

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Número
Number **4**

Julio-Agosto
July-August **2003**

Artículo:

Migraña. Una revisión de la fisiopatogenia y alternativa terapéutica futura

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Migraña. Una revisión de la fisiopatogenia y alternativa terapéutica futura

Rebeca O. Millán-Guerrero,* Alicia G. Pineda-Lucatero,** Mauro F. Pacheco-Carrasco***

Recepción versión modificada 9 de noviembre de 2002 ;

aceptación 12 de mayo de 2003

Resumen

Este trabajo contempla descubrimientos recientes sobre la fisiopatogenia de la migraña, enfocándose a la combinación de eventos que se suceden en secuencia para originar la migraña. Se revisaron datos actuales sobre sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, histamina, receptores H1, H3 y agonista de los receptores H3; todos ellos neuromoduladores que se encuentran en íntima relación con la migraña. Se expone el tratamiento que se recomienda para migraña y el motivo del fracaso de la terapéutica actual, que con dificultad alcanza el 70% de eficacia. Se contempla el futuro del tratamiento para migraña el cual deberá estar dirigido hacia la búsqueda de fármacos que interaccionen directamente con estos neuromoduladores para poder ofrecer a los pacientes con migraña, medicamentos con mejor eficacia y mínimos efectos indeseables.

Palabras clave: *Migraña, fisiopatogenia, histamina, sustancia P.*

Introducción

En nuestro país, la migraña no ha recibido una adecuada atención como una prioridad de salud pública y su impacto en la sociedad ha sido subestimada; sin embargo, es una de las causas más frecuentes de consulta en la práctica clínica,¹ en nuestro hospital es la primera causa de consulta en el Servicio de Neurología.² Aproximadamente 6% de hombres y 18% de mujeres en Estados Unidos tienen migraña.³ En un estudio danés, la incidencia estimada fue de 370/100 mil personas-año,

Summary

This work examines recent discoveries in physiopathogenesis, focusing on the combination of sequential events involved in migraine origin. Recent facts concerning active intestinal peptide, substance P, histamine, H1 and H3 receptors, and H3-receptor agonists, all neuromodulators having an intimate relationship with migraine were examined. Present-day recommended treatment, with an efficacy of barely 70%, and reasons for its poor performance were described. The authors state that the future of migraine treatment should be directed toward the search for drugs that directly interact with the above-mentioned neuromodulators, thus offering patients a more efficacious treatment and fewer undesirable side-effects.

Key words: *Migraine, physiopathogenesis, histamine, substance P.*

con mayor frecuencia entre los 20 y 64 años de edad.⁴ A pesar de que en México existen otras prioridades de salud y desconocemos la prevalencia de migraña; otros países reportan que el daño para la sociedad ocasionado por migraña es grande en parangón con diabetes y más alto que el reportado para asma.^{5,6} La migraña se describe como un dolor de cabeza intenso, pulsátil y generalmente unilateral; es periódica, con una frecuencia de tres a seis veces por mes y una duración hasta de 72 horas; se acompaña o es precedida de diversos síntomas como: fotofobia, sonorofobia, fosfeno, visión bo-

*Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital General de Zona UMF No 1 IMSS, Colima, Col., México.

**Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. UMF No 5 IMSS, Cuahtémoc, Col., México.

***Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Colima. Colima, Col., México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Rebeca O. Millán. J. Jesús Ponce No 538, Lomas de Circunvalación, 28010 Colima, Col. Tel. 01 (331) 4-17-57. FAX 01 331 4-17-57

rrosa, náusea, y/o vómito. En dos tercios de los pacientes hay historia familiar de migraña.⁷ El aura son síntomas neurológicos usualmente visuales que son reportados en aproximadamente 20% de los ataques, la migraña sin aura es más común, especialmente en mujeres.⁸ El tratamiento de la migraña está dirigido a reducir los factores precipitantes, utilizar medicamentos para la cefalea aguda o fase abortiva y emplear medicamentos para prevenir el dolor, también llamados profilácticos. Con relación a los factores que precipitan la cefalea, están el alcohol, contraceptivos, reemplazos hormonales, estrés, menstruación, fatiga, trauma craneal, luz brillante, tabaco, chocolate, queso añejo, alimentos procesados con nitritos y productos con glutamato mono-sódico; el paciente debe estar informado y no debe consumirlos. En la crisis aguda de cefalea se recomienda que el paciente descansse en una habitación sin luz y sin ruido, y tome un fármaco analgésico desde el inicio. Algunos de estos fármacos se fabrican especialmente para migraña como el agonista de receptores serotoninér-gicos, sumatriptan, otros son analgésicos comunes.⁹ La elección del analgésico dependerá de la experiencia del paciente y del tipo y frecuencia de la cefalea, cuidando de evitar los que tienen excesivos efectos adversos; debido a que muchos analgésicos pueden causar un “efecto de rebote” y hacer más difícil el control de la cefalea. Cuando la frecuencia de la cefalea es más de dos veces por semana, se recomienda la terapia profiláctica durante 12 meses; con el objetivo de reducir la frecuencia, intensidad, duración de las crisis de cefalea y consumo de analgésicos.⁹ En la actualidad se dispone de varios fármacos destinados a la profilaxis de migraña:¹⁰⁻¹⁶ los betabloqueadores con eficacia de 60 a 70%, con evidencia clase 1 y 2;^{10,13-15} bloqueadores de canales de calcio con eficacia de 66%, con evidencia de 2 y 3;^{10,13} antidepresivos tricíclicos con eficacia de 25-50%, con evidencia de 3;^{10,13-16} antiepilepticos, como valproato de magnesio, con eficacia de 50%, con evidencia 1,2 y 5;^{10,17} y antagonistas serotoninér-gicos con evidencia 3 y 4.^{10,13} Las combinaciones terapéuticas que utilice el clínico, el recurso de la dieta y las modificaciones al estilo de vida serán las armas terapéuticas para controlar el mayor número de enfermos con migraña; sin embargo, existe un 10 a 30% de falla terapéutica y hay enfermos con persistencia de ataques periódicos de migraña con un deterioro significativo en la calidad de vida, estado psicológico e interacción social, además de ser causa de inasistencia laboral.^{8,13} La principal explicación de esta pobre eficacia en la profilaxis de migraña, se debe a una falta de consistencia y especificidad de los fármacos empleados hasta el momento,¹⁴ ya que ninguno de los medicamentos que actualmente empleamos tiene una acción selectiva sobre alguno de los mecanismos fisiopatológicos de la migraña reconocidos hasta ahora.^{15,18,19}

Fisiopatogenia

El concepto de cefalea vascular surgió en la década de los 60 (Wolf) y se basó en la teoría de que cambios en el diámetro de los vasos causaban dolor.¹⁹ Desde el punto de vista fisiológico se consideraba que la vasoconstricción y vasodilatación pasiva eran la causa del dolor de cabeza y que los pródromos eran causados por espasmo vascular con isquemia local relacionada con la liberación de serotonina;¹⁹ durante varios años se consideró esta teoría como la única explicación de la fisiopatología en la migraña. Con el empleo de la tomografía por emisión de positrones, se estudió el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y se observó que durante el ataque de migraña existía hiperemia local,²⁰ seguido por una onda de FSC reducido, conocida como depresión propagante de Leao.²⁰⁻²¹ Woods, en 1994,²² publicó el primer reporte de análisis del FSC con tomografía por emisión de positrones durante un ataque de migraña sin aura; describió que en forma súbita la paciente inició cefalea unilateral, náusea, fotofobia y sonorofobia, y el primer cambio fue disminución del FSC en la corteza visual de asociación bilateral, que se extendió como depresión propagante hacia el cerebelo, ganglios basales y tálamo, con una velocidad de 2-3 mm/min.²³ Dicha hipoperfusión comprendió el territorio de las arterias cerebral media y posterior, teniendo una duración máxima de 12 a 15 minutos. Los autores estimaron que la reducción fue de cerca de 40%, sin llegar a considerarse como nivel de isquemia. En estudios realizados con Doppler transcraneal en pacientes con migraña, durante el periodo libre de cefalea, se observó diferencia en la pulsosidad del flujo y la velocidad media del flujo máximo basilar, lo que sugiere un compromiso vascular en esta enfermedad.²⁴

Sin embargo, May y Goadsby aseguran que en la cefalea vascular existe una interacción nervio-vaso sanguíneo.²⁵ El llamado sistema trigémino vascular,²⁶ relacionado con el dolor en la migraña, ha sido estudiado y está representado por neuronas que inervan los vasos cerebrales, cuyos somas se localizan en el ganglio trigeminal; las fibras periféricas hacen una conexión sináptica con los vasos y otras estructuras craneales y se considera al nervio trigémino como la principal vía aferente del dolor en los grandes vasos y duramadre.²⁷ Hay evidencia experimental tanto morfológica como funcional de una interacción entre las terminales de fibras sensoriales “C” y las células cebadas en varios tejidos, incluyendo la duramadre.²⁸ Estudios anatómicos, tanto en humanos como en animales, han mostrado que la mayoría de los vasos sanguíneos de las meninges intracraneales incluyendolos senos venosos durales, reciben una inervación sensitiva del nervio trigémino y en procedimientos quirúrgicos, la estimulación directa de estos vasos, provoca cefalea referida a la división oftálmica del trigémino.²¹

En 1983, Moskowitz^{29,30} demostró que al estimular *in vitro* las terminales nerviosas del nervio trigémino, se liberaban de las neuronas trigeminales, péptidos vasodilatadores identificados como sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la neurokinina A.³¹ El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es el más interesante de los neuropéptidos que se han encontrado, ya que es el transmisor vasodilatador más potente identificado en la circulación cerebral; puede activar a las células cebadas y liberar histamina.³² La sustancia P, un mediador de la inflamación estéril de la duramadre,³³ fue descrita por Von Euler y Gaddum hace más de 60 años y diversos estudios han demostrado que este nondecapéptido es liberado de las terminales de ciertos nervios sensoriales con función de neurotransmisor o modulador; relacionándose con la información de la transmisión del dolor al sistema nervioso central.³⁴ La sustancia P media la emesis, la transmisión del dolor, la inflamación neurogénica y la vasodilatación.³⁵

Otro neurotransmisor que se libera por estimulación de terminales nerviosas sensitivas "C", por acción de bradicininas, es la histamina; que se identifica como un mediador mayor y como neurotransmisor relacionado con varias funciones del cerebro. Se sintetiza o almacena en las células cebadas, en las células de la epidermis humana, el sistema nervioso y células en tejidos en regeneración. La histamina es un transmisor liberado por un grupo de neuronas cerebrales, localizadas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, y extiende su acción a células blanco a través de los receptores H1-H2-H3.³⁶⁻⁴⁰ En 1983, Arrang⁴¹⁻⁴² describió los receptores H3 que se encuentran en la pared de las células cebadas, en las terminaciones nerviosas, en corazón y probablemente en piel;³⁴⁻³⁶ están distribuidos en tejidos periféricos incluyendo el tracto gastrointestinal, en neuronas colinérgicas, neuronas del plexo mesentérico, células endocrinas y paracrinas de la mucosa gástrica.³⁶ En relación con la migraña, se ha reportado que concentraciones bajas de histamina activan a los receptores H3 en terminales de fibras "C" y células cebadas, que por retroalimentación negativa inhiben la liberación de sustancia P y modulan la liberación del CGRP y péptidos que desencadenan el proceso de migraña. El catabolito de la histamina, la N-metilhistamina posee mayor afinidad para los receptores H3.⁴⁰⁻⁴³ Se cree que la histamina a concentraciones elevadas activa receptores H1, produciendo vasodilatación y liberación de óxido nítrico con desarrollo de edema neurogénico, causante del dolor en la migraña; mientras que en condiciones de homeostasis, la histamina en concentraciones bajas, activa receptores H3 y bloquea la salida de los neuropéptidos, entre ellos a la histamina misma.⁴⁴ En la fase intelectiva del dolor, se creía que no había liberación de neuromoduladores y había un periodo de calma; sin embargo, en estudios recientes se ha observado aumento de CGRP sérico en pacientes migrañosos.⁴⁵

Alternativa terapéutica futura

A pesar de los numerosos estudios dirigidos a identificar los mecanismos moleculares de las cefaleas primarias como migraña y cefalea cluster,⁴⁶ éstos continúan pobremente entendidos; sin embargo, las evidencias señalan que se trata de una enfermedad única con diferencias cuantitativas. Sin embargo, los reportes al respecto en fase preclínica llegan a la conclusión de que actualmente es necesario considerar en la etiología de la migraña los mecanismos vascular, bioquímico y neural, los cuales se desarrollan en cascada^{21-22,47-53} y culminarán con el desarrollo de una inflamación neurogénica (Figura 1).

En la práctica clínica se vislumbra un potencial terapéutico con el desarrollo de nuevos agentes en el tratamiento de la migraña, que dirigen las investigaciones a la búsqueda de agonistas o antagonistas de los neurotransmisores involucrados, como es el caso de la histamina; la cual puede ser eficaz en la profilaxis de la migraña como un tratamiento específico dirigido a limitar la respuesta inflamatoria neurogénica. Las investigaciones de Krabbe y Olesen⁵⁴ y de Lassen,⁵⁵ mostraron que en pacientes con migraña, la administración intravenosa de dosis relativamente altas de histamina (0.5 mg/kg/1 min-durante 20 min) causaban durante la infusión un dolor de cabeza, seguido por un ataque de migraña tardío que se abolía con mepiramina, H1-antagonista. Sin embargo, nuestros resultados clínicos en el tratamiento profiláctico de la migraña, utilizando la administración subcutánea de dosis bajas (10 µg/mL) de histamina, mostraron una eficacia

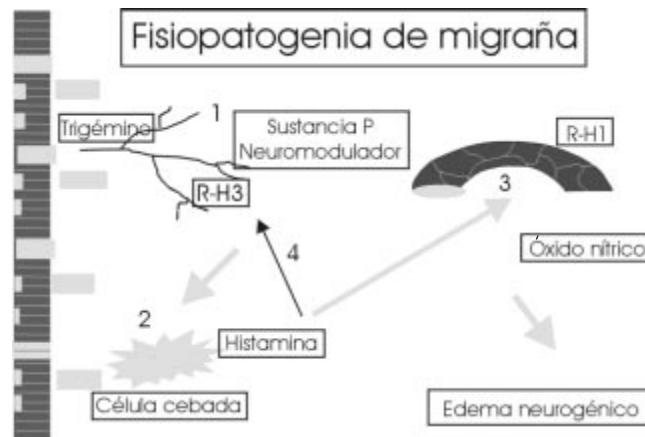


Figura 1. Al sobreestimular las fibras "C" del nervio trigémino, se libera (1) sustancia P y otros neuromoduladores que activan a la célula cebada (2), produciendo la liberación de histamina; la cual al interactuar con receptores H1 en el endotelio vascular (3) libera a su vez óxido nítrico dando origen a edema neurogénico. En condiciones de homeostasis neuro-vascular, la activación de receptores H3, localizados en las terminales del nervio trigémino (4), bloquea la secuencia de la liberación de neuromoduladores e histamina e impide el edema neurogénico.

del 80%, que supera a la descrita con otros medicamentos profilácticos;⁵⁶ siendo indicativos de que la histamina a dosis bajas activa receptores H₃, y por retroalimentación negativa, impide la secuencia de eventos que desencadenan cefalea.

En los próximos años, con los conocimientos integrados de la fisiopatogenia de la migraña, se permitirá la investigación⁵⁷ en las diferentes etapas de la migraña para buscar nuevas alternativas terapéuticas con agonistas histaminérgicos, con antagonistas de sustancia P, de CGPC o de óxido nítrico⁵⁸ o de otros neuromoduladores que participan en el proceso de la migraña que podamos ofrecer a quienes sufren esta enfermedad.

Referencias

1. Sánchez-Magallón MJ, Galiano M, Fernández Y. The headache in general neurological practice. *Neurology* 2000;15:274-277.
2. Sistema de Información Médico Operativo. Boletín del Instituto Mexicano del Seguro Social, 2000.
3. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-657.
4. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalgia* 1995;15:45-68.
5. Rapaport AM. Update on severe headache with a focus on migraine. *Neurology* 1994;44(Suppl 3):S5.
6. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. 1999;159:813-818.
7. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Cephalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.
8. Breslau N, Rasmussen BK. The impact of migraine. Epidemiology, risk factors and comorbidities. *Neurology* 2001;56(Suppl 1):S4-S12.
9. Bartleson JD. Treatment of migraine headaches. *Mayo Clinic Proc* 1999;74:702-708.
10. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-163.
11. Baumel B. Migraine: a pharmacology review with a newer options and the delivery modalities. *Neurology* 1994;Suppl 3:S13-S17.
12. Wilkinson M. Treatment of migraine. *Headache* 1988;28:659-661.
13. Lance JW. Treatment of migraine. *Lancet* 1992;339:1207-1209.
14. Peroutka SJ. The pharmacology of current anti-migraine drugs. *Headache* 1990;30:5-11.
15. Hoffert MJ. Treatment of migraine: a new era. *Am Med Physician* 1994;49:633-638.
16. Welch KM. Drug therapy of migraine. *N Engl J Med* 1993;311:1476-1483.
17. Kozubski W, Prusinski A. Sodium valproate versus propranolol in the prophylactic treatment of migraine. *Neurol Neurochim Pol* 1995;29 (6):937-947.
18. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992;339: 1203-1207.
19. Wolff HG. Wolff's Headache and other head pain. 5th ed. Dalessio DJ.ed. Oxford University Press; New York, 1963.
20. Lauritzen M. Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Acta Neurol Scand* 1987;(Suppl):113-140.
21. Strassman AN, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996;384:560-564.
22. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994;331:1689-1692.
23. Baron JC. The pathophysiology of migraine: insights from functional neuroimaging. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156 Human:4S15-4S23.
24. Chernyshev OY, Vein Alt Mathew NT, Kolosova OA, Kailasam J, Frolov A, Danilov AB, Meadors L, Gentry P, Alexandrov AV. Blood flow velocity and pulsatility index differences in patients with unilateral migraine. *Headache* 2001;41:704-709.
25. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cerebral Blood Flow* 1999;19:115-127.
26. Goadsby PJ, Duckworth JW. Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats. *Am J Physiol* 1987;253:R270-R274 (Medline Link).
27. Feindel W, Penfici W, McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960- 10:555-563.
28. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940;41:813-856.
29. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-168.
30. Buzz MG, Moskowitz MA. The trigemino-vascular system and migraine. *Pathol Biol (Paris)* 1992;40:313-317.
31. Hanko J, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman C, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide is present in mammalian cerebrovascular nerve fibers and dilates pial and peripheral arteries. *Neurosci Lett* 1985;57:91-95 (Medline Link).
32. Coelho AM, Fioramonti J, Bueno L. Mast cell degranulation induces delayed rectal allodynia in rats: role of histamine and 5HT. *Dig Dis Sci* 1998;43:727-737.
33. May A, Goadsby PJ. Substance P receptor antagonist in the therapy of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:673-678.
34. Iversen L. Pharmacology: substance P equals pain substance? *Nature* 1998;392:334-335.
35. Romerio SC, Linder L, Haefeli WE. Neurokinin-1 receptor antagonist RI 16301 inhibits substance P-induced venodilation. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:522-527.
36. Göthert M, Garbarg M, Hey JA, Schlicker E, Schwartz JC, Levi R. New aspects of the role of histamine in cardiovascular function: identification, characterization, and potential pathophysiological importance of H3 receptors. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73(5):558-564.
37. Imamura M, Smith NCE, Garbarg M, Levi R. Histamine H sub 3-receptor mediated inhibition of calcitonin gene related peptide release from cardiac c fibers. *Circ Res* 1996;78:863-869.
38. Van Der Pouw K, Tineke CTM, Snijders A, Boeije LCM, De Groot ER, et al. Histamine inhibits the production of interleukin-12 through interaction with H2 receptors. *J Clin Invest* 1998;102:1866-1873.
39. Kenneth S, Babe Jr, Serafin WE. In: Mohnoff PB, Rudden RW, Goodman & Gilman, editores. Histamina, bradicina y antagonistas. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996. p. 621-641.
40. Morisset S, Traiffort E, Arrang JM, Schwartz JC. Changes in histamine H3 receptor responsiveness in mouse brain. *J Neurochem* 2000;74:339.
41. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1983; 302:832-837.
42. Arrang JM, Garbarg M, Lancelot J-C, Lecomte J-M, Pollard H, Robba M, Schunack W, Schwartz J-C. Highly potent and selective ligands for histamine H3 receptors. *Nature* 1987;327:117-123.
43. Ishikawa S, Sperelakis N. A novel class (H3) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature* 1987;327: 158-160.
44. West RE, Zweig A, Shih NG, Siegel MI, Egan RW. Identification of two H3 histamine receptor subtypes. *Mol Pharmacol* 1991;38:610-613.
45. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 2000;86:133-138.
46. Thomsen LL, Olesen JB. Nitric oxide in primary headaches. *Curr Opin Neurol* 2001;14:315-321.
47. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:673-678.
48. Schlicker E, R, Betz R, Göthert M. Histamine H3 receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Arch Pharmacol* 1988;337:558-590.
49. Theoharides TC, Spanos C, Pang X, et al. Stress induced intracranial mast cell degranulation: a corticotropin releasing mediated effect. *Endocrinology* 1995;136(12): 5745-5570.
50. Dimitriadou V, Rouleau A, Dam Trung Tuong M, Newlands GJF, Miller HRP, Luffau G, Schwartz C, Garbarg M. Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibers evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen. *Clin Sci* 1994;87:151-163.
51. Daugaard D, Thomsen LL, Olesen J. No relation between cephalic venous dilation and pain in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:260-262.
52. Edvinson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in the cerebral circulation: relevance to headache. *Cephalgia* 1995;15(4): 272-276.
53. Humphrey PD, Goadsby PJ. The mode of action of sumatriptan in vascular. A debate. *Cephalgia* 1994; 14(6):401-410.
54. Krabbe AA, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine: clinical results and receptor mechanisms. *Pain* 1980;8:253-259.
55. Lassen LH, Thomsen LL, Olesen J. Histamines induce migraine via the H1 receptor support for the NO hypothesis of migraine. *Neuroreport* 1995;(6):1475-1459.
56. Millán-Guerrero RO, Isaías CM, Antonio OA, Pacheco-Carrasco W. Histamine as a therapeutic alternative in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Headache* 1999;39:576-580.
57. International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. *Cephalgia* 1991;11:1-12.
58. Olesen J, Jansen-Olesen I. Nitric oxide mechanism in migraine. *Pathol Biol (Paris)* 2000;48:648-657.