

ENFOQUES TERAPEUTICOS DE LA MIGRAÑA

GUSTAVO PRADILLA ARDILA *

RESUMEN

La Migraña es la enfermedad neurológica más prevalente en Colombia y desafortunadamente mal manejada por algunos médicos, especialmente los generales. Su enfoque comprende el tratamiento abortivo y el preventivo. La ergotamina, la clorpromazina, los esteroides, la flunarizina y algunos antiinflamatorios no esteroideos son útiles en el tratamiento agudo de la migraña. Existe gran expectativa por el advenimiento de nuevas drogas agonistas de los receptores de la serotonina como el sumatriptan, de gran efectividad en la migraña aguda. En el tratamiento preventivo los medicamentos útiles son los betabloqueadores, en especial el propranolol, los bloqueadores de los canales del calcio como la flunarizina como su mejor exponente y los anti-inflamatorios no esteroideos principalmente el naproxen.

Palabras claves: Migraña. Sumatriptan. Propranolol. Flunarizina. Naproxen. Tratamiento preventivo. Tratamiento abortivo.

INTRODUCCION

La Cefalea es quizás el síntoma que más frecuentemente motiva la consulta médica (1). Recientes investigaciones neuroepidemiológicas hechas en nuestro país, sitúan a la migraña como la enfermedad neurológica más prevalente tanto en las áreas urbanas como rurales (117.6 x 1.000 hbs) (2).

Dos factores particulares son cardinales en el tratamiento y manejo de los pacientes con cefaleas. El primero es que quizás la mitad de ellos han sido tratados sintomáticamente, sin tener en cuenta el diagnóstico, y simplemente con analgésicos. El segundo es que el diagnóstico debe ser coordinado con el tratamiento y es por ello que el primer paso requiere clasificar el tipo de cefalea para poder ofrecer una terapéutica adecuada (Tablas 1 y 2) (3).

El tratamiento de una cefalea comienza tan pronto el paciente entra al consultorio. Es de vital importancia que el médico revele interés genuino y establezca una empatía con su paciente. Una investigación reveló que menos de una tercera parte de los pacientes consideraron que el alivio al dolor era la causa más importante para buscar

* Profesor Titular. Depto. de Medicina Interna. Jefe Unidad de Neurología. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander.

Tabla 1. CLASIFICACION DE LAS CEFALEAS*

Migraña
Cefalea de tensión
Cefalea en racimos y hemicránea paroxística crónica
Cefalea asociada a trauma craneano
Cefalea asociada a desórdenes vasculares
Cefalea asociada a desórdenes intracraneales no vasculares
Cefalea asociada a sustancias y a su suspensión
Cefalea asociada a infección no cefálica
Cefalea asociada a anormalidad metabólica
Cefalea o dolor facial asociada a desorden del cráneo, nuca, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dientes, boca u otras estructuras faciales o craneales
Neuralgias craneales, dolor de tronco nervioso y dolor de deaferentación
Otros tipos de cefalea o dolor facial
Cefalea no clasificable.

* Clasificación de International Headache Society (3).

Tabla 2. CLASIFICACION DE LA MIGRAÑA*

Migraña sin aura
Migraña con aura:
 Migraña con aura típica
 Migraña con aura prolongada
 Migraña hemipléjica familiar
 Migraña basilar
 Aura migrañosa sin cefalea
 Migraña con aura de comienzo súbito
Migraña oftalmopléjica
Migraña retiniana
Síndrome periódicos pediátricos que pueden ser precursores de o asociarse a migraña:
 Vértigo paroxístico benigno de la infancia
 Hemiplejía alternante de la infancia
Complicaciones de la migraña:
 Status migrañoso
 Infarto migrañoso
Desorden parecido a la migraña no clasificable.

* Clasificación de International Headache Society (3).

ayuda profesional. La mayoría deseaban una explicación de la causa como la principal razón de su consulta (4).

En los últimos años se han logrado adelantos en el estudio de la fisiopatogenia y el tratamiento de

las cefaleas, y es por ello que a continuación revisaremos algunos avances terapéuticos en las migrañas.

TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

Comprende el control de los factores precipitantes. Se incluyen el evitar el estrés prolongado, la angustia, las hostilidades reprimidas y la depresión.

Aquellos pacientes con frecuentes cefaleas no deben espaciar demasiado las comidas, debiendo consumir 4-5 al día y regulando sus intervalos. Ziegler considera que aproximadamente un 10% de los pacientes migrañosos tiene ataques precipitados por ciertas sustancias en los alimentos (5). Deben evitarse pues alimentos que contengan tiramina, glutamato monosódico, derivados lácteos y nitritos. Esto requiere la eliminación de ciertos quesos, chocolate, hígados de pollo y salchichas entre otros. El alcohol, comidas grasosas y dietas hiperglúcidas se incluyen también (6, 7).

Los aspectos dietéticos son solo aplicables a los pacientes que en su historia sean positivos a este respecto.

Las pastillas anticonceptivas y drogas como la reserpina, tiazidas, vasodilatadores, inhibidores de la MAO, vitaminas y antiasmáticos pueden agravar cefaleas previas y puede ser útil su eliminación o una reducción de la dosis (6).

El sueño requiere un patrón definido en pacientes migrañosos. Dormir horas extras los fines de semana o siestas puede inducir cefaleas, lo mismo que acortar el tiempo de sueño (6).

Otros aspectos pueden ser beneficiosos como el control de la hipertensión arterial, regular las anormalidades del metabolismo de la glucosa y modificar desarreglos pulmonares y cardiovasculares que producen una pobre oxigenación, lo mismo que la eliminación de fuentes de infección o fiebre y el tratamiento de enfermedades dentales. El ejercicio puede ser recomendable dado que se ha demostrado que favorece la producción

natural de endorfinas, sustancias mediadoras del dolor y halladas éstas en baja concentración en los ataques de migraña (8, 9).

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

La migraña puede manejarse mediante un enfoque sintomático o abortivo, preventivo o mixto. Esto depende de numerosos factores como la frecuencia, intensidad y la duración de las cefaleas.

Enfoque abortivo: Se emplea cuando las cefaleas son infrecuentes (menos de 1-2 /semana) y los fármacos que se empleen no estén contraindicados en el paciente. Las medicaciones más empleadas son los analgésicos comunes usualmente automedicados con todos los riesgos que ello implica. Por lo general hay tolerancia paulatina a estos fármacos incrementando el paciente la dosis ó cambiando el tipo de analgésico, dependiendo por lo general de la intensidad. El uso diario de medicaciones analgésicas puede producir cefalea diaria crónica (10).

Debe tenerse en cuenta que durante la fase aguda de la migraña se ha demostrado un retardo en la absorción gástrica, incluso en ausencia de náusea o vómito, lo que dificultaría la adecuada y pronta absorción de medicamentos orales. Esto es reversible empleando metoclopramida 10 mgr.

Sin embargo el fármaco de elección para el tratamiento del ataque agudo de la migraña ha sido el tartrato de ergotamina con una efectividad de un 50% en las 2 primeras horas por vía oral. La dosis inicial es de 1 mgr seguida de una dosis similar cada media hora hasta el alivio o un máximo de 5 mgr (6).

La ergotamina debe emplearse con precaución en la migraña con aura, particularmente antes de la desaparición del aura, especialmente en aquellos ataques que comprometan el sistema vertebro-basilar, dada la extrema sensibilidad de éste a la medicación. Es recomendable que la ergotamina no se emplee más de 2 veces a la semana (6).

Es importante recordar que la sobredosificación con esta droga, conocida como **Ergotismo**, es un

síndrome caracterizado por náuseas, vómito, isquemia de las extremidades y cerebral, cambios mentales, convulsiones, defectos oculares y anomalías autonómicas incluyendo hipertensión y bradicardia (11). El abuso crónico a la ergotamina paradójicamente puede producir cefaleas intensas cuando se suspende esta medicación (rebote) (6). El empleo del naproxen puede disminuir los síntomas de supresión. Su mecanismo de acción no es claro aunque se ha propuesto que sería debido a una acción directa sobre prostaglandinas al inhibir su síntesis, bloqueando los cambios vasculares asociados con la migraña (12).

Se considera en la actualidad que el uso diario de analgésicos y/o de ergotamina impone una condición de refractividad al tratamiento de pacientes con cefaleas crónicas con cualquier otro medicamento, siendo imperativo la suspensión de estos fármacos al iniciar un nuevo tratamiento (10).

Otras medicaciones útiles en el tratamiento de la fase aguda de la migraña son la clorpromazina en dosis de 25-50 mgr IM u oral y la prometazina 25 mgr IM o 50 oralmente (13). Los ataques prolongados y refractarios pueden beneficiarse con los esteroides: prednisona 40-60 mgr/día por 3-5 días ó Dexametasona 8-16 mgr IM. El tratamiento de emergencia de la denominada **Migraña Intratable (Status Migrañoso)** puede controlarse mediante la dexametasona, dado que en la migraña prolongada hay inflamación vascular cerebral además de dilatación (14).

La dihidroergotamina, utilizada en forma parenteral y nasal, es igual o superiormente efectiva en el tratamiento abortivo de la migraña a la ergotamina y con mínimos efectos de constricción arterial periférica (15, 16).

Recientemente se ha empleado la flunarizina, un bloqueador de los canales del calcio, en forma sublingual (10 mgr) e IV (20 mgr) exitosamente en el ataque migrañoso agudo (17-20). El verapamil IV no es útil en esta condición (21). Sobre el propanolol hay estudios previos favorables (22) y recientes desfavorables a su empleo en las crisis agudas de migrañas (23). Algunos pacientes pueden

beneficiarse con el empleo de anti-inflamatorios no esteroideos como el diclofenac y el naproxen (16,24-26).

Un renovado interés en los últimos años en la serotonina ha permitido identificar 3 familias principales de sus receptores: los tipos 1, 2 y 3 con diversos subtipos (27). La ergotamina es un activador de los receptores 1A y en menor proporción de los 1D. Recientemente se ha empleado el **sumatriptan** que es un potente activador de los receptores de serotonina 1D y 1A, apreciándose su alta y rápida efectividad en el tratamiento de las crisis de migraña a una dosis de 6 mg por vía subcutánea y con buena tolerancia (28-31). Hay gran expectativa mundial por el advenimiento del sumatriptan y sus futuros análogos, entre los cuales ya figura el **granisetron**, un antagonista selectivo de los receptores 3 de serotonina (32).s

Enfoque preventivo: Involucra el empleo diario de una o varias medicaciones que presumiblemente bloquean los eventos biológicos que conducen al ataque migrañoso. Debe considerarse cuando la frecuencia de las cefaleas exceda 1-2 por semana, el empleo de las medicaciones abortivas sea peligroso o éstas estén contraindicadas. El tratamiento preventivo debe usarse a intervalos de 3-6 meses seguido por una reducción gradual ya que las remisiones naturales de las cefaleas pueden no apreciarse si estas drogas se mantienen indefinidamente.

No mencionaremos otras drogas empleadas en la profilaxis de las migrañas como la metisergida (no disponible en Colombia), el pizotifeno, la ciproheptadina y la Clonidina empleadas desde ya hace varios años (33, 34).

- **Betabloqueadores:** El grupo más importante de drogas para la prevención de la migraña es el de los betabloqueadores. Su mecanismo de acción no está claramente establecido y se han propuesto acciones como constricción en grandes arterias, actividad antiserotoninérgica, acción sobre receptores beta centrales y finalmente bloqueo de receptores beta uno y beta dos (35). Los terapéuticamente útiles en esta entidad son: propanolol, nalodol, atenolol, metoprolol y timolol (36).

El de elección es el propanolol en dosis fraccionadas y progresivas (usualmente 3 y con las comidas para favorecer su absorción), que fluctúan entre 60-320 mgr diarios. Hasta un 84% de los pacientes migrañosos mejoran con propanolol disminuyendo el número y severidad de las cefaleas (37-40).

Recientemente una nueva presentación de este fármaco en forma de acción prolongada (Inderal LA 160 mgr y el Half-Inderal LA 80 mgr) ha demostrado su utilidad (41, 42).

Sus efectos secundarios incluyen hipotensión arterial, bradicardia, fatiga con el ejercicio, sobrepeso, edema, elevación de los lípidos e insomnio, entre otros; está contraindicado en bloqueos cardíacos, asma, diabetes mellitus severa, hipoglicemia, rinitis alérgica e ICC. Puede bloquear las manifestaciones de la hipoglicemia. Debe discontinuarse gradualmente en pacientes con enfermedad coronaria (36, 37).

No debe emplearse propanolol, ni ningún otro bloqueador beta, en pacientes con migraña complicada ni en migrañosos con cefaleas asociadas con o precedidas por déficits motores o sensitivos conspicuos por la posibilidad de favorecer un infarto cerebral (43, 44).

El nadolol, 80-160 mgr, es comparativo terapéuticamente e incluso superior, según algunos autores, al propanolol a dosis de 160 mgr por día (43-45).

El atenolol, 100 mgr al día puede mejorar hasta un 70% de los pacientes migrañosos si se compara con un placebo, destacándose que a diferencia de los dos anteriores que bloquean adrenoreceptores Beta 1 y Beta 2 en forma no selectiva, el atenolol bloquea selectivamente los Beta 1 pudiéndose emplear en ocasiones y con precaución, en pacientes con afecciones bronquiales (36, 48).

El metoprolol, bloqueador Beta 1 selectivo, a dosis de 200 mgr al día, demostró ser similar en su efectividad terapéutica al compararse con el Propanolol (80 mgr 2 veces al día) (36, 49, 50). Para Gerber y cols. sería superior al propanolol (51).

El timolol, bloqueador no selectivo Beta 1 y Beta 2 y con poca penetración al SNC, en dosis de 10-30 mgr ha sido útil en un 75% de pacientes con migraña sin aura y es igualmente eficaz en su acción al propanolol (36, 52).

Es evidente que hay pacientes que responden a una y no a las otras medicaciones de este grupo, de tal forma que si un paciente no mejora con el propanolol es razonable proceder con nanodol, atenolol, timolol o metoprolol.

- Bloqueadores de los Canales del Calcio: Constituyen un reciente avance terapéutico en varias áreas de la medicina, no solamente en neurología. Se han empleado en el tratamiento de la migraña y la cefalea en racimos. Estas drogas bloquean la entrada del calcio hacia las células, interfiriendo directamente el mecanismo de contracción muscular y produciendo dilatación arterial siendo su mayor impacto en el tratamiento del angor pectoris. Sin embargo, la concentración de calcio iónico libre dentro de las células involucra muchos procesos biológicos, además de la contracción muscular que incluye la secreción de transmisores y hormonas, la regulación de actividades enzimáticas y el control de la permeabilidad de la membrana a los iones.

Así, la función neuronal se afecta por estas drogas de tal modo que sus acciones no pueden interpretarse únicamente por mecanismos vasculares. Las estructuras de estas drogas son diversas de tal forma que sus acciones finales serán diferentes (53, 54).

Hasta ahora se han empleado en el tratamiento de la migraña la flunarizina, la nifedipina, el verapamil, el diltiazem y la nimodipina (53-59).

La flunarizina además de lo mencionado como bloqueador de los canales del calcio, tendría otras propiedades como reducir la hiperviscosidad sanguínea patológica mejorando la deformación del eritrocito y las condiciones de perfusión de los tejidos isquémicos, inhibir la agregación plaquetaria inducida por los iones de calcio y poseer efectos antihistamínicos. Se ha escogido entre otros de su grupo por su selectividad tisular y no deprimir la contractibilidad miocárdica o el tono miogénico

vascular de reposo (58). Esta droga en forma sublingual IV, ya se mencionó, puede aliviar el ataque agudo migrañoso (17-20). También ha sido eficaz en la mejoría de la migraña hemipléjica (dosis de 10 mgr/día) en la cual se contraindican los betabloqueadores y la ergotamina (61). Pero es en la profilaxis de la migraña con o sin aura que ha demostrado su particular utilidad (dosis únicas de 5 o 10 mgr en la noche) (62, 63). Su dosis única, nocturna usualmente, es cómoda y asegura su acatamiento por el paciente.

La flunarizina disminuye, según algunos autores, el número de los ataques migrañosos mas no su severidad y su acción puede demorarse siendo obtenido su máximo efecto en 3 meses (64). Otros estudios evidencian disminución en la severidad e intensidad de las cefaleas y establecen que la flunarizina actúa más rápido que el pizotifeno notándose su efecto en el primer mes del tratamiento (65). Sus efectos secundarios incluyen sedación, insomnio, aumento del peso y recientemente reacciones extrapiramidales (parkinsonismo, temblor, akatisia, distonias) y depresión susceptibles de mejoría al ser suspendida la medicación (63, 66-68).

La flunarizina y el propanolol aparentemente son igual de eficaces en forma individual en la profilaxis de la migraña (69), aunque para Ludin el betabloqueador es más efectivo en la reducción de la severidad de los ataques y en el número de analgésicos usados (70).

Un estudio realizado en EEUU (55) reflejando la experiencia de 5 años en el tratamiento profiláctico de pacientes con diversos tipos de cefaleas y empleando 3 diferentes tipos de bloqueadores del calcio evidenció:

- La nifedipina fue más efectiva que el verapamil y la nimodipina en el tratamiento de la migraña clásica (con aura).
- El verapamil fue más útil en controlar la cefalea mixta.
- La nimodipina y el verapamil son igualmente efectivos en el tratamiento de la migraña Común (sin aura) y clásica (con aura).
- El verapamil fue la droga de elección para la cefalea en racimos crónica.
- Las dosis establecidas, en 3 tomas, fueron: vera-

pamilo 160-340 mgr/día, nifedipina 30-120 mgr/día, nimodipina 30-240 mgr/día.

Este estudio confirmó la reducción en la frecuencia y severidad de las cefaleas vasculares pero no la duración de aquellas que persistían. Ninguna de estas drogas sirvió para las cefaleas de contracción muscular. Los pródromos de los ataques de las migrañas clásicas (con aura) desaparecieron en 10 días con cualquiera de estas drogas. Los efectos secundarios fueron mayores con la nifedipina (71%), seguida por el verapamil (41%) y menores con la nimodipina (21%) y fueron en su orden constipación, hipotensión postural, edema de las extremidades, enrojecimiento de los pies, manos y cara, y en menor proporción, trastorno pasajero del ritmo cardíaco en relación con la dosis. Una aparente desventaja con estos fármacos es la tolerancia la cual se resuelve al aumentar la dosis y si no pasa, se cambia por otra de este grupo, dado que no hay tolerancia cruzada e incluso luego de algunos meses con este segundo medicamento puede volverse a la inicial con buenos resultados terapéuticos (55). Otra investigación comparando la nimodipina y la flunarizina en pacientes con migraña común (sin aura) halló una eficacia similar para ambas medicaciones aunque la nimodipina parece tener una latencia más corta para mostrar su efecto (4 semanas vs 4-8 semanas de la flunarizina) (71).

La nifedipina en forma sublingual (10 mgr) se ha usado exitosamente en un caso de migraña complicada (72). Sin embargo su utilidad en la profilaxis de la migraña clásica (con aura) se ha puesto en duda al tener resultados similares que el placebo en un estudio de 24 pacientes tipo doble ciego, con el agravante de tener mayores efectos secundarios, entre ellos exacerbación de la cefalea (73).

Alber y cols en 1.989 y Gerber y cols. en este año confirman estos resultados desalentadores sobre la nifedipina, concluyendo que esta droga no es un agente de primera línea en la profilaxis de la migraña (59, 51).

El verapamilo, a dosis de 80 mgr 3 veces al día, es una buena alternativa en el tratamiento de pacientes con migrañas refractarias a otros agentes

profilácticos, destacándose sus pocos efectos secundarios (58, 68, 74).

El diltiazem ha sido poco estudiado y es recomendado por Smith en la profilaxis de las migrañas refractarias en un estudio abierto en nueve pacientes que no respondieron al nadolol, a una dosis promedio de 75 mgr 4 veces al día luego de 8 semanas de tratamiento. Debe comprobarse este hallazgo con estudios doble ciego (56).

Agentes Anti-Inflamatorios No-Esteroideos: Sirven para el tratamiento sintomático y preventivo de las cefaleas (24-26).

Uno de los más útiles ha sido el naproxen. En un estudio comparando su eficacia con el pizotifeno en la profilaxis de migrañas, a dosis de 550 mgr 2 veces al día durante 3 meses, demostró una significativa disminución en la severidad y frecuencia de los ataques siendo similar al otro fármaco, con buena tolerancia. Su efecto secundario más usual fue la náusea. Su mecanismo de acción se basa en su potente inhibición de la agregación plaquetaria y de la biosíntesis de las prostaglandinas, siendo un poderoso agente anti-inflamatorio y analgésico (75). Bellavance y Meloche estudiaron en el Canadá 318 pacientes con migraña clásica (con aura) y común (sin aura) comparando la eficacia profiláctica del naproxen sódico, el pizotifeno y el placebo durante 8 semanas, hallaron estadísticamente un mejor resultado con estas medicaciones que con el placebo y una efectividad un poco mayor del Naproxen sobre el Pizotifeno (76). El fenopren ha sido considerado una buena alternativa profiláctica en la migraña a dosis de 600 mgr/día (77).

A MANERA DE CONCLUSIONES

Las cefaleas y en especial las migrañas constituyen entidades clínicas superficialmente manejadas por el Médico general, usualmente con analgésicos comunes.

Su tratamiento en la actualidad comprende diversos enfoques y cada vez se dispone de más fármacos para su manejo abortivo y/o profiláctico. Todos

estos aspectos deben ser conocidos tanto por el facultativo como por su paciente.

Es importante recordar que la American Association for the Study of Headache ha establecido que el placebo puede causar mejoría hasta en un 35% de los pacientes (55). No debe emplearse, en lo posible, la polifarmacia.

Una buena historia clínica, un correcto diagnóstico de la cefalea, la escogencia de un adecuado tratamiento y la explicación clara y veraz al paciente asegurará muchas veces el éxito del tratamiento en estas entidades difíciles, dolorosas y crónicas.

SUMMARY

Migraine is the more prevalent neurological disease in Colombia and unfortunately its management is poorly done by some physicians, specially general ones. Its approach involves the abortive and the preventive treatments. Ergotamine, chlorpromazine, steroids, flunarizine, and some nonsteroidal anti-inflammatory agents are useful in the treatment of acute migraine. There is a great expectance with the advent of new drugs agonist of serotonin receptors like Sumatriptan, highly effective in the acute migraine. In the preventive treatment the effective medicines are beta-blockers, specially propranolol, calcium channel antagonists, like flunarizine as its best exponent, and nonsteroidal anti-inflammatory principally naproxen.

Key words: Migraine. Sumatriptan. Propranolol. Flunarizine. Naproxen. Preventive treatment. Abortive treatment.

BIBLIOGRAFIA

1. Hopkins A, Ziegler DK. Headache - The size of the problem. En: Hopkins A, editor. Headache. Problems Diagnosis and Management. Philadelphia: Saunders, 1988: 3-7.
2. Pradilla G. Neuroepidemiología en Colombia: Un Meta-análisis. Congreso Panamericano de Neuroepidemiología; 1991 Oct 5; Montevideo: Sociedad Panamericana de Neuroepidemiología.
3. Headache Classification Committee of the International

- Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 9 Suppl 7:1-96.
4. Packard RC. What does the headache patient want? Headache 1979;19: 370-374.
5. Ziegler DK. Headache Syndromes. En: Rosenberg RN, editor. Comprehensive Neurology. New York: Raven Press, 1991:289-309.
6. Saper JR. Headache Disorders. Current concepts and treatment strategies. Boston: John Wright, 1983:61-87.
7. Gibb CM, Davies PTG, Glover V, Steiner TJ, Rose FC, Sandler M. Chocolate is a migraine-provoking agent. Cephalalgia 1991; 11:93-95.
8. Bruyn GW. The biochemistry of Migraine. En: Rose FC, editor. The Management of Headache. New York:Raven Press, 1988: 47-67.
9. Baldi E, Salmon S, Anselmi B, Spillantini MG, Cappelli G, Brocchi A, Sicuteri F. Intermittent hypoparathyroidism in migraine attack. Cephalalgia 1982;2:77-81.
10. Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache - Clinical features and management. Headache 1990; 30:634-638.
11. Wilkinson M. Drug therapy during migraine attacks. En Blau JN, editor. Migraine. Clinical and Research Aspects. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1987:205-213.
12. Mathew NT. Amelioration of Ergotamine withdrawal symptoms with Naproxen. Headache 1987;27:130-133.
13. Edmeads J. Headache in the emergency department. En Rose FC, editor. The management of headache. New York:Raven Press, 1988:139-148.
14. Edmeads J. Emergency management of headache. Headache 1988; 675-679.
15. Saper JR. Parenteral treatment of severe migraine. Topics in Pain Management 1991;6:33-34-35.
16. Raskin NH. Modern pharmacotherapy of migraine. Neurologic Clinics 1990;8: 857-865.
17. Bonuso S, Di Stasio E, Marano E, Sorge F, Leo A. Sublingual flunarizine, a new effective management of the migraine attack. Headache 1986; 26:227-230.
18. Takeshima T, Nishikawa S. Sublingual flunarizine may still be effective management for acute migraine headache. Headache 1987;27:459-460.
19. Soyka D, Taneri Z, Oestreich W, Schmidt R. Flunarizine i.v. in the acute treatment of the migraine attack. A double-blind placebo-controlled study. Cephalalgia 1988; 8(suppl 8):35-40.
20. Pfaffenrath V, Oestreich W, Haase W. Flunarizine (10 and 20 mg) IV versus placebo in the treatment of acute migraine attacks: a multi-centre double-blind study. Cephalalgia 1990;10:77-81.
21. Molaie M, Olson CM, Koch J. The effect of intravenous Verapamil on acute migraine headache. Headache 1987;27: 51-53.
22. Fozard J. A critique of migraine therapy. En Rose FC, editor. The management of Headache. New York: Raven Press, 1988:97-114.
23. Fuller GN, Guiloff RJ. Propranolol in acute migraine; a controlled study. Cephalalgia 1990;10:229-233.
24. Pradalier A, Rancurel G, Dordain G, Verdure L, Rascol A,

- Dry J. Acute migraine attack therapy: comparison of naproxen sodium and an ergotamine tartrate compound. *Cephalalgia* 1985;5: 107-113.
25. Pradalier A, Dry J. Treatment review: Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment and long-term prevention of migraine attacks. *Headache* 1988;28:550-557.
 26. Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser M-G. effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1991; 11:59-63.
 27. Raskin NH. Serotonin receptors and headache. *N Engl J Med* 1991;325:353-354.
 28. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of Migraine Attacks with Sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325:316-321.
 29. Diener HC, Haab J, Peters C, Ried S, Dichgans J, Pilgrim A. Subcutaneous Sumatriptan in the treatment of headache during withdrawal from drug-induced headache. *Headache* 1991;31:205-209.
 30. Peroutka SJ. Sumatriptan in acute migraine: Pharmacology and review of world experience. *Headache* 1990;30 Suppl 2:554-560.
 31. Lance JW. Migraine. En: Swash M, Oxbury J, editores. *Clinical Neurology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991:336-350.
 32. Couturier EGM, Hering R, Foster CA, Stiner TJ, Rose FC. First clinical study of the selective 5-HT₃ antagonist, Granisetron (BRL 43694), in the acute treatment of migraine headaches. *Headache* 1991;31:296-297.
 33. Peroutka SJ. The pharmacology of current anti-migraine drugs. *Headache* 1990;30:5-11.
 34. Fozard JR. The pharmacological basis of migraine treatment. En Blau JN, editor. *Migraine. Clinical and Research Aspects*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1987:165-184.
 35. Olesen J. The Role of Bet-Blockers in Migraine. *Cephalalgia* 1986;6 Suppl 5:5.
 36. Tfelt-Hansen P. Efficacy of β -blockers in migraine. A critical review. *Cephalalgia* 1986;6 Suppl 5:15-24.
 37. Diamond S, Kudrow L, Stevens J, Shapiro DB. Long-term study of propranolol in the treatment of migraine. *Headache* 1982;22:268-71.
 38. Rosen JA. Observations on the Efficacy of Propranolol for the Prophylaxis of Migraine. *Ann Neurol* 1983;92-93.
 39. Nadelmann JW, Stevens J, Saper JR. Propranolol in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1986;26:175-182.40. Holroyd K, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: A meta-analytic review. *Headache* 1991;31:333-340.
 41. Diamond S, Solomon GD, Freitag FG, Mehta ND. Long-acting propranolol in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1987; 27:70-72.
 42. Carroll JD, Reidy M, Savundra PA, Cleave N, McAinsh J. Long-acting propranolol in the prophylaxis of migraine: A comparative study of two doses. *Cephalalgia* 1990;10:101-105.
 43. Prendes JL. Considerations of the use of propranolol in complicated migraine. *Headache* 1980;20:93-95.
 44. Rothrock JF, Walicke P, Swenson MR, Lyden PD, Logan WR. Migrainous Stroke. *Arch Neurol* 1988;45:63-67.
 45. Olerud B, Gustavsson C-L, Fyrberg B. Nadolol and Propranolol in migraine management. *Headache* 1986;26:490-493.
 46. Sudilovsky A, Elkind AH, Ryan RE, Saper JR, Stern MA, Meyer JH. Comparative efficacy of Nadolol and Propranolol in the management of migraine. *Headache* 1987;27:421-426.
 47. Medina JL. Effectiveness of Nadolol in a clinic population of migrainous patients. *Headache* 1988;28:99-102.
 48. Johansson V, Nilsson LR, Widelius T, Jäverfalk T, Hellman P, Åkesson K-Å, Olerud B, Gustafsson C-L, Raak A, Sandahl G, Tilling B, Almkvist G, Troein M. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987;27:372-374.
 49. Hedman C, Andersen AR, Anderson PG, Gilhus NE, Kangasniemi P, Olsson J-E, Strandman E, Nestvold K, Olesen J. Symptoms of classic migraine attacks: Modifications brought about by metoprolol. *Cephalalgia* 1988;8:279-284.
 50. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: Parallel-group comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache* 1988;28:15-23.
 51. Gerber WD, Diener HC, Sholz E, Niederberger U. Responders and non-responders to metoprolol, propranolol and nifedipine treatment in migraine prophylaxis: a dose-range study based on time-series analysis. *Cephalalgia* 1991;11:37-45.
 52. Gallagher RM, Stagliano RA, Spozza C. Timolol maleate, a beta blocker, in the treatment of common migraine headache. *Headache* 1987; 27:84-86.
 53. Greenberg DA. Calcium Channels and Calcium Channel Antagonists. *Ann Neurol* 1987; 21:317-330.
 54. Agnoli A. The classification of calcium antagonists by the WHO expert committee: relevance in neurology. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 8:7-10.
 55. Jónsdóttir M, Meyer JS, Rogers RL. Efficacy, side effects and tolerance compared during headache treatment with three different calcium blockers. *Headache* 1987;27:364-369.
 56. Smith R. Diltiazem Prophylaxis in Refractory Migraine. *N Engl J Med* 1984; 310:1327-1328.
 57. Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ. Verapamil prophylaxis of Migraine: a double-blind-study, placebo-controlled study. *JAMA* 1983; 250:2500-2502.
 58. Markley HG, Cheronis JCD, Piepho RW. Verapamil in Prophylactic Therapy of Migraine. *Neurology* 1984; 34:973-976.
 59. Albers GW, Simon LT, Hamik A, Peroutka SJ. Nifedipine versus propranolol for the initial prophylaxis of migraine. *Headache* 1989;29:214-217.
 60. Wauquier A, Ashton D, Marrannes R. The effects of flunarizine in experimental models related to the pathogenesis of migraine. *Cephalalgia* 1985; 5 Suppl 2:119-123.
 61. Tobita M, Hino M, Ichikawa N, Takase S, Ogawa A. A case of hemiplegic migraine treated with flunarizine. *Headache* 1987;27:487-488.
 62. Martínez-Lage JM. Flunarizine (Sibelium) in the prophylaxis of migraine. An open, long-term, multicenter trial. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 8:15-20.

63. Centonze V, Magrone D, Vino M, Caporaletti P, Attolini E, Campanale G, Albano O. Flunarizine in migraine prophylaxis: efficacy and tolerability of 5 mg and 10 mgr dose levels. *Cephalalgia* 1990;10:17-24
64. Amery WK. Onset of action of various migraine prophylactics. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 8:11-13.
65. Rascol A, Montastruc JL, Rascol O. Flunarizine versus Pizotifen: A double-blind study in the prophylaxis of Migraine. *Headache* 1986;26:83-85.
66. Dalla Volta G, Magoni M, Cappa S, Di Monda V. Insomnia and perceptual disturbances during Flunarizine treatment. *Headache* 1990;30:62-63.
67. Micheli FE, Fernández MM, Giannaula R, Gatto M, Casas I, Paradiso G, Torres M, Pikielny R, Fernández J. Movement disorders and depression due to flunarizine and cinnarizine. *Movement Disorders* 1989;4:139-146.
68. Micheli F, Fernandez M, Gatto M, Torres M, Paradiso G, Parera IC, Giannaula R. Flunarizine-and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. *Neurology* 1987;37:881-884.
69. Lücking CH, Ostreich W, Schmidt R, Soyka D. Flunarizine vs. propranolol in the prophylaxis of migraine: Two double-blind comparative studies in more than 400 patients. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 8:21-26.
70. Ludin H-P. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. *Headache* 1989;29:218-223.
71. Bussone G, Baldini S, D'Andrea G, Cananzi A, Frediani F, Caresia L, Ferro Milone F, Boiardi A. Nimodipine versus Flunarizine in common migraine: A controlled pilot trial. *Headache* 1987;27:76-79.
72. Goldner J, Levitt LP. Treatment of complicated migraine with sublingual Nifedipine. *Headache* 1987;27:484-486.
73. McArthur JC, Marek K, Pestronk A, McArthur J, Peroutka SJ. Nifedipine in the Prophylaxis of Classic Migraine: A Crossover, Double-Masked, Placebo-Controlled Study of Headache. *Neurology* 1989;39:284-286.
74. Markley HG. Verapamil and migraine prophylaxis: mechanisms and efficacy. *Am J Med* 1991; 90 Suppl 5A:48-53.
75. Behan PO, Connely K. Prophylaxis of migraine: A comparison between Naproxen Sodium and Pizotifen. *Headache* 1986; 26:237-239.
76. Bellavance AJ, Meloche JP. A comparative study of Naproxen Sodium, Pizotyline and placebo in Migraine prophylaxis. *Headache* 1990;30:710-715.
77. Diamond S, Solomon GD, Freitag FG, Mehta ND. Fenpropofen in the prophylaxis of Migraine: A double-blind, placebo controlled study. *Headache* 1987;27: 246-249.