



Migraña, un desafío para el médico no especialista

Migraine, a challenge for the general practitioner

María Loreto Cid^{ab}✉

^a Neuróloga- Especialista en Dolor. Jefa Unidad de Dolor Hospital Militar, Santiago, Chile.

^b Coordinadora GDT Cefaleas-SONEPSYN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 16 07 2019.

Aceptado: 20 10 2019.

Palabras clave:

Migraña, cefalea,
analgésicos, migraña
crónica, preventivo.

Key words:

Migraine, headache,
analgesics, chronic
migraine, preventive.

RESUMEN

La cefalea es siempre un desafío para los médicos por ser uno de los motivos de consulta más frecuentes en la patología ambulatoria. Sabemos que el primer gran desafío es hacer el diagnóstico diferencial entre cefaleas primarias (como la migraña o cefalea tensional), y las cefaleas secundarias a otras patologías. Sin embargo, son las cefaleas primarias las que agrupan casi el 90% de las consultas y dentro de éstas, la migraña actualmente se ha ido transformando en uno de los mayores retos para la medicina, por el gran deterioro de calidad de vida del paciente y los costos familiares, sociales y laborales asociados.

ABSTRACT

Headache is always a challenge for the physician because it is one of the most frequent reasons for consultation in outpatient pathology. We know that the first challenge is to make the differential diagnosis between the primary headaches (like migraine and tensional type headache), and secondary headaches. However, it is the primary headaches that group 90% of the consultations and within these, the migraine has now been transformed into one of the greatest challenge for the medicine, because cause great detriment of quality of life with familiar, social and work cost associates.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: marialoretocid@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.10.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La cefalea es una de las causas de consulta más frecuentes en medicina¹. Para entenderla y ordenarla mejor, la *International Headache Society* (IHS), la ha intentado organizar en la "Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD)" cuya última versión (ICHD-3) fue publicada en 2018². Considera:

– **Cefaleas primarias:** En las que el dolor de cabeza no es solo un síntoma, sino una enfermedad en sí misma y no corresponde a una patología estructural subyacente. Son cuatro categorías: Migraña, cefalea tensional, cefaleas trigémino-autónomas y otras cefaleas primarias.

– **Cefaleas secundarias:** En ellas el dolor es secundario a otra causa, que puede ser sistémica (asociadas a sinusitis, cuadros febriles sistémicos, intoxicaciones, patología cervical, dental, etc.) o neurológica (meningitis, tumores, hemorragia subaracnoidea).

Existen una serie de señales de alarma o "banderas rojas"³ que nos ayudan a sospechar una causa secundaria⁴, especialmente las de origen neurológico, que pueden tener un pronóstico más ominoso (Tabla 1) y precisan un manejo precoz.

Sin embargo, la mayor cantidad de consultas corresponde a cefaleas primarias, y dentro de éstas, la migraña es la de mayor frecuencia, por la discapacidad que produce cada crisis, que lleva a los pacientes a buscar tratamiento.

Tabla 1. Banderas Rojas

- Cefalea de inicio reciente (menos de 6 meses).
- Cefalea en paciente mayor de 50 años.
- Cambio en carácter de cefalea.
- Cefalea súbita y severa (cefalea en trueno).
- Cefalea progresiva.
- Cefalea y fiebre.
- Cefalea y convulsiones.
- Cefalea y alteración del examen neurológico.
- Cefalea en pacientes con antecedentes de neoplasia, TEC reciente o VIH/SIDA.

¿QUÉ ES LA MIGRAÑA?

La migraña es una enfermedad neurológica altamente incapacitante, de curso crónico, con episodios de dolor, y que afecta aproximadamente el 12% de la población.

Es característica de población joven y se puede iniciar en infancia, aumenta en la adolescencia, momento en que comienza a ser más frecuente en el sexo femenino (2:1), con un *peak* entre los 20 y 40 años.

Si bien no es una patología que se asocie con mortalidad, actualmente se considera como una de las enfermedades que provoca más "años vividos con discapacidad" a nivel mundial, especialmente en el grupo de 20 a 50 años^{5,6}, edad en general más productiva, donde los costos laborales (ausencias, baja productividad por dolor), consultas médicas y de urgencia, fármacos, exámenes, además de costos familiares y sociales son considerables⁷. Muchas veces evitables si esta enfermedad es bien manejada. Sin embargo, en muchas ocasiones es sub diagnosticada y sub tratada.

Se caracteriza por una cefalea de localización hemicránea, en la mayoría de las veces, retroorbitaria, en general de carácter pulsátil, que se acompaña de náuseas, vómitos y/o fotofobia. Muchas veces también de hipersensibilidad a los sonidos y olores. Su intensidad es moderada o severa, y las crisis pueden durar de 4 a 72 horas (Tabla 2)². Sin embargo, muchas veces no se presentan los síntomas clásicos y la cefalea puede ser holocránea o de carácter opresivo. Pero hay características de la migraña, como su severidad, la presencia de náuseas y fotofobia, y su empeoramiento con el ejercicio, que nos ayudan a orientarnos para el diagnóstico diferencial, especialmente con la cefalea tensional. La aparición del dolor puede ser precedida por una fase inicial o pródromo, donde el paciente describe mayor irritabilidad, insomnio, antojos, o sensibilidad a la luz y ruidos.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de migraña según clasificación Internacional de Cefalea (ICHD-III)

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de 4-72hrs de duración (no tratados o tratados sin éxito).
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 1. Localización unilateral.
 2. Carácter pulsátil.
 3. Dolor de intensidad moderada o grave.
 4. Empeora con o dificulta llevar a cabo actividad física habitual (andar o subir escaleras).
- D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea.
 1. Náuseas y/o vómitos.
 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

Según la clasificación de la IHS esta definición corresponde a una "**Migraña sin aura**" (ICHD-3)².

Hablamos de "**Migraña con aura**" cuando la cefalea se acompaña de un síntoma neurológico o "aura", que puede ser de tipo visual, sensitivo o lenguaje, de 5 a 60 minutos de dura-

ción, en general, previo al inicio del episodio de dolor, pero puede acompañarla o aparecer posterior al episodio². Incluso hay ocasiones que solo se presenta el aura, sin dolor (“equivalente migrañoso”). Alrededor de un 20% de los pacientes con migraña presentan aura.

La migraña en general también se puede clasificar según el número de crisis al mes, en migraña episódica (menos de 14 crisis al mes) y migraña crónica (más de 15 crisis al mes), que según veremos tiene importancia en su evaluación y manejo.

¿POR QUÉ SE PRODUCE LA MIGRAÑA?

La fisiopatología de la migraña es compleja y aún está en estudio. Las nuevas teorías^{8,9} postulan que existen centros de control a nivel de troncoencéfalo (sustancia gris periacueductal, *locus cerúleo*) e hipotálamo, donde factores externos o ambientales, que provocan alteraciones de la homeostasis (tabla 3) pueden modular o gatillar las crisis, activando estos centros o “marcapasos”. Esto a su vez activa el nervio trigémino, a través del “sistema trigémino-vascular”, donde juegan un rol relevante las vías aferentes trigeminales y sus conexiones con los vasos meníngeos, donde ocurren fenómenos de vasodilatación e inflamación neurogénica, liberándose diversos péptidos vasoactivos, que finalmente gatillan el dolor, como sustancia P y especialmente el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP por sus siglas en inglés), péptido vasodilatador, que en estudios ha demostrado un aumento significativo de su liberación en las crisis de migraña¹⁰, siendo un marcador que ha permitido la investigación de nuevos fármacos más específicos en los últimos años. Los estudios actuales orientan hacia una base genética de la migraña expresada en una alteración en un subtipo de canal de calcio (canalopatía)⁸.

¿CÓMO SE ESTUDIA LA MIGRAÑA?

Dado que no hay un daño estructural, no hay exámenes que la confirmen, y su sospecha es por su cuadro clínico. Pero por esta razón siempre hay que descartar otras cefaleas secundarias⁴.

Tabla 3. Factores gatillantes de Migraña

- Estrés y síntomas ansiosos
- Cambios en horarios de sueño
- Periodos de ayuno
- Cambios hormonales (periodo menstrual)
- Uso de alcohol y tabaco
- Deshidratación y calor excesivo
- Olores intensos, como perfumes o desodorantes ambientales
- Algunos alimentos como chocolate, quesos maduros, comida china, salchichas, maní, tomate, consumidos en exceso.

Por lo que en la primera evaluación de un paciente se debería solicitar una neuroimagen, un TAC de cerebro con contraste o resonancia nuclear magnética de cerebro, esta última es de elección si se dispone¹¹. Especialmente si hay cambio de carácter en el dolor o alguna otra bandera roja^{12,13}.

Dependiendo del grado de sospecha se pueden solicitar exámenes de laboratorio, como hemograma, perfil bioquímico, pruebas tiroideas, etc¹¹.

Otros estudios, como punción lumbar, pueden ser solicitados para descartar cuadros infecciosos como meningitis o encefalitis¹¹, habitualmente en el contexto de una evaluación de paciente en servicio de urgencia u hospitalizado.

No se ha demostrado la utilidad del electroencefalograma para el estudio de pacientes con cefalea en general, excepto si se asocia a cuadros de compromiso de conciencia o en niños.

¿CÓMO SE MANEJA LA MIGRAÑA?

El manejo de la migraña actualmente requiere un apoyo multidisciplinario, especialmente cuando es de alta frecuencia o es crónica, considerando múltiples aspectos farmacológicos y no farmacológicos, que deben ir de la mano, en todos los pacientes.

Entonces tenemos que considerar tres áreas principales de manejo:

1. Manejo de comorbilidades.
2. Manejo no farmacológico.
3. Manejo farmacológico: agudo y preventivo.

1. Manejo de Comorbilidades

Existen patologías asociadas que pueden empeoran el curso de una cefalea, como trastornos del ánimo (depresión, síndrome de ansiedad generalizada)¹⁴, disfunción temporomandibular, fibromialgia, trastornos de sueño (apneas obstructivas por ejemplo), obesidad, entre otras¹⁵.

Por lo tanto, siempre debe investigarse la presencia de comorbilidades en los pacientes con migraña, y considerarse dentro del manejo global del paciente.

Actualmente se sabe que los pacientes migrañosos tienen además mayor frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como HTA, dislipidemia y diabetes mellitus¹⁶.

2. Manejo no farmacológico

Es esencial para iniciar el tratamiento y debe considerar:

- Educación del paciente, para entender su enfermedad y como debe manejarla.
- Manejo de los gatillantes externos (mencionados en tabla 3). Es de gran valor que el paciente reconozca cuáles de estos gatillantes lo afectan, y favorecer en general un buen manejo de estrés, adecuados horarios de sueño y alimenta-

ción, ingesta adecuada de líquidos y moderar consumo de alimentos desencadenantes, por ejemplo¹⁷.

- Fomentar estilos de vida sana y ejercicio regular¹⁷.
- El apoyo de psicólogo, terapias de relajación y técnicas cognitivas conductuales pueden ser muy útiles en los pacientes y deben ser recomendados¹⁷.
- Muy importante es educar al paciente sobre el uso (y abuso) de analgésicos en la primera consulta, para prevenir la cefalea por abuso de analgésicos.
- El uso de “calendarios de cefalea” por el paciente, para registrar frecuencia de los episodios, intensidad, uso de analgésicos, etc, es de gran utilidad en el seguimiento de la terapia.
- Dentro de la medicina complementaria, la acupuntura ha mostrado efectividad en algunos pacientes¹⁸.

3. Manejo farmacológico

Considera el manejo agudo de la crisis y el manejo preventivo o profiláctico.

3.1. El manejo agudo: Tiene como objetivo controlar la crisis, recuperar la funcionalidad del paciente, libre de dolor a las 2 horas, y no tener recurrencia en 24 hrs¹⁹.

1) Fármacos analgésicos no específicos de migraña:

- Paracetamol: recomendado para ataques leves o moderados^{19,20}.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): muy efectivos. Buena evidencia para el ibuprofeno, naproxeno y ketorolaco¹⁹⁻²².
- Opioides: no han demostrado mayor efectividad que los anteriores²² y presentan efectos adversos más severos (náuseas, vómitos, somnolencia), mayor frecuencia de recurrencia del dolor, aumento de riesgo de cefalea por abuso de analgésicos²³ y adicción. Por lo que su indicación debe restringirse solo a pacientes que no puedan usar otros analgésicos^{24,25}.

2) Fármacos analgésicos específicos:

- Ergotaminas: su efectividad es moderada²¹ en las crisis de migraña y tienden rápidamente a provocar cefalea por abuso de analgésicos⁵, por lo que deben indicarse con precaución. Por su efecto vasoconstrictor, evitar en paciente con hipertensión severa o cardiopatías. Están contraindicadas en embarazo y lactancia²⁶.
- Triptanes: tratamiento de elección para crisis moderadas y severas¹⁹⁻²². Son agonistas de receptores serotoninérgicos HT-1 1B/1D, cuya acción es a través de la vasoconstricción de vasos leptomeníngeos, inhibición de inflamación neurogénica y sobre algunas neuronas del complejo trigémino vascular²⁶. Existen 7 tipos, actualmente en Chile disponemos solo de tres: naratriptan, frovatriptan y eletriptan. No se recomienda su uso en pacientes con cardiopatía coronaria o HTA severa. Se debe tener precaución con sus efectos adversos como somnolencia o sensación de opre-

sión torácica, especialmente en los de mayor potencia (eletriptan y sumatriptan).

Podemos contar además con: prokinéticos (metoclopramida o domperidona) para manejo de náuseas²⁷, y formulaciones de analgésicos sublinguales o supositorios si hay vómitos.

Recomendaciones que debemos entregar a nuestros pacientes:

- Usar el fármaco indicado apenas inicie el dolor.
- Preferir uso de fármaco con potencia adecuada al nivel de dolor¹⁹. No siempre es necesario escalar en cada crisis desde analgésicos suaves a otros más potentes. El paciente puede tomar directamente uno de mayor potencia si su dolor es severo, así se evita consumir más fármacos de los necesarios y que no son efectivos.
- Educación sobre el número máximo de analgésicos a usar en el mes, si un paciente está requiriendo una mayor cantidad que la recomendada, es momento de control médico para reevaluar la terapia.

3.2. Terapia preventiva o profilácticas: su objetivo es disminuir el número de crisis al mes, su duración e intensidad, y mejorar calidad de vida. Lamentablemente los estudios muestran que solo un tercio de los pacientes que requieren una terapia preventiva la están recibiendo²⁸.

Indicamos terapia preventiva cuando²⁹:

- Hay 4 o más crisis al mes.
- Hay crisis severas o de muy difícil manejo.
- Hay mala respuesta a analgésicos.

Como usar la terapia preventiva²⁹:

- Inicio gradual y titular hasta llegar a dosis efectivas
- Mantener al menos entre 3-6 meses, sin embargo, el tiempo máximo de uso depende de cada paciente.
- Recordar que el inicio de acción puede ser entre 3-4 semanas, por lo que se debe educar al paciente sobre esta latencia y también sobre sus potenciales efectos adversos.
- Es muy importante el manejo de expectativas con las terapias de la migraña, ya que no hay tratamientos “curativos”, pero sí buenos esquemas que pueden mejorar la calidad de vida en forma sustancial.

Actualmente contamos con fármacos con muy buen nivel de evidencia^{30,31}, como:

- Antidepresivos tricíclicos: Amtriptilina tiene la mejor evidencia dentro de su clase³⁰⁻³², en dosis bajas (12,5-25mg), pero importantes efectos secundarios como somnolencia, aumento de peso y ortostatismo. Es de elección en pacientes con síntomas depresivos o insomnio.
- Beta bloqueadores: propanolol (40-160mg), nadolol (5-10mg) y metoprolol (25-50mg)^{30,31}. Deben ser consi-

derados sus efectos adversos como aumento de peso y síntomas depresivos, así como ser evitados en pacientes diabéticos (pueden enmascarar síntomas de hipoglicemia) y en asmáticos. Preferir los betabloqueadores más nuevos y selectivos como el metoprolol. De elección en pacientes jóvenes o con HTA.

-Bloqueadores de canales de calcio: Flunarizina en dosis de 5 a 10mg /día.^{20,32}. Evitar su uso prolongado en adultos mayores por el riesgo de síntomas extrapiramidales, además considerar que puede provocar aumento de peso y depresión.

-Anticonvulsivantes: Ácido valproico y divalproato de sodio con buena respuesta^{30,31}. No se deben usar en mujeres en edad fértil por riesgo de teratogenicidad. Otros efectos adversos son el aumento de peso y alteración de las pruebas hepáticas. El topiramato (25-100mg) ha mostrado ser muy efectivo en migraña episódica y crónica^{30,34}, pero presenta efectos adversos que pueden ser importantes por lo que se recomienda su uso por especialistas. La somnolencia, parestesias y alteraciones visuales, deben ser advertidos al iniciar terapia con este fármaco, así como evitar en pacientes con antecedentes de nefrolitiasis.

De segunda línea y con menor evidencia tenemos: gabapentina³⁵, candesartan^{29,30}, venlafaxina²⁹, riboflavina (vitamina B6)²⁹ y magnesio oral²⁹.

La elección del tratamiento preventivo finalmente dependerá de cada paciente, de los efectos adversos de cada droga, de las patologías concomitantes y de los otros fármacos en uso.

Migraña crónica: según la clasificación actual de la IHS (ICHD-3) cuando hay más de 15 días con dolor al mes, por más de 3 meses hablamos de migraña crónica, de los cuales 8 episodios deben presentar características típicas migrañosas⁵. Su prevalencia es cercana al 2%³⁶. Se le considera actualmente una entidad separada en la clasificación de la migraña⁵ ya que se ha demostrado que provoca mayor discapacidad y deterioro de la calidad de vida³⁷, y su manejo puede ser más complejo.

Existen ciertos factores de riesgo en la evolución de una cefalea que la pueden llevar a hacerse crónica³⁸, como:

- Obesidad.
- Alteraciones de sueño (insomnio, síndrome de apnea obstructiva del sueño).
- Trastornos del ánimo no tratados o eventos de vida estresantes.
- Síndromes de dolor crónico asociado (como fibromialgia o disfunción temporomandibular).
- Alta frecuencia previa de crisis de cefalea.
- Uso excesivo de cafeína y de fármacos analgésicos.

La mayoría de estos factores son modificables, por lo que es muy importante la labor del médico para prevenir que una migraña episódica se vuelva crónica.

El tratamiento de la migraña crónica, por lo tanto, se inicia corrigiendo los factores de riesgo que puedan favorecer que se haga crónica³⁸.

Los fármacos que han demostrado mayor utilidad en el tratamiento preventivo para la migraña crónica³⁸⁻⁴⁰ son:

- Topiramato: efectivo en migraña crónica y en pacientes con cefalea por abuso de fármacos⁴¹.

- Toxina botulínica tipo A (*Onabotulinum toxin*): aprobada el 2010 por la FDA para manejo de migraña crónica⁴². Especialmente útil en pacientes con mala tolerancia o mala respuesta a fármacos orales o polimedados.

- Otros fármacos utilizados, con menor evidencia: amitriptilina⁴³, divalproato de sodio⁴⁴ y gabapentina⁴⁵.

-Anticuerpos monoclonales contra CGRP: terapia específica para la migraña, ya que bloquearía a liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), a través de anticuerpos diseñados contra el CGRP o su receptor. Los resultados han sido positivos tanto para la migraña episódica como la crónica en los estudios⁴⁶. Tres anticuerpos han sido aprobados desde mediados del 2018 por la FDA en USA. En Chile contamos con Erenumab desde abril de este año. Su recomendación actual por los paneles de expertos, es para manejo de migrañas que no responden a terapias convencionales, e indicados por médicos especialistas⁴⁶.

CEFALEA POR ABUSO DE FÁRMACOS

En pacientes migrañosos, el consumo excesivo de fármacos analgésicos por más de 3 meses, puede llevar a un empeoramiento en frecuencia e intensidad de una cefalea, incluso a cambiar sus características clínicas⁴⁷. Siendo de muy difícil manejo. Actualmente se la clasifica como una cefalea secundaria ("cefalea atribuida a una sustancia o supresión")⁵.

Se considera exceso a: más de 10 comprimidos al mes de ergotaminas, opioides o triptanes, o más de 15 comprimidos/mes de analgésicos (Paracetamol o AINEs)⁵.

Su manejo es complejo, multidisciplinario, y en ocasiones requiere hospitalización⁴⁶. La recomendación actual es suspender el analgésico en abuso⁴⁸ y cambiar a otro como paracetamol o un AINE, como naproxeno, con apoyo de algunos fármacos preventivos.

Sin embargo, lo más importante de este cuadro es su prevención, con una buena educación del paciente desde la primera consulta.

Finalmente, debemos recordar que muchas veces los pacientes parecen ser refractarios al tratamiento y persisten con crisis

severas y frecuentes, que llevan a polimedición o procedimientos y exámenes innecesarios.

Es importante siempre reevaluar al paciente antes de catalogarlo de refractario y considerarlo⁴⁹:

1. ¿El diagnóstico de migraña es correcto? ¿Puede ser otra cefalea primaria?
2. ¿Existen factores gatillantes no considerados? (consumo de tabaco o malos hábitos de sueño)
3. ¿La terapia farmacológica es adecuada? (Dosis bajas o mala adherencia)
4. ¿Existe abuso de fármacos analgésicos no detectado?
6. ¿La terapia no farmacológica está considerada?
5. ¿Hay comorbilidades no tratadas?
7. ¿El paciente tiene una expectativa poco realista de su tratamiento?

CONCLUSIONES

Si bien la migraña la gran mayoría de las veces debe ser manejada por un médico neurólogo, la primera consulta de un paciente con cefalea con gran frecuencia es a un médico no especialista, por lo que debemos considerar que:

La cefalea es una causa de consulta muy frecuente.

Recordar siempre las “banderas rojas” en el diagnóstico diferencial.

Es probable que gran parte de los pacientes que consultan por cefalea tengan una migraña.

La migraña provoca gran discapacidad, por lo que no debe ser subestimada, y debe ser tratada en forma adecuada.

Por lo tanto, el desafío actual del médico, al enfrentarse a una paciente con cefalea, es buscar el diagnóstico de migraña. Con una buena historia clínica y un estudio inicial, que puede ser indicado por el médico no especialista, se puede descartar causas secundarias, y realizar una primera aproximación diagnóstica. Con educación del paciente, en uso correcto de analgésicos, manejo de gatillantes, evaluación de comorbilidades, y derivación cuando corresponda, mejorando así su calidad de vida.

Declaración conflictos de interés.

El autor no posee conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavados PM, Gomez V, Sawada M, Chomali M, Alvarez M. Diagnósticos neurológicos en la atención primaria de salud en Santiago, Chile. *Rev Neurol* 2003; 36(6):518-522.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3er edition*. *Cephalalgia* 2018; 38 (1): 1-211.
3. Randall C, Clunch D. Evaluation of acute headache in adults. *Am Fam Physician* 2001;15 (63): 685-693.
4. Chou D. Secondary headaches Syndromes. *Continuum (Mineap Minn)* 2018;24 4, Headache): 1179-1191.
5. Stovner L et al. Global, regional and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17:954-976.
6. Steiner TJ. Lifting the burden: The Global Campaign to reduce the Burden of Headache Worldwide. *Lancet Neurology* 2004; 3(4): 204-205.
7. World Health Organization (2001). *The World Health Report 2001- WHO*. Geneva
8. Goadsby P. Pathophysiology of migraine. *Neurol clin* 2009; 27:335-368.
9. Dodick D. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache* 2018. 58. Suppl:4-16.
10. Durham P. Calcitonin Gene- Related Peptide (CGRP) and Migraine. *Headache* 2006;46(Suppl 1): S3-S8.
11. Evans R, Rozen T, Mechtler L. *Neuroimaging and other diagnostic testing in headache*. Silberstein S, Lipton R, Dodick D. *Wolff's Headache*. 8ª Ed. Oxford University Press 2008. Pags. 63-93.
12. Detsky M, McDonald D, Baerlocher M, Tomlinson G, McCrory D, Booth C. Does the patient with headache have a migraine need neuroimaging. *JAMA* 2006; 296: 1274-1283.
13. Loder E, Weisenbaum E, Frishberg B, et al. Choosing Wisely in Headache Medicine: The American Headache Society's list of five things physicians and patient should questions. *Headache* 2013; 53:1651-1659.
14. Buse DC, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurik* 2013; 260(8):1960-1969.
15. Sevillano-García MD, Manso-Calderón R, Cacabelos-Perez P. Comorbilidades en la migraña: depresión, ansiedad, estrés y trastornos del sueño. *Rev Neurol* 2007;45:400-405.
16. Magalhaes JE, Sampaio PA. Migraine and cerebrovascular diseases: epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations. *Headache* 2018; 1277-1286.
17. Sun Eldestein C, Manskop A. Alternatives headaches treatment. *Nutraceuticals, behavioral and physical treatments*. *Headache* 2011; 51(3): 469-483.
18. Da Silva AN. Acupuncture for migraine prevention. *Headache* 2015; 55(3): 470-473
19. Vargas B. Acute treatment of migraine. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2018; (4, Headache): 1032-1052.
20. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guidelines on the drug treatment of migraine- revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968-981.
21. Marmura MJ, Silverstein S. The acute treatment of migraine in adults: The American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55: 3-20.
22. Kelley N, Tepper D. Rescue therapy for acute migraine, Part 3: Opioids, NSAIDs, steroids, and post discharge medication. *Headache*

- 2012;52: 467-482.
23. Bigal M, Lipton R. Excessive opioid use and the development of chronic migraine. *Pain* 2009; 142: 179-182.
 24. Tepper SJ. Opioids should not be used in migraine. *Headache* 2012; 52: S30-34.
 25. Levin M. Opioids in migraine. *Headache* 2014; 54: 12-21.
 26. Kelley N, Tepper D. Rescue therapy for acute migraine. Part 1: Triptan, Dihydroergotamine and magnesium. *Headache* 2012; 52(1): 114-128.
 27. Lainez JM, et al. Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: improving patient outcome. *Patient Relat Outcome Meas* 2013;4:61-73.
 28. Lipton RB, et al. AMPP Advisory Group: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68 (5):343-349.
 29. Schwedt T. Preventive therapy of migraine. *Continuum (Minneapolis)* 2018; 24 (4, Headache): 1052-1065.
 30. Silverstein SD et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatments for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012; 78: 1337-1345.
 31. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for prevention of episodic migraine: A summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache* 2012; 52: 930-945.
 32. Jacson J, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressant and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c5250.
 33. Linde M, Mullness W, Chronicle E, McCrory D. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 (6): CD010610
 34. Diener HC et al. Topiramate reduces headaches days in chronic migraine: A randomized double-blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814-823.
 35. Linde M, Mullness W, Chronicle E, McCrory D. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6): CD010609.
 36. Bigal M, Serrano D, Reed M, Lipton R. Chronic migraine in the population. *Neurology* 2008; 71: 559-566.
 37. Lipton RB, Silverstein SD. Episodic and chronic migraine headache: Breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015;55(2): 103-122.
 38. May A. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;12(8):455-464.
 39. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Treatment update of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2017; 21:26.
 40. Pascual J. Migraña crónica: tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 54 (Suppl 2): S31-S38.
 41. Silverstein SD, Lipton RB, Dodick DW. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170-180.
 42. Diener H, Dodick D, Aurora S, et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results for the double blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 32(5): 804-814.
 43. Couch JR. Amitriptyline versus placebo study group: Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011;51(1):33-51.
 44. Yurekli VA et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008;9(1):37-41.
 45. Spira PJ, Beran R. Australian gabapentin chronic daily headache group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized placebo controlled study. *Neurology* 2003;61(12):1753-1759
 46. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6.
 47. Diener HC et al. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(10):575-583.
 48. Carlsen L, Murkjaard S et al. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache. A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2018.38(2):225-236.
 49. Lipton R, Silberstein S, Saper J, Bigal M, Goadsby P. Why headache treatment fails? *Neurology* 2003; 60: 1064-1070.