



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ETIOPATOGENIA DE LA MIGRAÑA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

GABRIELA ALEJANDRA COLLADO LARA

TUTORA: C.D. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ

ASESOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ



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.

A Dios por brindarme la maravillosa oportunidad de vivir y por todo lo que me ha dado.

A mi mamá con mucho amor, por todo lo que significa para mí, por apoyarme, por enseñarme que nunca hay que dejarse vencer, a siempre ser tenaz y conseguir lo que queremos y sobre todo a hacer las cosas con amor.

A mi papá con mucho amor, por confiar en mí, apoyarme y estar conmigo.

A mi esposo con todo mi cariño, por apoyarme, por creer en mí, por ser mi cómplice en todo y por su amor.

A mis hermanas Jessy y Paola por ayudarme, escucharme y por estar conmigo siempre que las necesitaba.

A mi abuelita Rosita por todo su cariño y apoyo.

A mis amigas Geo, Lulú y Helena por compartir esta carrera conmigo, por apoyarme, por todos los momentos buenos y malos que pasamos y por nuestra gran amistad.

A mis demás amigos de la carrera por ayudarme y por todos los momentos que pasamos juntos.

A todos los doctores que me dieron clases por toda la dedicación y entusiasmo que mostraron al enseñar, por enseñarnos a querer la odontología y por todo el apoyo.

En especial a los doctores Mario Palma, Carlos Espinosa, Santa Ponce, Israel Morales, Gustavo Montes de Oca, Víctor Moreno, Octavio Godínez, Enrique Rubín, Manuel Lazzeri, Arturo Saracho, Carlos Rodríguez, Javier Collado, Ma. De Lourdes Eriksen, Enrique Santos Luz del Carmen González, Laura Méndez y Eduardo Andrade.

A todos mis pacientes por confiar en mí.

Y a mi universidad por todo!!!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	7
CAPÍTULO 2 EPIDEMIOLOGÍA	11
CAPÍTULO 3 ANATOMÍA	13
3.1 Tálamo	13
3.2 Bulbo Raquídeo	13
3.3 Corteza cerebral	14
3.3.1 Corteza occipital o visual	15
3.4 Arterias	15
3.4.1 Arterias de la Duramadre	18
3.5 Nervios craneales	19
3.6 Nervios cervicales	23
CAPÍTULO 4 MIGRAÑA	24
4.1 Etiopatogenia	24
4.2 Patogenia	26
4.3 Neurotransmisores	35
4.4 Mediadores químicos	39

CAPÍTULO 5 TIPOS DE MIGRAÑA	41
CAPÍTULO 6 CUADRO CLÍNICO	50
6.1 Fases del dolor	50
6.2 Características generales de las crisis	57
6.3 Factores desencadenantes	60
CAPÍTULO 7 DIAGNÓSTICO	63
7.1 Etapas del diagnóstico	63
7.2 Criterios diagnósticos	73
CAPÍTULO 8 TRATAMIENTO	75
CONCLUSIONES	86
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

INTRODUCCIÓN

Uno de los dolores más frecuentes que padecen los seres humanos, son los dolores de cabeza, son tan comunes, que las personas han aprendido a vivir con ellos y ante cualquier indicio de dolor, ya saben que tienen a su alcance diversos tipos de analgésicos para aliviarlos, sin necesidad de receta médica. Por lo mismo, ya no se le presta la atención requerida, sin saber que podría ser el aviso de algún problema.

Dentro de los dolores de cabeza se encuentra la migraña, que igualmente es ignorada, al pensar que se trata de un dolor de cabeza más intenso y se recurre al mismo tratamiento de una cefalea, para tratar de aliviarla sin resultado alguno. El problema de esto es que muchas de las personas que padecen de migraña no lo saben y esto puede traer diversos problemas al no ser atendidos como debe de ser, por ejemplo la migraña se considera incapacitante y esto afecta a una persona tanto en su vida social y afectiva, como escolar o laboral, se ha comprobado que la migraña es causante de grandes conflictos. Otro de los problemas que acarrea la migraña es la ingesta desmedida de analgésicos para tratar de aminorarla, pero al no tener resultado consumen más medicamentos, esto trae como consecuencias una cefalea de rebote, esto quiere decir que los medicamentos no hacen efecto alguno. Otra consecuencia y quizás la más común, es la irritación del estómago, pudiendo desencadenar enfermedades más graves por ejemplo úlceras gástricas. Si se analiza todo esto se puede decir que la migraña no es cualquier cosa y es una enfermedad seria.

En otros casos la migraña puede ser mal diagnosticada, al no conocer a fondo la etiopatogenia de la enfermedad, donde se pueden observar los mecanismos y las estructuras afectadas. Esto es la base para realizar un buen diagnóstico y posteriormente prescribir un tratamiento adecuado.

CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El dolor es un síntoma muy viejo y viene acompañando a la humanidad y ha formado parte inseparable de ésta, iniciándose la lucha contra él desde el comienzo de la Medicina. A lo largo de la historia del ser humano, las cefaleas han tenido cabida en lo mítico, lo mágico y lo teológico. ¹

En la Era Arcaica, en cuanto se identificaba una cefalea, se le asociaba una explicación sobrenatural: la posesión por un ser pernicioso. La trepanación sería uno de los remedios caseros utilizados entonces para extraer ese espíritu diabólico.²

Hay alusiones a la cefalea en la cultura egipcia. En el papiro de Ebers, (valioso documento que arroja interesantes pruebas sobre las prácticas médicas del Antiguo Egipto (2778-2263 a.C.), se encuentran escritos refiriéndose al dolor de cabeza, por ejemplo: “Oh vasos de mi sien que pulsáis en mi cabeza”, y otros dicen: “No me apetece nada comer, estoy enfermo de la cabeza, estoy enfermo del cuerpo”.

La cefalea en distintas culturas

La cefalea también aparece de forma importante en la cultura griega. Zeus padecía cefaleas tan incapacitantes que precisaron que Vulcano le diera un hachazo y así nació, según la leyenda, Pallas Athenea, la diosa de la sabiduría. Sin embargo, es también en Grecia donde se comienza a analizar

de forma científica el fenómeno de los dolores de cabeza. Hipócrates (460-377 a.C.) fue, posiblemente, el primero en describir los síntomas de la migraña, una forma específica de cefalea, como un dolor intenso en la sien, que posteriormente se generalizaba por toda la cabeza y cuello, aliviándose con el vómito, además propuso como tratamiento las sangrías. Galeno de Pérgamo (131-201 d.C.) Fig.1 reconoció el dolor de un solo lado de la cabeza y lo denominó hemicránea, término del que deriva migraña y lo atribuyó a trastornos dietéticos o hepáticos. Galeno creía que la hemicránea estaba condicionada por la separación de los hemisferios cerebrales por la hoz del cerebro, que no dejaba pasar el dolor de un lado al otro del cráneo. El término hemicránea se transforma con el paso del tiempo en hemigránea, emigrane, y por último en migraine en los países anglosajones y migraña en los de habla hispana.^{1,2,3}



Fig 1. 1 Galeno de Pérgamo.⁴¹

Alejandro Trajano (525-605 d.C.) afirmaba: “Se produce con frecuencia dolor de cabeza por exceso de flujo biliar, la cura debe realizarse mediante remedios que purguen y extraigan la bilis”. En la medicina árabe, Avicena (908-1037) resalta que en algunos casos se produce un aumento del dolor ante voces fuertes, la luz intensa y los olores.

En el imperio Romano empezó a utilizarse el opio como analgésico. En la Edad Media se desechan las enseñanzas clásicas y renacen las hipótesis sobre el origen sobrenatural de las enfermedades.

La cefalea en la Edad Media

En la Edad Media hay algunas alusiones a los síntomas visuales asociados a la migraña, a los que la abadesa de Hildegard (1098-1180) atribuyó un significado místico: “Vi una estrella, espléndida y bellísima y, junto a ella, multitud de estrellas fugaces que la acompañaban hacia el sur. De pronto todas se extinguieron convirtiéndose en carbones negros”. Hasta la época actual ha habido múltiples descripciones, históricas o anecdóticas, cada vez más rigurosas de las características de la cefalea, de sus tipos, sus causas y tratamiento.

Tratamientos a lo largo de la historia

En cuanto al tratamiento y a la manera de aliviar los síntomas, a lo largo de la historia se han utilizado múltiples remedios, desde las trepanaciones, hasta las invocaciones a los dioses.

Una de ellas recomendaba tomar el cabello de una joven virgen, hacer una invocación al dios Eridu y atar el cabello alrededor de la cabeza del enfermo para aliviarle. En un escrito de San Gregorio en el siglo VI, para la curación se recomienda tocar la barandilla de la tumba de San Martín. Un escrito del año 800 en el valle del Loira recomendaba utilizar el cerebro de un buitre mezclado con aceite y colocar esta mezcla en la nariz del paciente para expulsar todas las dolencias de su cabeza. Los árabes de Medio Oriente y Norte de África desarrollaron la fascinante teoría de la transferencia y golpeaban hasta dejar inconsciente a una cabra o a un cordero para así transferir el dolor al animal. En el siglo XVIII ciertos remedios para el dolor de cabeza utilizaban moscas secas pulverizadas mezcladas con levadura y vinagre, y colocaban esta mezcla en la frente para producir ampollas, desapareciendo el dolor al evacuar su líquido seroso.

A lo largo de los siglos se han utilizado multitud de plantas, hierbas, flores y ungüentos para el remedio de la cefalea, destacando las amapolas, los geranios o el tabaco en el Nuevo Mundo.

Numerosas personas en la historia han padecido cefalea, entre las que se incluyen María Tudor, Edgar Allan Poe, Leon Tolstoi, Henrich Heine, Alexander Pope, Guy de Maupassant, Peter Ilich Tchaikowsky, Frederic Chopin, John Calvin, Madame Pompadour, Churchill, Karl Marx, Alfred Nobel, Mary Todd Lincoln. ^{1,2}

La cefalea ha sido siempre reconocida como una dolencia que ha dejado huella, no sólo en el campo de la Medicina, sino también en las costumbres, la literatura, la pintura, las creencias y en otros muchos campos que integran la vida de las personas.

CAPÍTULO 2 EPIDEMIOLOGÍA

La migraña es una entidad común, con incidencia y prevalencia elevadas, que sin embargo no pueden ser calculadas adecuadamente, ya que apenas 39% de los pacientes que cumplen con los criterios de la International Headache Society (IHS) para migraña, son diagnosticados y tratados de manera adecuada y oportuna, según puede inferirse de los resultados de estudios epidemiológicos a este respecto.

Lo anterior resulta inadmisibile si se tiene en consideración que la enfermedad afecta de manera notable la calidad de vida del individuo, al imposibilitarlo para desarrollar sus actividades cotidianas, amén que desde hace ya mucho tiempo existen opciones terapéuticas efectivas.⁴

En el mundo, los reportes referentes a la incidencia señalan cifras diversas, que varían entre 5% a 25% en mujeres y 2% a 10% en hombres, por lo cual la migraña amerita una consideración especial. En general abarca de un 12 - 16% de la población. Una publicación reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) califica a la migraña como una de las enfermedades crónicas que mayor incapacidad genera, de la mano con padecimientos como cuadriplejia, psicosis y demencia. Es decir, en opinión de los expertos de la OMS, un día con migraña resulta tan incapacitante como el mismo periodo de cuadriplejia.

La mayor incidencia de migraña sin aura se reporta entre las edades de 10 y 11 años para hombres y entre 14 y 17 para mujeres, mientras que para casos con aura, en hombres el pico se localiza hacia los 5 años de edad, en tanto que para las mujeres, entre los 12 a 13 años. Existe un claro predominio de la migraña en las mujeres, si bien su frecuencia disminuye de forma notable después de los 45 años de edad.

También es importante resaltar la mayor prevalencia de la entidad en familiares de las personas afectadas.⁴

La frecuencia con que se presentan los episodios es alta, cercana a 1,5 veces por mes, con una duración promedio de 24 horas cada uno. Al menos 10% de los pacientes sufren un ataque semanal. Entre tanto, existe un 20% de individuos que padecen episodios que pueden durar dos o tres días. Tales hallazgos, resultado de múltiples estudios epidemiológicos conducidos en Estados Unidos, facilitan extrapolar cifras permitiendo afirmar que 5% de la población general sufre de migraña 18 días por año, y que al menos 2,5 millones de individuos padecen de migraña un día por semana.

Aunque los episodios son de carácter autolimitado, el intenso dolor relacionado con la migraña genera marcada discapacidad, que afecta de manera sensible diversos aspectos del individuo, y por ende su calidad de vida. Por ello, su diagnóstico y adecuado manejo constituyen un verdadero reto e imperativo ético para el médico de atención primaria.⁵

CAPÍTULO 3 ANATOMÍA

En este capítulo se trata la anatomía implicada en la migraña.

3.1 Tálamo:

Toda la información sensitiva llega al tálamo, es decir ahí se hace un relevo de la información y de ahí se va a la corteza cerebral. Se originan las percepciones de dolor, tacto, presión y temperatura.

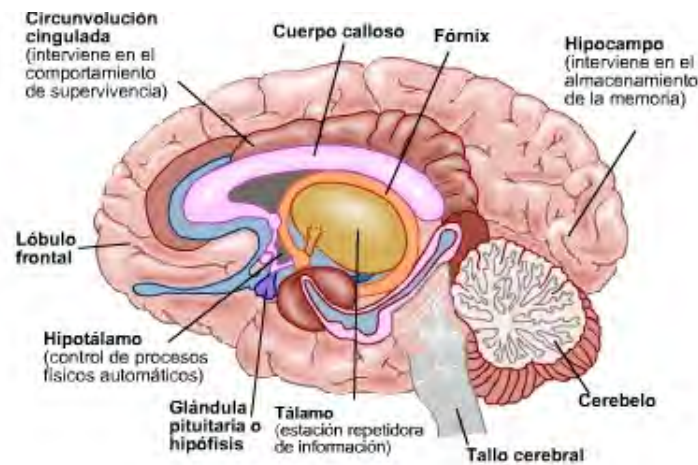


Fig. 3.1 Localización del Tálamo. ⁴²

3. 2 Bulbo Raquídeo:

Releva impulsos sensitivos y motores entre otras partes del cerebro y la médula espinal. La formación reticular, interviene en conciencia y despertar. Otros centros como el núcleo solitario coordinan los reflejos de náusea, vómito hipo y tos. ⁶

El bulbo es el centro vital porque controla la respiración y se encuentra el centro cardiovascular.

El centro cardiovascular se encuentra aquí y regula la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo. también controla el calibre de los vasos causando vasoconstricción o vasodilatación. 7

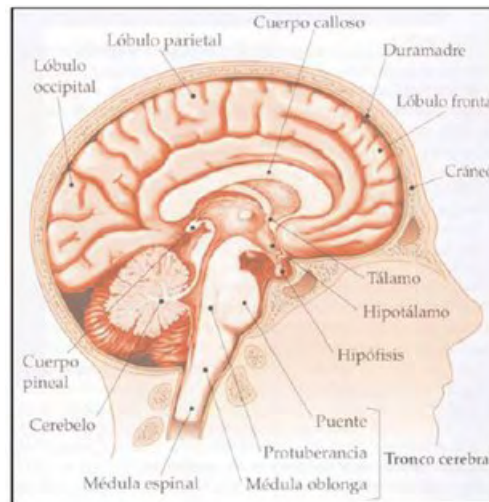


Fig. 3. 2 Localización del Bulbo raquídeo. ⁴³

3. 3 Corteza cerebral:

Es el manto de tejido nervioso que cubre la superficie de los hemisferios cerebrales. Aquí llega toda la información proveniente del tálamo y otras áreas como el bulbo raquídeo.

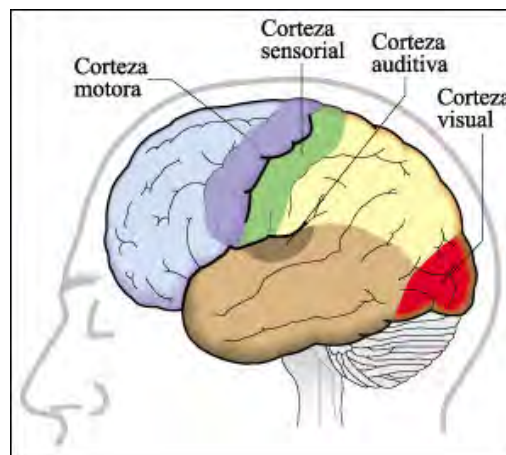


Fig. 3. 3 Corteza cerebral. ⁴⁴

3.3.1 Corteza occipital o visual:

Se divide en:

- a) Corteza visual primaria. Procesa información visual.
- b) Corteza de asociación visual. Su función es integrar la información visual y compararla con experiencias previas.

3. 4 Arterias

La irrigación del cerebro se da a partir de dos grandes arterias:

- Arteria carótida interna
- Arterias vertebrales

Estas dos se anastomosan y forman el círculo arterial cerebral, antes llamado polígono de Willis.

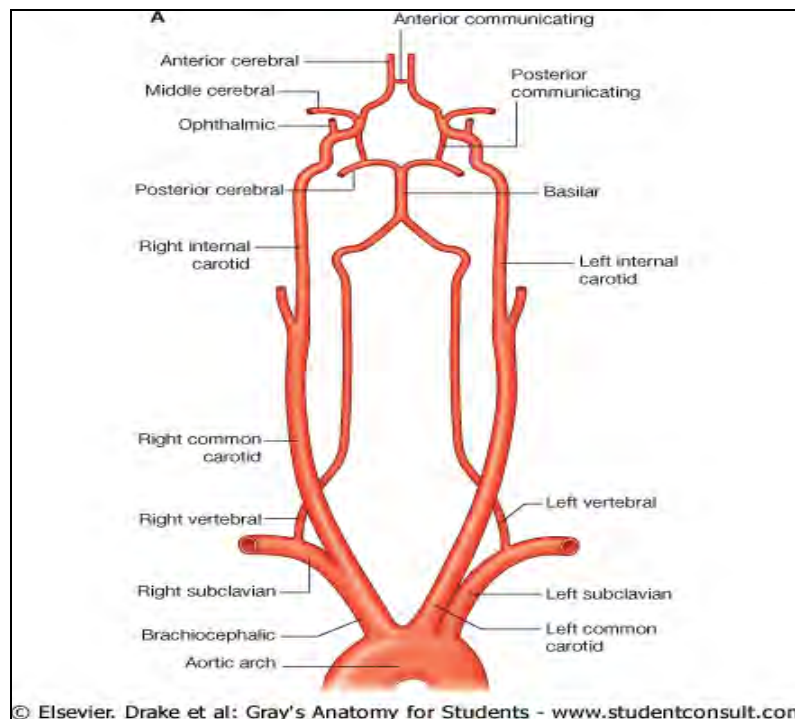


Fig. 3. 4 Polígono de Willis ó Circulo arterial cerebral. ⁴⁵

Del cayado aórtico se desprenden las arterias subclavias y de éstas se desprenden las arterias vertebrales. Las arterias vertebrales entran por el agujero magno a la cavidad craneal una del lado derecho y otra del lado izquierdo y se fusionan por debajo de la protuberancia y forman la arteria basilar. Las arterias vertebrales irrigan la porción posterior del cerebro. Fig. 3.5 Antes de formar la arteria basilar se desprenden tres ramas: la arteria espinal anterior, la arteria espinal posterior y la arteria cerebelosa posteroinferior. Al formarse la arteria basilar se dirige hacia arriba y a lo largo de la línea media por la cara anterior de la protuberancia y se desprenden tres ramas: la arteria cerebelosa anteroinferior, las arterias pontinas y las arterias cerebelosas superiores, las cuales irrigan el cerebelo, la protuberancia y el oído interno. 6,8

La arteria basilar se bifurca y forma las arterias cerebrales posteriores. Fig. 3.5

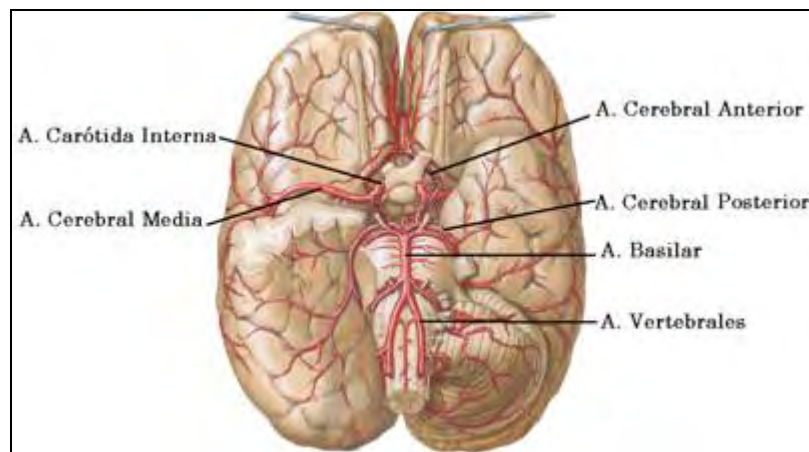


Fig 3. 5 Irrigación de la base del cerebro. ⁴⁶

Las arterias carótidas internas se desprenden de las arterias carótidas comunes, que estas a su vez se desprenden del cayado aórtico. La arteria carótida interna no tiene ramas en el cuello por lo tanto sólo irriga estructuras

internas del cráneo. Entra a la cavidad craneal a través del agujero carotídeo en el hueso temporal. Irriga al globo ocular, oído, la mayor parte del cerebro, la hipófisis y nariz. Las ramas terminales de la arteria carótida interna son las arterias cerebrales anteriores, que irrigan la mayor parte de la superficie medial del cerebro y la arteria cerebral media, que irriga la mayor parte de la superficie lateral del cerebro. Otra rama es la arteria oftálmica.

Las arterias carótidas internas derecha e izquierda se anastomosan con la arteria basilar y forman en la base del cerebro el círculo arterial cerebral (polígono de Willis). Gracias a esto se irriga la mayor parte del cerebro. Principalmente el círculo arterial cerebral está formado por la unión de las arterias cerebrales anteriores (ramas de la carótida interna) y las arterias cerebrales posteriores (ramas de la arteria basilar). Las arterias cerebrales posteriores irrigan la superficie inferolateral del lóbulo temporal y las superficies medial y lateral del lóbulo occipital del cerebro y mesencéfalo. Las arterias cerebrales posteriores están conectadas con las arterias carótidas internas a través de las arterias comunicantes posteriores. Las arterias comunicantes anteriores conectan las arterias cerebrales anteriores.

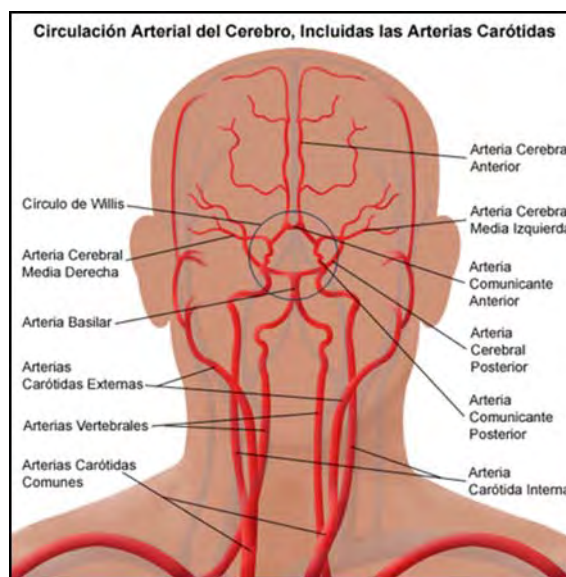


Fig. 3. 6 Arterias carótidas y Polígono de Willis. ⁴⁷

3.4.1 Arterias de la duramadre

Son ramas de la carótida externa:

- La fosa anterior está irrigada por:

- Arterias etmoidales
- Arteria meníngea anterior

- La fosa media está irrigada por:

- Arteria maxilar
- Artería meníngea media anterior y posterior

- La fosa posterior está irrigada por:

- Arteria meníngea posterior
- Arteria faríngea ascendente
- Rama meníngea
- Arteria meníngea occipital
- Arteria meníngea de la vertebral

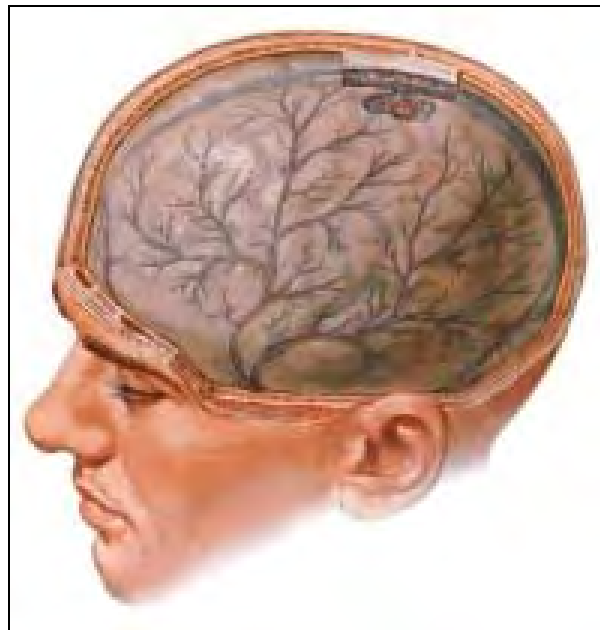


Fig. 3. 7 Arterias de la Duramadre.⁴⁸

3. 5 Nervios Craneales

A) Nervio Trigémino V par:

Tiene tres divisiones mayores: oftálmica, maxilar y mandibular. Emerge de la cara lateral de la protuberancia, tiene dos raíces sensitivas y una motora. Su ganglio sensitivo es el ganglio de Gasser y se encuentra en el piso de la fosa craneal media.

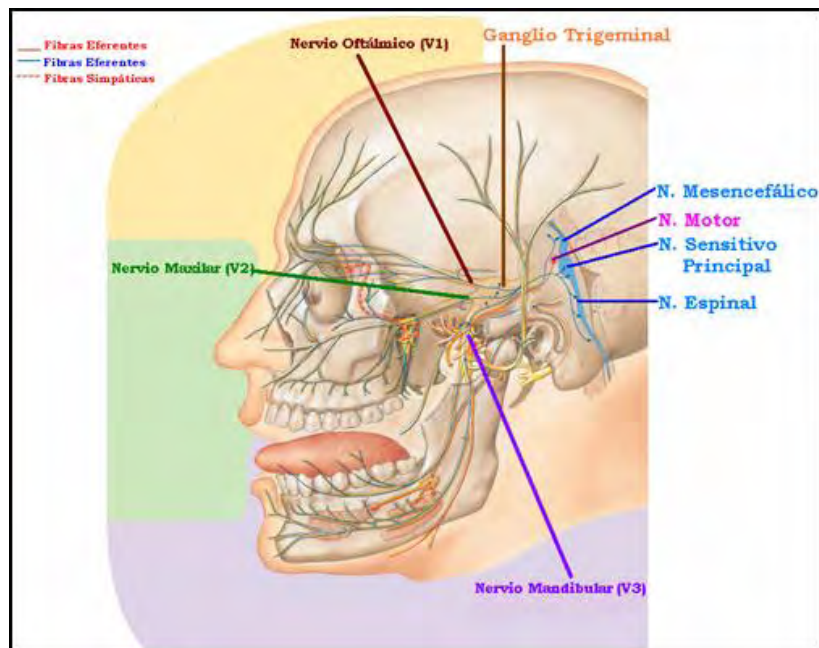


Fig 3. 8 Distribución del nervio Trigémino. ⁴⁹

a) El nervio oftálmico tiene tres divisiones: el nervio frontal recoge información sensitiva por medio de los nervios supraorbitario y supratrocLEAR de frente, cuero cabelludo, puente de la nariz y párpado.

El nervio lagrimal transporta información sensitiva, de la porción lateral del párpado, conjuntiva y glándula lagrimal.

El nervio nasociliar, formado por el nervio infratrocLEAR transporta información sensitiva desde el párpado, costado de la nariz, los nervios nasales

transportan información de la nariz, los nervios etmoidales anterior y posterior de los senos etmoidales y los ciliares desde el bulbo del ojo.

También inerva la fosa craneal anterior y el suelo y la parte anterior de la hoz del cerebro.

Una rama del nervio oftálmico continúa posteriormente y se une a una rama meníngea que viene de la parte superior de la tienda del cerebelo, de esta manera alcanza la tienda del cerebelo y la región posterior de la hoz del cerebro. Esta rama es muy importante dentro la migraña. ^{6,9}

b) El nervio maxilar tiene pequeñas ramas meníngeas provenientes de la duramadre de las fosas craneales anterior y media y se unen a la división maxilar cuando entra en el ganglio trigeminal.

c) El nervio mandibular transporta la sensibilidad de las meninges de las fosas craneales anterior y media, por medio de la rama meníngea. Dos ramos meníngeos principales que discurren con la arteria meníngea media, convergen en un nervio único, que es el espinoso y que abandona el cráneo a través del foramen espinoso y retorna por el agujero oval. ⁹

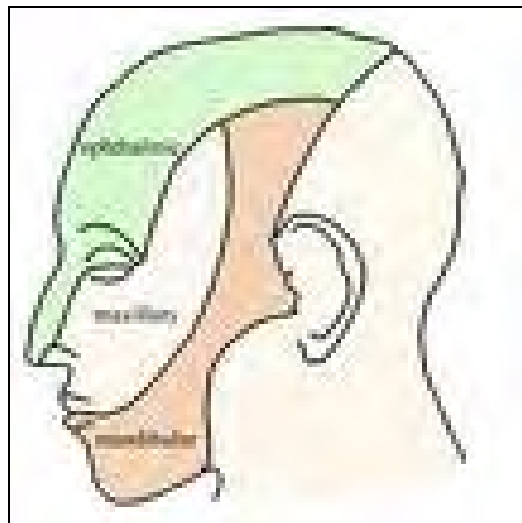


Fig. 3. 9 Delimitación de las ramas Oftálmica, Maxilar y Mandibular. ⁵⁰

B) Nervio Glossofaríngeo IX par:

Componente sensitivo visceral

El cuerpo carotídeo es un pequeño órgano quimiorreceptor, que se encuentra en la bifurcación de la carótida, éste controla los niveles de O₂, CO₂, y pH sanguíneo. Si hay niveles altos de CO₂, bajos de O₂ y pH ácido, se produce un aumento en la frecuencia de señales en la rama carotídea del nervio glossofaríngeo. Esto quiere decir que las sensaciones son relevadas por la rama carotídea del glossofaríngeo. ^{6,9}

El cuerpo carotídeo está inervado por nervios eferentes autónomos, los nervios simpáticos que van a la par con los vasos sanguíneos y los nervios parasimpáticos glossofaríngeo y vago. Se dirigen hacia el núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico.

El seno carotídeo es una dilatación de la arteria carótida interna y responde a los cambios de presión arterial, gracias a los barorreceptores. La túnica adventicia contiene terminaciones sensitivas del nervio glossofaríngeo. ⁹

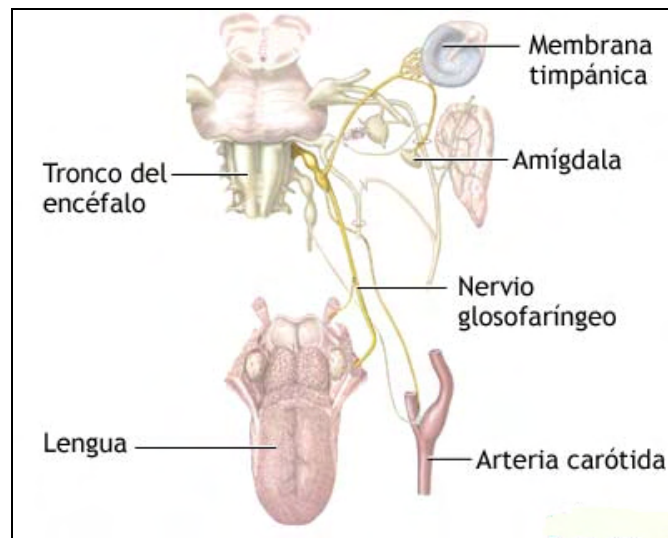


Fig. 3. 10 Distribución del nervio Glossofaríngeo. ⁵¹

C) Nervio Vago X par:

Componente sensitivo visceral

Los nervios vagos se unen con los nervios que transportan la información de sensibilidad visceral desde: los barorreceptores en el arco aórtico y quimiorreceptores del cuerpo aórtico.

Las prolongaciones de las células en el ganglio inferior del vago entran en el bulbo y descienden en el tracto solitario, desde el núcleo se hacen conexiones para el control del reflejo de las funciones cardiovascular, respiratoria y gastrointestinal. 9

En la migraña el vago lleva información a la formación reticular y da los reflejos de náusea, vómito y bradicardia. 6,9

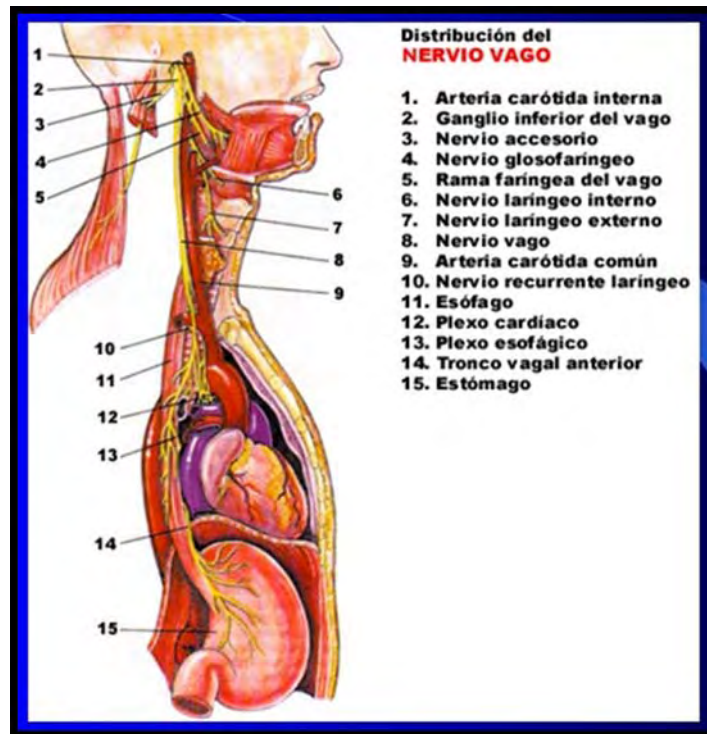


Fig. 3. 11 Distribución del nervio Vago. ⁵²

3. 6 Nervios cervicales:

Las ramas meníngeas de los nervios C1, C2 y C3, inervan mediante ramas meníngeas la fosa posterior del cerebro. ⁶

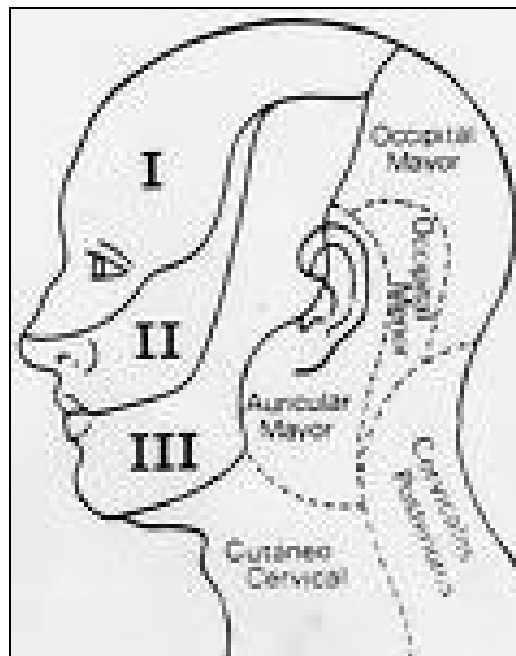


Fig. 3. 12 Distribución de las ramas cervicales. ⁵³

CAPÍTULO 4 MIGRAÑA

4.1 Etiopatogenia

La migraña es un síndrome transmitido genéticamente siendo el tipo de herencia autosómico dominante en un 91% de los casos. ^{10,11}

Los pacientes con tendencia a la migraña tienen un estado de hipersensibilidad del sistema nervioso, de origen genético.

Varios estudios genéticos han demostrado que la mutación de un solo gene es la que origina la herencia de la enfermedad, pero existen familias que padecen de migraña y la situación es más compleja, interviniendo uno o más genes de reducida penetrancia, por lo tanto su aparición estaría condicionada por la edad o por factores ambientales. ¹²

La migraña es un desorden episódico en el que la hiperexcitabilidad neuronal central parece ser el disturbio fisiológico, que causa la predisposición de los individuos a padecerla. A menudo las crisis de migraña son precipitadas por situaciones de estrés, fatiga, alteración del ritmo del sueño o ciertos factores dietéticos.

En la migraña hemipléjica familiar se han localizado dos anomalías genéticas, situadas sobre los cromosomas 19p13 y 1q, en otras personas no se ha podido demostrar esta alteración por lo que se sospecha que debe existir una tercera mutación. ¹³

El gene candidato de la migraña del cromosoma 19 se ha denominado CACNA1A4, que está involucrado en los canales de calcio dependientes del voltaje. Aunque aún no se sabe el papel exacto que desarrolla en la migraña hemipléjica familiar. ¹⁴

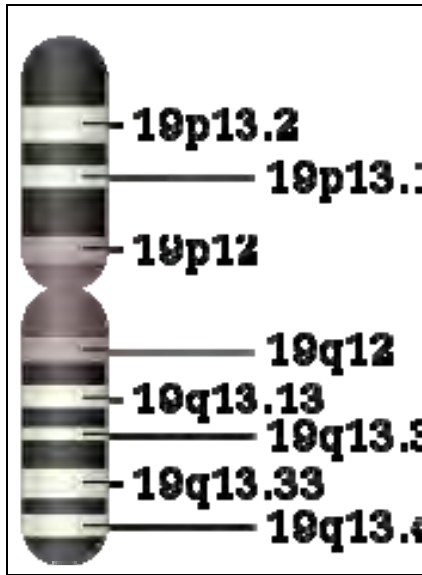


Fig. 4. 1 Cromosoma 19.⁵⁴

A esto se le ha llamado canalopatía.

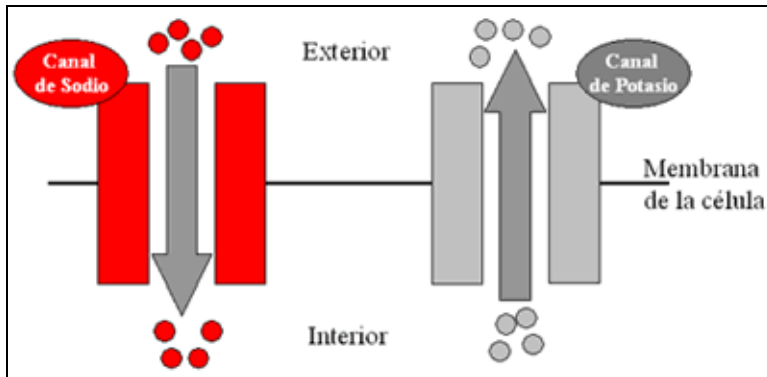


Fig. 4. 2 Canales de calcio, flujo normal.⁵⁵

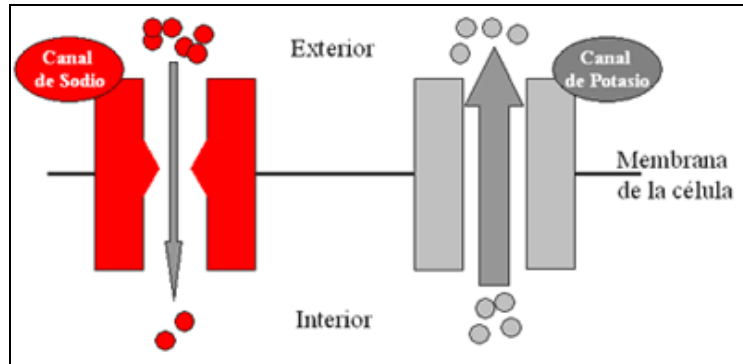


Fig. 4. 3 Canales de calcio, flujo anormal.⁵⁶

Entre otros posibles genes que puedan tener relación con el desarrollo de la migraña, se ha estudiado la existencia de alteraciones en el gene receptor para la dopamina DRD2, ya que muchos síntomas que se asocian a la migraña como los síntomas prodrómicos pueden ser causados mediante la administración de dopamina exógena. ^{11,15}

Actualmente se está investigando la posible relación de alteraciones genéticas ligadas al cromosoma X, ya que la mayoría de las personas que sufren de migraña son mujeres. ¹⁰

4.2 Patogenia

La migraña es una cefalea primaria, esto quiere decir que no existe ninguna otra enfermedad que esté produciendo el dolor de cabeza. Tiene características clínicas muy bien definidas. ^{10,16}

Es de gran importancia entender la patogenia de la enfermedad, para poder realizar primero un diagnóstico acertado, ya que esto es la base para prescribir un tratamiento adecuado.

Es necesario saber en primer lugar que muchas estructuras del cerebro son insensibles al dolor, aunque se crea que duele toda la cabeza. Los elementos sensibles al dolor son:

- a) Piel, tejido subcutáneo, músculos, arterias extracraneales y periostio craneal.
- b) Ojo, oídos, cavidades y senos paranasales.
- c) Senos venosos
- d) Arterias de la duramadre, arterias cerebrales anterior y media, y arteria carótida interna.
- e) Arterias meníngea media y temporal superficial.

f) Nervios óptico, oculomotor, trigémino, glossofaríngeo, vago y los primeros tres nervios cervicales.

Es interesante conocer también los sitios de referencia del dolor a partir de los elementos anatómicos mencionados. Por ejemplo los impulsos del dolor surgidos por la distensión de la arteria meníngea media se proyectan hacia la parte dorsal del ojo y a la región temporal. El dolor proveniente de la arteria carótida interna a nivel del cerebro y de las arterias cerebrales media y anterior se percibe en el ojo y toda la región orbitotemporal.¹⁷

Por lo tanto el cráneo, la mayor parte de las meninges y el parénquima cerebral carecen de sensibilidad.¹⁸

Los estímulos sensitivos se transmiten hacia el sistema nervioso central, mediante el nervio trigémino, en particular por la rama oftálmica y en un menor grado la rama maxilar que transmite impulsos desde la frente, órbita, fosas anterior y media del cráneo y superficie superior del tentorio. También por el IX par craneal (Glossofaríngeo), por el X par craneal (Vago) y los tres primeros nervios cervicales que transmiten impulsos desde la superficie inferior del tentorio y desde toda la fosa superior.¹⁷

La patogenia de la migraña no está completamente entendida, ya que su mecanismo de producción y desarrollo de la crisis son complejos. Aunque con el paso de los años cada vez se ha ido investigando más acerca de la génesis de los ataques. El reconocimiento de cambios vasomotores en el desarrollo de las crisis fue intuido años atrás y posteriormente demostrado. Autores coinciden en que una teoría basada en una hipótesis patológica únicamente de carácter vascular, no es suficiente para explicar las secuencias que se producen durante la crisis y por otro lado una explicación

puramente neuronal no respalda los cambios que se producen en el flujo sanguíneo local a nivel de la corteza cerebral. ¹¹

Existen teorías fisiopatológicas que han intentado explicar el por qué de las migrañas.

Teoría Vascular

Es la teoría más antigua, data del año 1660, cuando Thomas Willis, expuso que la migraña podría estar ocasionada por la vasodilatación dolorosa de los vasos intracraneales, en especial los que ahora se conocen como los del polígono de Willis en honor a él o también llamado círculo arterial cerebral.

^{19,20}

Se consideraba que primero había una vasoconstricción de los vasos intracraneales, en específico las arterias, los cuales eran responsables de los síntomas neurológicos que ocurren durante el aura, posteriormente viene la vasodilatación dolorosa, la cual provocaría una activación de las fibras nociceptivas de las arterias intracraneales.

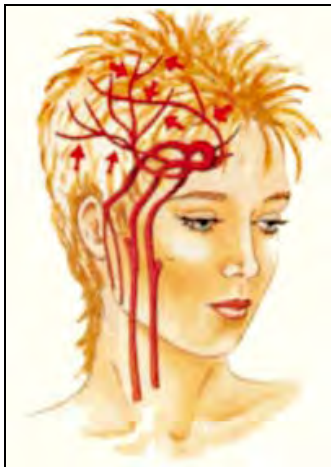


Fig 4. 4 Vasoconstricción. ⁵⁷

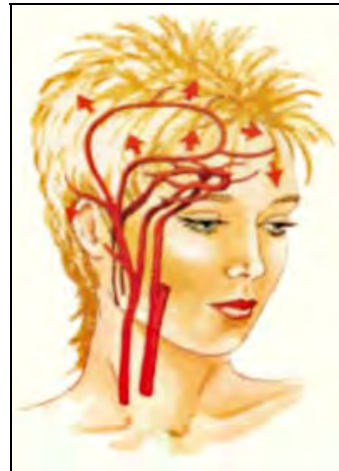


Fig 4. 5 Vasodilatación. ⁵⁸

Esta teoría se reforzó con las investigaciones de Maier y Tzanck, cuando observaron que la ergotamina era capaz de abortar, mediante un efecto vasoconstrictor, los ataques de migraña.

Se realizaron muchas investigaciones y experimentos, gracias a los cuales después de muchos años se consolidó esta teoría y se sugirió que el aura se debía a procesos de isquemia cerebral o vasoconstricción, mientras que la cefalea era posterior al aura, como consecuencia de la vasodilatación de las arterias y que podía ser reversible con la vasoconstricción inducida por fármacos ergóticos. ¹⁰

Teoría Neurógena

En 1941 el neuropsicólogo Lashley, propuso que la migraña se desencadenaba como consecuencia de la existencia de ondas de excitación, que se propagaban a lo largo de la corteza visual a 3mm por segundo.

El fisiólogo brasileño Leao en 1944 observó este fenómeno en animales de experimentación y lo llama “depresión propagada”, como posible fundamento del aura en la migraña, así esta depresión tendría un origen neurogénico en la corteza cerebral. También se observó que había liberación de glutamato. ^{10,21}

Esta teoría neurogénica explica la existencia del aura en la migraña, aunque en la migraña sin aura también existe primero una vasoconstricción pero no se manifiestan síntomas neurológicos. ²²

Cuando se inicia un ataque de migraña con aura se registra una hipoperfusión cortical occipital, que consiste en la disminución del 20 al 30% del flujo sanguíneo cerebral regional. ²³

La tercera teoría es la unificadora que surge tras la unión de las otras dos teorías y dan una explicación más completa del por qué de la migraña.

Teoría neurovascular

En esta teoría se introduce un mediador, entre la participación neuronal y la respuesta vasomotora, que es el sistema trigémino-vascular, que es la estructura clave de la modulación del dolor de cabeza.

La activación y sensibilización del sistema trigémino-vascular constituyen el mecanismo básico del dolor en la migraña.

En la unión neurovascular se producen dos cambios: vasodilatación de los vasos duros y reacción inflamatoria neurógena. Los vasos dilatados estimulan las terminaciones nerviosas, que liberan sustancia P y neurokinina A, así al haber una vasodilatación se origina una reacción inflamatoria, en donde hay extravasación del plasma y cambios en las células cebadas. La inflamación sensibiliza las terminaciones nerviosas que transmiten el dolor vía nervio trigémino. Fig. 4.6 La señal alcanza el tronco cerebral, haciendo sinápsis en el núcleo del trigémino en las neuronas de segundo orden, de donde parten fibras hacia el tálamo y de ahí a la corteza cerebral donde se registra el estímulo nociceptivo, resultando en dolor de cabeza pulsátil, que es agravado por estímulos que incrementan la presión intracraneal como ejercicio, tos etc. ²⁴

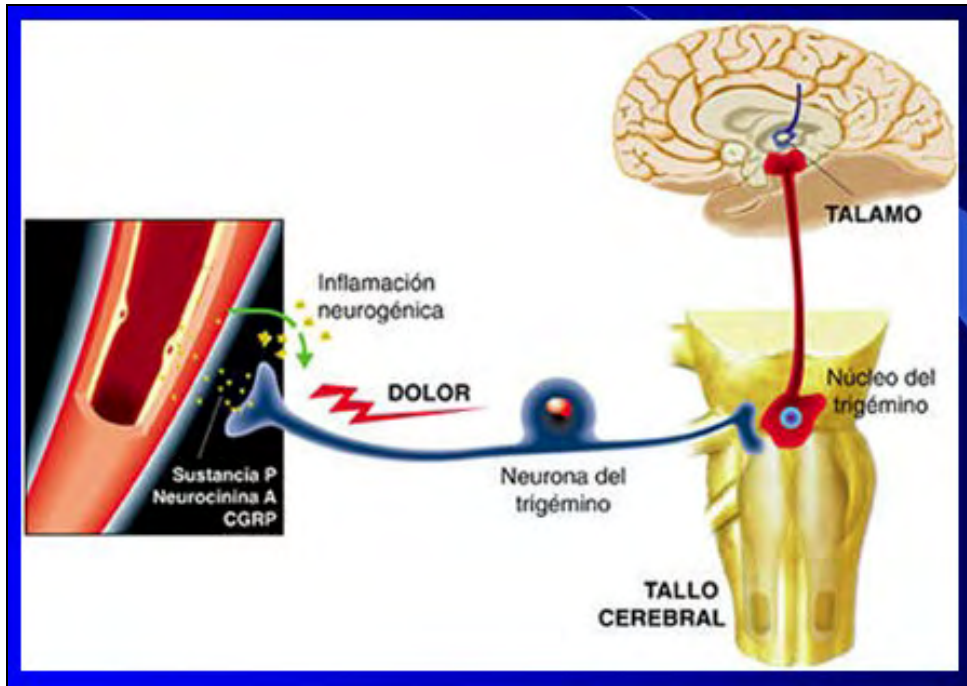


Fig. 4. 6 Transmisión del dolor vía Trigémino.⁵⁹

El incremento de calibre de las arterias libera serotonina, histamina, prostaglandinas, el trigémino libera sustancia P, neurokinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina.²⁵



Fig. 4. 7 Liberación desde el Trigémino de neurotransmisores.⁶⁰

Las neuronas de primer orden activadas transmiten dolor a las neuronas de segundo orden en el núcleo trigeminal que tiene conexiones funcionales con otros centros importantes del tallo cerebral, en particular en el núcleo solitario, que es en donde se encuentra el centro de la náusea y el vómito.

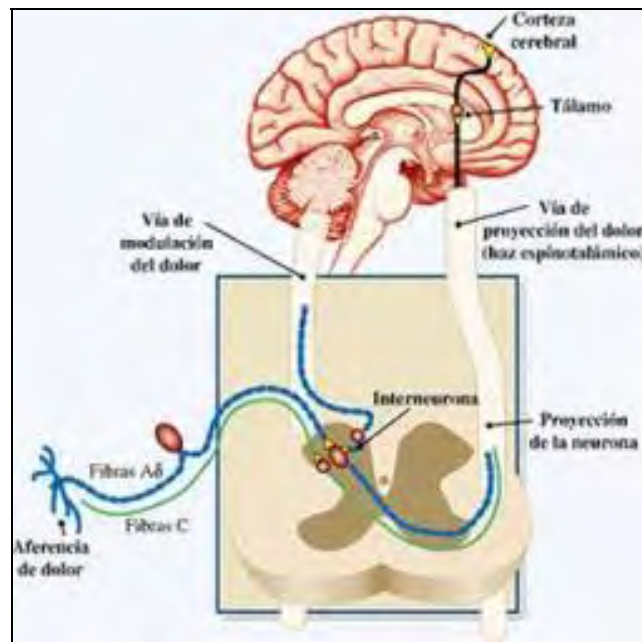


Fig. 4. 8 Transmisión del dolor.⁶¹

En el sistema trigeminal ocurre activación y sensibilización en relación a las neuronas de tercer orden, del tálamo hacia la corteza cerebral, esto trae como resultado fofobia, fonofobia y osmofobia, así como alodinea. La alodinea puede ocurrir durante las crisis de migraña y puede comprometer el cuero cabelludo, la cara y en ocasiones muy raras las extremidades.

También existen conexiones entre el hipotálamo y varios núcleos del tronco cerebral, como los núcleos del rafé y el locus ceruleus, que contienen neuronas serotoninérgicas. Fig. 4. 9 Estas neuronas serotoninérgicas son de gran importancia en la patogenia de la migraña.²⁴

las terminales nerviosas sensoriales. Los receptores 5-HT_{1D} también se encuentran en el núcleo del tracto solitario y pueden inhibir las náuseas y vómitos. 11,26

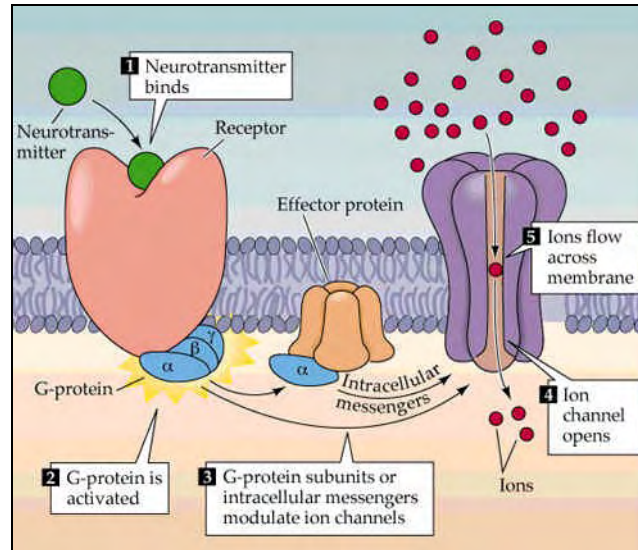


Fig. 4. 10 Ejemplo de un receptor. 63

El locus ceruleus, tiene conexión con estructuras corticales relacionadas con mecanismos de control del dolor, su estimulación además provoca una respuesta vasomotora con dilatación arterial e incremento del flujo sanguíneo en el territorio de la carótida externa y de constricción con disminución del flujo en el territorio de la carótida interna. 24 Fig. 4. 9

En resumen de acuerdo con el Instituto Nacional de la enfermedades Neurológicas y del Derrame Cerebral explican cómo se produce una migraña:

- El sistema nervioso responde ante un desencadenante creando un espasmo en las arterias, en la base del cerebro.
- Dicho espasmo estrecha o constriñe varias arterias que llevan la sangre al encéfalo, como las arterias carótidas.

- Cuando las arterias se estrechan se produce una vasoconstricción, por lo tanto el flujo de sangre disminuye en la región de la corteza visual.
- Al mismo tiempo las plaquetas, liberan serotonina, que es vasoconstrictor y reduce aún más el aporte de sangre al cerebro.
- Cuando la disminución del flujo sanguíneo hace que llegue menos oxígeno al cerebro, es cuando aparecen los síntomas que indican el dolor de cabeza, como distorsión del habla o de la vista.
- Como un mecanismo de defensa ante la disminución del suministro de oxígeno, las arterias del cerebro, se dilatan para cubrir la demanda de oxígeno.
- La dilatación de estas arterias libera prostaglandinas, histamina, óxido nítrico y glutamato.
- Todas estas sustancias causan inflamación, vasodilatación y un aumento en la sensibilidad al dolor.
- Como resultado se produce un dolor palpitante en la cabeza, que es la migraña.¹¹

4.3 Neurotransmisores involucrados

Serotonina: 5 – hidroxitriptamina, es una monoamina que procede del aminoácido triptofano. Es un potente vasoconstrictor y estimulante del músculo liso. Se encuentra concentrada en las neuronas de la parte del tronco cerebral llamada rafe. También se encuentra en las plaquetas. Participa en la regulación de temperatura, percepción sensorial, inicio del sueño y control del estado de ánimo.^{27,28}

Mecanismo de acción en la vasoconstricción: cuando hay una lesión física de un vaso se provoca una respuesta contráctil del músculo liso vascular y por

lo tanto un estrechamiento del vaso. La vasoconstricción en las arterias dañadas puede obstruir totalmente la luz del vaso y detener el flujo sanguíneo. También puede estar ocasionada por la estimulación mecánica de los nervios perivasculares. La lesión del endotelio de un vaso suscita la adhesión plaquetaria en la zona lesionada, esta adhesión sigue, hasta que los vasos pequeños queden bloqueados por la masa de plaquetas agregadas. En este momento se libera serotonina que potencializa la vasoconstricción. ⁶

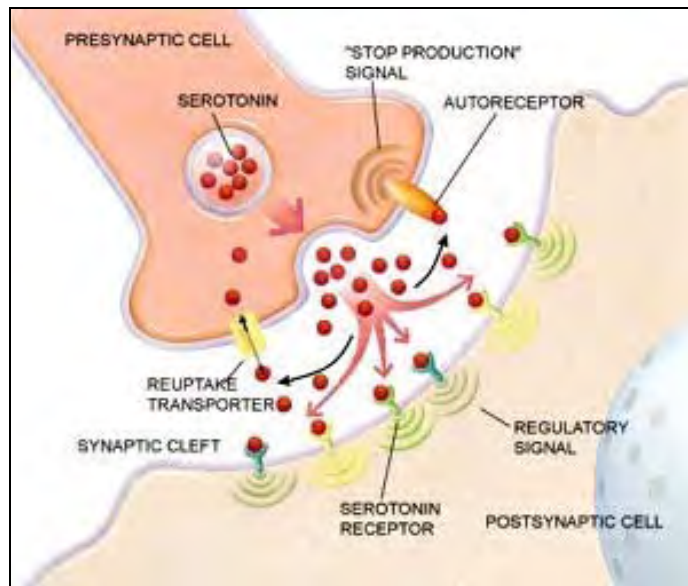


Fig. 4. 11 Sinápsis serotoninérgica. ⁶⁴

Las neuronas del raquídeo dejan de enviar impulsos durante el sueño profundo y con esto se acaba el dolor de cabeza. Los fármacos para evitar que surja la cefalalgia inhiben la actividad de las neuronas del raquídeo por medio de un efecto agonista. ^{25, 29}

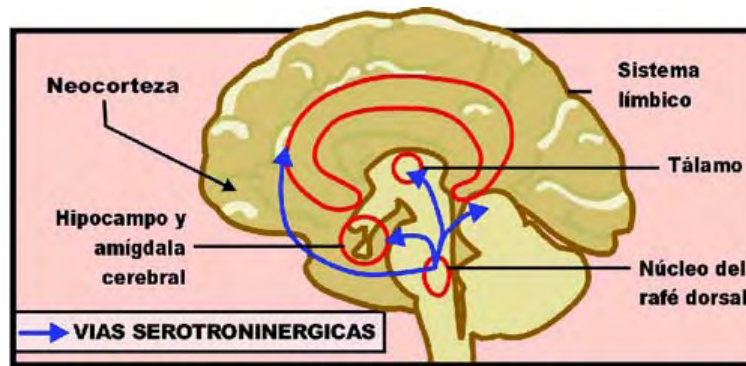


Fig. 4. 12 Vías serotoninérgicas. ⁶⁵

Glutamato: Tiene efectos excitatorios potentes. Casi todas las neuronas excitatorias del sistema nervioso central y la mitad de las sinápsis en el cerebro se comunican por medio del glutamato. La remoción del glutamato tiene lugar a través de la recaptación. La presencia de altos niveles de glutamato en el SNC ocasiona excitotoxicidad, ya que hay una destrucción de neuronas a partir de la activación prolongada de la transmisión sináptica excitatoria. La causa más común de la toxicidad es la falta de aporte de oxígeno al cerebro por isquemia. El glutamato se va acumulando y no se da la recaptación rápido, por eso puede haber toxicidad. La carencia de oxígeno determina la falla de los transportadores de glutamato, por lo cual el glutamato se acumula en los espacios intersticiales entre las neuronas y las células gliales y literalmente estimula a éstas hacia la muerte. Aproximadamente 90% de las neuronas corticotalámicas son positivas para el glutamato. ^{6, 27,28}

También se encuentra en ciertos alimentos como en los tomates, setas, verduras, proteínas, leche materna, condimentos y conservadores.

Las personas que padecen de migraña pueden tener una hipersensibilidad al glutamato. ¹⁶

Óxido nítrico: Es un gas simple, importante neurotransmisor y potente vasodilatador. Está constituido por un solo átomo de nitrógeno. La enzima óxido nítrico sintasa cataliza la formación de óxido nítrico a partir del aminoácido arginina. Se calcula que más del 2% de las neuronas cerebrales producen óxido nítrico. A diferencia de los demás no se sintetiza de antemano, ni se acumula en vesículas sinápticas. La producción de óxido nítrico se regula según la demanda y actúa de forma inmediata. Sus efectos son breves ya que es un radical libre altamente activo. Este gas se sintetiza y se libera como respuesta a la estimulación del endotelio de los vasos sanguíneos por diversos agentes como: serotonina, histamina y sustancia P y se produce una vasodilatación. Actúa como inhibidor de la agregación plaquetaria. 6,27

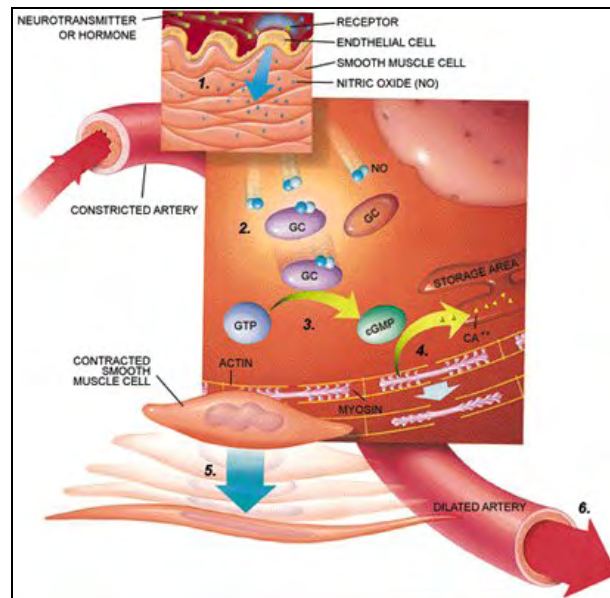


Fig. 4. 13 Vasodilatación por medio del Óxido nítrico. ⁶⁶

Sustancia P: Es liberada por neuronas que transmiten aferencias relacionadas con el dolor desde los receptores nociceptivos periféricos hacia el sistema nervioso central y aumentan la percepción del dolor. Las encefalinas y endorfinas suprimen la liberación de sustancia P, por lo cual

causan una disminución del número de impulsos nerviosos relacionados con sensaciones dolorosas que son retransmitidas hacia el cerebro. 27,30

Histamina: Es una amina biológica involucrada en respuestas inmunes, regula funciones fisiológicas y es un potente vasodilatador. Las neuronas que sintetizan y liberan histamina son las del núcleo tuberomamilar y el hipotálamo los mastocitos y las células del endotelio vascular. Se proyecta a casi todas las regiones del cerebro, desde el bulbo hasta la médula. Favorece la producción de óxido nítrico. 27,30

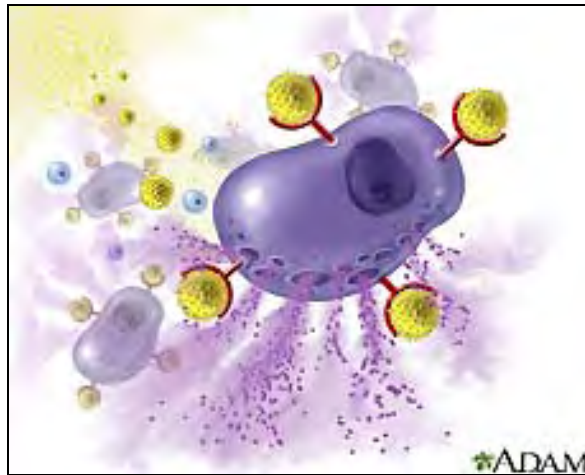


Fig. 4. 14 Mastocito liberando Histamina. ⁶⁷

4.4 Mediadores químicos

Prostaglandinas: Son ácidos grasos, intervienen en respuestas inflamatorias, regulación de la temperatura corporal y es vasodilatador. Potencializa los efectos que la histamina y las cininas ejercen sobre la función endotelial. 6

Bradiquinina A: Es un péptido activo formado por nueve aminoácidos. Es un vasodilatador, provoca la contracción del músculo liso. Se secreta en las vénulas. ⁶

El receptor B1 es para dolor crónico y los receptores B2 tienen una función vasodilatadora. Favorece la producción de óxido nítrico. ⁶

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina: Péptido de 37 aminoácidos derivado del gen de la calcitonina. Se encuentra distribuido en las terminaciones nerviosas intestinales y perivasculares y en el sistema nervioso central. Posee un potente efecto vasodilatador.

Desempeña un papel fisiopatológico en la hipertensión arterial y en la migraña. ^{27,31,32}

CAPÍTULO 5 TIPOS DE MIGRAÑA

La migraña es un trastorno crónico neurovascular caracterizado por la recurrencia de cefaleas de horas de duración, por lo general unilaterales y pulsátiles, muy intensas e incapacitantes, acompañadas de síntomas como náuseas y vómitos, hipersensibilidad a los estímulos físicos, psíquicos o sensoriales como fotofobia y fonofobia y que se pueden preceder o acompañar de síntomas de origen cortical (aura). Estos síntomas son, en la mayoría de los casos, visuales, sensitivos y de corta duración, no se presentan en todos los pacientes ni en todos los episodios.

Se distinguen dos subtipos clínicos fundamentales: migraña con aura, a la que también se le denomina migraña clásica es la más frecuente, abarca un 75% de los casos. Los pacientes que presentan este tipo suelen también tener episodios sin aura. Dentro de la migraña con aura hay diferentes subtipos. El otro subtipo es la migraña sin aura o también llamada común.

11,21

En 1988 la International Headache Society (IHS) elaboró una amplia clasificación de los distintos tipos de cefaleas y sus criterios diagnósticos, situando a la migraña en el primer apartado, que es lo que nos interesa. 11,33



Fig. 5. 1 International Headache Society. ⁶⁸

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 inicio agudo
- Migraña retiniana
 - Síndromes periódicos infantiles precursores o asociados a migraña
 - Vértigo paroxístico benigno de la infancia
 - Vómitos cíclicos
 - Dolores abdominales paroxísticos
- ❖ Migraña complicada
 - ❖ Status migrañoso
 - ❖ Infarto migrañoso
- Trastornos migrañosos inclasificables
- ✚ Migraña oftalmopléjica
- + Migraña transformada

✓ Migraña sin aura

Se le llama también migraña común ya que es el tipo de cefalea más frecuente dentro del grupo de la migraña. En este caso el dolor se instaura de manera inesperada, sin síntomas de aviso como ocurre en la migraña con aura por lo tanto esta es la diferencia entre estos dos tipos de migraña, pero el cuadro clínico para los dos tipos es igual. Dolor unilateral pulsátil, acompañado de diferentes síntomas. ^{11,21,34}

- Migraña con aura típica

Se trata del tipo de migraña con aura más frecuente. Los síntomas más habituales del aura migrañosa son alteraciones visuales temporales, que pueden ser alucinaciones visuales simples como destellos luminosos, hemianopsias, o cuadrantopsias. Otras auras consisten en alteraciones nasales. Otras son alteraciones sensoriales o debilidad localizadas en un hemicuerpo e incluso fenómenos disfásicos. Por lo general, si la cefalea asociada es hemicraneal, suele ser del lado contralateral a los síntomas del aura congruente con la situación del fenómeno fisiopatológico. ^{11,21,34}

- Migraña con aura prolongada

Es aquella migraña en la que el aura dura más de 60 minutos pero menos de 7 días. Este tipo de migraña se puede confundir con el síndrome de la “pseudomigraña con pleocitosis”. Por lo demás no presenta otras particularidades en su diagnóstico. En cuanto al tratamiento no se aconseja en estos pacientes el uso de triptanes. Es necesario que los estudios de neuroimagen sean normales para diferenciarlos del infarto migrañoso. ^{11,21}

- Migraña hemipléjica familiar

El aura consiste en una hemiparesia de predominio en cara y extremidad superior. Si el hemicuerpo afectado es el derecho puede asociarse una

disfasia. También puede haber aura visual y trastornos de la vigilancia. Se presenta en la infancia y en la adolescencia y es raro que persista por encima de los 20 años. Suelen existir antecedentes familiares de jaquecas similares con herencia autosómica dominante. Se han descrito dos ligamientos genéticos, uno en el cromosoma 19p y otro en el cromosoma 1q31.

Algunos miembros de estas familias tienen ataxia progresiva y al mismo locus van ligados otros dos síndromes, la ataxia sensible a la acetazolamida y la ataxia progresiva de comienzo tardío (expansión de un trinucleótido CAG). ^{10,11}

Por lo tanto es imprescindible que haya un familiar de primer grado afectado con los mismos síntomas. ^{10,11}

- Migraña basilar

También se le llama migraña de Bickerstaff o migraña sincopal. Los síntomas del aura se circunscriben al territorio vascular del sistema de circulación posterior, troncoencefalo y lóbulos occipitales.

Durante el aura de la migraña basilar aparecen síntomas deficitarios del territorio de irrigación vertebrobasilar tales como trastornos visuales en ambos hemicampos, disartria, vértigo, acúfenos, hipoacusia, diplopía, ataxia, parestesias bilaterales, paresia bilateral y disminución del nivel de conciencia. Con frecuencia en estos casos la cefalea suele ser occipital. Es más frecuente en niños.

El cuadro puede ser muy aparatoso y siempre que se presenta por primera vez plantea el diagnóstico diferencial con procesos expansivos, encefalitis o ictus. ^{10,11}

- Aura migrañosa sin cefalea

El aura migrañosa ocurre a veces sin cefalea. Los síntomas pueden ser cualquiera de los referidos en los de migraña con aura típica, aunque los más habituales son los visuales.

El diagnóstico de certeza sólo puede establecerse si el paciente ha presentado previamente migrañas con un aura similar y se ha descartado una lesión orgánica. Esto es especialmente difícil en las personas de edad avanzada, que a veces presentan estos fenómenos sin antecedentes de migraña o muy remotos en su juventud.

No hay que caer en la confusión con aquellos casos de pacientes que toman analgésicos cuando se inicia el aura impidiendo el desarrollo de la cefalea.^{10,11}

- Migraña con aura de inicio agudo

Se trata de una migraña con aura cuyos síntomas se inician y desarrollan por completo en menos de 5 minutos. ^{10,11}

- Migraña retiniana

En este tipo de migraña se producen durante el aura fotopsias y pérdida de la visión de un solo ojo que se atribuyen al espasmo de las arterias retinianas. La cefalea se centra alrededor del ojo. El diagnóstico diferencial debe de incluir todas las posibles causas de lesión vascular o inflamatoria de la retina o del nervio óptico. La frecuencia de las crisis y sobre todo si alternan de lado, facilita el diagnóstico ya que se puede descartar una lesión por no ser en un solo ojo. ^{10,11}

- Síndromes periódicos infantiles precursores o asociados a migraña
 - Vértigo paroxístico benigno de la infancia
 - Vómitos cíclicos
 - Dolores abdominales paroxísticos

Los pacientes migrañosos infantiles, padecen dolores abdominales paroxísticos y vómitos periódicos de causa desconocida, con una mayor frecuencia que el resto de la población infantil sin migraña. Durante la adolescencia y juventud también tienen mayor incidencia de episodios de vértigo recurrente. A estas y otras manifestaciones similares se les ha denominado “equivalentes migrañosos”. Se puede decir que son secundarios a trastornos de la vasorregulación del mismo tipo de los que se producen en el territorio intracraneal durante las migrañas. Estos desórdenes se encuentran en el apartado de migrañas, pero no existen estudios de seguimiento de pacientes afectados y no se conoce el porcentaje que desarrollan migraña en la edad adulta. ^{10,11}

❖ Migraña complicada

Como su nombre lo indica son complicaciones graves de la migraña.

❖ Status migrañoso

Consiste en la prolongación de la cefalea de un episodio de migraña por más de 72 horas. Lo particular en este caso es que las 72 horas no son de dolor continuo, ya que el dolor puede ceder durante el sueño y durante los periodos de vigilia pueden existir periodos libres de cefalea menores a 4 horas. Este cuadro se asocia al abuso de analgésicos y requiere de un tratamiento intrahospitalario.

❖ Infarto migrañoso

Se establece el diagnóstico de infarto migrañoso cuando en un paciente con migraña y sin tener otros factores de riesgo vascular, cuando los síntomas del aura se prolongan por más de siete días o se ve en las pruebas de neuroimagen el infarto cerebral. No siempre que el aura se prolongue se produce un infarto, ya que se han descrito casos de pacientes con auras visuales muy prolongadas, durante días o meses en los que no se pudo demostrar un infarto ni en la tomografía computarizada ni en la resonancia magnética.

Es importante mencionar que los criterios actuales de consenso para el diagnóstico de infarto migrañoso no exigen la positividad de las pruebas de neuroimagen porque cuando se establecieron no estaba generalizada la utilización de la resonancia magnética y con la historia clínica y la exploración clínica se realizaba el diagnóstico siendo acertado en la mayoría de los casos.

El infarto migrañoso tiene una localización parietoccipital muy frecuente, ya que ese territorio es el que se ve más afectado por el aura.

El riesgo de padecer infarto cerebral es bajo, ya que se presenta en menos del 1% de los pacientes migrañosos, pero puede ser relativamente alto si se asocian otros factores de riesgo, por ejemplo en mujeres al tomar anticonceptivos o en pacientes fumadores, ya que se ha demostrado un efecto multiplicador.

En la patogenia del infarto migrañoso además del trastorno vasomotor, se observa un incremento de la agregación plaquetaria o un daño endotelial. La oligohemia (trastorno vasomotor) por sí sola no explica los infartos, dado que la disminución del flujo sanguíneo cerebral que precede a la migraña no

suele ser menor de 40ml/100g/minuto, muy lejos del umbral de isquemia infarto que se sitúa alrededor de los 10ml/100g/minuto. Por lo general hay oclusión de alguna arteria cerebral. ^{10,11}

- Trastornos migrañosos inclasificables

- + Migraña oftalmopléjica

Se presenta un cuadro que asocia una parálisis oculomotora con dolor periorbicular similar al de la migraña. Suele iniciarse en la infancia.

Se debe a una lesión del nervio, transitoria o recidivante, la cual se puede demostrar realizando una resonancia magnética, puede tener una etiología inflamatoria o isquémica. Se puede deber a la compresión producida por las arterias cerebrales posteriores durante la fase de vasodilatación. Se afecta más frecuentemente el III par, pero también se puede lesionar el VI. La paresia puede persistir durante días y semanas después de haber finalizado la cefalea y revertir espontáneamente o bajo tratamiento corticoide. Después de varios ataques pueden quedar secuelas.

Ahora se le ha considerado como un síndrome de mono o multineuritis de pares craneales de etiología distinta.^{10,34}

- + Migraña transformada

También se le llama cefalea de rebote.

Se caracteriza por cefalea severa crónica diaria, náusea, vómito, hipotensión, taquicardia, trastornos del sueño, depresión inquietud, ansiedad y nerviosismo. Se pueden llegar a presentar convulsiones y alucinaciones.

El 80% de los casos se asocia al abuso de fármacos, especialmente cafeína, ergotamina y barbitúricos. Otros medicamentos que pueden provocarla son los AINES y sumatriptan. Se puede deber a cambios en receptores y alteraciones en el tallo cerebral que producen un incremento en la transmisión del dolor. ^{10,11}

CAPÍTULO 6 CUADRO CLÍNICO

La migraña es un conjunto muy variado de síntomas que incluye dolor de cabeza, puede considerarse un síndrome, siendo el dolor de cabeza el síntoma principal o más importante, que suele delimitarse en un lado de la cabeza, aunque la localización puede variar y con frecuencia se extiende a toda la cabeza hacia el final de las crisis.

6.1 Fases del dolor

La migraña tiene cuatro fases diferentes; prodromo, aura, cefalea y fase de recuperación. (A excepción de la migraña sin aura y el aura migrañosa sin cefalea).

a) Prodromo

Está presente en el 60% de los pacientes, inicia 24 horas antes de la cefalea y consiste en síntomas poco específicos de los cuales generalmente los pacientes y sus médicos no se enteran.

Se encuentran en cualquier tipo de migraña.

Estos síntomas prodrómicos se diferencian del aura porque no están causados por falta de aporte sanguíneo. ^{3,11,21}

Síntomas prodrómicos

Estado mental	Neurológicos	Generales
Irritabilidad	Fotofobia	Rigidez de nuca
Excitabilidad	Fonofobia	Sensación de frío
Hiperactividad	Hiperosmia	Sed
Depresión	Dificultad en la concentración	Polaquiuria
Incremento en el habla	Afasia	Anorexia
	Mareo	Diarrea o estreñimiento
	Bostezo	Hambre
		Astenia

b) Aura

Una vez que termina la fase prodrómica, se inicia el aura. La International Headache Society (IHS) delimita el concepto de aura al signo o signos cerebrales que son reversibles (corticales) que se inician de forma gradual durante más de 4 minutos, que duran menos de una hora y es seguida por un episodio de cefalea en un tiempo inferior a una hora.

El aura aparece en un 20 a 25% de las personas que padecen migraña y puede presentarse o no en todos los ataques.

En más del 90% de los casos el aura suele ser visual, especialmente expresado como un escotoma paracentral de bordes festoneados, que se va expandiendo en forma de media luna y que se desplaza a una velocidad

aproximada de unos 2 – 3mm por minuto. A veces se acompaña de otros déficit sensitivos o motores o incluso de trastornos del lenguaje.



Fig. 6.1 Ejemplo de escotoma central.⁶⁹

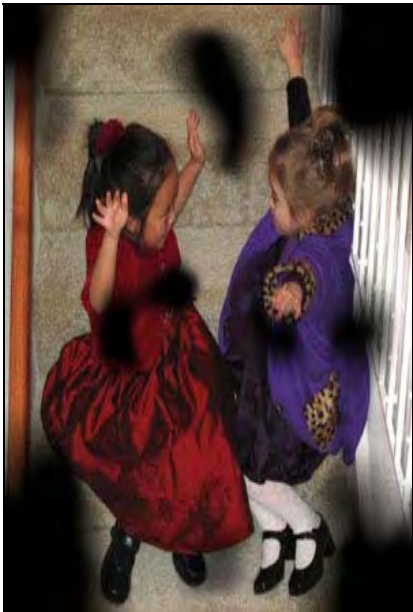


Fig. 6.2 Ejemplo de escotoma paracentral.⁷⁰

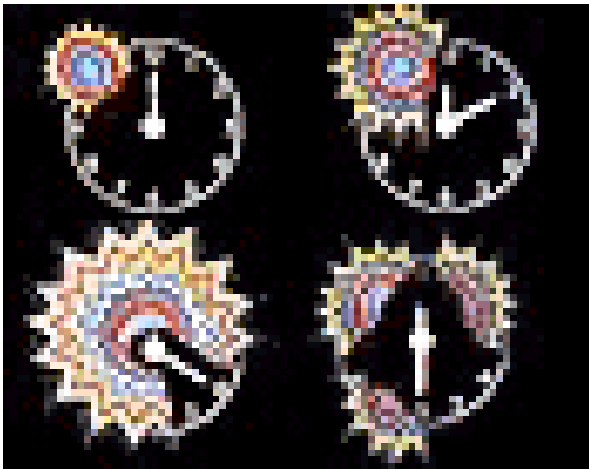


Fig. 6.3 Escotoma con bordes festoneados.⁷¹

El aura se ha interpretado como secundaria a una hipoperfusión isquémica transitoria del área cortical responsable de la sintomatología. La interpretación más aceptada actualmente es que el fenómeno primario del aura migrañosa no es isquémico sino una depresión funcional neuronal, mediada por factores químicos como neurotransmisores clásicos o neuropéptidos.

Desde el punto de vista fisiopatológico hay evidencia en que la depresión cortical propagada es un proceso neuronal con manifestaciones vasculares secundarias causante del aura en la migraña.

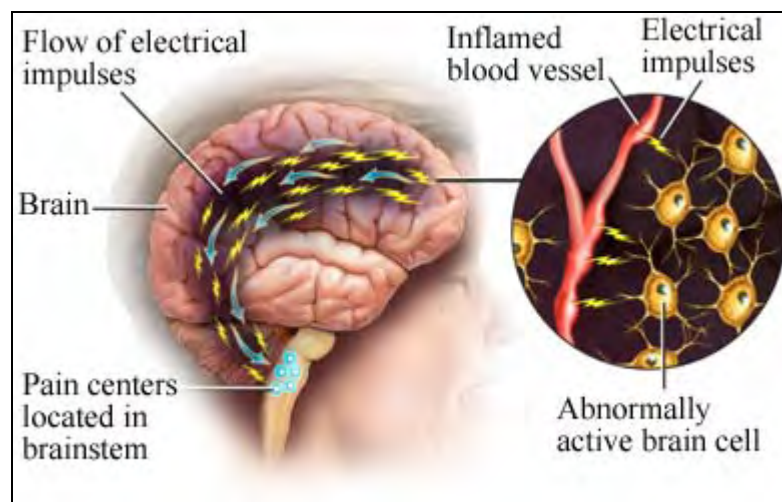


Fig. 6.4 Depresión cortical propagada.⁷²

En los animales es posible producir una depresión funcional neuronal por una punción de la corteza cerebral o por la aplicación de K^+ . A partir de ese punto se inicia una banda de silencio eléctrico que se va ensanchando asociada a una oligohemia con palidez de la corteza e hiperemia secundaria. Esta depresión propagada es debida a una onda de despolarización cuya base es, probablemente la difusión del K^+ o de aminoácidos excitadores como glutamato.

El aura migrañosa neurológica precede en unos 10 o 30 minutos a la cefalea, puede haber ocasiones en que aparece cuando ya ha comenzado la cefalea. No debe pasar los 60 minutos de duración, puede ocurrir también un lapso entre el aura y la cefalea pero éste no es mayor a una hora. ^{11,17,21,35}

Los síntomas visuales se dan en el 99% de los casos. Los otros síntomas deficitarios neurológicos son sensitivos presentes de 30 a 40% de los casos, afásicos de 10 a 20% de los casos y motores de 5 a 10% de los casos. El trastorno visual puede consistir en fotopsias, escotomas, o alucinaciones visuales, que afectan a ambos hemisferios. En la mayoría de los casos es unilateral pero también puede ser bilateral. Algunos de los patrones más comunes que describen los pacientes son: un punto de luz brillante o parpadeante en el centro del campo visual que se expande y deja una nube blanca con fosfenos en sus bordes y que le borra la visión, también dicen que es una distorsión mal definida de las cosas como si las vieran a través de agua o de un cristal esmerilado; defectos parchados o claramente hemianópsicos del campo visual que les tapan partes de los objetos o de las personas; líneas de luces en forma de zigzag.



Fig. 6. 5 Distorsión de las imágenes. ⁷³

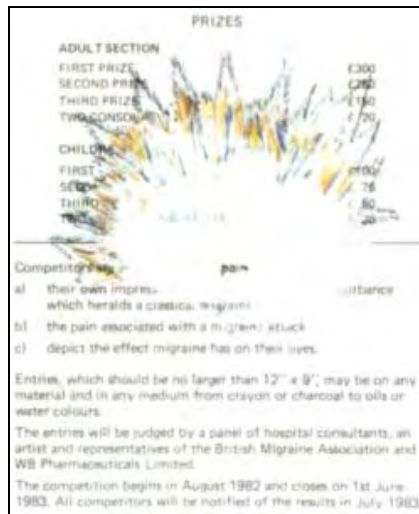


Fig. 6. 6 Aura típica.⁷³

Otras manifestaciones deficitarias neurológicas pueden participar en el aura como son hemiparesia, afasia, parestesias en la cara y mano, de los cuales el defecto de la sensibilidad con adormecimiento parchado alrededor de la boca, en la lengua, la mano y antebrazo es el más frecuente. La paresia es el aura más rara y nunca ocurre aislada sin síntomas visuales o sensitivos asociados. La disfasia consiste en la dificultad para encontrar las palabras.

La presentación de estos síntomas es rápida, pero tardan más de 5 minutos en alcanzar su máxima expresión. Los síntomas neurológicos pueden sucederse unos a otros por ejemplo: primero el aura visual, luego las parestesias y finalmente la disfasia antes de comenzar la cefalea.

En ocasiones un paciente puede sufrir migraña y epilepsia. La prevalencia de epilepsia es más alta entre los pacientes con migraña y a la inversa, la prevalencia de migraña entre los epilépticos llega al 24%. Estudios dicen que el aura migrañosa desemboque en una crisis convulsiva. Es posible que esto

sólo suceda en pacientes con un umbral convulsivo bajo, en los cuales los fenómenos de isquemia cortical del aura migrañosa desencadenan el ataque. También se piensa que en ciertos pacientes los mismos factores genéticos en forma de anomalías de los canales iónicos predispongan a que bajo ciertos estímulos ambientales, puedan tener ambos desórdenes paroxísticos. Pero siempre tomando en cuenta que la migraña y la epilepsia son diferentes.

La depresión funcional neuronal se extiende por la corteza cerebral próxima y da lugar por un lado a los fenómenos deficitarios visuales, sensitivos, motores o del lenguaje y por otro, a un trastorno vasomotor con disminución del flujo sanguíneo cerebral que sería, por tanto un fenómeno secundario y no primario en la fisiopatología de la migraña. ^{10,11,17,21}

c) Cefalea

Los síntomas clínicos que acompañan al dolor durante esta fase tanto en la migraña sin aura y en la migraña con aura son los mismos.

En el 60% de los migrañosos el dolor es unilateral y comúnmente cambia de lado. El tipo de dolor por lo general es pulsátil (sincrónico con el ritmo cardíaco). La presentación bilateral no excluye el diagnóstico al presentarse en 40% de los casos. El dolor es de comienzo relativamente gradual y va aumentando de intensidad lentamente y va de intensidad moderada a intensidad severa. Suele llegar al punto más alto después de una hora de su inicio. Es agravada por la actividad física o movimiento de la cabeza y por factores desencadenantes.

Los síntomas asociados son la náusea (90%), vómito (30%), fotofobia (83%), fonofobia (86%), osmofobia, incremento en la sensibilidad, mareo,

hipotensión ortostática, congestión nasal, tenesmo, diarrea, hambre, calambres abdominales, poliuria, palidez o eritema facial, sensación de frío o calor, diaforesis, edema facial, edema e incremento en la sensibilidad del cuero cabelludo, prominencia de la arteria temporal, dificultad para concentrarse, depresión, fatiga, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, mareo y vértigo.

En estos casos lo más conveniente es el reposo en una habitación oscura y silenciosa, tratar de conciliar el sueño puede ser suficiente para acabar con la crisis, también hay mejoría posterior al vómito.

La duración de la cefalea, por lo general va de 4 a 72 horas, por lo general la media es de 4 a 24 horas. Si persiste por más de 72 horas se le considera estado migrañoso. ^{10,11,21}

d) Fase de resolución

Dura alrededor de 24 horas y consiste en la presencia de confusión mental, vómito, vaciamiento rectal o vesical, irritabilidad, depresión o euforia y fatiga al finalizar la cefalea. ^{11,21}

6.2 Características generales de las crisis

a) Frecuencia de presentación y duración

La frecuencia de los ataques es uno de los elementos más significativos para valorar la severidad de la dolencia. Su importancia consiste en que una elevada frecuencia de presentación, representará para el paciente una limitación extraordinaria. Va más allá del sufrimiento personal y alcanza su esfera familiar, social y laboral debido a la incapacidad que se presenta. Alrededor de un 50% de pacientes consultan al especialista por presentar de 1 a 4 crisis al mes.

Por lo general es muy variable, desde episodios muy esporádicos al año hasta varios por semana.

Las crisis de migraña duran entre 4 y 72 horas. En la mayor parte de los casos las crisis duran menos de 24 horas. Se contabilizan dentro del ataque, los periodos de tiempo en el que el paciente se encuentra durmiendo, si al despertar, persiste una cefalea de inicio previo al sueño.

Pueden darse complicaciones de la migraña en aquellos casos en que la persistencia del ataque es muy prolongada como son: status migrañoso e infarto migrañoso.^{3,11,21}

b) Intensidad y localización

La intensidad de dolor en un ataque de migraña, debe alcanzar la magnitud de moderado a severo, además de que sea invalidante, por esta cuestión se excluye el dolor leve. La intensidad del dolor no es una manifestación aislada, sino que además se encuentran los elementos sintomáticos que acompañan a la cefalea durante las crisis de migraña. Por la dificultad de explicar algo tan subjetivo el paciente recurre a comparaciones con otras experiencias nociceptivas vividas y hace énfasis en el carácter singular de la migraña. Datos importantes que se obtienen de esta narración del paciente es el sufrimiento anticipado por temor a su presentación y la especial incapacidad que genera.

Para cuantificar la intensidad de un ataque de migraña, no es útil la aplicación de escalas, para valorar la magnitud del dolor. Para un buen manejo práctico, la intensidad se cuantifica por la repercusión en la capacidad funcional del sufridor en una escala que incluye:

- El 0 como ausencia
- El 1 como dolor leve que permite seguir la actividad
- El 2 como dolor moderado que permite mantener la actividad con dificultad
- El 3 como dolor severo que no permite mantener la actividad habitual
- El 4 como dolor muy severo que obliga al reposo en cama

La localización del dolor es con frecuencia hemicraneal, pero durante la crisis tanto la localización como su carácter suelen ser cambiantes. Ante cefaleas muy localizadas se debe de pensar en otras causas.

El dolor es pulsátil, pero también puede ser continuo.

c) Forma de instauración

La aparición es habitualmente subaguda. Ante una cefalea de instauración aguda e intensa se debe de sospechar que es por otras causas.

d) Predominio de horario

La cefalea en la migraña por lo general aparece desde la mañana. 3,11,21

6.3 Factores desencadenantes

Debido a un aumento en la presión intracraneana:

- ✓ Toser
- ✓ Estornudar
- ✓ Inclinarsse
- ✓ Subir escaleras
- ✓ Defecar

Hormonales:

Debido a un aumento en la presión.

- ✓ Menstruación
- ✓ Ovulación
- ✓ Anticonceptivos orales
- ✓ Terapia hormonal sustitutiva

Alimentos y bebidas:

Debido al aumento en el organismo de sustancias como neurotransmisores.

- ✓ Alcohol
- ✓ Alimentos con altas cantidades de nitritos
- ✓ Glutamato monosódico
- ✓ Aspartame
- ✓ Chocolate
- ✓ Cafeína
- ✓ Quesos fuertes (tiramina)
- ✓ Cítricos
- ✓ Helado
- ✓ Vino tinto
- ✓ Cacahuates

- ✓ Embutidos
- ✓ Conservadores
- ✓ Ayuno

Ambientales:

Debido a estímulos que pueden ser irritantes. 21,36,37

- ✓ Luz brillante
- ✓ Estimulación visual
- ✓ Luz fluorescente
- ✓ Ruido
- ✓ Olores
- ✓ Cambios climáticos
- ✓ Altitud elevada

Psicológicos:

Debido a la disminución en el organismo de neurotransmisores.

- ✓ Postestrés (inicio de vacaciones o fin de semana)
- ✓ Estrés
- ✓ Ansiedad
- ✓ Miedo
- ✓ Depresión

Sueño:

- ✓ Dormir de forma excesiva
- ✓ Insomnio

Medicamentos:

- ✓ Nitroglicerina
- ✓ Histamina

- ✓ Reserpina
- ✓ Hidralacina
- ✓ Ranitidina
- ✓ Estrógenos
- ✓ Derivados de teofilina
- ✓ Nifedipina
- ✓ Cimetidina

Misceláneos: 21,36,37

- ✓ Traumatismo craneal o cervical
- ✓ Ejercicio
- ✓ Tabaquismo
- ✓ Fatiga

CAPÍTULO 7 DIAGNÓSTICO

Casi el 50% de los pacientes con migraña no consulta a su médico por este motivo. El hecho de padecer la migraña desde su infancia o juventud, en una familia donde se han dado otros casos similares, hace que estos pacientes no soliciten valoración médica, en especial si pueden controlar el dolor con analgésicos de venta sin receta.

Muchos pacientes padecen migraña y no lo saben y si es que lo saben y han podido controlar sus crisis automedicándose, no acuden al doctor.

Por otro lado hay pacientes que creen tener migraña por los síntomas conocidos y no acuden al médico, desconociendo que si no es migraña podrían tener alguna otra enfermedad más grave y se dan cuenta de esto cuando la enfermedad ha avanzado mucho o deciden ir al médico porque los analgésicos que toman ya no les quitan el dolor. ^{21,38}

7.1 Etapas del diagnóstico

Anamnesis

La primera etapa del diagnóstico se basa en la anamnesis, es muy importante hacerla siempre que llegue un paciente. Es diferente cuando se trata de pacientes con una cefalea aguda o de reciente aparición o bien cuando el paciente consulta por episodios recurrentes de cefaleas de mucho tiempo de evolución. Hay que prestar atención a las cefaleas de corta evolución, sobre todo si hay presencia de síntomas y signos de alarma que sugieran que se trata de una cefalea originada por otra causa.

Puede ser un poco más fácil obtener información de estos pacientes debido a los recientes acontecimientos. Por el contrario en los pacientes que sufren cefaleas de muchos años de evolución, la anamnesis es más complicada.

Una de las causas que hacen más difícil la anamnesis en los pacientes crónicos, es que suelen sufrir con frecuencia, de más de un tipo de cefaleas, por ejemplo migraña y cefalea tensional o con el paso de los años se han transformado por ejemplo de una migraña a una cefalea diaria crónica. Para facilitar el interrogatorio, es conveniente preguntarle al paciente primero los detalles del último episodio y así poco a poco ir remontándose a los anteriores. ^{11,21}



Fig. 7. 1 Historia clínica completa. ⁷⁴

Las características que es necesario conocer para el diagnóstico de una cefalea y que pueden servir de guía para la anamnesis de un paciente cefalálgico son las siguientes:

- Edad de comienzo y género: por lo general la migraña suele comenzar en la juventud y es más frecuente en mujeres.



Fig. 7. 2 Migraña frecuente en mujeres. ⁷⁵

- Antecedentes familiares: en la migraña hay frecuentemente antecedentes familiares alrededor del 60%.



Fig. 7.3 Herencia familiar.^{7.6}

- Tratamientos médicos: hay medicamentos que pueden producir cefaleas como los vasodilatadores y los anticonceptivos. También es importante conocer los medicamentos que el paciente ha tomado durante las crisis, sobre todo los analgésicos compuestos y los ergóticos, ya que su utilización de forma continua y excesiva puede facilitar la cronicidad de la cefalea y transformarla de una cefalea episódica a una cefalea diaria. Algunos pacientes son toxicómanos de los analgésicos y se vuelven dependientes de ellos, con síntomas de privación al suprimirlos.



Fig. 7. 4 Anticonceptivos orales.⁷⁷

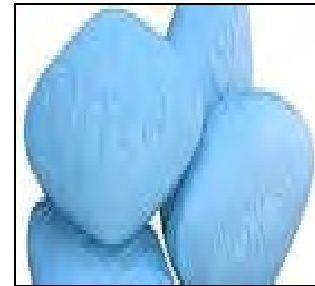


Fig. 7. 5 Vasodilatadores.⁷⁸

- Ansiedad y/o depresión: en la cefalea tipo tensional es muy habitual la presencia de estos trastornos. También es frecuente que la falta de sueño y los periodos de estrés desencadenen crisis de migraña y posiblemente expliquen la coexistencia de ambos tipos de cefalea en algunas personas.

- Diferentes tipos de cefaleas: en una misma persona pueden existir más de un tipo de cefaleas. La combinación más frecuente es la de migraña y la cefalea tipo tensional, a lo que se le llama cefalea mixta o combinada. Son posibles otras combinaciones y se debe tener en cuenta la posibilidad de que a una cefalea primaria se haya añadido una cefalea de otro tipo.



Fig. 7.6 Diferentes tipos de cefaleas. ⁷⁹

- Tiempo de evolución: puede ser de reciente comienzo o una cefalea crónica o recurrente. Ante una cefalea de reciente comienzo se debe considerar el que se trate de los primeros episodios de una cefalea primaria, pero también se debe tomar en cuenta la posibilidad de que se trate de una cefalea secundaria. En los casos de cefalea de larga evolución lo habitual es que se trate de una migraña o de una cefalea tensional. ^{11,21}

- Síntomas asociados:

a) Síntomas no neurológicos: en las crisis de migraña al dolor de cabeza se asocian náuseas y vómitos intolerancia a la luz y ruido.

b) Síntomas no neurológicos: en la migraña con aura se añaden a la cefalea otros síntomas neurológicos como alteraciones visuales, sensitivas, trastornos del lenguaje e incluso pérdida de la fuerza. Es característico su comienzo focal y su evolución ordenada y progresiva. Estos síntomas preceden al dolor y son transitorios. Cuando estos síntomas duran más de una hora obliga a descartar la presencia de una enfermedad cerebrovascular.

Factores que modifican la cefalea: factores que la precipitan: los más frecuentes son el estrés, los cambios hormonales, determinados alimentos y las alteraciones del ritmo del sueño y factores que la mitigan como el sueño.

Exploración física

La exploración del paciente que consulta por cefalea debe de ser completa. En el examen general se debe prestar especial atención al territorio craneofacial y la exploración neurológica debe ser sistemática como en todos los pacientes.

La disfunción de la articulación temporomandibular es una causa frecuente de dolor facial y craneal en las personas mayores y en los adultos ansiosos y se puede apreciar en la exploración de la apertura y cierre de la boca palpando la articulación. Los puntos dolorosos en las inserciones de los músculos temporales u occipitales en los huesos del cráneo son constantes en los pacientes con cefaleas de tensión muscular, aunque también lo pueden ser en los pacientes migrañosos especialmente durante la crisis. Puede haber un dolor claro a la presión sobre los senos frontales o maxilares en casos de sinusitis. La palpación de las arterias temporales u occipitales puede revelar la ausencia de pulso y los engrosamientos dolorosos en casos de arteritis. ^{21,25}

a) Exploración general. Se debe de realizar una inspección, auscultación cardiopulmonar y craneal, palpación abdominal y de cadenas ganglionares, del trago auditivo y mastoides, de los senos paranasales y articulación témporomandibular, de las apófisis espinosas cervicales y musculatura cervical.



Fig. 7. 7 Exploración de cadenas ganglionares.⁸⁰



Fig. 7. 8 Auscultación.⁸¹

b) Exploración neurológica. Se divide en cuatro pasos de forma ordenada:

- Nivel de conciencia, orientación y funciones cerebrales.
- Pares craneales y función pupilar, incluida campimetría por confrontación y fondo de ojo.



Fig. 7.9 Exploración de los pares craneales.⁸²



Fig. 7. 10 Exploración de fondo de ojo.⁸³

- Balance muscular, sensibilidad, reflejos osteotendinosos y cutáneoplantares, coordinación, marcha y equilibrio.



Fig. 7. 11 Exploración de reflejos.⁸²



Fig. 7. 12 Exploración de coordinación.⁸²



Fig. 7. 13 Exploración de la marcha.⁸²

- Signos de irritación meníngea: rigidez de nuca (limitación a la flexión anterior de la cabeza), signo de Brudzinski (al movilizar el cuello hacia delante de las piernas y muslos se flexionan), signo de Kernig (incapacidad para mantener extendidas las piernas al flexionar de forma pasiva las caderas). 21,25



Fig. 7.14 Signo de Brudzinski.⁸⁴

Exámenes complementarios

La necesidad de exámenes complementarios es muy diferente en cada tipo de cefalea y situación. Como norma general en las cefaleas crónicas o episódicas si en la anamnesis no se ha recogido ninguno de los síntomas de alarma y si la exploración neurológica es normal no es necesaria la realización de pruebas complementarias. Pero el no practicar exploraciones complementarias requiere que el médico esté muy seguro de su exploración y que el paciente le tenga gran confianza, ya que es difícil que el paciente atemorizado por la creencia de tener un tumor cerebral le sea suficiente alivio y motivo de tranquilidad la exploración del médico. En ocasiones muchos pacientes exigen que se les realice una tomografía computarizada (TAC) o una resonancia magnética (RM). Por lo tanto un factor importante para la realización de una TAC en caso de no haber encontrado signos de alarma, es la tranquilidad del paciente y del médico.



Fig. 7.15 Imagen de tomografía.⁸⁵



Fig. 7. 16 Equipo de tomografía.⁸⁵

Aunque la exploración sea normal, si la historia orienta a una etiología específica (tumor, arteritis, neuralgia) o si se han producido cambios recientes en la cefalea que hagan pensar en un proceso activo, se debe de proceder a las investigaciones complementarias oportunas. Las cefaleas

agudas-explosivas y las de instauración reciente o que han sufrido un cambio en su modo habitual de presentación son las que con más frecuencia se asocian a enfermedades orgánicas intracraneales y requieren la práctica de pruebas de imagen (TAC y RM). 21,25,39

Estas pruebas pueden evidenciar cambios de señal transitorios en el hemisferio ipsilateral a la migraña, especialmente si ésta es severa y prolongada. Estos cambios representan edema en la región afectada.

Signos y síntomas de alarma en cefalea

Inicio súbito de la “primera cefalea” en la vida del paciente.	Cefalea progresiva.
Cefalea sumamente intensa: “la peor cefalea de su vida”.	Síntomas o signos neurológicos distintos al aura.
Cefalea de inicio tardío.	Cambios mentales
Presencia de fiebre, exantema, signos meníngeos.	Papiledema
	Cefalea de nuevo inicio en el paciente con cáncer o VIH.

7.2 Criterios diagnósticos

Para la migraña con aura ^{11,21}

A. Al menos 2 criterios que cumplan los criterios B, C y D.
B. El aura consiste en al menos, uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Síntomas visuales reversibles como luces, manchas o líneas parpadeantes y/o características negativas como pérdida de la visión.2. Síntomas sensitivos reversibles como hormigueo o pinchazos y características negativas como entumecimiento.3. Trastorno del habla disfásico reversible.
C. Al menos dos de los siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Síntomas visuales homónimos y/o unilaterales.2. Al menos uno de los síntomas de aura se desarrolla gradualmente durante más de 5 minutos.3. Cada síntoma dura más de 5 minutos y menos de 60 minutos.
D. Cefalalgia que cumpla los criterios B, C y D de migraña sin aura y que comience durante el aura o durante los 60 minutos que siguen a su terminación.
F. Los síntomas no se atribuyen a otra enfermedad.

Para la migraña sin aura ^{11,21}

A. Al menos 5 ataques que cumplan los criterios B, C y D.
B. Los ataques de cefalalgia duran entre 4 y 72 horas (cuando no han sido tratados o el tratamiento ha tenido éxito).
C. La cefalalgia tiene al menos, dos de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none">1. Localización unilateral.2. Pulsatilidad.3. Intensidad del dolor de moderado a leve.4. Se agrava por la actividad física rutinaria.
D. Durante el dolor se asocia al menos, uno de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none">1. Náuseas, vómito o ambos.2. Fotofobia y fonofobia.
E. El dolor no se atribuye a otra enfermedad.

CAPÍTULO 8 TRATAMIENTO

La clave para prescribir un tratamiento adecuado para cada dolor de cabeza y para cualquier enfermedad es haber realizado un diagnóstico preciso, una parte fundamental para esto es la realización de una historia clínica y exploración física completa, sin omitir detalles, los cuales parezcan no tener importancia.

En el caso de la migraña el tratamiento se puede basar en tres partes fundamentales:

- Identificar los factores desencadenantes, una vez hecho esto, modificar o suprimir estos factores.
- Prescribir un tratamiento sintomático adecuado para disminuir la intensidad y acortar las crisis.
- Prevenir las crisis recurrentes, mediante tratamiento profiláctico.

Es importante mencionar que el tratamiento en cada paciente debe de ser individual, debido a factores como edad, situación económica, embarazo, fármacos usados previamente y además las preferencias del paciente. Cada paciente es diferente y aunque la migraña tiene que cumplir con características específicas para considerarla así, el dolor en cada paciente es diferente, por ejemplo en intensidad o frecuencia. ²¹

Tratamiento no farmacológico

Consiste en adoptar medidas como mantener un patrón de sueño regular, hacer ejercicio físico moderado, no fumar y no tomar bebidas alcohólicas,

tratar de llevar una dieta equilibrada, respetar los horarios de comida, identificar los factores desencadenantes y tratar de suprimirlos, todo esto es importante para tratar de evitar las crisis de migraña. ²¹

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se divide en dos:

- a) Sintomático o tratamiento del episodio agudo (tratamiento abortivo de la crisis).

- b) Tratamiento preventivo o profiláctico, encaminado a evitar la aparición de las crisis.

Los tratamientos se pueden realizar al mismo tiempo, ya que el sintomático intenta abortar la crisis de migraña, cuando ésta ya ha comenzado, independientemente del profiláctico que éste se utiliza para reducir las crisis; así que un paciente puede estar tomando un tratamiento preventivo y si le ocurriera una crisis, tendría que tomar el tratamiento sintomático.

a) Tratamiento sintomático

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de migraña, el tratamiento para las crisis está indicado siempre. Al iniciar el tratamiento se debe de hacer utilizando un fármaco que menos contraindicaciones tenga para el paciente, según las características de cada paciente y la forma de presentación de las crisis. Para iniciar un tratamiento, se recomienda utilizar un fármaco con una sola sustancia, recomendando al paciente que tiene que ser administrado al inicio de la crisis dolorosa y utilizando desde el principio la dosis necesaria prescrita por el médico para obtener la máxima eficacia de tratamiento. ^{21,36}

Existen fármacos no específicos que se usan para controlar el dolor y los síntomas asociados a las crisis de migraña y existen otros fármacos específicos que únicamente controlan las crisis migrañosas. Los fármacos que se utilizan para el tratamiento de las crisis son analgésicos simples, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antieméticos, agonistas selectivos 5-HT 1B/D o triptanes, ergóticos, esteroides, ansiolíticos y narcóticos. Los ergóticos y triptanes son fármacos antimigrañosos específicos y los demás son inespecíficos.

Se recomienda comenzar en las crisis de migraña moderadas con analgésicos simples o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con una dosis adecuada, se pueden combinar con antieméticos, para disminuir las molestias.

En caso de crisis intensas se recomienda utilizar un agonista 5-HT 1B/D (triptán) por vía oral, nasal o subcutánea. También se pueden utilizar ergóticos o AINES por vía parenteral.

Analgesicos simples y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Son eficaces en el tratamiento de crisis moderadas, se recomienda no mezclarlos con fármacos que contienen codeína o cafeína, pero si con fármacos antieméticos, que mejoran su absorción digestiva, se deben de utilizar preferentemente los que presenten menos riesgo y mayor tolerabilidad para el paciente. El paracetamol es poco efectivo para aliviar la migraña en el adulto, pero es suficiente para la migraña infantil.

Ejemplos de dosis recomendadas:

- Paracetamol 1gr vía oral
- Ácido acetil salicílico 1gr vía oral

- Naproxeno sódico 500mg o 1gr vía oral o rectal
- Ibuprofeno 1, 200 mg vía oral
- Ketorolaco 30mg vía oral o parenteral
- Diclofenaco 50 – 100mg vía oral



Fig. 8.1 Ácido acetil salicílico.⁸⁶



Fig. 8.2 Diclofenaco.⁸⁷

Antieméticos

Se recomienda utilizarlos al comienzo de la crisis para limitar la aparición de náuseas y vómitos. Deben combinarse con el tratamiento analgésico. ^{3,21,36}

Ejemplos de dosis recomendadas:

- Metoclopramida 10mg vía oral o parenteral
- Domperidona 20 a 30 mg vía oral

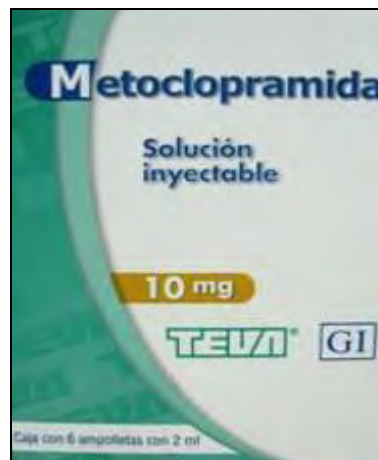


Fig. 8. 3 Metoclopramida.⁸⁷

Agonistas 5-HT 1B/D (triptanes)

Fármacos de primera elección en pacientes cuyas crisis cursan con incapacidad moderada o grave y en los que responden a otras medicaciones. A diferencia de los demás medicamentos que se tienen que administrar al inicio de la crisis, los triptanes son eficaces aunque se administren tardíamente. En caso de migraña con aura debe de administrarse al inicio del dolor, no en la fase de aura. Es importante no administrarlos conjuntamente con ergotamina y están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica y con hipertensión arterial no controlada.

Los triptanes son agonistas selectivos de los receptores 5-HT 1B/D. tienen un efecto vasoconstrictor e inhiben la inflamación estéril. Alivian la cefalalgia y los síntomas asociados como náuseas y vómitos.

Es recomendable tomar una dosis única al comienzo de la cefalalgia, en caso de que el dolor volviera aparecer se puede repetir la dosis dos horas después. Si no ha habido un alivio a las dos horas después de dos tomas, no es recomendable tomar una dosis adicional. Los efectos adversos que provocan los triptanes incluyen sensación de rubefacción y calor, sensación de mareo, opresión torácica, debilidad, mialgias, entumecimiento, molestias mandibulares, molestias en la boca y dolor cervical o abdominal. No se deben de utilizar en pacientes que tengan migraña con aura.

El Sumatriptán fue el primer triptán disponible en la práctica clínica. Ha sido investigado por muchos años y debido a la experiencia clínica se le considera como el fármaco estándar, con el que se comparan los otros triptanes. Es el único que además de administrarse por vía oral, cuenta con presentación subcutánea y por vía nasal. Al administrarse por vía

Ejemplos de dosis recomendadas:

- Sumatriptán 50 a 100 mg vía oral repetir si es necesario después de 2 horas, no pasar la dosis máxima de 300mg por día.
Vía subcutánea de 6 a 12 mg, se puede repetir la dosis una vez más al cabo de dos horas.
Vía nasal 20mg, se puede repetir la dosis una vez más, al cabo de dos horas.
- Naratriptán 2.5 a 5mg por vía oral.
- Rizatriptán 10mg por vía oral.
- Zolmitriptán 2 a 5mg por vía oral.

Ergóticos

Fármaco eficaz para el tratamiento de la crisis, está disponible desde hace mucho tiempo y su administración puede ser por vía oral o rectal. El efecto secundario más frecuente que se presenta es el vómito, por lo cual esto representa un gran inconveniente al administrarlo por vía oral.

Los ergóticos son agonistas serotoninérgicos no selectivos, potentes vasoconstrictores, además inhiben la síntesis de prostaglandinas.

Otro inconveniente importante es que producen cefalalgia de rebote y facilidad para el abuso, por ende su uso actual es muy limitado. Si se administran de manera esporádica, se pueden obtener resultados favorables y se podrían seguir utilizando. No es conveniente administrarlos a pacientes resistentes a los AINES y a los triptanes. Están contraindicados en el embarazo, en enfermedades cardíacas, hepatopatía o nefropatía graves. El uso prolongado de ergotamina puede producir vasoconstricción grave con isquemia. No se debe de utilizar en pacientes que tengan migraña con aura.

3,21,35

Ejemplos de dosis recomendadas:

- Tartrato de ergotamina 1 a 2mg por vía oral o rectal, se puede repetir la dosis después de 1 hora sin pasar de 4mg al día. No se debe repetir dentro de los 4 días, máximo 16mg al mes.



Fig. 8. 6 Presentación comercial de Ergotamina.⁹⁰

Esteroides

No son muy recomendables, se utilizan en crisis intensas y prolongadas. La prednisolona se administra a dosis de 40 a 120mg o dexametasona 4 a 20mg y se tiene que ir reduciendo la dosis de forma progresiva.

Ansiolíticos y narcóticos

Solo se utilizan cuando otros tratamientos hayan fracasado, por lo general se indican en crisis intensas para inducir el sueño y facilitar la acción del analgésico.

b) Tratamiento preventivo

El tratamiento profiláctico de la migraña está indicado en aquellos pacientes con migrañas que interfieran en su vida cotidiana de manera importante o que se vuelvan incapacitantes, ya sea por la intensidad o por la frecuencia.

Por ejemplo un paciente puede requerir tratamiento profiláctico por una crisis al mes pero tan intensa y de larga duración que se vuelve incapacitante, otro paciente puede solicitar tratamiento profiláctico por cefalalgias de baja intensidad pero muy frecuentes. Dos migrañas por semana se considera indicación definitiva de tratamiento preventivo debido al riesgo de adicción a los medicamentos. Es importante explicarle al paciente que no es un tratamiento curativo, el objetivo es reducir la frecuencia de las crisis y/o reducir la intensidad. Se recomienda el tratamiento profiláctico por un periodo de entre 3 a 6 meses. Este tratamiento también es individualizado. Los fármacos más utilizados para el tratamiento profiláctico de la migraña son los beta-bloqueantes y calcioagonistas. Ambos grupos tienen una eficacia similar.

Otros fármacos para prevenir la migraña son los antidepresivos y los AINES. Los antidepresivos se prescriben independientemente si el paciente presenta depresión o no. Los AINES utilizados para prevención deben de utilizarse por periodos cortos de 1 a 2 meses, además de prescribir fármacos para protección gástrica. ^{3,11,21,40}

Los fármacos antiepilépticos o antiserotoninérgicos también se pueden utilizar para prevenir la migraña.

Es importante mencionarle al paciente que los fármacos pueden tardar semanas en producir alivio, por lo que es necesario que continúe tomándolos sin ninguna interrupción, hasta el fin de tratamiento establecido por el médico.

Beta-bloqueantes

Son especialmente indicados para el tratamiento de la migraña, sobretodo en pacientes con hipertensión arterial, que presenten ansiedad o estrés, temblor o hipertiroidismo. Están contraindicados en pacientes con asma bronquial, insuficiencia cardíaca ó diabetes. Tiene efectos secundarios como hipotensión ortostática, cansancio con gran pesadez de piernas e impotencia sexual.

Ejemplos de dosis recomendadas:

- Propanolol 40 a 160mg al día.
- Atenolol 50 a 100mg al día



Fig. 8.7 Presentación comercial Propanolol.⁹¹

Calcioagonistas

No se deben administrar en pacientes con insuficiencia cardíaca, renal o hepática. Los efectos adversos pueden ser aumento de peso, somnolencia. El más empleado es la flunaricina, las dosis ahora han bajado por ejemplo antes se administraban 10mg por las noches ahora es de 2.5 a 5mg, por ende los efectos adversos son menores.

Ejemplos de dosis recomendadas:

- Flunaricina 2,5mg por las noches. Es el más eficaz
- Nicardipina 40 a 60mg al día, repartido en 2 dosis.

Antidepresivos

Es frecuente utilizarlos asociados a otros preventivos como los betabloqueantes. Son especialmente útiles en pacientes que presentan migraña y cefalea de tensión asociadas. Los antidepresivos más utilizados son los tricíclicos, pero su inconveniente es que tiene varios efectos secundarios como resequedad de boca, estreñimiento, somnolencia. En ocasiones se utilizan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina por su mejor tolerabilidad. ^{21,36,40}

Ejemplos de dosis recomendadas:

- Imipramina 25 a 75mg al día.

Antiserotoninérgicos

Constituyen una segunda línea debido a sus efectos adversos.

Ejemplo de dosis recomendada:

- Metisergida 2 a 6mg al día.

Antiepilépticos

No son muy recomendados. Se encuentra el ácido valproico.

AINES

Los más empleados son la aspirina y el naproxeno, el inconveniente son los problemas gástricos.

Ejemplos de dosis recomendadas:

- Naproxeno sódico 500 a 1000mg al día.

CONCLUSIONES

En primer lugar es importante la realización de un buen diagnóstico, para identificar que se trata de migraña y no de alguna otra enfermedad sistémica o cerebral, ya que en ocasiones puede haber combinación de dolores y el diagnóstico se podría volver complicado.

La migraña es un trastorno heredable completamente, por lo tanto si hay familiares con este padecimiento sería importante estar pendiente de los descendientes ante cualquier dolor de cabeza porque se podría tratar de migraña, ya que por lo general ésta se inicia entre la niñez y la adolescencia. Al ser diagnosticada a tiempo se podrían evitar crisis intensas, lo que se traduciría en una disminución en la calidad de vida del paciente.

Es necesario que los pacientes identifiquen los factores desencadenantes y traten de eliminarlos, para disminuir las crisis, además del tratamiento.

Dentro de las teorías que se mencionaron en la etiopatogenia, la más acertada es la teoría neurovascular, ya que la migraña es un trastorno vascular completamente, que involucra a casi todas las arterias del cerebro, dentro de esto es importante mencionar que el encargado de la vasoconstricción y vasodilatación es el Bulbo Raquídeo, que recibe mensajes del Nervio Glossofaríngeo y es alterado ante cualquier estímulo químico como son los “factores gatillo” en la migraña. Pero para explicar los fenómenos neurológicos que desencadenan el aura se necesita la participación de elementos nerviosos, además de estructuras cerebrales muy importantes como el tálamo, que es la estación de relevo de los impulsos que se dirigen a la corteza para ser convertidos en dolor.

El Trigémico es importante dentro de la fisiopatología de la migraña, ya que es mediador entre la respuesta vasomotora y neuronal. Ya que secreta sustancias neurotransmisoras relevantes dentro de la fisiología de la migraña.

Conocer a fondo las estructuras y los neurotransmisores involucrados en la migraña es imprescindible para recetar tratamientos, que se dirijan al problema y lo solucionen, en este caso sería aliviar el dolor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.inmedsuc.8m.com/navegando/navegando3.htm>
2. <http://www.migracalm.net/esp/historia.html>
3. Micheli F, Nogués M. **Tratado de Neurología Clínica**. 4ta. ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2002. Pp. 131 – 136
4. <http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/T/TribunaM102numero5/INDI CETRI.htm>
5. Rueda M. **Prevalencia de la Migraña**. Medunab. 2002; 5 (13): 23 - 27
6. Tortora G, Derrickson B. **Principles of Anatomy and Physiology**. 11a. ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2006. Pp. 444 – 771
7. Drake R, Vogl Wayne, Mitchell A. **Anatomy for students**. 1era. ed. Madrid: Editorial Elsevier, 2005. Pp. 925 -927
8. Fuentes, De Lara G. **Corpus Anatomía Humana General**. 1era. ed. México: Editorial Trillas, 1997. Vol II. Pp. 565 – 707
9. Wilson L, Akesson E, Stewart P, Spacey S. **Cranial Nerves in health and disease**. 2da. ed. México: Editorial Médica Panamericana, 2006. Pp. 80 – 189

10. Rufo M. ***Fisiopatología de la migraña.*** Rev. Neurol. Clin. 2001; 2 (1): 263 – 271

11. Ferrer M, Ribes C. ***Farmacología de la migraña.*** 1era. ed. Alcalá: Editorial Asesores Alcalá, 2006. Pp. 33 - 49

12. Guevara U, De Lille. ***Medicina del dolor y paliativa.*** 2a. ed. México: Editorial Corinter, 2002. Pp.211- 212

13. Kabbouche M, Gilman D. ***Management of migraine in adolescents.*** Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2008; 4 (3): 535 - 548

14. Hauser S. ***Harrison´s Neurology in clinical medicine.*** 16a. ed. Madrid: Mc Graw Hill, 2007. Pp. 57 – 64

15. Kahlig K, Rhodes T, Pusch M, Ferrari M. ***Divergent sodium channel defects in familial hemiplegic migraine.*** Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008; 105 (28): 9799 - 9804

16. González J, Porta J, Sepúlveda J, Rodríguez M. ***Fisiopatología de la migraña. Reflexiones sobre la hipótesis glutamatérgica.*** Rev. Neurol. 2006; 43 (8): 481 – 488

17. Victor M, Ropper Allan. ***Adams and Victor Principles of Neurology.*** 7a. ed. México: Editorial Mc Graw Hill, 2007. Pp. 145 –155

18. Dalkara T, Zervas N, Moskowitz M. ***From spreading depression to the trigeminovascular system.*** Neurol. Sci. 2006; 27: S86 – S90

19. Cucchiara B, Detre J. ***Migraine and circle of willis anomalies***. Med Hyp. 2007; 70 (4): 860 – 865
20. <http://www.wikipedia.org/>
21. Zarranz J. ***Neurología***. 3era. ed. España: Editorial Mc Graw Hill, 2003. Pp. 155 – 174
22. Gilman S, Winans S. ***Neuroanatomy and Neurophysiology***. 5a. ed. México: Editorial Manual Moderno, 2003. Pp. 21 - 22
23. Cutre M, Charles A. ***The neurogenic basis of migraine***. Mayo clin. 2008;
24. Castañeda C, Vera J. ***Fisiopatología de la migraña***. Rev. Diag. 2002; 41 (5 y 6): 1 - 4
25. Miralles A. ***La migraña en atención primaria***. [www .google.com](http://www.google.com)
www.ctv.es/diagnostico/diagnostico/Migrana.htm - 53k
26. Shields K, Goadsby P. ***Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: A migraine target?***. Neurobiol. Dis. 2006; 23 (3): 491 – 501
27. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. ***Harper´s Biochemistry***. 15a. ed. México: Editorial Manual Moderno, 2001. Pp. 356 - 407
28. Newsholme A. ***Biochemistry for the medical science***. 2da ed. México: Editorial Interamericana, 1988. Pp. 655 - 665

29. Rains J, Poceta J, Penzien D. ***Sleep and headaches***. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2008; 8 (2): 167 - 175
30. Laguna J, Piña E. ***Bioquímica de Laguna***. 5ª. ed. México: Editorial Manual Moderno, 2002. Pp. 441 - 442
31. Edvinsson L. ***CGRP blockers in migraine therapy: where do they act?***. B. J. Pharmacol. 2008; 155 (7): 967 - 969
32. Durham P. ***Calcitonine gene peptide and migraine***. Headache. 2006; 46 (1): 53 - 58
33. <http://ihs-classification.org/en/>
34. Fustinoni, Pégola. ***Neurología en esquemas***. 2da. ed. México: Editorial Panamericana, 2007. Pp. 79 – 80
35. Asbury A. ***Diseases of the nervous system clinical neuroscience and therapeutic principles***. 3a. ed. Cambridge: Editorial Cambridge press, 2003. Pp. 920- 924
36. Loj J, Solomon G. ***Migraine prophylaxis: who, why and how***. Cleveland Clin. Journ. Med. 2006; 73 (9): 793 – 814
37. Mueller L. ***Diagnosing and managing migraine headache***. JAOA. 2007; 107 (6): 10 – 16
38. www.ramosmejia.org.ar

39. Filippi M, Assunta M. **Headache and migraine**. Neurol. Sci. 2008; 29: S36 – S38
40. Stark R, Stark C. **Migraine prophylaxis**. MJA. 2008; 189 (5): 283-288
41. www.biografiasyvida.com/.../g/fotos/galeno.jpg
42. apiepa.galeón.com/max/encefalox.gif
43. www.serviciodc.com/.../images/perea.jpg
44. lescarin.educa.aragon.es/.../49-7.jpg
45. medicosenformación7.tripod.com/fig.8.37.1pgi
46. www.med.ufro.d/.../images6171.jpg
47. www.reshealth.org/images/greystone/sm-2397.gif
48. cefaleas.sen.es/publico/imagen/meninges.jpg
49. www.med.ufro.cl/.../image9721.jpg
50. www.otorrinoweb.com/.../image012.jpg
51. bp3.blogger.com/.../REWB8lgQrD0/s400/9350.jpg

52. www.portalesmedicos.com/images/publicaciones/...
53. www.dolor-doctora-heraso.info/.../trigemino.jpg
54. upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/...
55. www.murciasalud.es/.../miocardiopatia/fig-5a.gif
56. www.murciasalud.es/.../miocardiopatia/fig5b.gif
57. www.esgrima.cl/.../20040811migra03.jpg
58. www.esgrima.cl/.../20040811migra04.jpg
59. www.portalesmedicos.com/images/publicaciones/...
60. www.neurotoxininstitute.com/.../headache002.jpg
61. www.cun.es/typo3temp/pies/603dee3c49.jpg
62. content.nejm.org/.../images/large/08f1.jpeg
63. www.javeriana.edu.co/...metbotropico.jpg
64. www.diariocritico.com/.../serotonina2.jpg
65. pepyc.com/img/pepyc1/vias.jpg

66. www.prematuros.cl/.../hipertpulmonarfig21.jpg
67. www.nlm.nih.gov/medlineplus/images/mastcell.jpg
68. www.clusterheadaches.org.uk/home/ihs.gif
69. www.retina.novartis.com.ar/.../escotoma.jpg
70. 3.bp.blogspot.com/.../jKBKApHNTAk/s320mfl.jpg
71. www.ctv.es/diagnostico/diagnostico/ima/fig1.gif
72. [https://.../getimage.aspx?. image 11D=7409](https://.../getimage.aspx?.image%2011D=7409)
73. 4.bp.blogspot.com/.../MPS/WMPQcY4/5320/dv.jpg
74. residentesbatan.files.wordpress.com/2009/03/h...
75. www.vitadelia.com/.../2008/06/stressedwoman.gif
76. titereskasper.com/mediac/400-0/media/scan0006.jpg
77. estaticos01.cache.elmundo.net/elmundosalud/1
78. www.noesficcion.com/wp-content/viagra.jpg
79. 4.bp.blogspot.com/.../s400/cefaleas.jpg

80. members.tripod.com/odontocuba/08540f00.jpg
81. i153.photobucket.com/albums/s217/doug_liquet/...
82. www.neurocirugia.com/.../imagenes/FIG20.jpg
83. ocularis.es/blog/pics220examenojos3.jpg
84. upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/...
85. eltamiz.com/.../2008/01/tac-de-la-cabeza1.jpg
86. www.microplanta.com/.../imagenes/aspirina.jpg
87. www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/img-prod/APOTE...
88. www.encyclopedia.com.pt/images/sumatriptan.jpg
89. www.gsk.com.hk/.../imagenes/imigran_6s.gif
90. www.copservir.com/.../product/42516500.jpg
91. product-image.tradeindia.com/00207778/b/Propr...