



11233  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"MANUEL VELASCO SUAREZ"

SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN EL  
TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA SIN AURA Y  
MIGRAÑA CON AURA. UN ESTUDIO CONTROLADO CON  
PLACEBO, CIEGO Y ALEATORIZADO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
QUE PRESENTA EL  
DR. ADOLFO LEYVA RENDÓN  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

TUTOR DE TESIS: DR. FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS  
COTUTOR DE TESIS: DR. VICENTE GUERRERO JUÁREZ  
ASESORES ESTADÍSTICOS: DR. JESÚS RAMÍREZ BERMUDEZ  
DR. JACINTO SANTIAGO MEJÍA

MÉXICO, D. F.

2005

m 346178





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

**SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA  
MIGRAÑA SIN AURA Y MIGRAÑA CON AURA. UN ESTUDIO CONTROLADO CON  
PLACEBO, CIEGO Y ALEATORIZADO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

QUE PRESENTA EL

**DR. ADOLFO LEYVA RENDÓN**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

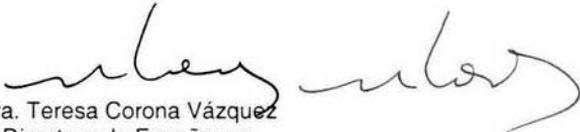
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

TUTOR DE TESIS: DR. FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS

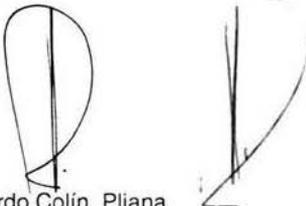
COTUTOR DE TESIS: DR. VICENTE GUERRERO JUÁREZ

ASESORES ESTADÍSTICOS: DR. JESÚS RAMÍREZ BERMUDEZ  
DR. JACINTO SANTIAGO MEJIA

**SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA SIN AURA Y MIGRAÑA CON AURA. UN ESTUDIO CONTROLADO CON PLACEBO, CIEGO Y ALEATORIZADO**



Dra. Teresa Corona Vázquez  
Directora de Enseñanza



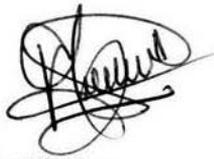
Dr. Ricardo Colín Pliana  
Subdirector de Enseñanza



Dr. Fernando Zermeño Pöhls  
Tutor del Trabajo de Investigación  
Profesor Titular del curso



Dr. Vicente Guerrero Juárez  
Cotutor del Trabajo de Investigación



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, Dra. Laura Gabriela Flores Peña,  
por todo el apoyo incondicional que desde el inicio de mi carrera me ha dado y el acompañarme en los momentos más gratos y más difíciles de la especialidad, por representar mi motivación cuando estuve a punto de claudicar y por la admiración que a su vez le tengo,

a mi hijo Adolfo Sebastián,  
porque representa el principal objetivo de mi vida, por quien he decidido avanzar más y porque algún día pueda recuperar para él todas las horas robadas por dedicarlas al estudio y al cuidado de los enfermos,

a mis padres Adolfo y Carmen,  
porque me dieron las bases de los que ahora soy,

a mis suegros Francisco y Laura,  
por su ayuda y apoyo en todo momento,

a todos mis profesores, en especial al Dr. Fernando Zermeño y al Dr. Vicente Guerrero,  
por invitarme a participar de este estudio y los consejos recibidos durante y al final del mismo,

y a todos aquellos que de forma directa e indirecta participaron en lograr este objetivo final.

A todos, sinceramente, muchas gracias...

## ÍNDICE

RESUMEN	5
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACION	13
OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS	14
HIPÓTESIS	14
METODOLOGIA	15
CONSIDERACIONES ETICAS	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27

# SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE MIGRAÑA CON Y SIN AURA. ESTUDIO ALEATORIZADO, CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO

## RESUMEN

**Antecedentes:** La cefalea es uno de los padecimientos más frecuentes y representa el 1% de la consulta a nivel global; ésta, con fines de clasificación se divide en primarias y secundarias, representando la migraña la segunda en prevalencia dentro de las cefaleas primarias; así mismo se considera en estadísticas internacionales que la prevalencia en 1 año es del 18% para el género femenino, 6% para el masculino y 4% para la población pediátrica; en el caso de México, la frecuencia aproximada es de 93% de la población general presento cefalea en el año previo, 14.7% tuvo un episodio probable de migraña y 6.3% un episodio definido. La hipótesis en la génesis de la migraña se basa en el complejo trigémico-vascular de Moskowitz, en el cual se considera que hay una hipersensibilidad de los vasos piales y la subsecuente respuesta de los núcleos caudales trigeminales. El papel del magnesio se ha fundamentado en las alteraciones que produce en la cadena respiratoria por disfunción mitocondrial a través de una fosforilación oxidativa anormal, y se ha involucrado su acción a nivel de los receptores NMDA, ya que intervalos de disminución en la concentración intra y extracelular de magnesio podrían hacer a las neuronas hiperexcitables. Existen varios estudios relacionados con el uso de sulfato de magnesio en los ataques agudos de migraña donde ha habido resultados contradictorios, ya que algunos reportan resultados espectaculares comparado con placebo mientras que otros reportan menores beneficios contra placebo y contra otras alternativas de manejo.

**Justificación:** En estadísticas no reportadas, la migraña representa aproximadamente el 2% de la consulta de urgencias del instituto, y la mayoría de los pacientes ya han consumido alguna otra alternativa de tratamiento con escasa respuesta y de mayor precio; el costo calculado de manejo en urgencias para el paciente y para la institución es de \$20.07, lo que se traduciría en una alternativa terapéutica de bajo costo para este tipo de pacientes.

**Objetivo primario:** Demostrar la eficacia del sulfato de magnesio en ataques agudos de migraña, con y sin aura, tanto en el dolor como en los síntomas asociados, que tiene mayor efecto que placebo y que existirá un punto libre de dolor para los pacientes.

**Objetivo secundario:** Determinar la ganancia terapéutica, el número necesario a tratar, la frecuencia en la recurrencia del dolor, el uso de tratamiento de rescate y la evaluación de los síntomas asociados como náusea, fotofobia y sonofobia.

**Hipótesis:** El tratamiento con sulfato de magnesio disminuirá de manera eficaz y rápida la intensidad del dolor en ataques agudos de migraña con y sin aura, además de sus síntomas asociados comparativamente contra placebo.

**Metodología:** Es un ensayo clínico, controlado con placebo, ciego y aleatorizado. Se incluyeron a los pacientes que acudieron a urgencias del INNN con diagnóstico de migraña con y sin aura entre jun/03 y oct/04. Los criterios de inclusión incluyeron como edad mínima 15 años, dolor de intensidad moderada o grave, consumo de un solo fármaco abortivo previo sin respuesta y consentimiento informado; los criterios de exclusión fueron edad menor a 15 años, intolerancia o contraindicación para sulfato de magnesio, embarazo y más de un tratamiento abortivo previo. Los pacientes fueron colocados en el grupo de tratamiento o placebo por aleatorización simple y se aplicaron las escalas de dolor de 10 y 4 puntos, así como para náusea, foto y sonofobia con escala de 4 puntos, tomado como el tiempo 0, y posteriormente a los 30 y 60 min. en su estancia en el servicio de urgencias; si hubo mejoría el paciente era egresado, independientemente del grupo asignado; en caso contrario se utilizó tratamiento de rescate (metoclopramida + ketorolaco), y al haber respuesta el paciente era egresado; se hizo contacto a las 24 hrs para nueva aplicación de las escalas.

**Resultados:** Las variables demográficas (edad, género, tipo de migraña, tratamiento previo e intensidad del dolor inicial) no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos; el análisis inicial mostró una respuesta significativa para los 2 grupos comparados contra su respectivo T0; en el análisis de respuesta al dolor con sulfato de magnesio vs placebo, hubo diferencias significativas en favor del sulfato de magnesio a los 30 y 60 min. con una respuesta de 45% vs 5% y 90% vs 10% respectivamente; hubo 40% de respuesta libre de dolor en el T60 en el grupo de sulfato de magnesio, se determinó una ganancia terapéutica a los 30 y 60 min. de 40 y 80%, y el número necesario a tratar de 2.5 y 1.25 respectivamente. En la valoración de náusea se obtuvieron respuestas significativas en favor del sulfato de magnesio a los 30 y 60 min., y no se observaron diferencias en las respuestas en la valoración de fotofobia y sonofobia.

**Conclusiones:** El sulfato de magnesio representa una alternativa terapéutica para los ataques agudos de migraña con y sin aura cuando no han recibido tratamiento o han tomado un solo tratamiento abortivo sin respuesta. El sulfato de magnesio ha mostrado eficacia con respecto a placebo.

## ANTECEDENTES

La cefalea es una de los síntomas más frecuentes del ser humano ya que se considera que prácticamente toda la población la ha padecido al menos una vez en su vida, y no obstante que solo el 5% de ese total busca ayuda médica, representa una causa frecuente de consulta en la práctica clínica actual y alrededor del 1% de la consulta a los servicios de urgencias, independientemente si la etiología es neurológica o sistémica <sup>1</sup>.

El abordaje de la cefalea tiene puntos concisos con relación a sus características semiológicas, lo que representa la principal arma para el clínico en su intento por hacer un diagnóstico lo más certero posible; para este fin las cefaleas se han clasificado tradicionalmente en primarias y secundarias considerando que en las primeras no existe una causa orgánica subyacente, mientras que para las secundarias hay un factor etiológico que tiene en la cefalea su síntoma principal, y es por esto que se proporciona un sistema etiológico para su clasificación <sup>2</sup>.

Las cefaleas primarias incluyen migraña, cefalea tensional, cefalea en racimos y otras cefalalgias autonómicas trigeminales y un grupo heterogéneo denominado "otras cefaleas primarias" <sup>3</sup>.

La migraña es una de las patologías más frecuentes dentro de la consulta clínica, y la segunda en prevalencia dentro de las cefaleas primarias, con una prevalencia en 1 año de 18% en mujeres, 6% en hombres y 4% en niños <sup>1</sup>; en México no existen estadísticas específicas sobre la migraña y la cefalea en general, aunque en un estudio publicado en el 2000 con una muestra de 2500 sujetos de la población general en búsqueda de comorbilidad de la migraña, se encontró una frecuencia de 93% de al menos un episodio de cefalea en general en el último año, 14.7% con diagnóstico de migraña probable y 6.3% con migraña que cumplieron los criterios de intensidad y duración <sup>31</sup>.

Es una enfermedad crónica aunque se manifiesta por episodios agudos referidos como "ataques" <sup>4</sup>; entre otras de sus características se refiere su carácter familiar, tendencia a disminuir la frecuencia e intensidad de los ataques conforme aumenta la edad, presentación de síntomas neurológicos focales precedentes al episodio doloroso referidos como aura y síntomas frecuentemente acompañantes que incluso se consideran dentro de los criterios de clasificación <sup>4,5</sup>. Existen otros términos para diversas variedades de la migraña, entre las que se incluye la *migraña transformada*, término propuesto en 1987 por Mathew et al <sup>33</sup>, la cual describe una cefalea diaria que surge a partir de un episodio migrañoso, y se han descrito algunos factores probables para dicho cambio, como son el abuso de analgésicos incluyendo ergotamina, perfiles de personalidad anormal incluyendo depresión, tensión, eventos traumáticos de la vida, hipertensión y fármacos no analgésicos (incluyendo hormonales orales) <sup>34</sup>.

Tradicionalmente la migraña había sido clasificada como clásica y común que corresponden a la migraña con y sin aura respectivamente, incluyendo entre ambas a la

mayoría de los casos de migraña con una relación de 1:5. La Sociedad Internacional de Cefaleas en su Clasificación Internacional de Cefaleas, tanto en la primera edición de 1988 <sup>3</sup> como en la segunda del 2004 <sup>6</sup>, incluye a la migraña dentro de las cefaleas primarias, que además de los 2 tipos más frecuentes incluye otros subtipos que se han desarrollado (tabla 1):

Tabla 1. Clasificación de la migraña

1.1	Migraña sin aura
1.2	Migraña con aura
1.3	Síndromes periódicos de la infancia que son normalmente precursores de migraña
1.4	Migraña retiniana
1.5	Complicaciones de migraña
1.6	Migraña probable

Clasificación Internacional de Cefaleas, 2ª. ed.

Dentro de esta misma clasificación se han definido los criterios diagnósticos para cada uno de los tipos y subtipos, lo que ha ayudado tanto en el trabajo clínico como de investigación <sup>6,7</sup> (tabla 2 y 3):

Tabla 2. Criterios diagnósticos de migraña sin aura

<u>Migraña sin aura</u>	
A	Al menos 5 ataques que cumplan los criterios B-D
B	Ataques de cefalea que duran de 4-72 hrs y que se presentan en más de 15 días del mes (no tratados o tratados de forma inefectiva)
C	La cefalea tiene al menos 2 de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Localización unilateral</li><li>2. Tipo pulsátil</li><li>3. Dolor de intensidad moderada a grave</li><li>4. Exacerbación por actividades físicas rutinarias (caminar o subir escaleras)</li></ol>
D	Durante la cefalea se presentan al menos una de las siguientes: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Náusea y/o vómito</li><li>2. Fotofobia y fonofobia</li></ol>
E	No sean atribuibles a otra causa

Clasificación Internacional de Cefaleas, 2ª. ed.

Tabla 3. Criterios diagnóstico de migraña con aura

Migraña con aura	
A	Al menos 2 ataques que cumplan los criterios B-D
B	Síntomas visuales, sensitivos o del lenguaje totalmente reversibles, pero no debilidad motora
C	Al menos 2 de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síntomas visuales homónimos incluyendo los positivos (fosfenos, puntos o líneas) y/o negativos (pérdida de la visión) y/o síntomas sensitivos unilaterales incluyendo características positivas ("piquetes de alfiler") y/o negativos (adormecimientos).</li> <li>2. Al menos uno de los síntomas se desarrolla gradualmente en más de 5 minutos y/o diferentes síntomas ocurren en sucesión</li> <li>3. Cada síntoma dura de 5-60 minutos</li> </ol>
D	Cefalea que cumple con los criterios B-D para migraña sin aura, e inicia durante el aura o sigue al aura dentro de los primeros 60 minutos
E	No atribuible a otra causa

Clasificación Internacional de Cefaleas, 2ª. ed.

Dentro de sus características clínicas, el ataque agudo es dividido en 4 fases <sup>2</sup>:

**Pródromo;** ocurre de horas a días previos a la cefalea, presentándose hasta en el 60% de los casos de migraña, caracterizado por cambios conductuales o del ánimo, además de datos neurológicos o sistémicos; de los más característicos son la depresión, hiperactividad, euforia, irritabilidad, somnolencia, dificultad para concentrarse, anorexia y sensación de frío entre otros.

**Aura;** se define como un síntoma neurológico focal que precede o acompaña la etapa de cefalea, dura de 5 a 20 min. y dura menos de 60 min. Las más características son las visuales (escotoma centellante, fosfenos, formas geométricas) sensitivas (paresias), motoras (paresia) y del lenguaje (afasia).

**Cefalea;** el dolor es típicamente definido como de tipo pulsátil, localización hem Craneana aunque puede ser bilateral hasta 40% de los casos, de moderada a gran intensidad, exacerbado por la actividad física (caminar o subir escaleras), con predominio en el horario matutino, inicio gradual, de duración entre 4 y 72 hrs y se destacan entre sus síntomas acompañantes la foto y/o sonofobia, así como náusea y/o vómito; la frecuencia habitualmente se mide en número de ataques por mes, teniendo aproximadamente el 50% de la población migrañosa de 1 a 2.

**Resolución o postdromo;** el dolor se minimiza en intensidad, y el paciente puede tener la sensación de estar cansado, irritable, desconcentrado, depresivo y en otros casos eufórico.

Uno de los aspectos más relevantes en el estudio de la migraña son las diversas teorías fisiopatológicas descritas, pero sin que se llegue a su completo entendimiento<sup>8</sup>; el primer enfoque se atribuyó a los cambios vasculares a nivel carotídeo<sup>5</sup>, pero los estudios actuales han ido mucho más allá proponiendo mecanismos neurales, tanto para el desarrollo del aura a nivel cortical cerebral, como del sistema trigémino vascular y sus proyecciones centrales como el sustrato anatómico de la cefalea<sup>8</sup>, a su vez condicionado por la disfunción de canales iónicos en los núcleos aminérgicos del tallo cerebral que normalmente modulan impulsos sensitivos y ejercen su influencia neuronal en los vasos craneales<sup>9</sup>; un tipo particular de estos casos corresponde a los casos de migraña hemipléjica familiar tipo 1 el cual se produce por una mutación en el gen CACNA1A del cromosoma 19 que codifica la subunidad  $\alpha 1$  de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo P/Q, mientras que la tipo 2 se produce por una alteración en el gen ATP1A2 en el cromosoma 1 que codifica la subunidad  $\alpha 2$  de la bomba sodio-potasio<sup>10</sup>.

El mecanismo del aura se ha considerado como un análogo al fenómeno cortical de "depresión diseminada" descrito por Leao desde 1944, en el cual la estimulación cortical inicia un fenómeno seguido por depresión de la actividad neuronal normal que se disemina lentamente desde una zona focal de estimulación a una velocidad de 2 a 6 mm/min.; este fenómeno no sigue estrictamente los trayectos vasculares pero se ha demostrado dilatación de los vasos piales arteriales y venosos simultáneamente con la activación de la actividad neuronal. Se ha reportado un breve lapso de incremento en el flujo sanguíneo cerebral regional que precede al decremento sanguíneo, y que previamente había sido considerado un epifenómeno de menor importancia, pero estudios recientes han mostrado que cuando es bloqueado puede tener consecuencias catastróficas, incluso con el desarrollo de zonas de infarto cortical, dado que la depresión cortical se produce con mayor velocidad<sup>11</sup>. La fase de hipoperfusión cortical ha sido cuantificado entre 25 y 30% iniciando en la región occipitoparietal y se disemina anteriormente durante el fenómeno de aura y persiste en las primeras fases de la cefalea<sup>8,9</sup>, y si bien el mecanismo desencadenante exacto no ha sido definido, se considera existe un desequilibrio en la homeostasis neurona-gliial, en los que se ha involucrado a canales de calcio astrocíticos<sup>11</sup>.

El mecanismo por el cual al aura desencadena la fase de dolor no ha sido definido; se ha observado que de la hipo perfusión diseminada estimula el núcleo caudal trigeminal, región que se considera parte de la regiones que regulan en dolor durante la migraña, y se produce a través de conexiones córtico-subcorticales reclutados durante dichas fases de cambio en el flujo vascular, y como consecuencia de esto, se desencadena una cascada de eventos que llevan a inflamación como una fuente persistente de estimulación trigeminal y a su vez cefalea. Estos mismos estudios han destacado que probablemente los mecanismo descritos se presentan en todos los pacientes con migraña, solo que se mantienen clínicamente silentes en la pacientes que no experimenta aura<sup>8</sup>.

Anatómicamente se ha demostrado que las fibras aferentes de los vasos craneales y la duramadre se proyectan a través de la rama oftálmica del trigémino, haciendo contacto a nivel de núcleo caudal en el tallo cerebral y su proyección hasta las regiones de C1 y C2, lo que en su conjunto se conoce como el **complejo trigémino-vascular**<sup>8, 30</sup>. El mecanismo por el cual actúa dicho complejo es a través de la liberación de neuropéptidos vasoactivos dentro de las meninges, lo cual media una inflamación neurogénica caracterizada por vasodilatación, fuga a través de los vasos y degranulación de mastocitos<sup>12</sup>; estos péptidos corresponden a la sustancia P, neurocinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, ya que han sido detectados a nivel de los somas en el ganglio trigeminal; en el caso particular del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, un neuropéptido de 37 aminoácidos, se han demostrado niveles venosos incrementados durante las fases de dolor en pacientes migrañosos y otras cefaleas vasculares, y por otro lado el bloqueo de su liberación por medio de triptanos o experimentalmente por un antagonista de su receptor (BIBN 4096), que en estudios preclínicos y clínicos han disminuido la intensidad del dolor en pacientes migrañosos, actuando a nivel del complejo trigémino-vascular<sup>13</sup>.

La inflamación neurogénica experimentalmente se ha demostrado a través de las neuronas trigeminales que produce extravasación de proteínas plasmáticas, y a su vez los fenómenos descritos de degranulación de mastocitos, agregación y adherencia plaquetaria, activación endotelial con formación de vesículas, microvellosidades y vacuolas; el resultado de todo esta secuencia de eventos dura de minutos a horas y se ha demostrado su bloqueo por triptanos, ergotamina y metisergida; ahora bien, no se ha podido demostrar en humanos, además que a nivel farmacológico hay fármacos que muestran un excelente efecto inhibitorio in vitro pero no son efectivos clínicamente, y a su vez otros fármacos abortivos útiles clínicamente no muestran esta actividad in vitro<sup>8</sup>.

Otra teoría que ha sido considerada es el de la hiperexcitabilidad central, la cual menciona que las vías que conducen el dolor son las mismas en todos los individuos, estas son más fácilmente excitadas en paciente con migrañas episódicas, fundamentado en una sensibilidad alterada en la neuronas centrales que reciben impulsos desde la duramadre y la piel, pero el celular no ha podido ser definido<sup>8</sup>; una de las teorías propuestas se enfoca en una disfunción mitocondrial por anomalías en la cadena respiratoria produciendo una anormal fosforilación oxidativa; es aquí donde el **magnesio** se ha asociado, ya que tiene una función en el acoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial, además de intervenir a nivel de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA); se considera que una deficiencia de ion, además de la alteración a nivel del metabolismo mitocondrial produciría inestabilidad de la polarización neuronal dando lugar a hiperexcitabilidad de dicha neurona y disminución del umbral para la despolarización espontánea<sup>14</sup>.

El magnesio es el segundo catión más importante en los líquidos intracelulares, interviniendo en la actividad enzimática, transmisión neuroquímica y excitabilidad muscular, además de tener otros efectos en el tono vascular a través de propiedades calcio-antagonistas, su disminución asociada con el fenómeno ya descrito de la

hipoperfusión diseminada cortical, incremento de la agregación plaquetaria, la producción de óxido nítrico y la modulación de la sustancia P, todos fenómenos propuestos como participantes en la fisiopatología de la migraña <sup>15</sup>.

Algunos estudios desde finales de la década de los 70's se han enfocado en la participación del magnesio en diversos tipos de cefaleas han mostrado correlación de la hipomagnesemia con la aparición de dolor y la corrección ha mejorado dicho cuadro <sup>16, 17, 18, 19</sup>, y otros estudios que con base en este fundamento lo han administrado como una alternativa de tratamiento con buenos resultados en general y no solo para los casos de migraña <sup>15, 20, 21, 22</sup>. Quizás una de las principales ventajas es que se ha mostrado como una alternativa cuando no ha habido respuesta a otros de los tratamientos regularmente utilizados en los episodios de ataques agudos, además de su bajo costo; si bien en algunos estudios comparativos ha resultado de moderada eficacia con relación a triptanos o antieméticos de acción neuroleptica, estos últimos por sus efectos adversos deben ser limitados en la práctica clínica habitual <sup>23, 24</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

El tratamiento con sulfato de magnesio puede ser una alternativa efectiva y poco costosa para el manejo de los pacientes con ataques agudos de migraña con y sin aura en el servicio de urgencias del instituto, con base en la fisiopatología de la enfermedad y reportes diversos de la literatura mundial.

Se debe tomar en cuenta que la mayoría de los pacientes que acuden a solicitar dicho apoyo, en su mayoría ya ha consumido uno o más opciones de tratamiento abortivo sin éxito. No existe un consenso internacional para el uso del sulfato de magnesio, en qué casos es más recomendable y cuál sería la dosis específica.

La población del instituto no siempre tiene acceso a las opciones más conocidas de tratamiento abortivo entre otras causas por el factor costo, y el sulfato de magnesio es un compuesto disponible institucionalmente, prácticamente en cualquier unidad de segundo nivel, sin las contraindicaciones cardiovasculares u obstétricas de fármacos tales como los triptanos o los ergotamínicos, por lo que un estudio en población mexicana, de mostrar eficacia, ayudaría a considerar este tratamiento en el arsenal terapéutico de cualquier institución, a bajo costo con la inconveniencia del uso de una vía parenteral y el equipo que ésta amerita; se presentan a continuación los **costos**:

• Solución salina 0.9% 250 cc –	\$ 7.95
• Equipo de venoclisis –	\$ 3.34
• Ámpula de sulfato de magnesio 1 g –	\$ 3.90
• Jeringa de 10 ml –	\$ 1.00
• Punzocath --	<u>\$ 3.88</u>
	\$20.07

Tomando en cuenta el uso de placebo, así como el sulfato de magnesio que no es un tratamiento estandarizado para el manejo de la migraña, se tuvo en todo momento la posibilidad de uso de tratamiento de rescate (clonixinato de lisina más metoclopramida) para ambos grupos durante su fase de vigilancia intrahospitalaria.

## **OBJETIVOS PRIMARIOS**

- Demostrar la efectividad del sulfato de magnesio en el tratamiento del dolor durante los ataques agudos de migraña con y sin aura, produciendo disminución en la intensidad del dolor de moderado o grave a leve o ausente en la primera hora inmediata a su administración
- Determinar el momento en el que el paciente esté libre de dolor
- Demostrar una efectividad no dependiente de efecto placebo

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Determinar la ganancia terapéutica
- Cálculo del número necesario a tratar
- Determinar la frecuencia de recurrencia de los episodios de dolor
- Descripción cuando se requiera el uso de tratamiento de rescate
- Mejoría de síntomas asociados: náusea, fotofobia, fonofobia

## **HIPÓTESIS**

El tratamiento con sulfato de magnesio disminuirá de manera rápida y sostenida la intensidad del dolor en los ataques de migraña con y sin aura, además de sus síntomas asociados con relación al uso de placebo.

## **METODOLOGÍA**

### **Pacientes**

Se incluyeron todos los pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez entre junio de 2003 y octubre de 2004 con el diagnóstico sintomático de cefalea y en quienes se hizo el diagnóstico de ataque agudo de migraña ya sea de tipo con o sin aura, de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Cefalea en su primera edición (la segunda edición fue publicada durante la etapa de captura de datos, y si bien son pocos los cambios entre la primera y segunda edición, se mantuvo el criterio de la primera edición para mantener la homogeneidad de los criterios de ingreso). Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterio de inclusión:

- ❖ Edad mínima 15 años
- ❖ Diagnóstico de migraña con aura y migraña sin aura de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Cefalea; solo se incluyó a los pacientes que se presentaron con aura al momento del ataque en el grupo de migraña con aura
- ❖ Consumo de máximo un tratamiento farmacológico al momento de su asistencia al servicio de urgencias del instituto, precisando el tipo de tratamiento y la hora de su consumo
- ❖ Dolor de moderada a gran intensidad
- ❖ Consentimiento informado; en el caso de los menores de edad el consentimiento se solicitó a los padres o persona responsable al momento de su asistencia al servicio de urgencias del instituto.

#### Criterios de exclusión:

- ❖ Menores de 15 años
- ❖ Intolerancia o contraindicación para el sulfato de magnesio por causa médica
- ❖ Padecimiento médico crónico o enfermedad concomitante
- ❖ Haber consumido más de un tipo de tratamiento para el ataque agudo de migraña antes de presentarse al servicio de urgencias
- ❖ Embarazo
- ❖ Negativa a participar o firma del consentimiento informado

### **Diseño del estudio y procedimientos**

- ❖ Los pacientes fueron valorados inicialmente por lo médicos encargados del servicio de urgencias, contaran o no con expediente en la institución cuando su síntoma principal fue cefalea, y se realizó semiología para definir migraña de acuerdo a los criterios previamente descritos de la Sociedad Internacional de Cefalea.

- ❖ Al cumplir con los criterios de inclusión, se dio aviso al equipo de investigación y se le propuso la participación en el estudio.
- ❖ Los pacientes que aceptaron se aleatorizaron de forma simple hacia el grupo de tratamiento con sulfato de magnesio o el grupo placebo.
- ❖ Se anotó el tiempo que el paciente cursó con dolor y se definió como el tiempo 0 (T<sub>0</sub>)
- ❖ Se aplicaron escalas de evaluación de dolor y síntomas asociados inmediatamente antes de la administración del fármaco (T<sub>0</sub>), a los 30 min (T<sub>30</sub>) y 60 min. (T<sub>60</sub>) durante su estancia en el servicio, y a las 24 de administrado el fármaco (vía telefónica).
- ❖ Los pacientes fueron tratados en el servicio de urgencias del INNN, cateterizados por vena periférica con solución salina 0.9% a 0.5 ml/min, y posteriormente se administró:
  - Placebo: inyección IV de 10 ml de sol salina 0.9%
  - Sulfato de Magnesio: Inyección IV de 1 g, aforado en 10 ml de sol salina 0.9% administrado en 10 min

El estudio fue ciego para el paciente, aunque el investigador recabó la información de las escalas de dolor y síntomas asociados exclusivamente de los reportado por los pacientes en escalas autoevaluables (ver anexo 1)

*Parámetros de evaluación del dolor fueron los siguientes:*

- ❖ Medición de la intensidad del dolor por escala verbal análoga de 10 puntos; se consideró como dolor moderado cuando se reportó mayor o igual a 4, y para hacer la analogía con la escala de 4 puntos se consideró moderado entre 4 y 7, y grave entre 8 y 10
- ❖ Medición de la intensidad del dolor por escala de 4 puntos (3-grave, 2-moderado, 1-leve, 0-ausente)
- ❖ Punto libre de dolor; Momento de las diversas evaluaciones en que el paciente se refirió sin dolor.
- ❖ Ganancia Terapéutica (GT); se definió como la tasa de respuesta al tratamiento activo menos la tasa de respuesta al placebo, y se usó con base en la escala de dolor de 4 puntos para los cálculos
- ❖ Número necesario a tratar; se definió como la recíproca de la ganancia terapéutica (1/GT)
- ❖ Recurrencia de dolor; se definió en los casos en que el paciente se refirió libre de dolor y presentó nuevamente un ataque agudo
- ❖ Uso de medicamentos de rescate; incluye el uso de tratamiento de rescate (clonixinato de lisina más metoclopramida IV) durante el tiempo de observación en el servicio de urgencias, o el reporte verbal por los pacientes de uso de otro tipo de analgésico durante la evaluación a las 24 hrs de utilizado el fármaco de estudio

### *Parámetros para la evaluación de síntomas asociados*

- ❖ La náusea, fotofobia y fonofobia se evaluaron con escala de 4 puntos como: 3-grave, 2-moderado, 1-leve, 0-ausente

### *Criterios para alta y reevaluación*

- ❖ Se egresó el paciente después de 1 hr del servicio de urgencias si hubo mejoría en la intensidad del dolor y disminución de los síntomas asociados, aun cuando se recibió placebo, dejando tratamiento profiláctico cuando el caso así lo ameritaba
- ❖ En caso de persistencia del dolor o síntomas asociados se utilizó tratamiento de rescate (clonixinato de lisina más metoclopramida IV) y se incrementó el período de vigilancia en el servicio

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El diseño del presente trabajo se apegó a las consideraciones internacionales para la realización de estudios específicamente en cefalea, donde se toma como norma fundamental la Declaración de Helsinki de 1964, con relación a la ética de los estudios de investigación clínicos. Está bien definido que el uso de placebo se acepta en los casos donde no se tiene un tratamiento estandarizado con el cual comparar; en los casos de estudios de cefalea, y específicamente en migraña ha habido escritos al respecto donde el efecto placebo tiene que ser medido para tener una real valoración del tratamiento en estudio, ya que las bases anatómicas de respuesta a placebo en estudios de dolor también han sido definidas y es variable para cada paciente <sup>24</sup>. El uso del placebo debe considerarse siempre y cuando no se ponga en riesgo la integridad del paciente por la no administración en tiempo de un tratamiento alternativo, además que el paciente esté completamente informado del objetivo del estudio, de los posibles efectos adversos y de que tiene opciones de tratamiento de rescate en caso de no respuesta al manejo inicial, sea o no placebo <sup>26,27,28,29</sup>.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados con base en estadística descriptiva para todas las variables; en el caso de las variables demográficas se utilizó prueba de T, chi-cuadrada, prueba exacta de Fisher, así como la prueba de Mann-Whitney para la eficacia de los medicamentos. Los analistas estadísticos trabajaron de forma ciega.

## RESULTADOS

### Variables Demográficas

Se incluyeron 40 pacientes del total de paciente revisados en el servicio con el diagnóstico de cefalea. Se distribuyeron en 2 grupos de 20 pacientes cada uno. En el grupo de sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) hubo 13 mujeres (65%) y 16 (80%) en el placebo; la edad promedio fue de 26.7 para el grupo MgSO<sub>4</sub> y 29.3 en el placebo; el tipo de migraña con aura y sin aura en el grupo de MgSO<sub>4</sub> fue de 3 (15%) y 17 (85%), y en el placebo 5 (25%) y 15 (75%), respectivamente; el número de pacientes que recibió un fármaco previamente fue de 12 (60%) en el grupo de MgSO<sub>4</sub> y 15 (75%) en el placebo; la intensidad inicial de la cefalea fue un promedio de 8 (4-10) en el grupo MgSO<sub>4</sub> y 8 (6-10) en el placebo; en todos los casos no se encontraron diferencias significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Variables demográficas

	MgSO <sub>4</sub>	Placebo	P
Edad	26.7 +/- 10.4	29.3 +/- 9.2	.401 <sup>a</sup>
Género Fem	13 (65%)	16 (80%)	.288 <sup>b</sup>
Tipo de migraña			
• con aura	3 (15%)	5 (25%)	.347 <sup>c</sup>
• sin aura	17 (85%)	15 (75%)	
Tratamiento previo	12 (60%)	15 (75%)	.311 <sup>b</sup>
Intensidad dolor inicial, mediana y rango	8 (4-10)	8 (6-10)	.841 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> prueba de T; <sup>b</sup> Chi-cuadrada; <sup>c</sup> Prueba exacta de Fisher; <sup>d</sup> Prueba de Mann-Whitney

### Evaluación de la analgesia

La comparación en la respuesta al dolor con base en la escala de 10 puntos se presenta en la figura 1.

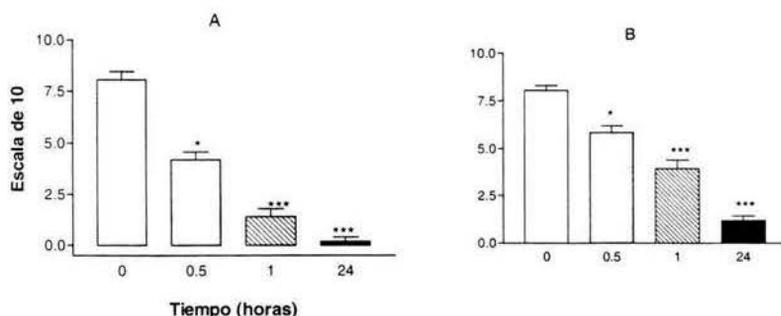


Figura 1. Respuesta al tratamiento con Sulfato de Mg (A) y Placebo (B). Las barras representan las medias; \*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.0001$ . Se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) no paramétrico. Kruskal-Wallis seguida por la prueba de comparaciones múltiples de Dunn.

Si se compara el tratamiento de sulfato de magnesio y placebo contra sus respectivos T0, se muestra una respuesta significativa para ambos grupos, que si bien es de menor magnitud el placebo con relación al sulfato de magnesio es evidente la acción del placebo.

Posteriormente se hizo una análisis de comparación entre ambos el grupo de sulfato de magnesio y el placebo en sus respectivos tiempos tanto en la escala de 10 como de 4 puntos, mostrando diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de MgSO<sub>4</sub> y el placebo a los 30 y 60 min en la escala de 10 puntos (figura 2) y en la escala de 4 puntos (figura 3):

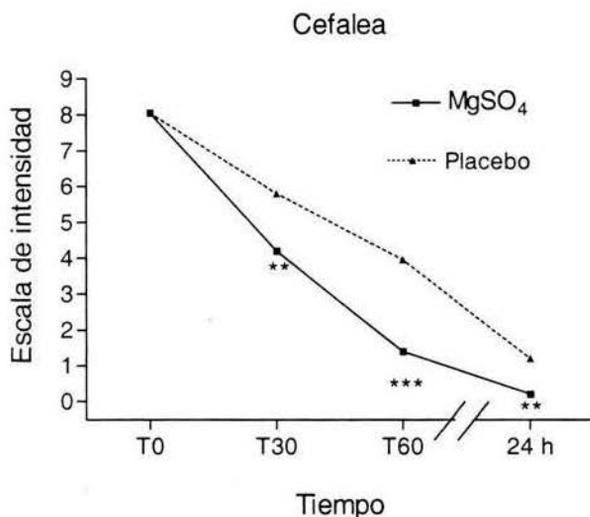


Figura 2. Curso temporal del dolor en escala de 10 puntos. Cada símbolo representa la media de pacientes tratados con sulfato de magnesio (n=20) y tratados con placebo (n=20). Las abscisas representan el tiempo, las ordenadas los valores de la escala verbal análoga. Se comparó el grupo de casos contra el grupo placebo de sus respectivos tiempos (U de Mann-Whitney) \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001.

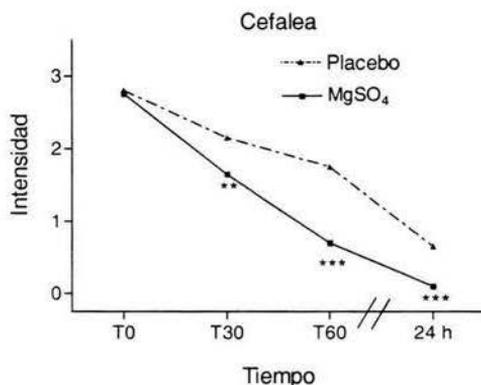


Figura 3. Curso temporal del dolor en escala de 4 puntos. Cada símbolo representa la media de pacientes tratados con sulfato de magnesio (n=20) y tratados con placebo (n=20). Las abscisas representan el tiempo, las ordenadas los valores de la escala verbal análoga. Se comparó el grupo de casos contra el grupo placebo de sus respectivos tiempos (U de Mann-Whitney) \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001.

La tabla 5 muestra el número de pacientes respondieron (dolor de moderado o grave a leve o ausencia de dolor) tanto al sulfato de magnesio como al placebo, y el número de pacientes que se encontraban sin dolor en ambos grupos, que solo correspondió al T60 para el grupo MgSO<sub>4</sub>; se puede apreciar que hay diferencias estadísticamente significativas en favor del sulfato de magnesio tanto en el T30 como el en T60; en este análisis no se consideró el T24 dado que en el grupo placebo se encuentra modificado por el número de tratamientos de rescate recibidos. Así mismo se incluye la ganancia terapéutica en los dos diferentes tiempos y el número necesario a tratar:

Tabla 5. Respuesta al dolor en los T30 y T60, GT y NNT; tiempo libre de dolor.

	MgSO <sub>4</sub>	Placebo	P	GT	NNT
T30	9 (45%)	1 (5%)	.003 <sup>1</sup>	40%	2.5
T60	18 (90%)	2 (10%)	>.001 <sup>1</sup>	80%	1.25
Libre dolor	8 (40%)	0	.003 <sup>2</sup>	40%	2.5

<sup>1</sup>chi-cuadrada; <sup>2</sup>pba. exacta de Fisher

La recurrencia y el uso de tratamiento de rescate son mostrados en la figura 4, donde también las diferencias entre ambos grupos resultaron estadísticamente significativas:

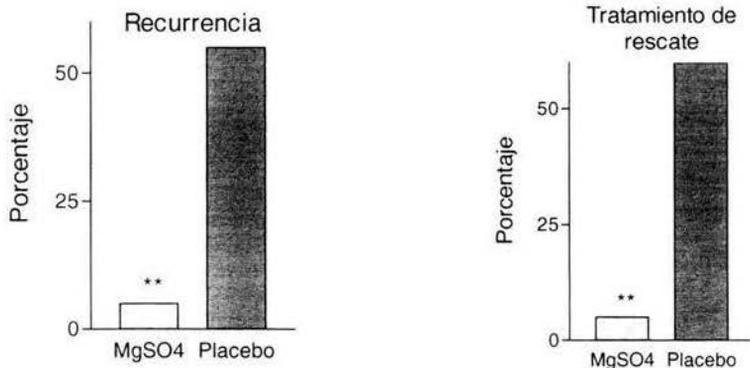


Figura 5. Porcentajes de recurrencia y el uso de tratamiento de rescate entre el grupo de MgSO<sub>4</sub> y placebo.

En lo que se refiere al control de síntomas asociados el único que mostró diferencias significativas es la náusea tanto en el T30 como en el T60; en el caso del T24 no se enfatiza por el uso de metoclopramida dentro del tratamiento de rescate. En el caso de la fotofobia y la sonofobia no mostraron diferencias significativas (figuras 6 y 7).

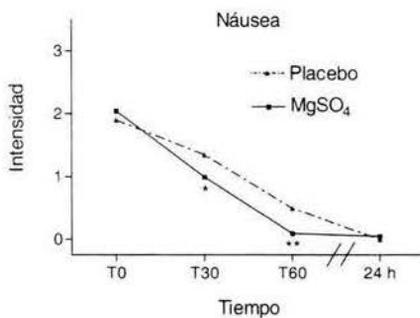


Figura 6. Curso temporal de la náusea entre el grupo de MgSO<sub>4</sub> y el grupo placebo. Cada símbolo representa la media de los pacientes tratados, con la escala de intensidad en la abscisa y el tiempo en la ordenada. Se compararon el grupo de casos contra el grupo placebo (U de Mann-Whitney). \*p<0.01, \*\*, p<0.001.

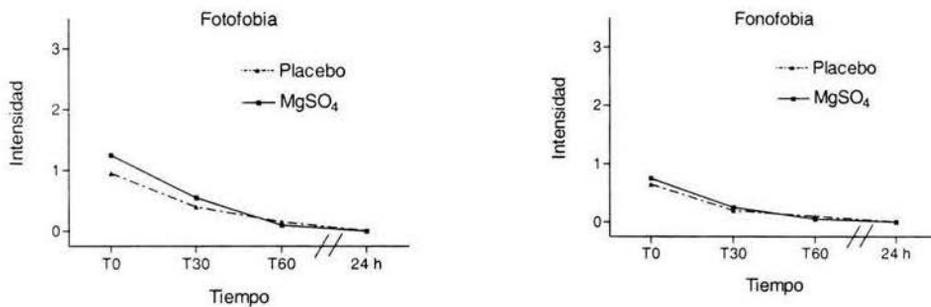


Figura 7. Curso temporal de la fotofobia y fonofobia entre el grupo de MgSO<sub>4</sub> y el grupo placebo. Cada símbolo representa la media de los pacientes tratados, con la escala de intensidad en la abscisa y el tiempo en la ordenada. Se compararon el grupo de casos contra el grupo placebo (U de Mann-Whitney).

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran un mucho mayor efecto del sulfato de magnesio con relación al placebo, lo que de primera instancia apoya la hipótesis que dicho fármaco ayuda en la disminución rápida y sostenida del dolor en los ataques agudos de migraña con y sin aura: Ahora bien, hay que tomar estos resultados con cautela.

De primera instancia el grupo seleccionado es pequeño, y esto se vio limitado por la alta incidencia de consumo de fármacos de libre adquisición que fueron consumidos por los paciente valorados en el servicio de urgencias, y la limitante de incluirlos al no poder valorar si el efecto medido hubiera sido en realidad del sulfato de magnesio o de los tratamientos previamente administrados; se incluyeron solo a pacientes en los que se hubiera recibido solo un fármaco con la idea de tratar de definir en base a su vida media y su pico de acción cuál pudo haber sido su intervención, pero tomando en cuenta la variabilidad biológica y la idiosincracia que puede influir en su farmacocinética, se decidió solo hacer el análisis con base en el número de pacientes que hubieran tomado un tratamiento, y estadísticamente no mostró diferencias, incluso con un número mayor en el grupo placebo.

A pesar del número de pacientes reducido en cada grupo los rangos de edad y el género no mostraron diferencias significativas, así como la proporción de casos sin aura y con aura, que en términos generales correspondió a la estadística descrita en la literatura con una proporción aproximada de 5:1 entre casos sin aura y con aura; en algunos de los estudios citados se ha hecho la diferencia de la respuesta entre ambos grupos<sup>15</sup>, pero no como su meta principal, aunque sí destaca el hecho de que algunas de las respuestas fueron mayores en los casos de migraña con aura, y quizás esto se fundamente por los principios fisiopatológicos ya ampliamente descritos. Para el estudio actual los casos con aura son muy pocos como para considerar un análisis como válido.

La respuesta al tratamiento en los estudios de dolor tiene la gran debilidad de ser un dato subjetivo, donde evidentemente se involucra el umbral al dolor de cada paciente, pero se ha hecho de manera rutinaria el medir la respuesta con base en una escala de 4 puntos considerando la respuesta como aceptable si el paciente manifiesta haber disminuido su dolor a un grado "leve" o sin dolor, y habitualmente en un rango de 2 hrs para el presente estudio y con base en las consideraciones éticas ya mencionadas, se decidió solamente medir 1 hr, como se ha hecho en otros estudios equivalentes a fin de disminuir la exposición al dolor del paciente, cuando su asistencia al servicio de urgencias fue en busca de una alternativa terapéutica, y siempre se consideró el tener el tratamiento de rescate inmediato en caso de la intensidad de la cefalea o de lo síntomas acompañantes se exacerbara. El medir el tiempo libre de dolor le da un poco más de solidez a este tipo de estudios ya que el paciente es el que se refiere totalmente asintomático, y el seguimiento al menos 24 hrs habla de la duración del tratamiento, que al menos para el caso del sulfato de magnesio sugiere haber sido sostenido.

Para todos los casos los resultados comparados entre el sulfato de magnesio y el placebo resultaron ser significativamente mejores en el grupo de estudio, y de los resultados que más habrá que destacar es el número necesario a tratar donde se obtuvieron en rangos entre 1.25 y 2.5 que lo hacen considerar al sulfato de magnesio como altamente efectivo, si tomamos en cuenta que en revisiones sistémicas cuantitativas de los tratamientos farmacológicos de la migraña aguda, los rangos obtenidos en fármacos tales como sumatriptán, ergotamina, aspirina + metoclopramida y otros triptanos, a 1 hr de tratamiento fueron entre 2.1 y 11<sup>32</sup>.

Es evidente la acción del efecto placebo, que si bien se vio estadísticamente rebasada por la acción del sulfato de magnesio, está demostrada su acción en este tipo de estudios, incluso documentando bases neuroanatómicas para este tipo de respuesta<sup>25</sup>; hay que destacar que el solo hecho de asistir a una institución hospitalaria, ser canalizado y la vigilancia constante pueden haber influido en la respuesta mostrada al placebo, tan bien definida en los estudios de síntomas subjetivos como el dolor.

Será necesario como en otros casos, el demostrar su efectividad contra otros fármacos ya conocidos, pero que en su mayoría se proporcionan por vía oral, y si destacamos que uno de los síntomas acompañantes más frecuentes de los ataques de migraña es la náusea y a su vez el vómito, el considerar la vía parenteral para la administración del fármaco para una buena alternativa; claro está que algunas presentaciones de triptanos se hacen con vía de administración subcutánea, intranasal e intramuscular, así como existen para algunos otros antiinflamatorios no esteroideos, pero consideramos que la nula presentación de efectos adversos y la buena tolerabilidad así como su respuesta en la mayoría de los casos, hacen del sulfato de magnesio una alternativa atractiva, de bajo costo, fácil administración en un medio hospitalario, y a su vez la vigilancia del paciente en el servicio correspondiente, en conjunto con el efecto placebo que se puede presentar, complementan el efecto terapéutico del sulfato de magnesio; habrá que señalar que en los casos de instituciones privadas, el costo para el paciente puede superar el de algunos triptanos que existen en el mercado, pero también habrá que recordar que no todos los pacientes con migraña tienen respuesta a dicho grupo de fármacos<sup>9</sup>.

## CONCLUSIONES

- El sulfato de magnesio resultó ser mejor que el placebo para la disminución y alivio del dolor en ataques agudos en paciente con migraña con aura y sin aura en la primera hora de tratamiento
- El alivio de la náusea superó al placebo en los primeros 60 min de administración con el sulfato de magnesio
- No se observaron diferencias significativas en la presentación y respuesta a los síntomas de fotofobia y sonofobia
- El sulfato de magnesio puede ser considerado una alternativa de manejo en los servicios de urgencias con bases en su mecanismo fisiopatológico-farmacológico
- No puede estandarizarse el uso del sulfato de magnesio como la principal alternativa de manejo parenteral con la actual información y con la desarrollada en otros estudios dado que los resultados en términos generales son insuficientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. Wolff's Headache and Other Head Pain. 7<sup>th</sup> ed. USA: Oxford University Press; 2001.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinical Practice. Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd; 1998.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1998; 8 (Suppl 7): 1-96.
4. Nappi G, Rossi P. Migraine Current Concepts. Current Medical Literature Ltd.; 2004
5. Victor M, Rooper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7<sup>th</sup> ed. USA: Mc Graw Hill Companies, Inc.; 2001.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Second Edition. *Cephalalgia* 2004; (Suppl 1): 1-160.
7. Diener, HC: Advances in the field of headache 2003/2004. *Current Opinion in Neurology*, 2004; 17: 271-273.
8. Welch, KM; Cutrer FM; Goadsby, PJ: Migraine pathogenesis Neural and vascular mechanisms. *Neurology*, 2003; 60(suppl 2): S9-S14.
9. Goadsby, PJ; Lipton, RB; Ferrari, MD: Migraine – Current Understanding and treatment. *New England Journal of Medicine*, 2002; 346: 257-270.
10. Kors, EE; Vanmolkot, KRJ; Haan, J; Frans, RR; Van den Maagdenber, AMJM and Ferrari, MD: Recent findings in headache genetics. *Current Opinion in Neurology*, 2004; 17: 283-288.
11. Sánchez del Río, M and Reuter, U: Migraine aura: new information on underlying mechanism. *Current Opinion in Neurology*, 2004; 17: 289-293.
12. Durham, PL: CGRP-Receptor antagonists- A fresh approach to migraine therapy? *New England Journal of Medicine*, 350, 2004; 11: 1073-1075.
13. Olesen, J; Diener, HC; Husstedt, IW; Goadsby, PJ; Hall, D; Meier, U; Pollentier, S; Lesko, LM: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *New England Journal of Medicine*, 2005; 350: 1104-1110.
14. Yusta Izquierdo, A. Bases biológicas de las migrañas. *Revista Clínica Española*, 2001; 201: 201-204.
15. Bigal, ME; Bordini, CA; Tepper, SJ; Speciali, JG: Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2002; 22: 345-353.
16. Mauskop, A; Altura, BT; Cracco RQ; Altura BM: Serum ionized magnesium levels as a biological marker in patients with headaches. *Headache-Q* 1996; 7: 142-4.
17. Mauskop, A; Altura, BM: Magnesium for migraine: Rationale for use and therapeutic potential. *CNS-Drugs*. 1998; 9: 185-90.
18. Mauskop, A; Altura, BM: Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clinical Neurosciences*, 1998; 5:24-7.
19. Mauskop, A; Altura, BT; Cracco RQ; Altura BM: Intravenous magnesium sulphate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: A pilot study. *Clinical Science*, 1995; 89: 633-6.

20. Mauskop, A; Altura, BT; Cracco, RQ; Altura, BM: Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache*, 1996; 36:154-160.
21. Bigal ME; Bordini CA; Speciali JG: Efficacy of three drugs in the treatment of migrainous aura: a randomized placebo-controlled study. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 406-9.
22. Demirkaya, S; Vural, O; Dora, B; Topcuoglu, MA: Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache*, 2001; 41:171-177.
23. Kelly AM: Migraine: pharmacotherapy in the emergency department. *West J Med*, 2000; 173:189-93.
24. Ginder S; Oatman B; Pollack M: A prospective study of i.v. magnesium and i.v. prochlorperazine in the treatment of headaches. *J Emerg Med*, 2000; 18:311-5.
25. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M: Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295 (5560): 1737-40.
26. Diener, HC: Placebo in headache trials. *Cephalalgia*, 2003; 23: 485-486.
27. Bendtsen, L; Mattsson, P; Zwart, JA; Lipton, RB: Placebo response in clinical randomized trials of analgesics in migraine. *Cephalalgia*, 2003; 23: 487-490.
28. Linde M, May A, Limmroth V & Dahlöf C on behalf of the Headache Masters Programme: Ethical aspects of placebo in migraine research. *Cephalalgia*, 2003; 23: 491-5.
29. Reuter U, Sanchez del Río M, Capray JA, Boes CJ & Silberstein SD for the GSK Headache Masters Program: Placebo adverse events in headache trials: headache as an adverse event of placebo. *Cephalalgia*, 2003; 23: 496-503.
30. Moskowitz, MA: Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 43 (suppl 3): S16, 1993.
31. Zermeño PF, Miranda RM: Comorbilidad de la cefalea tensional y la migraña en la población abierta del Distrito Federal. *Arch Neurocién*, 2000; 5: 51-54.
32. Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore A: Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. *Pain*, 2002; 247-57.
33. Mathew NT, Reuveni U, Pérez F : Transformed or evolutive migraine. *Headache*, 1987 ; 27: 102-106.
34. Mathew NT : Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronicdaily headaches. *Neurologic Clinics*, 1997; 15: 167-186.