

Eficacia de la tetracaína intranasal en el ataque agudo de migraña vs. eletriptan por vía oral

Dr. Arturo Contreras Marín,* Dr. Eduardo Ramos Reyna,** Dr. Humberto Carrasco Vargas,*** Dr. Marisol Janet Figueroa Medina,**** Dr. José Víctor Esquivel Arroyo*****

* Médico Cirujano y Residente de Especialidad en Neurología en la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. † Médico Cirujano Neurólogo, Jefe de la Sala de Neurología del Hospital Central Militar. ‡ Médico Cirujano Neurólogo, Especialista en Trastornos del Movimiento, Jefe del Servicio de Neurología en el Hospital Central Militar. †† Médico Cirujano Neurólogo, Adscrito al Servicio de Neurología del Hospital Central Militar.

RESUMEN

Introducción. La migraña es un padecimiento frecuente en la consulta neurológica en México, existen varias hipótesis fisiopatológicas que tratan de explicar el mecanismo por el cual se desarrolla la cefalea, sin embargo, todas parecen confluir en vasodilatación de las arterias meníngeas y activación del sistema trigeminal, es por eso que fármacos que actúen que actúan bloqueando este sistema tienen el potencial de ser efectivos en los ataques agudos de migraña, actualmente los fármacos de elección en los ataques agudos de migraña son los triptanos. Agonistas selectivos de los receptores 5HT_{1B/1D}, que inhiben la liberación de neuropeptidos desde los aferentes perivascuales del trigémino.

Objetivo. Determinar la eficacia de la tetracaína vía intranasal vs. eletriptan vía oral en el ataque agudo de migraña.

Material y métodos. Un total de 42 apacientes que cumplieron criterios para migraña, con ataque agudo fueron divididos en dos grupos de manera aleatoria, a un grupo se le administró eletriptan y solución salina intranasal y otro grupo tetracaína intranasal y una tableta de placebo.

Resultados. A los 30 minutos de la intervención terapéutica se comparo ambos grupos mediante una T de Student no pareada obteniéndose una media para el dolor en el grupo de tetracaína de 1.952 y una media para el dolor del grupo de eletriptan de 4.0, con una $p = 0.0115$. La mejoría del dolor y la calidad de vida se correlacionaron mediante el método de Pearson con los siguientes resultados $r = 0.7833$ y $p < 0.0001$ para el grupo de eletriptan $r = 0.5143$, con $p = 0.0171$.

Palabras clave: Migraña, ataque agudo, tratamiento, ensayo clínico aleatorizado, eletriptan tetracaína intranasal.

Efficacy of Tetracaine intranasal vs. oral acute attack of migraine eletriptan

ABSTRACT

Introduction. Migraine is a common condition in the neurological consultation in Mexico, there are several pathophysiological hypotheses that attempt to explain the mechanism by which it develops headache, however, all seem to converge in vasodilation of meningeal arteries and activation of the trigeminal system, which is why drugs that act by blocking this operating system have the potential to be effective in acute migraine attacks, currently the drugs of choice in acute attacks of migraine are triptans. Selective receptor agonists 5HT_{1B/1D}, which inhibit the release of neuropeptides from perivascular trigeminal afferents.

Objective. To determine the efficacy of intranasal vs tetracaine. oral eletriptan in acute migraine attack.

Methods. A total of 42 feed them that met criteria for migraine with acute attack were divided into two groups randomly, one group was given saline and intranasal eletriptan and other intranasal tetracaine group and a placebo tablet.

Results. After 30 minutes of therapeutic intervention both groups was compared by an unpaired Student t to obtain an average pain in the tetracaine group and an average of 1,952 for the pain group eletriptan of 4.0, with $p = 0.0115$. The improvement in pain and quality of life were correlated by Pearson's method with the following results $r = 0.7833$ and $p < 0.0001$ for eletriptan group $r = 0.5143$, $p = 0.0171$.

Key words: Migraine, acute, treatment, randomized, eletriptan intranasal tetracaine.

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria episódica definida por sus características clínicas. Distinguimos entre migraña con aura y sin aura en función de los síntomas neurológicos transitorios (visuales, sensitivos o alteraciones del lenguaje) que preceden o acompañan a la cefalea, un subtipo de migraña con aura es la migraña hemipléjica familiar definida por la presencia de déficit motor entre los síntomas neurológicos transitorios, los criterios diagnósticos han sido revisados recientemente por la Sociedad Internacional de Cefaleas.¹

Varias han sido las hipótesis fisiopatológicas que han intentado explicar el mecanismo por el cual se desarrolla la cefalea en pacientes con migraña, la teoría vasogénica propuesta por Wolff^{2,3} defendía que los síntomas focales y transitorios (auras) que experimentaban los pacientes migrañosos se debían a la vasoconstricción transitoria de arterias intracraneales; y que la cefalea se producía por vasodilatación de rebote, ocurrida en los vasos cerebrales y meníngeos, explicaban en esta forma la cualidad pulsátil de la cefalea, el hecho de que los síntomas se aliviaban con tratamientos vasoconstrictores como los ergóticos, y que la estimulación de los vasos intracraneales en pacientes en vigilia durante una craneotomía produjera una cefalea ipsilateral intensa.⁴

Sin embargo, en la actualidad es la teoría neurogénica la que permite explicar y compilar de forma satisfactoria la mayor parte de los datos y estudios realizados en las dos últimas décadas. Por tanto, sería la corteza cerebral el lugar donde se origina el aura migrañosa y los mecanismos que desencadenan finalmente la vasodilatación de las arterias meníngeas y la activación del sistema trigeminal.^{5,6}

Aun cuando los ataques de migraña son episódicos, pueden ocasionar una incapacidad importante traducéndose en días perdidos laborales. Algunos datos de farmacoeconomía en Europa son los siguientes:

Se estima que hay una pérdida de 1.8 a 7.1 días en los hombres y de 0.9 a 10.5 en mujeres por cada episodio. El impacto financiero de la migraña está implicado por el costo indirecto de la ausencia laboral y la reducción de la productividad, así como el costo directo del servicio médico: En Reino Unido, en 1992, fue de 950 millones de libras esterlinas; en Estados Unidos fue de 4,306 millones de libras esterlinas, en 1992; en España, en 1996, fue de 810 millones de libras esterlinas.⁸ En México no

existen estudios de farmacoeconomía en este sentido.

En México existen datos epidemiológicos proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social acerca de la incidencia de migrañas y otros síndromes de cefalea. En un registro de consultas en el periodo de 1995 a 2004 en los servicios de urgencias de las unidades de medicina familiar, de 6.5 millones, 93,557 (1.4%) correspondieron a esta patología. En los servicios de urgencias en unidades de segundo nivel de atención, de 7,926,224 consultas proporcionadas, 83,994 (1.1%) correspondieron a migraña y otros síndromes de cefalea.⁹

La migraña probablemente resulta de una disfunción del tallo encefálico, o del núcleo diencefálico, que están involucrados en las modulaciones sensoriales de las aferencias cráneo vasculares. La activación en el tallo encefálico durante los ataques de migraña ha sido detectada con el uso de tomografía por emisión de positrones. Sin embargo, el aura de la migraña es supuestamente la contraparte humana del fenómeno animal de la depresión propagada, según Leao.¹⁰

No se conoce completamente la patogénesis de dolor en la migraña, pero existen tres factores esenciales que merecen consideración: los vasos craneales, la inervación trigeminal de los vasos y las conexiones reflejas del sistema trigeminal con el flujo craneal parasimpático eferente. La sustancia del cerebro es, en su mayor parte, insensible; el dolor puede ser generado por los vasos craneales libres, los vasos proximales intracraneales, o por la duramadre.¹¹ Estos vasos están inervados por ramas de la división oftálmica del nervio trigeminal, mientras que las estructuras de la fosa posterior están inervadas por ramas de las raíces del nervio C2.

La tetracaína (pontocaína), que inició su aplicación clínica en 1932, es un Aminoéster de larga acción. Es mucho más potente y de acción más prolongada que la procaína. Se metaboliza con mayor lentitud que los otros ésteres anestésicos locales de uso frecuente.

En la actualidad se usa extensamente para la anestesia raquídea, cuando se requiere un fármaco de acción prolongada. La tetracaína se incorpora también en diversos preparados anestésicos tópicos de uso oftalmológico. En especial para la medición de la tonometría, eliminar cuerpos extraños en la conjuntiva y en la cornea, cirugía corneal superficial, y a fin de manipular el sistema canalicular nasolagrimal. La dosis máxima terapéutica permitida es de 200 mg. Se considera que el bloqueo que causa la tetracaína al ganglio esfenopalatino que se en-

cuenta dentro del arco reflejo trigémino vascular.

La tetracaína se hidroliza e inactiva primordialmente por acción de una esterasa plasmática, tal vez colinesterasa plasmática. El hígado participa en la hidrólisis de estos fármacos. En general las CYP hepáticas (enzimas citocromo P450), degradan los anestésicos locales enlazados con amidas, y las reacciones iniciales consisten en N-desalquilación e hidrólisis subsecuentes.¹²

En un estudio previo en donde se utilizó tetracaína intranasal en la presentación oftálmica ponti ofteno® solución en presentación de 5 mg. en 1 mL. Utilizando tres gotas en el lado ipsilateral a la cefalea; se demostró lo siguiente: en los 18 pacientes tratados con tetracaína intranasal se observó alivio del dolor en 83% en los primeros diez minutos después de la aplicación y en sólo 6% de los 18 pacientes tratados con placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) como efecto colateral sólo se reportó adormecimiento en la faringe en pacientes tratados con tetracaína intranasal.¹³ Consideramos que la dosis empleada en el estudio previo y en el presente, es segura y sin efectos adversos considerables, así como efectiva para su empleo terapéutico en migraña.

Actualmente un nuevo grupo de fármacos agonistas de los receptores 5HT_{1b}, 5HT_{1d}, 5HT_{1b/d}, que inhiben la liberación de neuropéptidos desde los aferentes perivascuales del trigémino, llamados triptanos se consideran la primera elección en el tratamiento agudo de la migraña; sin embargo, afectan la calidad de vida y el inicio de la mejoría de los síntomas es relativamente lento con una mejoría sintomática aproximadamente en dos horas.¹⁴

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un ensayo clínico controlado doble ciego aleatorizado. El estudio se realizó en el Servicio de Urgencias y de la Consulta Externa de Neurología del Hospital Central Militar. Durante el periodo comprendido del 1 de mayo al 30 de septiembre de 2010, que es un centro de atención de tercer nivel, que recibe una población de aproximadamente 90,000 pacientes al año, de los cuales presentan diagnóstico de cefalea aproximadamente 250 pacientes, sin clasificar el tipo de cefalea y tomando en cuenta que la migraña es casi 40% de los casos se llegan a presentar, se obtiene un tamaño de muestra real de 100 pacientes al año, se calculó el tamaño de la muestra mediante la fórmula para variables di-

cótomicas obteniéndose un tamaño de muestra de 50 pacientes, los criterios de inclusión fueron los siguientes que los Pacientes que estuvieran en los rangos de edad entre los 15 y 65 años, Historia de cefalea migrañosa. Contar con los criterios diagnósticos de migraña de la Sociedad Internacional de Cefalea para la migraña sin aura, Que el paciente autorizara su participación con el consentimiento válidamente informado.

Criterios de exclusión:

- Alergia a las lidocaínas.
- Enfermedad úlcera péptica activa.
- Uso de antidepresivos o inhibidores de monoamino-oxidasa.
- Cefalea migrañosa de tipo basilar o hemipléjica.
- Uso de diálisis peritoneal.
- Haber usado lidocaína nasal previo al ingreso a urgencias.
- Sospecha de emergencia hipertensiva.
- Trauma craneoencefálico.
- Encefalopatía.
- Neuroinfección o enfermedad vascular cerebral.
- Que el paciente sea analfabeta.
- Aquel paciente que no acepte entrar al estudio.

Variables independientes:

- Aplicación de tetracaína vía intranasal.
- Administración de eletriptan.

Variables dependientes:

- Respuesta al dolor después de la intervención terapéutica a los 10, 20 y 30 minutos medido mediante la escala numérica para el dolor (BS-11).
- Porcentaje de mejoría a los 30 minutos después de la intervención terapéutica.
- Puntuación en la escala de calidad de vida para migraña (MQoLQ).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos mediante aleatorización simple utilizando el programa Excel Office 2007. Se empleó tetracaína en su presentación oftálmica Ponti Ofteno® mediante aplicadores tipo aerosol empleados para en solución fisiológica Nasalub®, los cuales fueron vaciados previamente de su contenido y rellenados con tetracaína todo bajo técnica estéril. La dosis equivalente a tres gotas = 0.75 mg

de tetracaína fue previamente estandarizada, llegando a la equivalencia de dos disparos = 0.80 mg de tetracaína: Al primer grupo se le aplicó tetracaína vía intranasal ipsilateral a la cefalea, o en ambas fosas nasales, si la cefalea era bilateral; al segundo grupo se le administró una dosis oral de Eletriptan Relpax® de 80 mg y se le aplicó dos disparos en aerosol de solución salina Nasalub® siguiendo los criterios antes mencionados. Posterior a la aplicación de las opciones terapéuticas, se valoró a los pacientes la respuesta al dolor a los 10, 20 y 30 min. Con la escala numérica para el dolor (BS-11) y se interrogó respecto a eventos adversos que hubiesen presentado. Los pacientes que no tuvieron mejoría a los 30 min se les administró Ketorolaco 30 mg sublingual.

Después de la intervención terapéutica (24 h), en la Consulta Externa de Neurología se aplicó el cuestionario MQoLQ. Utilizando la prueba estadística T de Student se comparó la evolución del dolor a los 10, 20 y 30 min, utilizando el paquete estadístico GraphPad Prism versión 3; después de la intervención farmacológica en los dos grupos, se realizó una correlación mediante la prueba de Spearman entre el porcentaje de mejoría del dolor y la puntuación en la escala de calidad de vida para ambos grupos, utilizando el paquete estadístico GraphPad Prism versión 3.

RESULTADOS

Se estudiaron 47 pacientes con ataque agudo de migraña de los cuales se excluyeron cinco por no presentarse a la consulta de seguimiento, siendo 42 los casos los sometidos a análisis, 21 para cada grupo. Las características sociodemográficas de la muestra se resumen en el *cuadro 1*.

Se comparó la respuesta a tratamiento en ambos grupos mediante la prueba estadística T de Student no pareada, la cual arrojó los siguientes resultados: Al tiempo cero el Valor de P fue 0.8166, sin diferencia estadísticamente significativa con una media de dolor para el grupo de tetracaína de 9.048 y con una media para el grupo de eletriptan de 8.952. A los diez minutos el valor de $p = 0.7313$, sin diferencia estadísticamente significativa, con media del dolor para el grupo de tetracaína de 5.524 y para el grupo de eletriptan de 5.762. A los 20 minutos el valor de $P = 0.6272$, sin diferencia estadísticamente significativa, con una media del dolor para el grupo de tetracaína de 4.190, y para el grupo de eletriptan 4.571. A los 30 minutos el valor de $p = 0.0115$, con diferencia estadísticamente significativa, con una media para

el dolor del grupo de tetracaína de 1.952 y con una media para el dolor de eletriptan de 4.0. Los resultados mencionados anteriormente se resumen en el *cuadro 2*.

No hubo respuesta a tratamiento en un (4.76%) paciente al que se le aplicó tetracaína, y en el grupo de eletriptan no existió respuesta en cuatro (19.047%) pacientes, motivo por lo que se suministró el medicamento de rescate que en ambos casos fue 30 mg de Ketorolaco sublingual. Tres (14.28%) pacientes del grupo de tetracaína reportaron de manera espontánea adormecimiento facial, de la misma forma en el grupo de eletriptan el efecto adverso reportado de manera espontánea fue somnolencia 10 (47.6%) pacientes. Los pacientes incluidos en el grupo de tetracaína que tuvieron recaída en las primeras 24 h fueron tres (14.28%), y en el grupo de eletriptan de la misma forma tres (14.28%) pacientes tuvieron recaída en las primeras 24 h después de la intervención terapéutica. Se obtuvo el porcentaje de mejoría del dolor tomando en cuenta la intensidad de dolor al tiempo cero y a los 30 minutos, resultados que se resumen en el *cuadro 3*.

Se realizó una correlación de Pearson entre el porcentaje de mejoría del dolor y la puntuación en la escala de calidad de vida para ambos grupos con los siguientes resultados para el grupo de tetracaína $r = 0.7833$, con $p < 0.0001$, para el grupo de eletriptan $r = 0.5143$, con $p = 0.0171$, n ambos grupos con un intervalo de confianza de 95%, lo cual representa una correlación estadísticamente significativa para ambos grupos, como se muestra en el *cuadro 4* y *figuras 1* y *2*.

DISCUSIÓN

Hasta el momento el estándar de oro para el tratamiento del ataque agudo de migraña lo constituyen los triptanos. En este estudio comparamos uno de ellos, el eletriptan, contra la tetracaína intranasal, encontrando que ambos son eficaces para ataque agudo de migraña y se correlacionan de manera positiva con la calidad de vida de los pacientes, mediante una T de Student no pareada se observó que a los diez minutos de haber administrado el fármaco la tetracaína es ligeramente superior al eletriptan, sin embargo, no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos, manteniéndose esta observación hasta los 20 minutos, a los 30 minutos se observó que la tetracaína es claramente superior al eletriptan con una media para el dolor en el grupo de tetracaína de 1.952 y una media para el dolor del grupo de eletriptan de

Cuadro 1. Características sociodemográficas.

	Número de participantes %		Grupo de Tetracaína		Grupo Eletriptan	
Género						
Femenino	39	(93%)	18	(86%)	21	(100%)
Masculino	3	(7%)	3	(14%)	0	(0%)
Religión						
Católica	39	(93%)	19	(90%)	20	(95%)
Cristiana	1	(3%)	1	(5%)	0	(0%)
Protestante	1	(3%)	1	(5%)	0	(0%)
Ninguna	1	(3%)	0	(0%)	0	(0%)
Nivel de escolaridad						
Primaria	2	(5%)	0	(0%)	2	(10%)
Secundaria	13	(31%)	7	(33%)	6	(29%)
Bachillerato	21	(50%)	11	(52%)	10	(48%)
Licenciatura	6	(14%)	3	(14%)	3	(14%)
Edad						
Edad promedio	35.9	34.571	37.3			
Rango de edad	16-79		16-55		17-79	
Tiempo de diagnóstico en años						
Sin diagnóstico	9	(21.5%)	6	(28.57%)	3	(14.25%)
0-10	24	(57.14%)	12	(57.14%)	12	(57.14%)
11-20	2	(4.76%)	1	(4.76%)	1	(4.76%)
21-30	2	(4.76%)	1	(4.76%)	1	(4.76%)
31-40.	2	(4.76%)	1	(4.76%)	1	(4.76%)

Características sociodemográficas de los 42 pacientes participantes en el estudio de ataque agudo de migraña distribuidos en la totalidad de pacientes y en ambos grupos. Fuente: Directa.

Cuadro 2. Evolución del dolor posterior a tratamiento.

Tiempo	Media para dolor grupo tetracaína	Media para dolor grupo eletriptan	Valor de P.
0 minutos	9.048	8.952	0.8166
10 Minutos	5.524	5.762	0.7313
20 Minutos	4.190	4.571	0.6272
30 Minutos	1.952	4.0	0.0115

Comparación del dolor posterior a tratamiento mediante T de Student no pareada, se muestra la media estadística, así como el valor de P para cada tiempo. Fuente: Directa.

4.0, con una $p = 0.0115$, lo cual representa una diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos confirman la hipótesis en cuanto a la eficacia de la tetracaína, sin embargo, comparado con el estudio realizado anteriormente de tetracaína vs. placebo el tiempo de respuesta de los pacientes fue más lento y contrastantemente con la literatura la respuesta a eletriptan, se observa relativamente rápido, a los 30 min, siendo el principal efecto adverso relatado de manera espontánea para la tetracaína el adormecimiento facial, lo cual es esperado por el mecanismo de acción del fármaco, ya que es un bloqueador de canales de Na dependientes de voltaje y es un anestésico que en este caso actúa a nivel del ganglio eseno palatino.

Para el eletriptan la somnolencia fue efecto adverso más frecuentemente referido de manera espontánea, siendo también esperado por su mecanismo de acción que es el bloqueo de los receptores $5HT_{1b}$, para serotonina, lo cual concuerda con la literatura médica.

En cuanto al impacto en la calidad de vida de los pacientes se realizó una correlación mediante la prueba de Pearson entre el porcentaje de mejoría de acuerdo con el valor para el dolor marcado por el paciente en la escala BS-11 a su llegada al hospital y 30 min después de la intervención terapéutica y el valor obtenido en la escala MQoLQ de calidad de vida para ataque agudo de migraña obteniéndose los siguientes valores para el grupo de tetracaína $r = 0.7833$ y $p < 0.0001$ y para el gru-

Cuadro 3. Porcentaje de mejoría del dolor y puntuación en la Escala de Calidad de Vida.

Grupo tetracaína				Grupo eletriptan			
Dolor 0	Dolor 30 min	% mejoría	MQoLQ	Dolor 0	Dolor 30 min	% mejoría	MQoLQ
10	0	100	105	10	10	100	22
10	7	30	50	10	7	30	44
9	2	78	105	10	0	100	37
9	0	100	90	8	0	100	82
10	1	90	67	10	0	100	96
10	2	80	77	10	2	80	66
10	5	50	57	8	4	50	52
9	2	78	53	10	4	60	53
10	2	80	82	7	5	29	28
8	0	100	88	10	7	30	22
10	2	80	79	7	3	57	50
8	0	100	90	4	1	75	40
8	2	75	60	10	0	100	80
8	2	75	62	10	6	40	26
7	0	100	98	10	6	40	45
10	0	100	98	8	3	63	31
8	2	75	99	10	5	50	35
10	1	90	98	8	5	38	63
10	2	80	90	9	4	56	54
8	8	0	31	10	7	30	30
8	1	88	97	9	5	45	48

Se muestra el dolor inicial y a los 30 minutos, el porcentaje de mejoría del dolor y la puntuación en la escala de calidad de vida 24 h después de la aplicación del medicamento. Fuente: Directa.

Cuadro 4. Valores de la correlación de Pearson.

	Grupo Tetracaína	Grupo Eletriptan
r Pearson	0.7833	0.5143
Valor de P.	< 0.0001	0.0171
Intervalo de confianza	95%	95%

Correlación de Pearson para ambos grupos entre la mejoría del dolor y las puntuaciones de la escala de calidad de vida. Fuente: Directa.

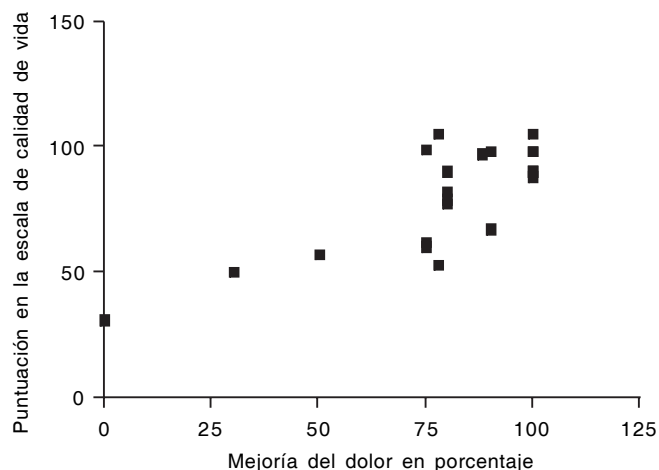


Figura 1. Correlación de Pearson grupo de tetracaína. Correlación entre la mejoría del dolor expresado en porcentaje y la puntuación obtenida en el cuestionario de calidad de vida para el grupo de eletriptan Con una $r = 0.7833$ y $p < 0.0001$. Fuente: Directa.

po de eletriptan $r = 0.5143$, con $p = 0.0171$, lo cual representa una correlación estadísticamente sig-

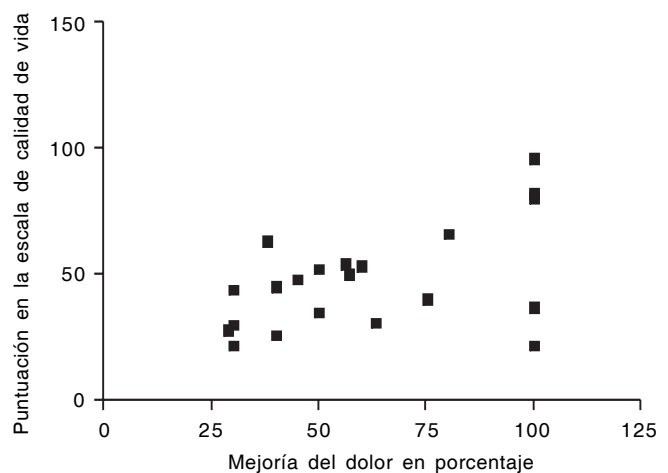


Figura 2. Correlación de Pearson grupo de eletriptan. Correlación entre la mejoría del dolor expresado en porcentaje y la puntuación obtenida en el cuestionario de calidad de vida para el grupo de eletriptan con una $r = 0.5143$ y $p = 0.0171$. Fuente: Directa.

nificativa para ambos grupos con mayor correlación para el grupo de tetracaína, lo cual es un resultado importante, ya que existen pocos trabajos en la literatura médica que valoren el aspecto de calidad de vida durante el ataque agudo de migraña representando, quizá un impacto importante en cuanto a la discapacidad funcional de pacientes que presenten ataque agudo de migraña. Respecto de las características sociodemográficas de la muestra concuerdan con las observaciones encontradas en estudios similares.

CONCLUSIONES

La tetracaína intranasal proporciona alivio del ataque agudo migraña en un tiempo de 30 min y su efecto es más eficaz que el eletriptan.

La tetracaína intranasal es una buena alternativa de manejo para los ataques agudos de migraña, de fácil aplicación y sin efectos colaterales graves.

La tetracaína intranasal puede ser aplicada por el propio paciente, sin necesidad de acudir a algún escalón sanitario.

Existe una mayor correlación entre el grado de mejoría de la cefalea y la calidad de vida de los pacientes con el empleo de tetracaína para los cuadros agudos de migraña lo que puede representar una fuerte disminución del ausentismo laboral en estos pacientes.

REFERENCIAS

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl.): S1-152.
- Wolff HG. Headache and other head pain. 2nd. Ed. New York: Oxford University Press; 1963.
- Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63.
- Martínez F, Castillo J, Noya M. Basic mechanisms of the migraine physiopathology. *Rev Neurol* 1995; 23: 800-18.
- Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl. 2): S2-7.
- Sánchez-Del Río M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 289-93.
- Jennsen K, Tfeltt-Hansen, et al. Classic migraine. A prospective reporting of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 359-62.
- Lainez MJA, Monzón & the Spanish Occupational Migraine Study Group. The socio-economic impact of migraine in Spain. In: Olesen J, Steiner TJ, Lipton RB (eds.). *Reducing the burden of headache*. New York: Oxford University Press; 2003, p. 255-99.
- Goadsby PJO. Diagnosis and management of migraine. *BMJ* 1996; 312: 1279-82.
- Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44(3): 261-73.
- Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1994; 7; 359-90.
- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica; 11a. Ed. Mc Graw Hill; p. 375-90.
- Ramos-Reyna E, Figueroa-Medina M, García-Hurtado JP. Ensayo clínico aleatorizado de tetracaína intranasal versus placebo en el ataque agudo de migraña en el Hospital Central Militar. *Arch Neurocién Mex* 2008; 13(4): 237-41.
- Goadsby PJ, Lipton RB. Migrain-Current Understand and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346(4).

Recibido: Febrero 3, 2011.

Aceptado: Marzo 8, 2011.