

MANEJO DE LA CEFALEA EN LOS PACIENTES CORONARIOS TRATADOS CON NITROGLICERINA

Trabajo realizado los años 2008-2009. Premio mejor comunicación oral XXX Congreso de la AEEC.

Autores

Velasco Guillén MC*, Roca Biosca A*, Alamillo Pérez-Grueso P*, Anguera Saperas L*, García Grau N*, Rubio Rico L*

* Diplomada Universitaria Enfermería. Unidad de Cuidados Intensivos- Unidad Coronaria. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona.

Resumen

• **Introducción:** La administración de nitroglicerina (NTG) es un tratamiento en el que participa activamente enfermería. La cefalea es un efecto adverso común que altera el bienestar del paciente.

• **Objetivos:** Determinar los factores asociados a la aparición de cefalea tras administrar NTG. Evaluar el nivel de comunicación del dolor. Elaborar una propuesta de intervención orientada a la cefalea secundaria a NTG.

• **Material y método:** Estudio transversal y prospectivo. Periodo de estudio: 1/10/2008 al 30/01/2009. Incluidos los pacientes ingresados que requirieron tratamiento con NTG. Para evaluar las características de la cefalea se elaboró un cuestionario con las principales variables asociadas a su aparición. El dolor se midió con la escala analógica visual (EVA). Variables dependientes: incidencia cefaleas, adecuación de la gestión del dolor.

• **Resultados:** Pacientes ingresados: 167; precisaron tratamiento con NTG: 66; presentaron cefalea: 21. El riesgo de sufrir cefalea se duplicó en pacientes migrañosos (OR = 2,07; IC 95% 0,52-8,25). Los pacientes que seguían tratamiento habitual con NTG presentaron menos cefalea (OR = 0,2; IC 95% 0,04-0,98). Media intensidad de dolor: EVA 5,14 ± 2,79. El 42,9% de pacientes no comunicó el dolor y éste cedió en el 92% de los casos después del analgésico.

• **Conclusiones:** Factores asociados a la aparición de cefalea: antecedentes de migraña y no recibir tratamiento habitual con NTG. El manejo del dolor está condicionado por el nivel de comunicación. Es necesario establecer una propuesta de intervención que incluya adecuación de la analgesia a la intensidad del dolor desde el ingreso del paciente.

Palabras clave: efectos adversos, nitroglicerina, cefalea, analgesia, comunicación.

MANAGEMENT OF HEADACHE IN CORONARY PATIENTS TREATED WITH NITROGLYCERIN

Abstract

• **Introduction:** Nitroglycerine (GTN) administration is a treatment in which nursing participates actively. Headache is a common side effect that disturbs the feeling of patients.

• **Objectives:** To determine which factors are associated with the onset of headache after GTN administration. To evaluate whereas the handling of the patient with headache is appropriate. To develop an interventional protocol to control side effects such as secondary headache induced by GTN.

• **Material and method:** Prospective and transverse study. Period of study: 4 months (1/10/2008 to 30/01/2009). All patients requiring GTN infusion treatment, were included. To evaluate the characteristics of headache a questionnaire was developed with the main variables associated with its onset. Pain intensity was measured with visual analog scale (VAS) 0-10.

• **Dependent variables:** headache incidence, adequacy of pain management.

• **Results:** 167 patients were admitted; 66 received treatment with GTN; 21 of these patients developed headache. Migraine previous history was associated with a higher risk of headache (OR = 2,07; IC 95%0,52-8,25). Patients previous treatment with GTN had a lower incidence of headache (OR = 0,2; IC 95% 0,04-0,98). The pain intensity average was 5,14 ± 2,79 VAS, 42,9% of patients with headache reported no pain. After pain relief was administered, headache disappeared in 92% of the cases.

• **Conclusions:** Pain management is influenced by the level of patient's communication. Factors associated: history of migraine and not having received treatment with GTN usually. There should be an interventional protocol that includes scheduled pain relief following patient's admission.

Keywords: side-effects, nitroglycerine, headache, analgesia, communication.

Introducción

El arte de la vida es el arte de evitar el dolor.
Thomas Jefferson

Según la OMS, "El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión"⁽¹⁾.

Los pacientes ingresados en las Unidades Coronarias (UC) reciben a menudo tratamiento con fármacos que pueden provocar efectos adversos que afectan a su bienestar. Los profesionales de enfermería son los responsables de la correcta administración de estos fármacos, deben conocer los posibles efectos adversos que se derivan de su administración y han de proporcionar los cuidados adecuados. Uno de los fármacos más utilizados en las UC es la nitroglicerina (NTG), que es la droga indicada en las siguientes patologías⁽²⁾:

- Tratamiento y profilaxis de la angina de pecho.
- Tratamiento de la fase aguda del IAM.
- Tratamiento coadyuvante de la insuficiencia cardiaca congestiva.

La NTG actúa facilitando la formación de óxido nítrico (NO) en el organismo, lo que provoca la relajación de los vasos sanguíneos, la disminución del trabajo del corazón y el aumento del flujo de sangre que llega al miocardio⁽³⁾.

Sobre la circulación cerebral produce vasodilatación, con aumento de la presión intracraneal y de la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que unido a la posible hipotensión, explicaría las cefaleas pulsátiles que aparecen durante su administración⁽⁴⁻⁷⁾. La cefalea transitoria es el efecto adverso más común tras la administración de este fármaco⁽³⁾, especialmente cuando se emplean dosis altas del mismo⁽⁸⁾. Sin embargo, las características de esta cefalea son poco conocidas y no suelen recibir demasiada atención. De este medicamento se comercializan formas de presentación oral, sublingual, tópica (gel), parenteral (intravenosa) y transdérmica (parche).

A título anecdótico cabe destacar que Alfred Nobel, a quien se atribuye la estabilidad de la NTG, murió en 1896 diagnosticado de una angina de pecho, tras negarse a recibir tratamiento con esta sustancia debido a los severos dolores de cabeza que provocaba⁽⁹⁾.

Hipótesis: La cefalea que aparece como efecto adverso tras la administración de NTG se asocia a diversos factores y a su vez, este síntoma no es tratado de modo adecuado para asegurar el bienestar del paciente.

Objetivo principal: Determinar los factores asociados a la aparición de cefalea tras la administración de NTG.

Objetivos secundarios: Valorar si la analgesia utilizada es la adecuada para facilitar el manejo de la cefalea. Evaluar el nivel de comunicación del dolor por parte del paciente. Elaborar una propuesta de intervención orientada a la cefalea secundaria a NTG.

Material y método

Tipo de estudio: Transversal y prospectivo.

Ámbito de estudio: Unidad Coronaria de 6 camas de un Hospital Universitario de referencia. La Unidad es de reciente apertura (mayo 2008).

Duración del estudio: Cuatro meses: 1/10/2008 al 30/01/2009.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes que ingresaron en la UC durante el periodo de estudio y que requirieron tratamiento con NTG durante un mínimo de 24 horas por vía parenteral o transdérmica.

Criterios de exclusión: 1. Pacientes tratados con NTG durante un periodo de tiempo inferior a 24 horas. 2. Pacientes con dificultades para la comunicación verbal.

Instrumentos de medida: Para evaluar la intensidad del dolor se utilizó la escala analógica visual (EVA). Consiste en una línea de 10 centímetros de longitud, en los extremos de la cual se sitúan la ausencia de dolor y el nivel máximo soportable. El paciente debe marcar con una línea el lugar que cree que corresponde a la intensidad del dolor y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.

Proceso de recogida de datos: Tras una revisión bibliográfica sobre las cefaleas causadas por la NTG se diseñó un cuestionario de elaboración propia (Anexo 1). Éste estaba estructurado en un primer apartado con preguntas relativas al fármaco analizado, y un segundo que constaba de varios ítems encaminados a evaluar las características de la cefalea y el tratamiento analgésico recibido.

Los datos fueron recogidos por los miembros del equipo investigador (seis diplomados en Enfermería que ejercían su actividad en la Unidad Coronaria) con entrevista directa al paciente, leyendo el cuestionario

Anexo 1. Cuestionario de recogida de datos.

Fecha:		ETIQUETA PACIENTE	
Diagnóstico médico:			
Antecedentes de:			
Cefalea	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Tratamiento habitual con nitroglicerina	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Vía administración Nitroglicerina:	TRANSCUTÁNEA <input type="checkbox"/>	PERFUSIÓN <input type="checkbox"/>	
Dosis:	5 <input type="checkbox"/>	≤ 10 ml/h <input type="checkbox"/>	
	10 <input type="checkbox"/>	> 10 ml/h y ≤ 20 ml/h <input type="checkbox"/>	
	15 <input type="checkbox"/>	> 20 ml/h <input type="checkbox"/>	
Hora de inicio tratamiento con Nitroglicerina: _____			
Cefalea:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Hora de inicio de la cefalea: _____			
Tipo de inicio del dolor:	BRUSCO <input type="checkbox"/>	PROGRESIVO <input type="checkbox"/>	
Localización:	FRONTAL <input type="checkbox"/>	OCCIPITAL <input type="checkbox"/>	TEMPORAL <input type="checkbox"/>
			OTROS <input type="checkbox"/>
Puntuación escala EVA en el momento de máximo dolor: _____			
Comunica la cefalea al personal de enfermería: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Solicita analgesia: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Tipo de analgésico administrado: _____			
Efectividad de la analgesia:			
CEDE <input type="checkbox"/>	CEDE PARCIALMENTE <input type="checkbox"/>	NO CEDE <input type="checkbox"/>	
Tratamiento analgésico asociado:			
SI <input type="checkbox"/>	ANALGÉSICO _____	NO <input type="checkbox"/>	
La cefalea interfiere con las siguientes actividades:			
SUEÑO <input type="checkbox"/>	VISITAS <input type="checkbox"/>	ALIMENTACIÓN <input type="checkbox"/>	
Observaciones:			

y explicando los conceptos que fueren necesarios. Los datos se almacenaron en una base del programa SPSS. Una vez finalizada la cumplimentación de los datos se procedió a realizar un cribado de errores y omisiones.

Las variables analizadas fueron: Edad, sexo, motivo del ingreso, antecedentes de cefalea, tratamiento habitual con NTG, dosis y vía de administración del fármaco, y analgésico utilizado. Asimismo, se analizaron como variables de resultados: incidencia de cefalea, tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la cefalea, intensidad máxima del dolor según la escala EVA, comunicación o no de la cefalea al personal de enfermería, características del inicio, localización del dolor e interferencia del mismo en las actividades del paciente; y efectividad analgésica (en términos subjetivos y valorando el momento de máxima mejoría). En la EVA se midió en centímetros la distancia entre el extremo izquierdo (sin dolor) y la marca realizada por el paciente. Se definió dolor moderado como EVA >3 y dolor severo como EVA >6 ⁽¹⁰⁾.

En la UC no existía una pauta a seguir en cuanto al dolor agudo causado por la administración de NTG. El personal de enfermería administraba la analgesia según demanda del paciente y posterior prescripción facultativa.

Al mismo tiempo, se revisaron los efectos adversos de aquellos fármacos que habitualmente se administran a los pacientes con patología cardiaca, con el objeto de conocer si la cefalea se hallaba entre ellos⁽¹¹⁾. Los fármacos fueron los siguientes: AAS (a dosis antiagregante), Clopidogrel, Enoxaparina, Simvastatina, Diazepam, Lormetazepam, Atenolol, Captopril, Enalapril, Carvedilol, Lactitol, Tirofiban, Eptifibatida. La probabilidad que tras la administración de estos fármacos se presentase cefalea fue prácticamente nula.

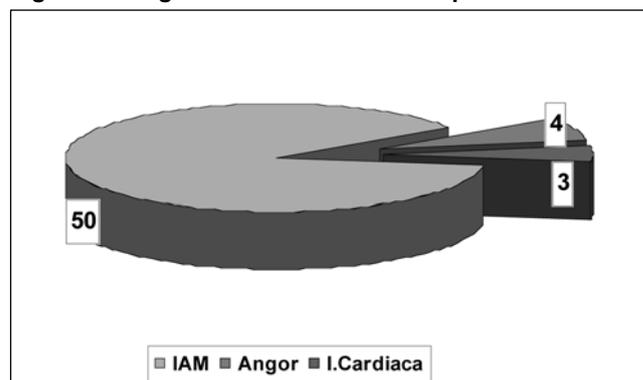
Análisis de los datos: La estadística descriptiva incluye frecuencias, medias, medianas y desviación estándar. Las variables cuantitativas fueron comparadas utilizando Prueba T de Student o Mann-Whitney. Las variables cualitativas fueron comparadas con Chi cuadrado o prueba de Fisher. La asociación entre variables cualitativas se descubrió utilizando Odds Ratio. En todos los casos, la diferencia se consideró estadísticamente significativa si el valor de $p \leq 0,05$.

Resultados: De un total de 167 pacientes que ingresaron en la UC durante el periodo de estudio, 66 fueron tratados con NTG y de éstos 21 presentaron cefalea. La incidencia de presentar cefalea como efecto adverso de la NTG fue del 36,8%. Fueron excluidos del estudio 9 pacientes, 7 de ellos por no cumplir el tiempo mínimo de tratamiento con NTG y los 2 restantes por problemas de comunicación.

La distribución de la población según sexo y edad fue la siguiente: 94% hombres y 6% mujeres; edad media 66,5 años (43-87). Los diagnósticos médicos se muestran en la figura 1.

El riesgo de sufrir cefalea se duplicó en pacientes con antecedentes de migraña (OR = 2,07; IC 95% 0,52-8,25).

Figura 1. Diagnósticos médicos de la población.



Los pacientes tratados habitualmente con NTG desarrollaron cefaleas en un 13,3% (OR = 0,2; IC 95% 0,04-0,98), mientras que los que no recibían tratamiento habitual con NTG lo hicieron en un 43,9% (OR = 5,09; IC 95% 1,11-22,48) $p < 0,05$.

Los pacientes manifestaron la intensidad del dolor como EVA $5,14 \pm 2,79$ de media y mediana de 5 (IQR 25-75% 2,5-8,0).

En los figuras 2 y 3 se muestran, respectivamente, la distribución de la población según la intensidad del dolor cuantificada en EVA, y la relación existente entre la edad del paciente y la aparición de cefalea.

El 39,5% de los pacientes tratados con NTG por vía endovenosa presentó cefalea frente al 28,6% de los que recibieron tratamiento con NTG transdérmica ($p = 0,54$).

Figura 2. Distribución de los pacientes según intensidad del dolor cuantificada con la EVA.

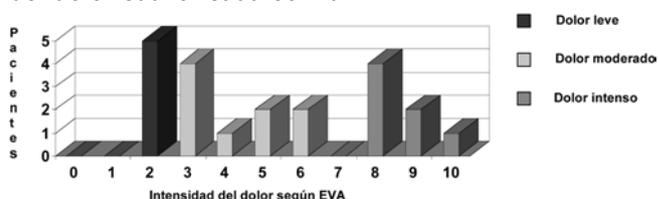
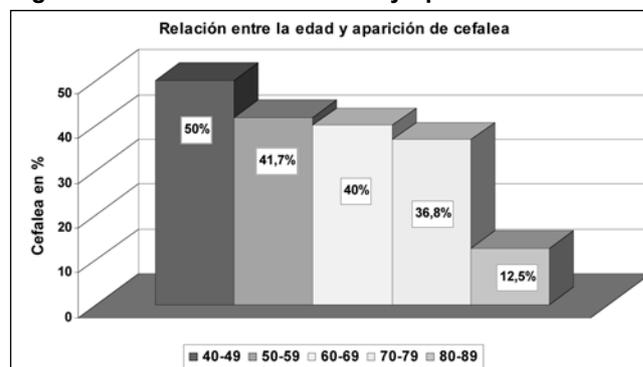
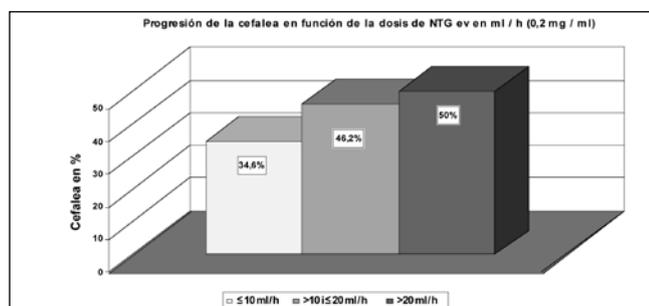


Figura 3. Relación entre la edad y aparición de cefalea.



En la figura 4 se muestran los resultados del porcentaje de pacientes con cefalea en relación con la dosis de NTG endovenosa administrada (0,2 mg/ml).

Desde el inicio del tratamiento hasta la aparición del dolor transcurrieron $11,05 \pm 10,78$ horas. La mediana: 7,25 (IQR 5-17,75).

Figura 4. Progresión de la cefalea en función de la dosis de NTG ev.

El inicio del dolor fue progresivo en todos los casos. Respecto a su localización, el 60% de los afectados señaló un predominio de la cefalea en la zona frontal, un 13% lo hizo en el área temporal y el resto no fue capaz de delimitar la zona afectada.

Se encontró una diferencia significativa en el nivel de dolor entre los pacientes que no comunican la cefalea (42,9%, EVA = 3,5), que comunican y no piden tratamiento (19%, EVA=4) y los que comunican y demandan analgesia (38,1%, EVA = 7,5) ($p < 0,05$).

El tratamiento analgésico administrado fue Paracetamol en un 91,7% de los casos y Metamizol en el 8,3% restante.

Respecto a la remisión del dolor, éste desapareció totalmente en el 46,2% de los casos, parcialmente en el 46,2% y no cesó en el 7,6% de los pacientes.

El sueño fue la necesidad más comprometida, que resultó alterada el 28,5% de las ocasiones. Le siguió el turno de visitas en un 14,2% y por último la alimentación con un 9%.

La cefalea no fue motivo para suspender el tratamiento con NTG en ninguno de los afectados.

Tras analizar estos resultados, se elaboró una propuesta de intervención focalizada en la cefalea secundaria a NTG (Tabla 1), con objeto de servir de guía a todos los profesionales de la UC.

Tabla 1. Propuesta de intervención dirigida a: cefalea secundaria a NTG.

PROPUESTA DE INTERVENCIÓN DIRIGIDA A: CEFALEA SECUNDARIA A NTG
Detección de factores de riesgo (antecedentes de migraña y no recibir tratamiento habitual con NTG)
Valoración específica para cefalea (EVA) hasta retirada del fármaco (periodicidad: según pauta de constantes vitales). Extremar valoración las primeras 24 h
Informar sobre los efectos adversos de la medicación
Educar sobre la necesidad de permanecer libre de dolor
Insistir en la importancia de comunicar precozmente el dolor
Explorar la existencia de concepciones erróneas sobre el manejo del dolor
Asegurar pauta analgésica a todo paciente tratado con NTG, desde el inicio del tratamiento
Evaluar la eficacia analgésica y ajustar pauta según respuesta
Disminuir o eliminar los factores que precipiten o aumenten las experiencias de dolor (miedo, fatiga, monotonía y falta de conocimientos)
Ajustar el ambiente (luz, ruidos, temperatura, cama)

Discusión

Los resultados mostraron una incidencia de cefaleas que consideramos elevada: más de un tercio de la población que recibió tratamiento con NTG presentó este efecto adverso. Tras la revisión bibliográfica realizada se observó que este dato tan solo coincidía con uno de los estudios publicados hasta el momento⁽⁸⁾.

Existe evidencia científica respecto a la relación entre la aparición de cefalea tras la administración de NTG y los antecedentes de migraña del paciente^(4,7,12). El estudio permitió identificar este fenómeno como factor asociado a la aparición de cefalea por NTG. Ashina *et al.* determinó en un trabajo reciente el papel decisivo del NO en la fisiopatología de las cefaleas primarias y crónicas⁽⁷⁾, en estudio randomizado y a doble ciego en el que se compararon 16 pacientes con cefalea tensional crónica y 16 personas sanas que recibieron todos ellos infusión endovenosa de NTG que provocó mayor cefalea en los pacientes crónicos que en los sanos.

El segundo factor asociado a la aparición de cefalea fue el hecho de no recibir tratamiento habitual con NTG. La posibilidad de inicio de cefalea en los pacientes que no eran tratados habitualmente con NTG transdérmica respecto a los que sí lo eran, fue cinco veces superior (OR = 5,09; IC 95% 1,11-22,48). El dolor se localizó preferentemente en la zona frontal y/o temporal. Esta característica es común en la cefalea inducida por la NTG⁽⁸⁾.

Se han encontrado discrepancias respecto al tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta la aparición del dolor (11 horas) con la literatura científica publicada. Mientras que unos hablan de una cefalea de aparición inmediata⁽⁶⁾, otros mencionan periodos de tiempo de hasta cuatro horas⁽⁸⁾. Existen publicaciones como la de Christiansen *et al.*⁽⁸⁾ que relacionan directamente la dosis de NTG administrada con una mayor o menor intensidad del dolor, estos resultados no han sido corroborados en nuestro estudio.

El tamaño de la muestra podría ser el motivo de que exista esta diferencia. Es importante resaltar que la media de intensidad del dolor fue moderada y que sólo los pacientes con EVA alto comunicaron el dolor al personal de enfermería y a su vez solicitaron analgesia. El 42,9% de los pacientes no comunicó la cefalea al personal de enfermería. Esta deficiencia en la comunicación del dolor nos hace pensar que nos encontramos ante un problema derivado de varios factores. Por una parte, podría existir la concepción errónea de que la hospitalización va unida a la presencia de cierto grado de dolor. Por otro lado, la gravedad del cuadro clínico que originó el ingreso puede minimizar este síntoma hasta relegarlo a un segundo plano, haciendo que tanto el profesional de enfermería como el propio paciente focalicen su atención en la comunicación y detección del dolor precordial, restando importancia a la cefalea.

Es fundamental educar al paciente para que aprenda a comunicar la alteración de sus necesidades. En la interacción enfermera-paciente, la calidad de los procesos comunicativos debe ser entendida no solamente como algo conveniente para crear un ambiente cordial

sino como un elemento básico en el proceso de curación. Un 53,9% de pacientes tratados con Paracetamol manifestaron continuar con dolor de manera parcial o total tras su administración. Sería lógico pensar que la selección del fármaco y/o la pauta no fueron correctas para algunos cuadros: o bien no se tuvo en cuenta la intensidad del dolor a la hora de tratarlo o no se evaluó posteriormente la eficacia analgésica. Esto nos obliga a plantearnos la necesidad de extremar las actividades de valoración del dolor, sobre todo en presencia de factores de riesgo para cefalea y especialmente en el intervalo de tiempo en horas más susceptible para su aparición (mediana 7,25; IQR 5-17,75). Todo ello nos facilitará la detección y el tratamiento precoz de la cefalea. Del mismo modo, la valoración de la eficacia analgésica nos permitirá adaptar el tratamiento al perfil del dolor, siguiendo las recomendaciones de la pauta analgésica de la OMS (Tabla 2).

Tabla 2. Escala Analgésica para el Control del Dolor (Según la OMS).

Escalones	Tratamiento
Primer escalón: Dolor leve a moderado	AINES (Analgésicos antiinflamatorios y derivados: paracetamol, metamizol, ibuprofeno, diclofenac, ketorolaco). Estas drogas presentan un "techo analgésico": no aumenta la analgesia al aumentar la dosis, ni se potencian con la asociación de dos AINES.
Segundo escalón: Dolor leve a intenso	AINES + opioides menores (codeína, dihidrocodeína o tramadol).
Tercer escalón: Dolor intenso no controlable con tratamientos anteriores	Opioides mayores, especialmente morfina. La vía de administración, la titulación y la dosis son absolutamente individuales y, por lo tanto, muy variables. Se indica realizar rotación opioide en caso de: toxicidad, fracaso en el control del dolor, sospecha de desarrollo de tolerancia y dolor difícil o refractario.
Cuarto escalón: Dolor muy intenso	Medidas analgésicas invasivas (administración de morfina por vía intratecal o epidural, infiltraciones de anestésicos locales, etc.).

El sueño se vio alterado en un 28,5% de los pacientes con cefalea. Este dato es relevante si tenemos en cuenta la importancia del descanso tanto físico como emocional del enfermo coronario en la fase aguda.

El estudio permitió identificar un problema poco considerado hasta el momento: el dolor innecesario. También ha hecho posible que se planteen cambios en los protocolos de la UC para la mejora de la calidad asistencial, estableciéndose la necesidad de incorporar a nuestra práctica diaria y de forma sistemática el plan de intervención para el manejo del paciente con cefalea. Estos cambios se deben consensuar dentro del equipo multidisciplinar.

Como limitaciones de este estudio, es preciso mencionar en primer lugar el tamaño reducido de la muestra, que podría ser origen de un error estadístico tipo II. En segundo lugar y debido a la corta estancia de los pacientes en la UC (estancia media de 2,5 días) no se llevó a cabo un seguimiento del dolor. Para subsanar estas deficiencias nos planteamos continuar con el estudio por un periodo de tiempo más largo, que nos permita obtener una muestra significativa y hacer una evaluación del dolor del paciente hasta el momento del alta.

Por último, señalar que todos los estudios revisados sobre la cefalea inducida por NTG eran ensayos realizados en pacientes no coronarios. Su objeto no era tanto determinar la incidencia y características de la cefalea como efecto adverso de la NTG, sino analizar el mecanismo de acción del NO para su aplicación posterior en el manejo del paciente con cefalea crónica.

Conclusiones

Los factores asociados a la aparición de cefaleas tras la administración de NTG fueron: los antecedentes de migraña y no recibir tratamiento habitual con NTG. La incidencia de cefalea como efecto adverso de la NTG es alta. Las características del dolor causado por este fármaco son: cefalea de localización frontal, de inicio progresivo y de intensidad moderada. Se instaura transcurridas aproximadamente 12 horas desde el inicio del tratamiento. La cefalea interfiere en las actividades de la vida diaria del paciente, produciendo principalmente alteraciones del ritmo del sueño y modificando las relaciones con su entorno. El manejo del dolor está condicionado por el nivel de comunicación del paciente.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Dr. Thiago Lisboa por su ayuda en el análisis estadístico de los datos.

Bibliografía

- (1) Analgésicos. Clasificación y uso. Disponible en: http://www.doymafarma.com/doymafarma/ctl_servlet?_f=37&id=13126070. Consultado 03/13, 2009.
- (2) Curbelo Videra WA. Uso de nitroglicerina endovenosa en los síndromes coronarios agudos. Hospital "Guillermo Domínguez". Puerto Padre. Año 2006-2007. 2008; Consultado 03/13, 2009.
- (3) Ficha técnica de la Solinitrina. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=55332&fichaCompleta=S>. Consultado 03/13, 2009.
- (4) Ashina M, Simonsen H, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Glyceryl trinitrate may trigger endogenous nitric oxide production in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004 Nov;24(11):967-972.
- (5) de Tommaso M, Libro G, Guido M, Difruscolo O, Losito L, Sardaro M, et al. Nitroglycerin induces migraine headache and central sensitization phenomena in patients with migraine without aura: a study of laser evoked potentials. *Neurosci.Lett.* 2004 Jun 17;363(3):272-275.
- (6) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 2000 Sep;123 (Pt 9):1830-1837.
- (7) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J. Possible mechanisms of glyceryl-trinitrate-induced immediate headache in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2000 Dec;20(10):919-924.
- (8) Christiansen I, Iversen HK, Olesen J. Headache characteristics during the development of tolerance to nitrates: pathophysiological implications. *Cephalalgia* 2000 Jun;20(5):437-444.
- (9) Nobelprize.org. Disponible en: <http://nobelprize.org/>. Consultado 03/13, 2009.
- (10) El dolor, un cuidado. Cometto. *Enfermería Global*. Disponible en: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/212>. Consultado 03/13, 2009.
- (11) Vademécum - Información de medicamentos. Disponible en: <http://www.vademecum.es/>. Consultado 03/13, 2009.
- (12) Tvedskov JF, Thomsen LL, Thomsen LL, Iversen HK, Williams P, Gibson A, et al. The effect of propranolol on glyceryltrinitrate-induced headache and arterial response. *Cephalalgia* 2004 Dec;24(12):1076-1087.