

Respuesta clínica de la metoclopramida intramuscular en comparación con metoclopramida por vía oral en el tratamiento de ataques agudos de migraña

Dr. Abelardo Salazar Zúñiga,

Dra. Melina Azucena Bañuelos Espinoza,** Dra. Isabel Espinoza González**

* Neurólogo. Ex-Jefe del Departamento de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría del Hospital Central Militar. Ciudad de México.

** Residente de 2o. año de la especialidad de Urgencias Médicas y de Gineco-obstetricia. Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. La migraña es un cefalea primaria, en su forma típica está caracterizada por varias combinaciones de cambios neurológicos, gastrointestinales y psicofisiológicos.

Objetivo. Demostrar que la metoclopramida por vía intramuscular es más rápida y efectiva que la metoclopramida administrada por vía oral.

Material y método. Se realizó un estudio clínico, prospectivo, aleatorizado por tabla y ciego único con 44 pacientes (39 mujeres y cinco hombres), con diagnóstico de ataques agudos de migraña. El 51.3% de los pacientes estuvo en el grupo de 18 a 37 años de edad. En forma aleatoria a cada paciente se le administró ya fuere una ampollita de metoclopramida de 10 mg vía intramuscular o una tableta de metoclopramida de 10 mg por vía oral. Se valoraron los signos vitales, la intensidad de la cefalea y los síntomas asociados durante una hora.

Resultados. La cefalea desapareció en 100% de los pacientes tratados con metoclopramida por vía intramuscular, a diferencia de los casos tratados con metoclopramida por vía oral, en la que solamente en 13 (59%) de los pacientes con la cefalea desapareció a los 60 minutos.

Discusión. Los efectos adversos de la metoclopramida por vía intramuscular fueron: mareo en 14.2% y somnolencia en 9.4%; en el grupo de metoclopramida por vía oral los efectos adversos fueron mareo 4.8%, somnolencia 4.8% y aumento de la cefalea 4.8%. No hubo diferencia significativa, según la vía de administración intramuscular u oral del medicamento, la p fue > 0.05 a los 15, 30 y 45 minutos; sin embargo, a los 60 minutos el grupo de metoclopramida intramuscular fue estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.01$. Los signos vitales permanecieron en rangos normales desde la administración de los medicamentos y durante la valoración de los pacientes cada 15 minutos hasta el término de ésta.

Clinical response of intramuscular metoclopramide as compared to this one administered orally in acute migraine attacks

ABSTRACT

Introduction. Migraine is a primary headache or cephalgia, it is typically characterized by several combinations of neurological gastrointestinal and psychophysiological changes.

Objective. To demonstrate that metoclopramide by the intramuscular via is faster and more effective than the oral way one.

Material and Methods. A prospective, randomized, blind clinical study was done with 44 patients (39 women and 5 men) with migraine headaches, 51.3% of the patients were between the ages of 18 to 37. Each patient randomly received 10 mg of metoclopramide intramuscularly or 10 mg tablet of metoclopramide orally for the next 60 minutes. Vital signs, intensity of headache and associated symptoms were evaluated.

Results. The headache disappeared in all patients (100%) treated with intramuscular metoclopramide, and only 13 (59%) of patients treated with oral metoclopramide did it disappear within the hour.

Discussion. Adverse effects noted with intramuscular metoclopramide were: dizziness in 14.2% and somnolence in 9.5%, in those treated with oral metoclopramide adverse effects were: dizziness in 4.8%, somnolence in 4.8%, and increase in headache in 4.8%.

There was not a significant difference between intramuscular and oral metoclopramide $p > 0.05$ at 15, 30 and 45 minutes, nevertheless at 60 minutes the response in the intramuscular group was statistically significant at $p < 0.01$. Vital signs remained normal during the 60 minutes of observation, and were checked every 15 minutes.

Conclusion. We concluded that intramuscular metoclopramide is more effective and faster acting than the admi-

Conclusión. La metoclopramida por vía intramuscular es más rápida y efectiva que administrada por vía oral en los pacientes con ataques agudos de migraña y con menos efectos adversos.

Palabras clave: Ataque agudo de migraña, metoclopramida.

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea episódica primaria que en su forma típica está caracterizada por varias combinaciones de cambios neurológicos, gastrointestinales y psicofisiológicos. La migraña es un problema común en la población adulta, con 6% de hombres y 15-17% de mujeres que experimentan alrededor de 36 episodios en un año. La migraña puede ser tan incapacitante; el tiempo promedio de reposo en cama durante un episodio es de 4.5 horas para el hombre y 6.0 horas para la mujer. Es una condición común con un gran impacto socioeconómico debido a la pérdida de productividad y aumento en la utilización de los servicios de cuidados de la salud, y efectos desfavorables importantes sobre la calidad de vida de los pacientes migrañosos.¹⁻³

FISIOPATOLOGÍA

Recientemente se ha visto que los eventos vasculares postulados que ocurren durante un ataque de migraña son una vasoconstricción intracraneana inicial que causa la fase prodrómica de la isquemia cerebral, seguida por vasodilatación extracraneal secundaria que es la fase de cefalea (hipótesis vascular, también llamada “seca” o “mecánica”).²⁻⁵

Hipótesis trigémino-vascular

Esta hipótesis es la más aceptada actualmente:

- 1. El fenómeno de la Spreading Cortical Depression (SCD) como mecanismo patogénico del aura migrañosa.** Los estudios de Olesen sobre el flujo sanguíneo regional cerebral (FSRC) han determinado que al inicio de los síntomas visuales del aura se verifica una oligohemia correspondiente a la región occipital contralateral a la localización del aura en el campo visual; esta hipoperfusión se difunde por la corteza cerebral en sentido posteroanterior a una velocidad de 2 a 3 mm/minuto. Las variaciones del FSRC en la migraña con aura presentan sorprendentes analogías con las señaladas por Leao, hace 55 años, en un fenómeno experimental llamado “Spreading Cortical Depression”.²
- 2. La función del sistema trigémino-vascular en el dolor migrañoso.** Moscovitz observó que

nistered orally in patients with acute migraine attacks, with less adverse effects.

Key words: Acute migraine attack, metoclopramide.

los vasos sanguíneos cerebrales contienen fibras aferentes que surgen del ganglio trigémino y transmiten el impulso nociceptivo. Tanto las arterias meníngeas y los senos venosos duros reciben terminaciones trigeminales, las cuales contienen neuropéptidos vasoactivos que están involucrados en la transmisión del dolor e incluyen a la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la neurocinina A. Estos péptidos pueden ser liberados de los axones terminales y causan extravasación perivascular del plasma, inflamación, vasodilatación y dolor. Este proceso de inflamación neurogénica puede ser inhibido por los agonistas de la serotonina (5-Hidroxitriptamina-5-HT) que actúan sobre los receptores específicos en los axones trigeminales.^{6,7}

La 5-HT juega un papel central en la patogénesis de la migraña: algunas drogas que disminuyen la serotonina en el cerebro (Vg. Reserpina) provocan migraña, mientras que ciertos agonistas de los receptores de la 5-HT alivian la migraña. Se han descrito alteraciones en el metabolismo de la serotonina en pacientes con migraña, en particular un incremento en la concentración de 5-HT plasmática y una disminución de la 5-HT plaquetaria durante los ataques de migraña sin aura.²⁻⁴

La International Headache Society (IHS) estableció los criterios diagnósticos en 1988. Bajo este sistema las cefaleas se clasificaron en 13 tipos principales, éstos comprenden un total de 129 subtipos de cefaleas.^{8,9}

Los episodios de migraña pueden ser divididos en cinco fases:

1. Pródromo
2. Aura
3. Cefalea
4. Terminación de la cefalea
5. Pósdro

Todas las fases son identificables en algunos ataques, pero muchos episodios incorporan menos de los cinco y ocasionalmente sólo uno.⁷

La mayoría de los pacientes con migraña experimentan dos o más fases durante sus ataques. De esta manera, las características de una fase dada pueden ser muy variables entre los pacientes o entre los episodios sufridos por un individuo. También

hay una significativa diversidad en la manifestación de la migraña.⁹

El diagnóstico clínico de migraña está basado sobre las características de la cefalea y síntomas asociados. Una historia clínica completa es muy importante para hacer el diagnóstico preciso.¹¹⁻¹²

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS ATAQUES AGUDOS DE MIGRAÑA

El objetivo de la terapia aguda (abortiva o sintomática) es tratar tanto la cefalea como los síntomas asociados. Los medicamentos abortivos incluyen analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antieméticos, ergotamínicos, agonistas de la serotonina, esteroides, neurolépticos y narcóticos. La elección del medicamento depende de las características del ataque de migraña. Los ataques leves o moderados pueden ser tratados con analgésicos comunes o combinados, o AINEs; los ataques severos pueden ser tratados con agonistas de la 5-HT, tales como la ergotamina, dihidroergotamina (DHE), sumatriptán y antagonistas de receptores de dopamina. El tratamiento se debe individualizar, tomando en cuenta la disponibilidad del medicamento, eficacia, efectos adversos, contraindicaciones, conveniencias, la aceptación por parte del paciente, de la vía de administración y el costo.^{2,3,14}

Antecedentes sobre el uso de la metoclopramida en migraña

La metoclopramida es una benzamida sustituida, antagonista de los receptores D2 de la dopamina y de los receptores 5-HT 2B, 5-HT 2D y 5-HT3. La metoclopramida produce la mayor parte de los efectos en el sistema nervioso central, característicos del bloqueo dopaminérgico: antagonismo de la emesis, hiperprolactinemia. La metoclopramida puede producir síntomas extrapiramidales, ansiedad y depresión en dosis altas; estos síntomas secundarios pueden prevenirse o tratarse con la administración de difenhidramina, benzotropina o biperiden. Son frecuentes también efectos colaterales de somnolencia, mareos y ansiedad. La metoclopramida se absorbe con rapidez y por completo por vía oral, pero el metabolismo hepático de primer paso reduce su biodisponibilidad a cerca de 75%, el medicamento se distribuye pronto hacia la mayor parte de los tejidos y cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y la placenta. Hasta 39% de la metoclopramida se excreta sin cambios por la orina, y el resto se elimina en la misma y en la bilis después de su conjugación con sulfato o ácido glucorónico. La vida media del medicamento en la circulación es de cuatro a seis horas, pero puede ser de hasta 24 horas en pacientes con disfunción renal. La metoclopramida por vía intravenosa se ha utilizado

en pacientes con ataques de migraña, moderada o severa, con buenos resultados.^{2,3,10-12}

MATERIAL Y MÉTODOS

La población del estudio se conformó con todos los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias de Adultos del Hospital Central Militar, durante el periodo comprendido de enero a mayo de 2002, que se diagnosticaron con ataque agudo de migraña y que lograron entrar al estudio, de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión

Pacientes de 18 a 75 años, hombres y mujeres, pacientes con diagnóstico de migraña aguda de cualquier tipo, de intensidad leve, moderada a severa (International Headache Society), con o sin náusea, vómito, fotofobia, fonofobia y haber presentado uno a seis ataques al mes.

Criterios de exclusión

Embarazo, fiebre previa al dolor, meningismo, uso de drogas o alcohol en las últimas 24 horas, trauma reciente, epilepsia, cefalea rebelde a tratamiento, enfermedad de Parkinson o síndrome parkinsoniano, síndrome extrapiramidal, uso previo de antihistamínicos, psicotrópicos, barbitúricos, y anticolinérgicos, hipertensión o hipotensión, obesidad o tabaquismo.¹⁴⁻¹⁶

Después que se obtuvo su consentimiento informado, cada paciente que entraba al estudio era colocado en un cuarto oscuro y se le pedía que graduara su dolor de acuerdo con la escala de intensidad de la cefalea, así como los síntomas asociados que presentaba en ese momento. En cada paciente se valoraron sus signos vitales, al inicio y al final del estudio, durante 60 minutos.

Basándose en el método de aleatorización por tabla, a cada paciente se le administró ya sea metoclopramida 10 mg IM o 10 mg por vía oral. El medicamento se aplicó de manera normal en 15 a 30 segundo por vía IM y se ingirió el medicamento en forma instantánea. Para el control clínico y evaluación del estudio se valoró a los pacientes durante una hora, a intervalos de 15 minutos, con sus respectivas anotaciones, tomándose en cuenta los siguientes parámetros clínicos: intensidad de la cefalea con los siguientes valores: 0 = no cefalea, 1 = cefalea leve, 2 = cefalea moderada y 3 = cefalea severa.¹⁵

La presencia de cualquiera de estas intensidades era referida por el paciente después de haberle dado a conocer la escala de intensidades.

Los intervalos de tiempo para valoración, después de administrar los medicamentos, fueron: 0, 15, 30, 45 y 60 minutos.

Las observaciones clínicas a cada intervalo de valoración que se tomaron en cuenta fueron:

- Fotofobia.
- Fonofobia.
- Náusea.
- Vómito.
- Alteraciones neurológicas (parestias, paresias y plejias).
- Efectos secundarios de los medicamentos.

RESULTADOS

Se revisaron clínicamente 94 pacientes en los que se estableció el diagnóstico de migraña, de los cuales, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, ingresaron 44 pacientes, correspondiendo al 100% de la población de estudio. Del total de pacientes, 39 (88.7%) correspondieron al sexo femenino y 5 (11.3%) correspondieron al sexo masculino. La frecuencia por edad se muestra en el cuadro 1.

En cuanto a los síntomas acompañantes que se presentaron al momento del diagnóstico de migraña, la mayoría refirieron náusea: 39 de los pacientes (88.6%); fotofobia, en 35 (79.5%); fonofobia, en 21 (47.7%); y el vómito sólo en ocho pacientes (18.1%).

En cuanto a la mejoría de la cefalea, en el grupo de 22 pacientes que fue tratado con metoclopramida intramuscular, 14 pacientes (63.6%) presentaron cefalea grado 3 al momento del diagnóstico, seis pacientes (27.2%), cefalea grado 2; y dos pacientes (9.2%), cefalea grado 1. A los 30 minutos de evaluación con el tratamiento intramuscular mostraron

mejoría a un grado 0, 12 pacientes (59%); a grado 1, cuatro pacientes (18.1%); a grado 2, cuatro pacientes (18.1%); a grado 3, dos pacientes (4.8%). Siguiendo la evaluación a los 60 minutos, la migraña desapareció en 100% de los pacientes de este grupo (Cuadro 2, Figura 1). Del grupo de los 22 pacientes que fue tratado con metoclopramida por vía oral al momento del diagnóstico, 10 pacientes (45.4%) presentaron cefalea grado 3; nueve pacientes (40.9%), cefalea grado 2; y tres pacientes (13.7%), cefalea grado 1. A los 30 minutos de evaluación con el tratamiento oral mostraron mejoría a un grado 0, 0 pacientes; a grado 1, siete pacientes (31.8%); a grado 2, cinco pacientes (22.7%); en grado 3, 10 pacientes (45.4%). Siguiendo la evaluación a los 60 minutos la migraña remitió a grado 0, en cinco pacientes (22.7%); mejoró a grado 1, en siete pacientes (31.8%); a grado 2, seis pacientes (27.2%) y persistió en grado 3, en cuatro pacientes (18.1%) (Cuadro 3 y Figura 1).

Con respecto a los síntomas en el momento del diagnóstico, se presentó alivio con metoclopramida intramuscular. La náusea desapareció en los 20 pacientes (100%) de inicio, la fotofobia desapareció en

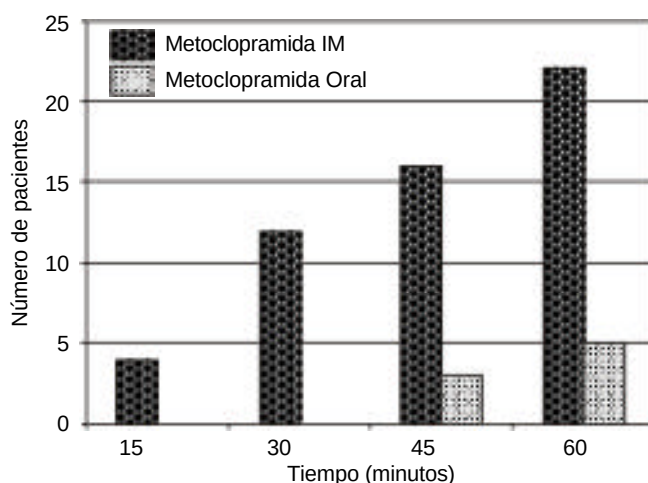


Figura 1. En esta gráfica se muestra comparativamente el número de pacientes que obtuvieron mejoría (a grado 0) de la cefalea con el uso de metoclopramida intramuscular o por vía oral, realizándose el análisis comparativo mediante la distribución de Ji cuadrada para cada uno de los valores y se obtuvo un valor para ésta de 7 ($\chi^2 = 7$, por lo tanto, tiene un nivel de confianza de $p < 0.01$) para el tiempo de 60 minutos.

Cuadro 1. Frecuencia de migraña por edad.

Grupo de edad	Número de pacientes	%
18-27	17	39
28-37	10	23
38-47	8	18
48-57	5	11
58-67	3	7
68-77	1	2
Total de pacientes	44	100

Cuadro 2. Evaluación de la cefalea con la aplicación de metoclopramida intramuscular.

Tiempo Minutos	Intensidad de la cefalea			
	0	1	2	3
0	0	2	6	14
15	4	6	2	10
30	12	4	4	2
45	16	5	1	0
60	22	0	0	0
Total de pacientes	22			

Cuadro 3. Evaluación de la cefalea con el uso de metoclopramida por vía oral.

Tiempo Minutos	Intensidad de la cefalea			
	0	1	2	3
0	0	3	10	9
15	0	5	8	9
30	0	7	5	10
45	3	5	8	6
60	5	7	6	4
Total de pacientes	22			

16 de los 18 pacientes (88.8%), la fonofobia desapareció en ocho de los 10 pacientes (80%) de inicio, el vómito desapareció en los cinco pacientes (100%) de inicio.

En cuanto a los pacientes tratados con metoclopramida, vía oral: de los 19 pacientes con náusea, ésta desapareció en los 19 (100%), la fotofobia desapareció en 12 de los 17 pacientes de inicio (70%), la fonofobia desapareció en siete de los 11 pacientes de inicio (63.6%); el vómito desapareció en los tres pacientes de inicio (100%).

Después del uso de la metoclopramida intramuscular se encontraron síntomas ya reportados como adversos: mareo en seis pacientes (14.4%) y somnolencia en cuatro pacientes (9.4%). Después de la administración de metoclopramida, por vía oral, se presentó mareo, somnolencia, aumento de la cefalea en dos pacientes (4.8%).

En cuanto a los signos vitales siempre permanecieron normales estables hasta el final de la evaluación (60 minutos).

El análisis comparativo por el tipo de variable (cualitativa) que usamos corresponde al análisis de comparación mediante la distribución de Ji cuadrada (χ^2). Se compararon las siguientes variables: cefalea (mejoría a grado 0) a los 15, 30, 45 minutos no hubo diferencia estadísticamente significativa, siendo $p > 0.05$ para ambos grupos de pacientes; sin embargo, a los 60 minutos en el grupo de pacientes tratados con metoclopramida intramuscular, la mejoría fue estadísticamente significativa como se muestra:

- Tiempo: 60 minutos.
- Grado de libertad: 1.
- Valor de Ji cuadrada: 7.00
- Nivel de confianza: $p < 0.01$.

DISCUSIÓN

Al realizar el estudio se ocuparon los consultorios del Servicio de Urgencias de Adultos del Hospital Central Militar, los pacientes fueron atendidos en las mejores condiciones, tratando de mantenerlos en la oscuridad, sin ruido, en decúbito dorsal,

situación que, independientemente de la terapia médica, coadyuva en la mejoría de la enfermedad.

La mayoría (51.3%) de los pacientes con migraña se encuentra entre las edades de 18 a 37 años, 29.4% entre 38 y 57 años; y va disminuyendo, como se muestra en el cuadro 1, a diferencia de lo reportado por Steward,¹⁸ donde se encontró el máximo pico de migraña a los 40 años y, posteriormente, disminuye su prevalencia al igual que en nuestro estudio.

Se registró que los principales síntomas referidos por los pacientes y en orden de frecuencia fueron:

1. Náusea (88.6%).
2. Fotofobia (79.5%).
3. Fonofobia (47.7%).
4. Vómito (18.1%).

Los síntomas mencionados son establecidos en los criterios diagnósticos en la Clasificación de la International Headache Society.⁸

Los pacientes tratados con metoclopramida intramuscular tuvieron 100% de mejoría (desapareció la cefalea de leve, moderada o severa a no cefalea), a diferencia, los pacientes tratados con metoclopramida oral remitieron sólo 59% a los 60 minutos. Al realizar el análisis por comparación de χ^2 de ambos grupos se observó una mejor eficacia de la metoclopramida intramuscular que de la metoclopramida por vía oral. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Por lo tanto, probablemente ello se deba a la mayor y más rápida absorción y biodisponibilidad de la metoclopramida intramuscular que a la administrada oralmente, debido a que la vía oral necesita metabolizarse en el hígado antes de pasar la barrera hematoencefálica. Creemos que el efecto antimigrañoso de la metoclopramida se debe a la acción antagónica que ésta posee sobre los receptores D2 y 5-HT3, asimismo, que de manera específica bloquea la señalización emética a través de la zona desencadenante en el núcleo solitario, inhibiendo los síntomas de náusea y vómito.^{19,20}

Con el uso de la metoclopramida intramuscular se presentaron efectos adversos de mareo y somno-

lencia ya reportados en la literatura; sin embargo, en el grupo de metoclopramida oral se reporta 4.8% de exacerbación de la migraña como un efecto adverso no reportado antes.

No se encontraron alteraciones en los signos vitales (frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial). Por lo tanto, podemos decir que la metoclopramida, a dosis de 10 mg por vía oral o intramuscular, no provocó cambios en los signos vitales en 100% de los pacientes, a diferencia de otros reportes donde se expresa que la migraña por sí sola es capaz de producir cambios en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca.^{1,2}

CONCLUSIONES

La cefalea desapareció en 100% de los pacientes tratados con metoclopramida 1M (10 mg) a los 60 minutos, y la respuesta fue mejor que la metoclopramida oral (59%), con diferencia estadísticamente significativa de $p < 0.01$.

En cuanto a los síntomas asociados a la migraña la metoclopramida intramuscular y oral aliviaron la mayoría de los síntomas, sin existir una diferencia estadísticamente significativa.

Concluimos que la metoclopramida por vía intramuscular es más rápida y efectiva que la administrada por vía oral en los pacientes con ataques agudos de migraña, y con menos efectos adversos y podría ser el tratamiento de elección en el Hospital Central Militar de la Ciudad de México y en los servicios de Urgencias de los hospitales.

REFERENCIAS

1. Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache* 1997; 37: s1-s13.
2. Salazar ZA. Cefaleas y migraña. Hospital Central Militar. Terapéutica y procedimientos medicoquirúrgicos. 1a. Ed. México, D.F.: Editores de Textos Mexicanos; 2002, p. 454-8.
3. Colman I, Brown MD, Innes Grant D, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 1369-72.
4. Weich KMA. Pathogenesis of migraine. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 335-41.
5. Frishberg MB. Neuroimaging in presumed primary headache disorders. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 373-81.
6. Moskowitz MA. The visceral organ brain implications for the pathophysiology of vascular head pain. *Neurology* 1991; 41: 182.
7. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Annals Neurol* 1984; 16: 157.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache, disorders cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(7): 1-96.
9. Marks RD, Rappaport MA. Diagnosis of migraine. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 303-6.
10. Ellis GL, Delany J, et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993; 191-5.
11. Mathew TN. Cluster Headache. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 313-23.
12. Marks RD, Rappaport MA. Practical evaluation and diagnosis of headache. *Seminars in Neurology* 1997; 17(4): 307-12.
13. Mosche N, Schuartzberg MD. Application of metoclopramide specificity in migraine attacks therapy. *Headache* 1994; 34: 439-41.
14. Coppola M, et al. Randomized, placebo controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995; 26(5): 541-6.
15. Salazar ZA, Esteban MA, Trujillo CHP, Rivera MCG. Respuesta clínica de metoclopramida en comparación con cumatriptan en el tratamiento de ataques agudos de migraña. *Rev Sanid Milit Méx* 1999; 53(1): 36-40.
16. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(3): s16-s20.
17. Klapper JA, et al. Current emergency treatment of severe migraine headaches. *Headache* 1993; 33: 560-2.
18. Steward FW, et al. Migraine prevalence. *Neurology* 1994; 44(4): 17-23.
19. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997; 49: 650-6.
20. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351: 9108: 1043-56.

Recibido: Diciembre 16, 2004.
Aceptado: Enero 23, 2005.