México. ³Universidad La Salle. ⁴Universidad Autónoma Metropolitana. Correspondencia: Agustín Melo-Carrillo. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México Xochimilco No. 101. 14370 México, D.F. E-mail: neuropercepcion@gmail.com

Manifestaciones clínicas

La migraña para su estudio y tratamiento se divide en dos tipos de migraña: con aura y sin aura.

Migraña sin aura

Ahora, se define a la migraña sin aura como una cefalea recurrente que se manifiesta en ataques que pueden durar entre 4 y 72 hs. Las características típicas de esta cefalea es que es unilateral, pulsátil, de intensidad moderada a severa, se agrava con la actividad física de rutina, se asocia a náusea y fotofobia o fonofobia³. Los criterios diagnósticos se ilustran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de la migraña sin aura.

-
- A. Por lo menos 5 ataques que cumplan con los criterios de B y D.
 - B. Ataques de cefalea de 4 a 72 hs (intratables o tratados sin éxito)
 - C. Cefaleas con por lo menos dos de las siguientes características.
 - a. Localización unilateral
 - b. Pulsátil
 - c. De intensidad moderada a severa.
 - d. Se agrava con la actividad física de rutina o limita la actividad física de rutina (caminar, subir o bajar escaleras, atarse los zapatos).
 - D. Durante la cefalea debe tener presente por lo menos uno de los siguientes:
 - a. Náusea y/o vómito
 - b. Fotofobia y fonofobia.
 - E. La cefalea no se debe atribuir a ninguna otra patología³.
-

Migraña con aura

El aura se caracteriza por ataques neurológicos focales reversibles que comúnmente se presentan de manera gradual de 5 a 20 minutos y dura menos de 60 minutos. La cefalea es igual a la que se presenta en la migraña sin aura^{4,5}.

Los síntomas prodrómicos que ocurren en el aura suceden horas o días previos al ataque migrañoso, y los más frecuentes son: fotofobia, fonofobia, náusea, alteraciones visuales, fatiga, dificultad para concentrarse, rigidez de nuca y palidez. Se ha demostrado una relación directa entre la disminución del flujo cerebral y presentación de los síntomas^{6,7}. No todos los síntomas prodrómicos desembocan en migraña^{5,7}. Los criterios diagnósticos se ilustran en el cuadro 2.

Fisiopatología

A pesar de que la fisiopatología no se conoce por completo, las teorías actuales se basan en la irritación del circuito de inervación meníngea. Las meninges que se comprenden por la duramadre y leptomeninges

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de la migraña con aura.

-
- A. Por lo menos dos ataques que cumplan con el B o D
 - B. Aura caracterizada por lo menos con una de las siguientes, sin debilidad motora.
 - a. Síntomas visuales completamente reversibles que incluyen características positivas (fosfenos, luces, puntos o líneas) y negativas (pérdida de la visión).
 - b. Síntomas sensoriales completamente reversibles incluyendo características positivas (temblor, sensación de piquetes) o negativas (debilidad).
 - c. Alteraciones difásicas del habla completamente reversibles.
 - C. Por lo menos dos de las siguientes:
 - a. Síntomas visuales homónimos y/o síntomas sensoriales unilaterales.
 - b. Por lo menos un síntoma de aura que se presente en forma gradual por más de 5 minutos y/o diferentes síntomas de aura que ocurren en sucesión por más de 5 minutos.
 - c. Cada síntoma debe durar más de 5 minutos y menos de 60 minutos.
 - D. La cefalea cumple los criterios de cefalea migrañosa sin aura más las características del aura en los 60 minutos previos.
 - E. No se atribuye a ninguna otra enfermedad³.
-

(piamadre y aracnoides), son de las pocas estructuras capaces de generar dolor dentro del cráneo⁷. Las meninges se encuentran densamente inervadas por axones terminales de muy bajo calibre, que son ramas del nervio trigeminal, algunos de estos axones se bifurcan muy cerca de las ramas vasculares arteriales de la arteria cerebral media (piamadre) y de la arteria meníngea media (duramadre). Cuando estos axones son estimulados de manera experimental en animales y en humanos generan dolor unilateral tipo migrañoso^{4,5,8}.

La migraña debe entenderse como un desorden primario del cerebro^{4,5}. Diversos estudios han demostrado que la dilatación de los vasos meníngeos son consecuencia de la activación de diversos circuitos neuronales, es decir, la alteración vascular es resultado, pero no causa de la migraña⁹⁻¹¹. Tal irritación activa neuronas nociceptivas que proyectan fundamentalmente al núcleo del trigémino. La actividad nociceptiva del trigémino envía eferencias hacia el tálamo, principalmente al núcleo ventroposteromedial (VPM), para al final proyectarse a diversas regiones corticales aún no estudiadas^{8,12-14}.

Con lo anterior, se han desarrollado diversas teorías acerca de la génesis de la migraña de las cuales destacan tres: la sensibilización periférica, teoría de la sensibilización central y la teoría de la depresión cortical difusa.

Teoría de la sensibilización periférica

Se basa en una estimulación periférica repetida de las ramas meníngeas del trigémino, produce una sensibilización del núcleo trigeminal, provoca a su vez una

hiperactividad nociceptiva de la vía periférica, activa los núcleos de nocicepción meníngea mencionados con antelación⁵.

Teoría de la sensibilización central

Resulta de la activación anormal del núcleo caudado trigeminal, similar a un proceso epileptógeno, desencadena una sensibilización central, sin que sea necesario que exista una hiperactividad trigeminal periférica. Esto propone que la sensibilización inicial no tiene que ser por fuerza de origen periférico¹⁵⁻¹⁷.

Teoría de la depresión cortical difusa

La depresión cortical difusa fue descrita por Leao en 1944; en un modelo animal consiste en una onda de despolarización que se propaga a través de la corteza cerebral a una velocidad de 2 a 3 mm/min asociada con una depresión trasciente y espontánea que genera actividad neuronal específica^{7,18,19}. Las ondas de depresión pueden durar varios minutos, precedidas de una pequeña excitación neuronal y una intensa actividad en espigas de las neuronas corticales. Durante la depresión cortical difusa hay una dramática alteración de la homeostásis iónica cerebral, además de que se altera la liberación de aminoácidos excitatorios por parte de las neuronas corticales²⁰. En 1998 Moskowitz; relacionó la depresión cortical difusa con el aura que precede los ataques migrañosos, poco tiempo después comprobó que la depresión cortical difusa, genera una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Se sugiere que los pacientes tienen principalmente síntomas aurales visuales^{7,21} debido a que la corteza visual humana es la más sensible a la depresión cortical difusa.

Otras teorías propuestas

Hiperexcitabilidad cortical

Es un estado interictal de excitabilidad cortical, caracterizado por reducción del umbral y aumento en la respuesta neuronal²²⁻²⁵. El nivel de hiperexcitabilidad es proporcional a la frecuencia de los ataques de migraña. La base fisiológica podría estar asociada a un defecto mitocondrial, que genera una fosforilación oxidativa alterada, baja concentración intracelular de magnesio, aumento de los niveles de aminoácidos neurotóxicos, disfunción de los canales de calcio o combinación de uno o más factores de los antes mencionados^{11,26,27}. Estos autores sugieren una estrecha relación entre estados de hiperexcitabilidad cortical y aparición de síntomas clínicos de migraña.

Teoría de núcleos generadores de migraña

Durante los episodios de migraña, estudios con tomografía por emisión de positrones se ha identificado una área que presenta aumento del flujo cerebral en la parte superior del tallo cerebral, de lado contralateral a donde se presenta la cefalea²⁸. Por esta evidencia se considera que el tallo cerebral puede ser un sitio importante para el inicio de los episodios migrañosos sin haberse podido comprobar del todo.

Vías de nocicepción meníngea

La vía inicia en la región perivascular de los vasos de la duramadre y piamadre en las ramas meníngeas del nervio trigeminal, estas aferentes trigeminales transmiten impulsos que hacen relevo en el ganglio trigeminal, después viajan al núcleo trigeminal caudado. El núcleo trigeminal caudado envía aferencias hacia el núcleo VPM del tálamo y corteza parietal, prefrontal y límbica donde se percibe la experiencia dolorosa. Asimismo, la activación ipsilateral del núcleo trigeminal caudado, estimula al núcleo superior salivatorio; así como, vías parasimpáticas eferentes del ganglio esfenopalatino, estas neuronas promueven la vasodilatación y aumento de liberación de sustancias que generan actividad periférica trigeminal y produce vasodilatación de los vasos de la dura madre^{5,9,21} (figura 1).

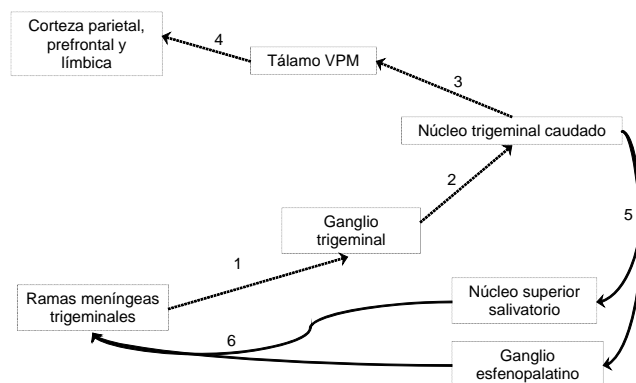


Figura 1. Circuito trigémino vascular en condiciones normales (punteado) y patológicas (negro). **1.** La nocicepción trigeminal inicia con la activación de las ramas meníngeas trigeminales, estas envían aferencias hacia el ganglio trigeminal, **2.** Después viajan al núcleo caudado trigeminal, **3.** Éste a su vez envía aferencias hacia el VPM por último **4.** Terminar la vía en la corteza parietal, prefrontal y límbica. **5.** En condiciones patológicas el dolor se perpetúa activando el núcleo superior salivatorio y el ganglio esfenopalatino, lo que genera que **6.** Ambos núcleos activen de nueva cuenta a las ramas meníngeas trigeminales nociceptivas.

Tomando en cuenta todas las teorías previas es probable que la fisiopatología de la migraña se inicie con una actividad neuronal intensa de origen cortical o trigeminal como la depresión cortical difusa, esto genera la liberación de diversas sustancias nociceptivas y vasoactivas que generan vasodilatación y sensibilización periférica, estas aferentes periféricas incrementan la frecuencia de disparo de los núcleos trigeminales que a su vez incrementan la actividad tálamo cortical cerrando el circuito.

Tratamiento

Para la migraña se puede dividir en farmacológico y no farmacológico.

Tratamiento no farmacológico

Dado que los pacientes migrañosos, tienen el sistema trigeminal nociceptivo sensibilizado, son susceptibles de desencadenar un evento migrañoso con un estímulo nociceptivo de cualquier origen como cefalea tensional, dolor bucal, es facial, entre otros, e incluso con estímulos no nociceptivos como problemas de acomodación focal, principalmente el astigmatismo²⁰⁻³⁰.

El tratamiento no farmacológico incluye educar al paciente acerca de su padecimiento, mecanismos que lo generan, posibles tratamientos y cambios en el estilo de vida que disminuyen la frecuencia y/o intensidad de los eventos migrañosos. En este contexto uno de los principales tratamientos no farmacológicos es la prevención, que consiste en identificar los factores desencadenantes de la migraña (alimentos, estrés, privación de sueño y otros) y evitarlos al máximo.

Tratamiento farmacológico

Tratar un padecimiento en el cual su patología no ha sido dilucidada con precisión es muy complicado, circunstancia que sucede con la migraña, por este motivo se han desarrollado diversos tratamientos los cuales han sido parcialmente eficaces. A pesar de ser el mejor tratamiento sólo resuelve el 40% de los ataques migrañosos³¹. También, se sabe que no hay un tratamiento eficaz después de que se instaure el evento migrañoso, al paciente sólo le resta reposar hasta que el evento termine³².

Tratamiento para ataques en agudo

Durante la última década, el advenimiento de agonistas serotoninérgicos 5-HT_{1B/1D} altamente efectivos, han sido un parteaguas en el tratamiento de la migraña. Los triptanos funcionan como vasoconstrictores a través de los receptores vasculares 5-HT_{1B} e inhibiendo la liberación de neurotransmisores de vías nociceptivas trigeminales tanto centrales como periféricas actuando sobre receptores 5-HT_{1B/1D}³³. El sitio de acción relevante para la eficacia de los triptanos sigue siendo motivo de controversia, quizás la eficacia de los triptanos esté dada por la capacidad de acción que tienen sobre estos tres sitios³⁴. Sumatriptan, fue el primer triptano, pero muchos otros se han desarrollado (zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan y frovatriptan; tabla 1), se han realizado meta-análisis para poder determinar que triptano tiene mayor eficacia, y se ha visto que el zolmitriptan y sumatriptan en dosis terapéuticas, inyectados de manera subcutánea han demostrado ser la mejor opción. Existe diferencia entre las diversas vías de administra-

Tabla 1. Farmacocinética de los triptanos.

Variables	Sumatriptan	Almotriptan	Eletriptan	Frovatriptan	Naratriptan	Rizatriptan	Zolmitriptan
Vida media (hs)	2.0	3.5	5.0	25.0	5.0 – 6.3	2.0	3.0
Tiempo de máxima concentración (hs) Durante ataques	2.5	2.0 – 3.0	2.8	3.0	----	1.0	4.0
Tiempo de máxima concentración (hs) fuera de los ataques	2.0	1.4 – 3.8	1.4 – 1.8	3.0	2.0 – 3.0	1.0	4.0
Biodisponibilidad oral (%)	14	69	50	24 - 30	63 - 74	40	40
Metabolismo primario	MAO	CYP450 y MAO	CYP3A4	Renal, 50%	Renal 70%	MAO	CYP450
Metabolismo secundario	----	----	----	----	CYP450	----	MAO

*MAO: Mono amino oxidasa, CYP: citicromo P

ción siendo la vía oral la menos eficiente y la subcutánea la mejor. En la actualidad una de las razones por las que los triptanos no son considerados dentro del tratamiento en los pacientes migrañosos es su alto costo; no obstante, son el mejor tratamiento disponible en el mercado³⁵⁻⁴⁰.

Los triptanos tienen mayor selectividad farmacológica, menos efectos secundarios y una farmacocinética más simple que los derivados de ergotamina^{25,38}. Ahora estudios de medicina basada en evidencia, demuestran que el tratamiento de elección para la migraña es la administración de ketorolaco seguido de un triptano⁴¹.

Existen nuevas líneas de investigación con respecto a los receptores serotoninérgicos y el péptido relacionado con calcitonina (CGRP) que muestran resultados prometedores. El tratamiento debe ser basado en un análisis exhaustivo de cada uno de los pacientes, por desgracia no se ha descrito ninguna terapia que mejore de manera significativa el dolor o que lo desaparezca por completo⁴².

Tratamiento profiláctico

El tratamiento profiláctico antimigrañoso debe ser manejado de manera individual, tomando en cuenta el subtipo de migraña que se tenga, la discapacidad que genera, la historia clínica del paciente, así como enfermedades concomitantes. El tratamiento profiláctico es útil para prevenir que los episodios de migraña se presenten con mayor frecuencia⁴³.

El mayor inconveniente que tienen los medicamentos usados de manera profiláctica es la frecuencia de aparición de síntomas secundarios. Recientemente se han estudiado nuevos profilácticos con un menor número de eventos secundarios, los cuales son bien tolerados, pero poco efectivos en comparación con los clásicos profilácticos (beta bloqueadores, ácido valproico, antagonistas de calcio, antiserotoninérgicos y tricíclicos). En la actualidad se están probando medicamentos como la

Tabla 2. Efectos secundarios de los tratamientos profilácticos.

Droga y dosis	Efectos secundarios
Acido valproico, 500 - 1000 mg por la noche, (liberación sostenida).	Toxicidad hepática, sedación, náusea, aumento de peso, tremor, teratogenicidad, posible toxicidad, pérdida de cabello, mareo
Beta bloqueadores: Propranolol, 40 240 mg Bisoprolol, 2.5 10 mg Metoprolol, 50 a 200 mg Flunarizina 5 10 mg dos veces al día	Reduce la energía, cansancio, síntomas posturales, contraindicados en asma. Mareo, aumento de peso, depresión, parkinsonismo.
Topiramato, 25 100 mg dos veces al día	Parestesia, fátiga, náusea, disfunción cognitiva.
Amitriptilina, 25 75 mg, por la noche	Aumento de peso, boca seca, sedación, mareo
Methisergide, 1 4 mg diario	Mareo, calambres, pérdida de cabello, fibrosis retroperitoneal
Gabapentina, 900 3600 mg diario	Mareo, sedación
Lisinopril 10 20 mg diario	Tos

riboflavina, la coenzima Q10, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores de la angiotensina II, de los cuales habrá que esperar su eficacia terapéutica, y efectos secundarios a largo plazo^{24,43} (tabla 2).

Diagnósticos diferenciales de migraña

Los diagnósticos diferenciales en la migraña son importantes debido a que es muy fácil confundirla con algunos otros tipos de cefaleas que serán mencionadas en seguida.

Cefalea tensional

La cefalea tensional es una enfermedad definida como un síndrome heterogéneo, el cual puede ser diagnosticado básicamente por ausencia de características típicas de otros tipos de cefalea como la migraña (tabla 3). El problema diagnóstico radica en diferenciarlo de la migraña. La cefalea tensional es el tipo de cefalea más común, pero recibe mucho menos atención que ninguna otra por parte de los médicos, investigadores y farmacéuticas. Esto es porque la mayoría de las personas con cefaleas tensionales frecuentes o poco frecuentes nunca consultan al médico, se tratan ellos mismos, y si es necesario, toman algún analgésico para mitigar los síntomas. Sin embargo, la cefalea tensional crónica, puede causar hasta más de 15 eventos en un mes representando un problema mayor de salud, con un alto impacto socioeconómico. En un estudio clínico, la cefalea tensional se presenta en el 79% de la población en general y se vuelve crónica en un 3%. Sigue siendo tema de debate si el dolor en la cefalea tensional es causado por tejidos musculares faciales y de la masa común

Tabla 3. Principales diagnósticos diferenciales de la migraña.

	Migraña	Cefalea tensional	Cefalea medicamentosa
Relación mujer / hombre	3 / 1	5 / 4	3 / 2
Dolor:			
Tipo	Pulsátil	Opresivo no pulsátil	Opresivo
Severidad	Moderada a severa	Media a moderada	Media a severa
Sitio	Unilateral	Bilateral	Bilateral, y principalmente en el área occipital
Se agrava con la actividad física de rutina	Si	No	Si
Duración del ataque	4 a 72 horas	30 minutos a 7 días	De 1 hora a 15 días
Características autonómicas	No	No	No
Nausea y/o vómito	Sí	No	Si
Fotofobia y/o fonofobia	Si, ambas	Se presenta fotofobia o fonofobia pero nunca ambas	Si

de la nuca o mecanismos centrales³.

La cefalea tensional se caracteriza por bilateral u holocraneana, no pulsátil, dura alrededor de 30 minutos hasta 7 días, no se acompaña de náusea y/o vómito y puede presentar fotofobia o fonofobia pero nunca las dos al mismo tiempo, además de que la cefalea no se agrava con la actividad física de rutina. Los pacientes tienen clínicamente puntos dolorosos en la inserción de los músculos del cráneo, de la masa común de la nuca y músculos del cuello³.

Diversos estudios han demostrado que los mecanismos de dolor periféricos juegan un importante papel en la frecuencia de los episodios de cefalea tensional, pero que cuando ésta se vuelve crónica es por la actividad de núcleos centrales de nocicepción. Analgésicos comunes como el ibuprofeno, son un buen tratamiento para la cefalea tensional; sin embargo, los analgésicos al combinarse con un relajante muscular mejoran su efectividad, por los mecanismos antes mencionados³.

Cefalalgias autonómicas trigeminales

Son un grupo de cefaleas primarias raras, dentro de las que se encuentran los siguientes síndromes: cefalea en racimos (*cluster*), hemicrania paroxística, cefalea unilateral neuralgiforme de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo y cefalea unilateral neuralgiforme de corta duración con síntomas autonómicos craneales. Aunque raras, son importantes de reconocer debido a que tienen una alta respuesta al tratamiento. Comparten las mismas características con los ataques de cefalea, esto es, severa, unilateral orbital, periorbital o temporal, que se asocia a síntomas autonómicos craneales ipsilaterales, como inyección conjuntival, lagrimeo, rinorrea, edema ocular y ptosis. La forma de distinguirlos es la duración de los ataques y la frecuencia^{3,32,44}.

La cefalea en racimos es la más común de este tipo de cefaleas, tiene una prevalencia del 0.3%, tiene una relación hombre/mujer de 3.5/7.1. Los ataques son estereotípicos, siendo por lo general severos, con una duración de 15 a 180 minutos, ocurren con una frecuencia de una o dos veces por semana hasta 8 veces al día, y se asocian con síntomas autonómicos ipsilaterales. En la mayoría de los pacientes, la cefalea tipo cluster tiene una periodicidad circadiana muy importante, el diagnóstico se basa en las características de los ataques. Los pacientes que padecen cefaleas de este tipo deben saber que no pueden beber alcohol durante los periodos de ataque porque esto empeora el estado, los mejores tratamientos son inyecciones subcutáneas de sumatriptan, y algún analgésico de acción rápida. Se

puede utilizar terapia profiláctica, y esa tiene un gran índice de remisión de la patología y mantiene al paciente con un mínimo de ataques y efectos secundarios^{3,32,44}.

Cefalea medicamentosa

El abuso de medicamentos para el tratamiento de los ataques de migraña en agudo, es el factor que con mayor frecuencia se asocia a la transformación de una migraña episódica a una cefalea crónica y diaria, a la cual se le conoce como cefalea medicamentosa. Está clasificada como una cefalea secundaria, que puede tener su origen casi de cualquier tipo de cefalea, pero principalmente de la migraña episódica, y con una menor proporción de la cefalea tensional^{3,29,30} (tabla 3).

La cefalea medicamentosa es un problema de salud, que afecta entre el 1 y 2% de la población general. El mejor tratamiento para este tipo de cefaleas es quitar de inmediato el medicamento que la persona esté usando para los síntomas y prescribir algún tipo de terapia preventiva, por desgracia no se cuenta con estudios suficientes para poder mencionar que tipo de tratamiento preventivo es mejor.

No existen guías para el tratamiento de las cefaleas que sean internacionalmente aceptadas, se puede tratar a los pacientes en la mayoría de los casos, tan simple como retirar los fármacos, en algunos casos más severos, el uso de prednisona oral, acamprosato, tizanidina, clomipramina, pueden ser de utilidad. Lo más importante en este tipo de pacientes es el tratamiento no farmacológico y comentar con el paciente las causas de su enfermedad, posibles tratamientos y su recuperación^{3,29,30,32}.

CONCLUSIONES

Como se ha mencionado con antelación la migraña es un problema de salud, a pesar de que se ha escrito mucho acerca de su fisiopatología y tratamiento, no existe en la actualidad un tratamiento eficaz ni un conocimiento de certeza acerca de la génesis y mantenimiento de la migraña. En este contexto es indispensable apoyar el diseño de nuevas tecnologías, el planteamiento de nuevas preguntas; así como el diseño de modelos animales experimentales con los cuales se podrá saber cada día más acerca de esta enfermedad incapacitante.

REFERENCIAS

1. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998;351:1043-52.
2. Pietrobon D, Striessing J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003;45:386-98.
3. The International Classification of headache disorders.

- Cephalalgia* 2004.
4. Goadsby PJ. Neurovascular Headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia* 2002;22:107-11.
 5. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current Understanding and treatment. 2002;346:257-71.
 6. Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 1995;15:277-80.
 7. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199-210.
 8. Akerman S, Williamson DJ, Hill RG, Goadsby PJ. The effect of adrenergic compounds on neurogenic dural vasodilatation. *Eur J Pharmacol* 2001;424:53-8.
 9. DaSilva AFM, Becerra L, Makris N, Strassman AM, et al. Somatotopic Activation in the Human Trigeminal Pain Pathway. *J Neurosci* 2002, 22(18): 8183-92.
 10. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond MI, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:638-45.
 11. Schoenen J. Clinical neurophysiology of headache. In: Mathew NT, ed. Neurologic clinics. Philadelphia: Saunders Company, 1997.
 12. Akerman S, Goadsby PJ. The role of dopamine in a model of trigeminovascular nociception. *JPET* 2005, 314: 162-9.
 13. Akerman S, Williamson DJ, Kaue H, Goadsby PJ. The role of histamine in dural vessel dilation. *Brain Research* 2002, 956: 96-102.
 14. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. The effect of anti-migraine compounds on nitric oxide-induced dilation of dural meningeal vessels. *Eur J Pharmacol* 2002;452:223-8.
 15. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004, 55:19-26.
 16. Burnstein R, Jakubowski M. Analgesic Triptan Action in an Animal Model of Intracranial Pain: A race against the Development of Central Sensitization. *Ann Neurol* 2004, 55: 27-36.
 17. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001;89:107-10.
 18. Lauritzen M. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983;13: 633-41.
 19. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-90.
 20. Uwe Reuter, Hayrunnisa Bolay, Inger Jansen-Olesen, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001;124:2490-502.
 21. Hayrunnisa Bolay, Uwe Reuter, Andrew K. Dunn, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002;9:136-42.
 22. Van Der Kamp, Maassen Van Den Brink A, Ferrari Md. Interictal cortical hyperexcitability in migraine patients demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996;139:106-10.
 23. Welch KMA. Migraine-related stroke in the context of the IHSC of head pain. *Arch Neurol* 1990;47:458-62.
 24. Welch KMA. Drug therapy of migraine. *N Eng J Med* 1993; 329:1476-83.
 25. Welch KMA, Mathew NT. Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2001; 21:164-5.
 26. Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Genetics of migraine. In: Mathew NT, ed. Neurologic clinics. Philadelphia Saunders, 1996.
 27. Ophoff RA, van den Maagdenberg AMJM, Roon KI, Ferrari MD, Frants RR. The impact of pharmacogenetics for migraine. *Eur J Pharmacol* 2001;413:1-10.
 28. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60.
 29. Lance JW, Goasby PJ. Mechanism and management of headache. 6th edition. Boston: Butterworth Heinemann, 1998.
 30. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. The headaches 2nd ed. Philadelphia. Lippincou Williams & Wilkins, 2000.
 31. Lipton RB, Bigal ME, Goadsby PJ. Double-blind clinical trials of oral triptans vs other classes of acute migraine medication - a review. *Cephalalgia* 2004;24:321-32.
 32. Wilkinson M. Migraine and cluster headache: their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. *Cephalalgia* 1995;15:337-57.
 33. Silberstein SD, Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996; 36: 547-55.
 34. Silberstein SD, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurol* 2000;54:1553.
 35. Connor HE, Feniuk W, Beattie DT, North PC, et al. Naratriptan: biological profile in animal models relevant to migraine. *Cephalalgia* 1997;17:145-52.
 36. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Beukelaar F, Ferrari MD, et al. The efficacy and safety of sc Alniditan vs. sc Sumatriptan in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2001;21:672-9.
 37. Dodick DW, Martin V. Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. *Cephalalgia* 2004;24:417-24.
 38. Geraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003;43: 376-88.
 39. Ottani A, Ferraris E, Giuliani D, Mioni C, et al. Effect of sumatriptan in different models of pain in rats. *Eur J Pharmacol* 2004;497:181-6.
 40. Terence Fullerton, Denise Komorowski-Swiatek, Allan Forrest, Fran M Gengo. The pharmacodynamics of Sumatriptan in Nitroglycerin-Induced Headache. *J Clin Pharmacol* 1999;39: 17-29.
 41. Levy D, Jakubowski M, Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT 1B/1D receptor agonists. *PNAS* 2004, 101: 4272-9.
 42. Edvinsson L. Blockade of CGRP receptors in the intracranial vasculature: a new target in the treatment of headache. *Cephalalgia* 2004;24:611-22.
 43. Potter DL, Hart De, Calder CS, Storey JR. Ad double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to determine the efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine. *Neurology* 2000;54: Suppl 3:A15.
 44. Stephen J. Peroutka. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache* 2004;44:53-64.