

## Patogenia y tratamiento de la jaqueca

*J. M. Sillero Fernández de Cañete*

*Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital  
Provincial de Jaén*

Hemos escogido el tema de la jaqueca para nuestra periódica intervención en este Seminario Médico, en virtud de la frecuencia de este aparentemente banal disturbio, que le hace objeto de estudio no sólo por parte del neurólogo y del internista, sino también de diversos especialistas: dice, por ejemplo, CAROLI a este respecto que "las consultas de digestopatología están llenas de cefalálgicos", aludiendo a la extendida suposición del origen hepático de la jaqueca. Además, en el curso de esta conferencia tendremos ocasión de ofrecer algunos aspectos de nuestra propia experiencia en el tratamiento del mal migrañoso.

### *I.—Delimitación de conceptos.*

Consideramos incluidas en este estudio un grupo de cefaleas vascu-

lares que cumplen las siguientes condiciones:

1. Carácter hereditario, con fuerte incidencia familiar.
2. Síndrome clínico crítico, recortado, de duración variable entre pocas horas y dos o tres días. En ocasiones, no obstante, la sucesión de crisis sin apenas intermitencias (verdadero status hemicránicus) puede enmascarar el aspecto crítico del proceso.
3. Repetición periódica de los accesos, a intervalos totalmente irregulares, aún admitiendo que existen sujetos que sólo sufren uno o muy pocos en su vida.
4. Cefalea frecuentemente unilateral, hemicraneal, aunque ulteriormente se generalice; muchas veces pulsátil, con

dilatación inclusive de arterias y venas epicraneales.

5. Predecesión por pródromos de varia índole, entre los que destacan los referentes a la esfera visual (escotomas, figuras de fortificación, hemianopsias).
6. Sintomatología concomitante de la que la más típica asienta en el tramo digestivo (náuseas, vómitos...)
7. Respuesta habitual a los derivados del cornezuelo de centeno.

Concebida en estos términos, sólo tiene cabida aquí, la jaqueca oftálmica clásica, pero existen otras variantes de cefalea vascular que por su afinidad patogénica y también terapéutica merecen ser recordadas:

- Cefalea o jaqueca común, carente de pródromos, menos frecuentemente unilateral, a veces sin síntomas digestivos, y muchas relacionadas a ciertas condiciones etiológicas que incluso le adjetivan: cefalea del fin de semana, cefalea del lunes, cefalea premenstrual, etc.
- Cefaleas de repetición, también denominada eritroproso-palgia, eritromelalgia de la cabeza o cefalea histamínica de HORTON.
- Jaqueca acompañada o hemipléjica, que para muchos autores debe desglosarse de la jaqueca oftálmica clásica.

pléjica, que para muchos autores debe desglosarse de la jaqueca oftálmica clásica.

- Jaqueca oftalmopléjica de Charcot, de siempre dudosa personalidad si se tiene en cuenta que en una mayoría de casos depende de causas orgánicas endocraneales, como aneurismas de carótida interna u otros procesos expansivos asentados en los confines del clivus.
- Cefalea de la mitad inferior o neuralgia atípica, de SLUDER estima como neuralgia del esfenopalatino y WOLFF, FRIEDMAN y otros neurólogos americanos clasifican como cefalea vascular en la que el trastorno vasomotor radica en el territorio de la maxilar interna.

## II.—Patogenia de la jaqueca.

Digamos de antemano que el mecanismo del desarrollo de esta cefalea vascular no está completamente dilucidado, que aún presenta incógnitas, lo que presta mayor interés al problema. Es evidente que se han ido haciendo sucesivas aportaciones de las que daremos subcinta cuenta.

A fin de dar un carácter más didáctico a la exposición, planteamos la patogenia en tres apartados: fisiopatología de la crisis migrañosa, estudio del terreno jaquecoso y factores desencadenantes de las crisis.

FISIOPATOLOGIA DE LA CRISIS  
MIGRAÑOSA

La teoría vasomotora de la jaqueca es apoyada hoy por la generalidad de los autores; han quedado ya muy atrás los tiempos en que se defendieron hipótesis tales como la del "edema cerebral circunscrito" o la de "irritación meníngea recidivante".

Aunque WOLFF y su escuela han impulsado decisivamente el conocimiento de la etiopatogenia de las cefaleas vasculares, aportando un rigor científico, exploración sistemática y apoyo experimental a lo que con anterioridad sólo tenía categoría de hipótesis, existen precedentes mucho más remotos, que se remontan al siglo XVII, cuando WEPFER reconoce en los latidos arteriales la causa del dolor.

El origen vascular del dolor en la hemicránea se basa en una serie de hechos, expuestos convincentemente por WOLFF, TUNIS y asociados:

Los vasos son, dentro de las estructuras craneales, los elementos más sensibles al dolor. Recordemos que, en el sentir del referido autor, se pueden considerar como texturas sensibles: los grandes troncos sanguíneos, es decir, arterias, senos venosos y venas anastomóticas; partes de la duramadre, especialmente sus porciones basales; nervios; parcialmente, leptomeninges.

El dolor jaquecoso, concluye

WOLFF, se debe a una dilatación, brusca e intensa, de las arterias, con aumento de su pulsatilidad. Por diversos métodos, entre otros la determinación manométrica de las pulsaciones del líquido cefalorraquídeo, WOLFF demostró que la participación de los vasos intracraneales es nula. En cambio, el registro esfigmomanométrico de las ramas de la carótida externa y en especial arteria temporal, permite radicar en ellas el origen del dolor.

Clínicamente, el dolor en sus formas más típicas es pulsátil, y la maniobra de PARRY clásica de compresión de la arteria temporal sobre el arco cigomático inmediatamente por delante del trago minimiza el dolor. Experimentalmente, la administración de histamina provoca cefalalgia similar, como consecuencia de la respuesta hipertensora vasodistensiva que la suelta reactiva de catecolaminas comporta. La inyección de suero fisiológico a sobrepresión en la arteria temporal es otro método desencadenante del dolor. Colocado el paciente en una centrífuga, la migraña espontánea o provocada aumenta cuando la sangre es desplazada hacia la cabeza y disminuye si se desplaza hacia los pies. La acción vasoconstrictora de la ergotamina, reduce, junto al dolor, la pulsatilidad arterial exagerada.

Cuando la cefalea se prolonga, el dolor deja de ser pulsátil y la arteria, además de sensible, se endu-

rece, como consecuencia —según el mismo WOLFF— de un aumento de permeabilidad con edema de su pared e incluso del tejido celular circundante. Como es bien sabido, la eficacia de los derivados del cornezuelo en esta fase es escasa.

La etapa premonitoria inmediata al acceso cefalálgico, con su fenomenología ocular dominante, tendría por base una vasoconstricción de ubicación endocraneal especial pero no exclusivamente a nivel de la corteza óptica. Así se explican las hemianopsias homónimas y cuadrantopsias típicas del pródrómo jaquecoso, si bien no se excluye el angiospasma retiniano que en casos extremos puede conducir a la amaurosis fugaz o incluso duradera. Personalmente hemos vivido el caso de una paciente que presentaba una sintomatología ocular muy viva y que en una ocasión sufrió una amaurosis unilateral por plazo de varios días.

La denominada "jaqueca de la arteria basilar", observada por BICKERSTAFF en adolescentes y que tendría su base en un espasmo de esta arteria, se caracteriza correlativamente por signos prodrómicos muy netos, con carácter bilateral (ambliopía, vértigo) y puede conducir incluso a la inconsciencia pasajera.

Frente a esta clásica concepción, bien conocida de todos, se presenta la tesis alternativa de HEYCK, ba-

sada en sus estudios sobre la disminución de la diferencia arteriovenosa de oxígeno en los vasos epicraneales del jaquecoso, en comparación al sujeto normal. De ello deduce el autor que el dolor sería debido a la apertura de shunts arteriovenosos (normales o patológicos) por cuya virtud la sangre se desvía del lecho capilar y la anoxia tisular consecuente procura el dolor isquémico.

Esta hipótesis explicaría algunos hechos, como la palidez llamativa del jaquecoso durante las crisis, que rima mal con el puro concepto de vasodilatación; el aumento de volumen de las venas, turgencia que sería el fruto de la fístula arteriovenosa creada por los shunts; la disminución de la diferencia arteriovenosa de O<sub>2</sub> en el acceso y específicamente en el lado afecto; la acción vasoconstrictora de la ergotamina, actuando sobre los cortocircuitos patológicos.

Es curioso que ciertos tipos de vértigo vasomotor hayan sido objeto de hipótesis fisiopatológicas similares, cuando sabemos de la frecuente asociación de los fenómenos vertiginosos a la crisis de cefalea o de su presentación como equivalente de la misma.

La hipótesis más reciente acerca de la génesis del dolor migrañoso realza la importancia del pródrómo visual jaquecoso. El estímulo inicial del escotoma centelleante sería,

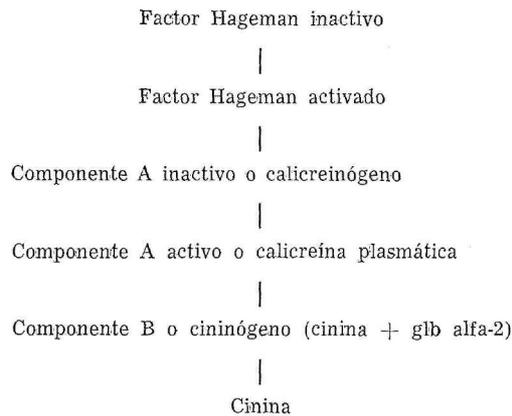
como indicaba WOLFF, una vasoconstricción cortical que condiciona isquemia de un grupo neuronal más o menos extenso; desde aquí el estímulo se propaga por contigüidad a zonas cada vez más amplias y alejadas, en las que va produciendo una depresión de la actividad eléctrica por polarización neuronal. Esta "spreading depression" o depresión difusiva de la que hablan LASHLEY y MILNER, sería lo esencial de la jaqueca y no un simple prólogo de la crisis. El dolor de cabeza subsiguiente, más durable y desagradable, es solamente una reacción secundaria vasodilatadora en otros territorios, que debe significar un intento, a la vez tardío y erróneamente localizado, de mantener una irrigación sanguínea normal.

Buscando ahora la razón última de la puesta en marcha del disturbio vasomotor, podría postularse alternativamente un mecanismo neurogénico o humoral. Hoy priva la opinión que implica varias vías, pensándose en un *primun movens* radicado en mesencéfalo, expresado a través de disturbios neurovegetativos, y actuando sobre la pared vascular por liberación de sustancias vasoactivas. De toda esta cadena de eventos, es el componente humoral el que centra mayor interés. En efecto, parece que en todo tiempo los factores humorales han gozado de la preferencia de los investigadores: primero fue incrimi-

nada la histamina; más tarde se insistió en el papel de la acetilcolina (J. DÍAZ y OYA), que ahora vuelve a estar de actualidad al detectarse en el líquido cefalorraquídeo durante el acceso una sustancia igual o muy parecida a ella; ulteriormente, ha querido verse en la serotonina una culpabilidad basada —entre otros datos— en las experiencias de OSTEFELD de provocación de migraña en los jaquecosos con la perfusión de 5-hidroxitriptamina y en el hallazgo por SICUTERI de un exceso de metabolitos urinarios de serotonina en la fase postaccional. Hoy, siguiendo los estudios de CHAPMAN y colaboradores, se supone que la vasodilatación algógena, es producto de la liberación local de una cinina, la denominada "neurocinina" que disminuye además el umbral doloroso.

Merece la pena que nos detengamos en algunas consideraciones acerca de lo que actualmente se denomina de modo genérico cininas o más exactamente plasmocininas. Se trata de sustancias proteicas al estado polipeptídico, dotadas de una gran actividad farmacológica: producen estimulación de la fibra muscular lisa del útero, bronquios o intestino; administradas parenteralmente, tienen un neto efecto depresivo sobre la presión arterial por dilatación arteriolocapilar; aumentan la permeabilidad vascular, y producen dolor. Aunque estas cininas pueden en-

contrarse libres en los tejidos, en el plasma circulan como cininógenos, compuestos a base de cinina y una proteína plasmática del grupo alfa-2 globulina; su liberación puede llevarse a cabo por la acción de determinados enzimas, entre ellos la calicreína (que también marcha en el plasma en forma inactiva, calicreinógeno), la tripsina (albergada en el páncreas como profermento) y algunas sustancias exógenas como el veneno de ciertas serpientes (*Bothrop jararaca*). La liberación de estas sustancias vasoactivas exige pues una cadena completa que se inicia con el mismo factor que principia la coagulación:



Existen al menos por hoy, tres cininas: calidinas, bradicinina y P. P. S. o sustancia productora de dolor. Sus efectos farmacológicos, reseñados antes, son muy similares, del mismo modo que su estructura química:

*Calidina*: Lis-Arg-Prol-Prol-Gli-Fen-Ser-Prol-Fen-Arg.

*Bracilina*: Arg-Prol-Prol-Gli-Fen-Ser-Prol-Fen-Arg.

Luego, *Calidina*: Lisil-Bradicinina.

P. P. S. no se ha aislado en estado puro; probablemente = Bradicinina.

El interés de las cininas en Patología es grande: probablemente son intermediarios químicos en procesos de tanta importancia como la inflamación, así como de diversos tipos de shock. No se olvide que para CERLETTI, STURMER y KONZETT, la bradicinina es el vasodilatador más potente conocido hasta la fecha; como ha comprobado GERSMEYER, bastan unos pocos microgramos inyectados en una arteria para conseguir de modo casi inmediato un aumento neto del flujo a su través. Tanto en el shock anafiláctico, como en el endotóxico resultado de sepsis por enterobacteriáceas Gram-negativas y con seguridad en el que se produce en la pancreatitis aguda, se desencadena una gran liberación de cininas que puede ser prevenida cuando se utilizan sustancias inactivadoras de la calicreína plasmática necesaria para su activación (Trasylo1, fermentos inhibidores de FREY y KUNITZ).

Por lo que a la jaqueca atañe, ya se ha dicho antes que CHAPMAN ha postulado la responsabilidad de la neurocinina que, probablemente, no es otro compuesto químico que la propia bradicina o la calidina.

Digamos por último que es permisible suponer que la tormenta vasomotora dependiente de estos factores humorales no queda limitada al territorio epicraneal y pue-

mentos vasculares que tienen una expresión clínica en la crisis migrañosa, como el celiaco.

*Peculiaridades del terreno migrañoide.*

Concebimos la patogenia de la jaqueca como un desorden vasomotor de posible origen humoral, inducido por diversos factores desencadenantes en un terreno constitucional apto. Nos toca ahora comentar los perfiles y peculiaridades que compiten a ese terreno migrañoide.

La constitución del migrañoso nos ofrece una serie de facetas, tanto somáticas como psíquicas, que merecen un detallado examen, mucho más profundo y exhaustivo que el que nos proponemos realizar aquí. Trazar ese perfil implica al menos considerar los siguientes puntos:

1. *Herencia en la jaqueca.*

Cualquier clínico con experiencia en los problemas de la migraña, que es lo mismo que decir cualquier médico de oficio, está convencido del carácter familiar de la enfermedad. No nos debe extrañar que al respecto del factor hereditario de la jaqueca las estadísticas resulten muy dispares, lo que en nuestro sentir obedece a un distinto criterio de selección de casos, incluyendo solo las formas tí-

picamente oftálmicas o, por contra, englobando también otras cefaleas vasculares de tipo jaqueca común, cefalea vasomotora, cefalea histamínica, etc.

Aun con esta variabilidad de puntos de vista, podemos ofrecer algunos datos convincentes: MOEBIUS encontró una carga hereditaria en el 90% de sus casos y FRIEDMAN, un investigador de tanta experiencia en cefaleas, en el 65% de los suyos. Según FLATAU, eh un 79% la jaqueca se heredaría por línea materna y en un 21% por línea paterna, lo que en términos generales está de acuerdo con la diaria experiencia de la alta frecuencia de migraña en la madre del o de la jaquecosa. HEYCK limita el porcentaje a un 59% de antecedentes cefalálgicos entre los parientes en 1er. grado de sus 198 enfermos, bien que solo en un 14% la cefalea era a no dudar jaquecosa típica.

La importancia de este factor hereditario resulta más clara cuando se estudia la transmisión de la denominada jaqueca acompañada, en la que sorprende la frecuencia de casos en una misma familia de jaquecas con hemiplejías, afasias o paresias; o, lo que es lo mismo, que incluso puede heredarse predisposición a una determinada clínica de hemicránea.

El tipo de herencia es discutido: si para BUCHANAN se trata de una

modalidad recesiva, ALLAN cree que la herencia es dominante y SCHMITH concluye que su penetrancia es distinta según sexo, siendo mayor en el masculino.

Con respecto al sexo, también las opiniones difieren: aunque las estadísticas más clásicas ofrecen predominio femenino (desde 4:1 de RILEY y BING, hasta 1,5:1 de CURSCHMANN), las más recientes de ALLANN y HEYCK indican una igualdad de reparto en ambos sexos. El aparente predominio femenino podría explicarse porque las mujeres consultan con más frecuencia y por la inclusión en aquellas estadísticas de cefaleas no genuinamente migrañosas, del tipo de la cefalea vasomotora, que si es más frecuente en el sexo débil.

¿Qué es lo que se hereda en el migrañoso? — Para WOLFF, PETTE y otros, un disturbio diencefálico que predispone al trastorno vasomotor; para BAYLEAT, JIMENEZ DIAZ, etc., una disposición alérgica, disreactiva; nosotros sugerimos, pensando en la base humoral de las crisis, que quizá lo que se herede sea una disenzimosis.

## 2. *Jaqueca y distonía neurocirculatoria.*

La mayoría de los autores que se han ocupado del problema reconocen que no existe una frontera estricta entre esta enfermedad y

el síndrome descrito clásicamente por HOCHREIN, a tal punto, que el disturbio vascular que la caracteriza, aunque tenga su máxima expresión en las arterias epicraneales, ofrece también sus rasgos en otros territorios vasculares, como desorden generalizado. Sirva de confirmación clínica el hallazgo de numerosos signos de disfunción vascular en el jaquecoso: adormecimiento de segmentos distales, caloradas cervic-torácicas de desencadenamiento emocional, fácil dermatografismo, tendencia hipotensiva postural...

Se han aportado recientemente datos (HAUPTMAN) acerca de las anomalías anatómicas de los pequeños vasos ungueales, y los estudios de APPENZELLER, DAVISON y MARSHALL acerca de la respuesta del flujo sanguíneo de las manos al calentamiento corporal, establecida por pletismografía comparativamente en sujetos normales y migrañosos abonan en el mismo sentido: estos autores comprueban que el reflejo vasodilatador no se presenta en la mayoría de los jaquecosos.

Queda, pues, subrayado que el paciente migrañoso presenta una especial reactividad vascular que puede tener una base disenzimática, exteriorizada en último término por la liberación de cininas vasoactivas.

### 3. *Jaqueca y enfermedades alérgicas.*

Es clásico suponer una estrecha vinculación de la migraña con urticaria, eczema, rinitis vasomotora, asma y otros cuadros demostradamente alérgicos, y ya JIMENEZ DIAZ y OYA mostraban en sus estadísticas que la migraña se asociaba en un 45,4 por 100 de casos a enfermedades de esta estirpe; menos expresiva resulta la experiencia de HEYCK, autor que solo encuentra 21 casos positivos entre 129 pacientes en que se inquirió este dato.

A la pregunta de si la jaqueca es una enfermedad de naturaleza alérgica es posible contestar que si la alergia es entendida en su sentido más restringido, de reacción antígeno-anticuerpo, pocas veces demostrada, no. Pero si se entiende con un concepto lato, de reacción alterada y excesiva, de disreacción, evidentemente sí: ante estímulos de diverso orden que luego se especifican, el jaquecoso responde con una tormenta vasomotora patológica.

### 4. *Jaqueca y enfermedades endocrinas.*

En muchas épocas se han debatido las relaciones entre migraña y una constelación endocrina especial, más o menos alterada; hasta hoy —que sepamos— ninguna con-

clusión firme ha podido establecerse.

La participación de la hipófisis en el terreno migrañoso es negada por todos. La cefalea de "hipertensión selar", procurada por un incremento volumétrico o funcional de la pituitaria no tiene nada que ver con la hemicránea. Solo resta como ejemplo de jaqueca pituitaria el síndrome descrito por MARAÑÓN con el título "macrosero-microsilla-jaqueca"; nosotros hemos observado dos ejemplos típicos de esta asociación. En un caso se trataba de un paciente (remitido por el doctor Vena Rodríguez), que presentaba un pródromo visual muy aparatoso, con figuras de fortificación de reparto hemianóptico al asiento de la cefalea; puede verse en la diapositiva la pequeña dimensión de silla turca en comparación con el desarrollo sinusal; esta radiografía fue pedida intencionadamente al tener en cuenta el hábito giganteo de este joven paciente.

Las conexiones con la esfera sexual parecen más fructíferas: comienzo frecuente de la jaqueca en la menarquía, presentación de crisis pre-intra-o postmenstruales, mejoría durante los embarazos, apagamiento progresivo en la menopausia, aunque el climaterio puede ser alguna vez período también crítico por accesos cefalálgicos muy violentos. Estos vínculos no ostentan, sin embargo, una regularidad en todos los casos que permita ob-

tener conclusiones, siquiera éstas sean puramente clínicas, y por otro lado la terapia hormonal ha fracasado repetidamente en su tratamiento.

Por lo demás, la cefalea formando parte del síndrome de tensión premenstrual, al lado de la irritabilidad, depresión, hinchazón, reducción de la capacidad psicofísica, etc., puede ser como el síndrome la expresión de una personalidad inestable. A este respecto, es notable la encuesta que COPPEN y KESSEI han efectuado en diversas poblaciones inglesas (Londres, Bradford y Windermere) acerca de menstruación y personalidad, llegando a la conclusión sólida de que el síndrome de tensión premenstrual se asocia a una personalidad de rasgos neuróticos, como era fácilmente previsible; no en cambio, que un trastorno tan supuestamente psicosomático como la dismenorrea no exhiba especial tendencia a incidir en mujeres psíquicamente inestables.

Que nosotros sepamos, la exploración del eje hipófiso-adrenal en el migrañoso no evidencia rasgos inestables.

##### 5. *Jaqueca y enfermedades del aparato digestivo.*

Decíamos al principio que los enfermos migrañosos son numerosos en las consultas de aparato digestivo; primordialmente esto indica que

entre el vulgo el origen hepatobiliar de las cefalalgias es admitido como dogma. Trataremos aquí de analizar lo que de verdad hay en este problema.

Por de pronto, conocemos una enfermedad hepática perfectamente establecida, la hepatitis infeccioso-vírica, que presenta con cierta frecuencia jaqueca en su pródromo. Recordemos aquí la clásica triada de CAROLI que aparece días o semanas antes de la iniciación de la ictericia: urticaria —artralgias (a veces artritis)— jaqueca. La comprobación de esta triada tiene un gran valor para orientar el origen hepatocelular de una ictericia, y la jaqueca puede manifestarse por crisis muy agudas y rebeldes. Lo que ya no puede afirmarse con seguridad es si la cefalea en estos casos depende de la afectación del parenquima hepático o de la duodenitis previa.

Hay otra entidad, digamos que de realidad bastante evanescente, aunque de frecuente diagnóstico en clínica, en la que la cefalea migraña se cuenta como síntoma integrante: nos referimos a la denominada "pequeña insuficiencia hepática". El paciente, de ordinario entre los 40 y 60 años, consulta porque "su hígado va mal", y esta disfunción se exterioriza por lengua saburral, aliento fétido, digestiones difíciles, diarrea postprandial, cefalea y toda una serie de síntomas varios; indica que estos tras-

tornos se atenúan cuando sigue un régimen estricto y al contrario aumentan si abusa de las grasas o del alcohol. No es raro encontrar en los conmemorativos del enfermo una hepatitis aguda vírica y entonces, si el antecedente es relativamente próximo, el cuadro queda encuadrado como "síndrome post-hepatítico", tan bien estudiado por SHERLOCK. Aunque esta autora no admite una estricta responsabilidad hepática en la génesis del síndrome, y en sentido semejante expresó su opinión J. DIAZ hace unos años, las escuelas francesas encuentran pequeñas anomalías humorales que estiman significativas: aumento discreto de la bilirrubinemia no conjugada, hipercolesterolemia total sin modificaciones de la razón C. E./C. T., retraso moderado de la eliminación de bromosulfaleína o verde indocianina, intolerancia en la prueba de aclaramiento de la galactosa sanguínea con galactosuria empero normal; datos todos indiciarios de una insuficiente actividad depuradora plasmática del hepatocito.

Más firmes parecen las relaciones jaqueca-colecistopatía: la migraña puede ser el primer síntoma revelador de una litiasis biliar que hasta entonces había permanecido en la sombra; los accesos migrañosos preceden con frecuencia a una historia biliar típica o se imbrican con ella; un cierto número de sujetos se ve aliviado por plazos varia-

bles de sus jaquecas mediante tubajes duodenales seriados. Sin embargo, se comprueba lo más a menudo que las cefaleas persisten o incluso se agravan tras la colecistectomía.

Ante estos hechos, podría pensarse en un terreno apto para el desarrollo del binomio jaqueca-colecistopatía. Pero la tesis de CAROLI nos parece más verosímil: este autor, junto con PARAF, demuestra que en la mayoría de las ocasiones los síntomas vesiculares son secundarios a la propia migraña. Ya los clásicos conocieron la bilis pleocrómica del acceso migrañoso; los mencionados autores han calculado, a través del drenaje continuo de las vías biliares, que en las crisis de jaqueca, en efecto, la colesis está aumentada —tanto cualitativa como cuantitativamente— hasta 10 veces. El estudio de la eliminación de B. S. P. permite atribuir este bache pleocrómico a un incremento del débito circulatorio en el territorio hepático; aparece por tanto un llamativo paralelismo entre lo que ocurre en las ramas arteriales de la carótida externa y el tronco celíaco. No sería entonces disparatado inculpar a la hiperproducción de cininas los síntomas digestivos concomitantes a la migraña.

Por lo demás, esta concepción acuerda bien con la precesión de la jaqueca sobre los síntomas vesiculares; la hipercolia puede procu-

rar subsecuentemente disquinesia biliar con expresión clínica propia tanto más fácilmente si existe una sifopatía congénita o adquirida; la misma pleocromía, predispone a la precipitación litiásica.

CAROLI concluye: "Preferimos pensar que la migraña es la causa de la colecistitis más bien que la colecistitis la causa de la migraña".

#### 6. *Jaqueca y disritmia cerebral.*

Las conexiones entre jaqueca y epilepsia son íntimas:

- a) La crisis hemicrálica en sí es un trastorno paroxístico de repetición periódica como el propio mal comicial, y en E. E. G. del acceso pueden aparecer signos de disritmia probablemente obedientes a isquemia cortical.
- b) No es raro encontrar en los antecedentes del jaquecoso manifestaciones epileptiformes en años juveniles (crisis acinéticas, rigidez de miembros, incontinencia).
- c) La frecuencia con que jaqueca y epilepsia concommitan es superior estadísticamente a la que la simple casualidad pudiera determinar. Al respecto, las estadísticas varían entre límites muy amplios, desde un 4,3 por 100 de TURNER y el 54 por 100 de BUCHANAN. HEYCK, estudiando los parientes en primer y segundo grado de los jaquecosos

indudables, encontró un 8,16 por 100 de epilepsias, cifra que se elevaba al 12,5 por 100 si el paciente presentaba jaqueca disrítica.

- d) Un tanto por ciento no desdeñable de enfermos (uno de cada seis, según HEYCK y HESS), muestran en la intercrisis un registro electroencefalográfico positivo, con salvas hipersincrónicas, en especial tras fotoestimulación. A este tipo un poco especial de jaqueca el propio HEYCK le denomina cefalea hipersincrónica y en la literatura anglosajona se conoce como migraña disrítica. Su interés estriba, a más de una incidencia familiar de epilepsia más fuerte, en la eficacia terapéutica de drogas como difenilhidantoina y mesantoina, genuinamente anti-convulsivas. Es curioso que la migraña disrítica se acompañe, como equivalentes, de palpitaciones, salvas extrasistólicas y crisis de taquicardia paroxísmica, si consideramos la reciente aplicación de estos antiépilépticos a la terapia de las arritmias cardíacas.

Parece por tanto concluirse que el terreno comicial y jaquecoso son afines, muy próximos.

#### 7. *Personalidad del migrañoso.*

Es discutible si el perfil psicológico trazado por WOLFF y otros psi-

coanalistas corresponde con más o menos exclusividad al hemicrónico. Digamos rápidamente que la estimación de factores psíquicos en esta enfermedad no quiere indicar en absoluto su psicogenia; en todo caso, sólo representan un rasgo más, importante, desde luego, del terreno constitutivo de la migraña. Entendida así, la jaqueca puede incluirse con todo derecho entre las enfermedades psicósomáticas.

Entre los que se han ocupado de este tema, merecen destacarse los nombres de WOLFF, ALVAREZ, ULRICH, WEBER, TOURRAINE y DRAPER, KNOPF y otros muchos.

Quizá el rasgo más peculiar de la personalidad de estos pacientes es lo que los clínicos americanos denominan perfeccionismo, es decir, insatisfacción si no hacen las cosas a la perfección, rindiendo al máximo. Otra importante característica, subrayada tanto por WOLFF como por ALVAREZ, es su tendencia tetanizante, de perseverancia en esa actitud perfeccionista, incapaces de relajación. De este eje fundamental se derivan otras facetas: inflexibilidad e intolerancia frente a los defectos (o virtudes) de los demás; susceptibilidad extremada a la crítica y a que su trabajo no sea debidamente reconocido; inadaptación al medio ambiente, tanto familiar como social; propensión a la minuciosidad, al trabajo de análisis más que al propiamente creador; tendencia al coleccionismo...

Este perfil psicológico ofrece muchos puntos de coincidencia con los de la colopatía espástica e hipertensión arterial, y en el fondo significa una hipertrofia, un desarrollo exagerado, de la voluntad hipobúlica que como sistema funcional primitivo sirve normalmente de base a los estratos superiores de la personalidad. En determinados momentos y dentro de ciertos límites, la actividad hipobúlica o hiponoica es de indiscutible utilidad y eficacia; su preponderancia excesiva reduce en cambio la flexibilidad de la persona y sus posibilidades de adaptación (Rof).

Subrayemos por último que se trata en todo caso de una variante —estimable ciertamente— de una constitución psíquica normal y en ningún caso de una psiconeurosis.

#### FACTORES DESENCADENANTES DEL ACCESO MIGRAÑOSO

Existen una serie de circunstancias que, con más o menos frecuencia, ponen en marcha el acceso de dolor de cabeza; no se trata de verdaderas causas responsables de tipos definidos e independientes de jaqueca, sino tan sólo de mecanismos "trigger" capaces de desencadenarla actuando sobre un terreno constitucional básicamente predisuesto.

Siguiendo a HEYCK, podemos considerar:

##### 1. *Estímulos ópticos.*

La denominada jaqueca fotógena se produce al cabo de unos minutos (10 a 30) de un estímulo lumínico adecuado (excitaciones luminosas intermitentes, centelleos, paisajes brillantes). Suele adoptar el tipo de jaqueca oftálmica clásica y su mayor interés radica en la afinidad de mecanismo disparador con la epilepsia.

##### 2. *Menstruación.*

Pocos comentarios acerca de este respecto, que ya ha sido antes tratado. Entre las series publicadas en que la influencia menstrual aparece más patente, destaca la de SACK, que presenta 98 casos de jaqueca típica de los cuales 76 mujeres, y de ellas en 67 la crisis estaba en dependencia al ciclo ovárico. HEYCK en cambio sólo encuentra este nexo en el 11,4%.

##### 3. *Influencias climáticas.*

La meteoropatología es un hecho, y determinadas condiciones climáticas como la presión atmosférica, régimen de vientos y grado de ionización del aire deben tenerse en cuenta como factores provocadores de migraña. Su secundaria categoría queda demostrada por la ausencia de un reparto geográfico definido en la afección que nos ocupa.

4. *Abuso de medicamentos.*

El empleo inmoderado y prolongado de determinadas drogas, lejos de reducir, aumenta la frecuencia e intensidad de las cefalalgias, haciéndolas además poco accesibles a todo tipo de tratamiento. Este es particularmente el caso de la fenacetina, añadida a tantas fórmulas analgésicas y responsable no sólo de esa cefalea rebelde sino también de otros trastornos más graves, como anemias hemolíticas, sulfohemoglobinemias y nefritis intersticial fenacetínica.

5. *Influencias psíquicas.*

Nadie duda que un stress psíquico puede desencadenar una jaqueca, aunque con menos frecuencia de lo que se piensa; la influencia psicógena es más decidida en otros tipos de cefalalgia crónica, como la vasomotora simple y especialmente la miálgica o de tensión.

Muchas veces el estímulo psíquico provocador es de índole opuesta: un reposo, un descanso fuera de la rutina diaria. Ese es el caso de la jaqueca del domingo y de la cefalea del week-end; es lógico que así ocurra si se considera la tensa personalidad del migrañoso y su dificultad para la relajación.

6. *Causas orgánicas.*

En la frecuencia de la cefalea migrañosa pueden influir determina-

das enfermedades vasculares, como arteriosclerosis, hipertensión arterial, enfermedad de BUERGER y de RAYNAUD; más interesante es la consideración del aneurisma de la carótida interna, que durante buena parte de su curso puede exteriorizarse sólo por crisis recurrentes de jaqueca típica.

La artrosis cervical puede mantener una jaqueca.

En otras ocasiones, la cefalea con carácter migrañoso típico principia a raíz de un traumatismo cerebral; de todas formas, en la cefalea post-conmocional juegan otros factores ajenos a los puramente vasomotores.

III.—*Tratamiento de la jaqueca.*

Sería ocioso describir aquí lo que ya es conocimiento clásico en el tratamiento medicamentoso de la jaqueca, y que va desde los analgésicos de tipo salicilado o raíz pirazolónica, solos o asociados a sedantes y relajantes musculares (destinados a combatir la contractura muscular satélite) hasta los más específicos derivados del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina e Hydergina), usados éstos tanto en terapia de las crisis como en la prevención de las recaídas. Representan desde luego el arsenal fundamental del tratamiento de la jaqueca, y sobre ello no debe insistirse.

Nosotros vamos a ocuparnos de los más recientes avances en este terreno empezando por:

#### METISERGIDA

El maleato de metisergida, un derivado del ácido lisérgico, o meergina metilada, fue denominada inicialmente UMY 491, conociéndose hoy en España con el nombre comercial de DESERIL, en Francia como DESERNIL y en U.S.A. por SANSERT. Ha sido introducida en la terapéutica como medicamento profiláctico frente a diversos tipos de cefalea vascular (jaqueca común y oftálmica, neuralgia periódica migrañosa). Su empleo, como dice FRIEDMAN, está indicado en aquellos casos en que la cefalea se repite frecuentemente (más de una vez por semana) y es suficientemente incapacitante.

Su modo de acción es desconocido, aunque fue ensayada en principio por su potente acción antisero-tonínica, teniendo en cuenta el posible papel —examinado previamente— de esta amina vasoactiva en la génesis del dolor. Se supone que su punto de ataque puede ser doble: por una parte central, modificando los centros vasomotores (reduce la reacción hipotalámica a la estimulación farmacológica y eléctrica), y de otra periférica, reforzando la respuesta constrictora de los vasos sanguíneos a la acción de las catecolaminas.

Se administra "per os" a dosis medias de 6 mgr. al día; en algún caso puede ser necesaria una dosificación superior, entre 8 y 12 mgr.

Sus resultados pueden calificarse en conjunto de alentadores. Vamos a referirnos a varias estadísticas extranjeras y a nuestra propia experiencia en el uso de esta droga. Las dos series más amplias que conocemos corresponden a FRIEDMAN y GRAHAM, respectivamente.

FRIEDMAN y ELKIND, han tratado 421 pacientes con tres tipos de cefalea vascular: jaqueca clásica, jaqueca común y jaqueca repetida, según su propia terminología. Concluyen que en las tres es igualmente eficaz y que en el 80% de los casos las crisis se reducen al menos a la mitad con tal de que el tratamiento sea prolongado durante dos meses.

GRAHAM por su parte ha incluido en su serie 500 casos no sólo de jaquecas sino también de neuralgias faciales atípicas y cefaleas de tensión. Es natural que en estos últimos casos la medicación tenga poco valor. En la migraña, más de un 70% de pacientes encontraron mejoría evaluable (disminución de la frecuencia de las crisis entre el 20 y 75%). En ambos estudios se subraya la eficacia de metisergida en la neuralgia migrañosa periódica.

Queremos referirnos ahora a una estadística menos optimista, debida a SOUTEWELL, quien en Inglaterra

ha contrastado la eficacia de la droga en un estudio doble ciego en 58 casos de jaqueca "grave e intratable". Hubo, en resumen solamente una reducción del 30% de jaquecas graves.

Nuestra serie se compone de 35 casos, 19 de jaqueca común y 16 de jaqueca oftálmica; otros 19 pacientes tratados con esta droga no han podido ser adecuadamente controlados. La procedencia predominante de la consulta privada nos ha impedido un ensayo doble ciego al estilo del de SOUTHWELL; a su pesar, estimamos que nuestras conclusiones son valorables. Se trataba de enfermos relativamente seleccionados, cuyo motivo principal de consulta era la cefalea, en razón a su importancia; en todos ellos, la jaqueca incidía con una frecuencia semanal o mayor, ya que en caso contrario hubieran sido objeto de terapias más comunes. Los preparados de cornezuelo habían sido empleados sin éxito 18 veces y en los 17 restantes la terapia se redujo a analgésicos de índole varia. Había tres casos de verdadero abuso fenacetínico; dos veces, el uso de la aspirina comportó hemorragia gastrointestinal macroscópica previa.

Se han empleado dosis medias que nunca han sido inferiores a 6 mgr. diarios (excepcionalmente, 8 mgr.). Los períodos de tratamiento ininterrumpido oscilaron entre 58 y 105 días; nunca fueron inferiores prácticamente a dos meses.

De los 35 pacientes, 15 (42,8%) obtuvieron una sorprendente mejoría, con remisiones absolutas o, más frecuentemente, un número de crisis insignificante (una o dos por 60 días).

Otra fracción bajo tratamiento que importaba 8 enfermos (22,8%) se califican como resultados estimables (reducción del número de accesos en un 25% ó más).

5 pacientes no obtuvieron respuesta apreciable (14,2%).

En 7, el tratamiento hubo de suspenderse (20%) a cuenta de la aparición de efectos colaterales desagradables; su presentación fue precoz y por su intensidad más de un paciente indicó que "prefería seguir con su migraña".

En el comentario de esta serie, hay que admitir en principio su reducido volumen, suficiente empero para haber adquirido una cierta experiencia con la droga. Tampoco conviene ocultar la caprichosa evolución de la migraña, con períodos durante los cuales las crisis se acumulan hasta constituir verdaderos status hemicrânicos alternando con otras fases de relativa o total liberación; no obstante, nuestros pacientes acudieron precisamente en aquellas, y sería arbitrario atribuir a una mera coincidencia las modificaciones obtenidas por la droga, que además superan lo que sabemos puede derivarse del simple efecto placebo.

Hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- 1.—Metisergida carece de efecto en el tratamiento de la crisis de migraña; no es de extrañar, ya que su acción vasoconstrictora es pequeña, inferior desde luego a la que muestran los derivados del cornezuelo de centeno.
- 2.—Resulta eficaz como profilaxis de las recaídas migrañosas en un porcentaje aproximado de 2/3 de los casos. El tercio restante, o no se influye, o efectos colaterales obligan a suspender su empleo. Sería interesante saber si su mecanismo patogénico es diferente: por ejemplo, investigando comparativamente la cuantía de metabolitos de la 5-hidroxitriptamina en orina en ambos grupos; pero el método de UDENFRIEND u otros equivalentes no están por el momento a nuestro alcance.
- 3.—Su eficacia se demuestra ya muchas veces al comienzo del tratamiento. Hemos tenido casos en que las crisis, pesadilla habitual del enfermo, dejaron de presentarse de un modo casi automático. No obstante, es recomendable que transcurran dos meses antes de certificar la eficiencia o el fracaso de la droga.
- 4.—Para nosotros, ha resultado tan útil en la jaqueca común como en la oftálmica clásica. No tenemos experiencia de su uso en la cefalea histamínica, muy rara en nuestro medio; en el sentir de algunos autores, representa el "triumfo de la droga".
- 5.—No es eficaz en las cefaleas de tensión, como era previsible. Incluso nos ha servido alguna vez para poder evaluar el componente vasomotor y miálgico asociados, al conseguir una perfecta remisión de aquel dejando evolucionar independientemente la cefalea tensiva (cuando ésta, claro es, no representa una reacción secundaria al dolor jaquecoso).
- 6.—La supresión de la droga, que siempre se realizó de modo paulatino, supuso consecuencias variables. Algunas veces, la cefalea volvió a presentarse, inclusive con carácter sobreagudo (dos pacientes sufrieron una severa crisis al día siguiente de abandonar un tratamiento que se prolongaba 58 y 64 días, respectivamente); esta circunstancia abona en favor de la real eficacia del medicamento. Otras, quizá por apagamiento del proceso del curso ondulante, la supresión no comportó perjuicios y el enfermo pudo atajar las eventuales crisis ulteriores con analgésicos o ergotínicos.
- 7.—No es posible ocultar los efectos secundarios, con un 20% de

incidencias, obligando a la suspensión prematura de la terapia. Consideramos que las más de las veces no se trata de síntomas tóxicos, sino de una particular intolerancia del enfermo al fármaco, y esto a cuenta de su muy precoz aparición, en los primeros días e incluso a la toma de la primera gragea; por lo mismo, recomendamos una elevación paulatina de la dosis. Es posible que en más de un caso de haberse proseguido la medicación la tolerancia ulterior habría sido satisfactoria, pero la mayoría de los pacientes se negó a ello. Entre los efectos colaterales desagradables, contamos principalmente con los de la esfera digestiva, en forma de náuseas y más accesoriamente vómitos o trastornos del ritmo intestinal, y neuropsíquicos, hablando los enfermos de "mareos" que más que un vértigo típico estriban en vahidos en los que hay un componente subjetivo de vacío de cabeza y extrañamiento; también resultó poco tolerable la astenia psicofísica y depresión; no hemos observado en cambio calambres de extremidades (sí ocasionales parestesias que se citan en la literatura anglosajona y que posiblemente dependen de vasoconstricción de extremidades procurada por dosis altas.

8.—A pesar de su moderado o escaso efecto vasoconstrictor, es deseable evitar su empleo en hipertensos graves, trastornos isquémicos de tipo periférico y enfermedad de las coronarias. También está contraindicado su uso en el embarazo, úlcus gastroduodenal y afección parenquimatosa hepática o renal importante.

9.—Consideramos hoy por hoy a metisergrida como el mejor profiláctico de la h e m i c r á n e a. Aconsejamos no obstante su empleo como terapéutica de segunda instancia, ante el fracaso de los ergotínicos.

#### INHIBIDORES DE LA M. A. O.

Su aplicación al campo de la jaqueca es reciente, y cuenta con pocos seguidores: quizá PERRAULT en Francia sea quien mayor experiencia tiene al respecto. Este autor dice que inició su uso por simple analogía, pensando en las alteraciones psíquicas y afectivas que el síndrome jaquecoso conlleva. Los resultados, indica PERRAULT, han sobrepasado las esperanzas de todos.

Usa preferentemente Marplan, desechando Iproniazida por su superior hepatotoxicidad, en dosis siempre moderadas, empezando por tres comprimidos al día durante dos o tres semanas, después dos comprimidos diarios y finalmente uno y medio o un solo comprimido;

con estas dosis prudentes los efectos secundarios son nulos si se guardan las ya clásicas precauciones de los I. M. A. O. en lo que se refiere al consumo de queso y a la asociación de otras drogas (psicoenergizantes, antihipertensivos, analépticos, catecolaminas, etc.). La única queja de los pacientes tratados es el acortamiento de las horas de sueño, lo que por otra parte es una excelente medida en el migrañoso, que suele presentar crisis en relación a un descanso nocturno excesivo.

Aunque la I. M. A. O. son eficaces cuando se administran aisladamente en la prevención de los ataques de jaqueca, su verdadera indicación estriba en asociarlos con las ergotinas, ergotamina o dihidroergotamina.

Otro punto de interés establece PERRAULTS el binomio terapéutico I. M. A. O., ergotinas beneficia un ulterior tratamiento con metisergida, tanto en cuanto a eficacia como en reducción de efectos secundarios.

Nuestra experiencia es aún demasiado pequeña para añadir nada a lo que antecede.

#### METOCLOPRAMIDA

JUSTIN-BESANCON y su escuela vienen trabajando desde 1953 en el estudio químico, biológico y aplicación a la terapéutica clínica de una

nueva serie medicamentosa, afín a la novocaína, las ortopramidas. Un elemento de este grupo es la metoclopramida, medicamento original de doble acción: central, sobre el tronco cerebral, y periférica, modificando favorablemente tono y peristalsis gastroduodenales. Se ha mostrado por ello muy útil en diversas esferas: tratamiento de determinados síntomas digestivos como náuseas, vómitos, dispepsia flatulenta, hipo, etc.; manifestaciones digestivas de intolerancia a diversos fármacos (digital, antimotóricos, antibióticos, etc.); coadyugante de valor en la exploración radiológica gastroduodenal y del delgado; cefaleas.

Por lo que atañe a éstas, es la migraña común la que se influencia electivamente. Esa jaqueca que se imbrica con problemas digestivos, ora hepatobiliares (disquinesias: hipertonia oddiana, colecistatonia, secuelas de la colecistectomía), ora duodenales (dispepsia hiposténica) es suprimida por la metoclopramida con verdadera eficacia.

Por lo que hace a la migraña oftálmica, la respuesta a metoclopramida es disociada, ya que carece de acción sobre el componente vascular craneal y en cambio puede reducir rápidamente los síntomas digestivos de acompañamiento, náuseas y vómitos. Pensamos que sería muy útil la asociación del medicamento a los ergotínicos, teniendo en

cuenta que éstos pueden aumentar la tendencia emetizante.

La posología media de metoclopramida oscila alrededor de los 10 mgr. tres veces al día, por vía oral o parenteral. Es notable su carencia de toxicidad y efectos secundarios.

#### ANTICONVULSIVOS

El campo de aplicación de las drogas anticonvulsivas tipo hidantoína y similares se ha ensanchado ostensiblemente en los últimos años, fuera del terreno propiamente comicial. Así, hoy vemos su eficacia, a veces sorprendente, en el tratamiento de determinadas neuralgias, y nosotros podemos certificarlo en la prosopalgia típica y neuralgias postherpéticas —posiblemente el Tegretol o carbamildibenzazepina tenga superior eficacia a los restantes del grupo—; vemos también aplicadas las hidantoínas al campo de la cardiología, en el tratamiento de extrasistolias y taquicardias paroxísmicas rebeldes a otros medicamentos habituales; observamos finalmente su uso en determinados tipos de jaqueca. Todos estos trastornos tienen por base común su carácter accésional periódico.

En el campo de la jaqueca, su empleo queda limitado al cuadro de migraña disrítmica o hipersincrónica, donde en dosis habituales de 40 a 60 mgr. ha resultado de superior

eficacia a los derivados del cornezuelo; una razón más para la investigación electroencefalográfica del migrañoso, que puede abrir una perspectiva terapéutica diferente.

No es hora de mencionar aquí los múltiples efectos secundarios de estas drogas; recordemos tan sólo, porque tenemos experiencia personal en ello, el síndrome pseudolinfomatoso que su uso prolongado puede comportar.

#### CORTICOSTEROIDES

Digamos pronto que los corticosteroides suprarrenales y derivados sintéticos son una terapéutica de excepción en la migraña. Si la jaqueca fuera una enfermedad alérgica sensu strictu, al fin y al cabo habría un elemento sólido para su aplicación; pero ya hemos visto que esto pocas veces es así. Por otra parte, los perjuicios derivados del tratamiento esteroideo contrapesan ampliamente las posibles ventajas que aportasen.

Nosotros hemos tenido ocasión de ensayarlos a título excepcional en pacientes que presentaban un verdadero estatus hemicránicus, rebelde a las terapéuticas habituales y requiriendo el empleo demasiado frecuente de sedantes enérgicos. Basados en el aumento de permeabilidad y edema de la pared vascular, factores que cronifican la cefalea y la hacen inasequibles al efecto de los vasoconstrictores, es

justiciable un corto tratamiento cortisónico si se piensa en la benéfica acción correctiva de la permeabilidad vascular que estas drogas comportan. Entonces hemos obtenido éxitos significativos.

#### TRATAMIENTO QUIRURGICO

Aunque la jaqueca es un trastorno las más de las veces banal, no debe extrañar que su pertinacia, intensidad y rebeldía a la terapia farmacológica haya hecho examinar otras posibilidades, de tipo quirúrgico.

Desde hace años, se ha propuesto la interrupción por ligadura de los vasos dependientes del territorio de la carótida externa, tratando de eliminar así la vasodilatación dolorosa. Actitud correcta en teoría, que puede dar temporal alivio, en la práctica el establecimiento de nuevas vías colaterales supone un frecuente motivo de recaída. Puede combinarse la ligadura de la carótida externa con la extirpación de fragmentos de arteria temporal, a

fin de conseguir resultados más definitivos; la infiltración local de novocaína sirve para presumir la eficacia ulterior del tratamiento quirúrgico.

Algunos enfermos con jaqueca muy rebelde han mejorado con la interrupción quirúrgica del V par o de alguna de sus ramas cuando el dolor tiene una monótona ubicación.

#### RESUMEN

En este trabajo se dan cuenta de las diversas orientaciones tendientes a justificar la patogenia de la jaqueca, examinando el problema bajo un triple ángulo: fisiopatología de las crisis, terreno migrañoso y factores desencadenantes.

Se hace luego referencia a determinados avances en su tratamiento, con especial insistencia en metisergida, presentando al respecto la experiencia personal basada en el estudio de 35 casos.