

MIGRAÑA EN EL SIGLO XXI

DR. PATRICIO RUEDI A.
DRA. VICTORIA RENNER P.
DR. MANUEL FRUNS Q.
DR. LUIS PEDRAZA C.
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
pruedi@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La cefalea es una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de urgencia, en la atención primaria y por supuesto en la consulta del neurólogo. Es una patología que afecta a la calidad de vida de las personas que la padecen y es una importante causa de ausentismo laboral. Dado lo transversal de esta patología, es que médicos de todas las especialidades nos vemos en la obligación de satisfacer la demanda de nuestros pacientes por un alivio.

Este artículo no pretende hacer una revisión extensa sobre el tema, sino que en particular nos enfocaremos sobre algunos aspectos que han sido objeto de debate, tales como "migraña y hormonas", "migraña y accidente cerebrovascular" y sobre aquellos aspectos que han tenido importantes avances en el último tiempo, tales como el conocimiento de la fisiopatología de la migraña, así como también el reconocimiento, diagnóstico y manejo de la cefalea crónica diaria.

SUMMARY

Migraine is one of the most important reasons that explain emergency calls, general medicine and neurological office consultations. Migraine affects the patients quality of daily life and is a cause of working absenteeism.

Therefore, many physicians may be involved in the management of these patients and all of them must be updated about this prevalent condition.

The aim of this review is not to make a thorough analysis of migraine; we will mainly focus on important issues such

as migraine and hormones, migraine and stroke, and new advances in the understanding of migraine pathophysiology. Finally, we address the appropriate diagnosis and management of the prevalent chronic daily headache

Key words: migraine, analgesic overuse, complications of migraine.

INTRODUCCIÓN

La migraña, nació como término, por la palabra del francés "migraine" y del inglés "megrim", aunque literalmente significa "sólo la mitad de la cabeza". Envuelve ambos lados de la cabeza en un 40% de los casos, sólo un lado en 40% y comienza en un lado y termina en ambos en un 20% (1). Su definición y características clínicas han sido muy bien descritas hace muchos años, sin embargo en los últimos 15 años han aparecido avances que han cambiado el concepto, el conocimiento de la fisiopatología, de la evolución y de las complicaciones; lo que ha llevado a modificar el enfoque y manejo tanto de los fármacos como del tratamiento en general.

Hace sólo algunos años atrás hablar de migraña, jaqueca o cefalea vascular era lo mismo. Esto porque en los 60's prevalecía la teoría de Wolff (2), que ponía énfasis en el fenómeno vascular como eje central en la génesis de la migraña. Este concepto prevaleció durante años e incluso hasta ahora algunos lo creen, pero la historia fue cambiada por quienes comenzaron a cuestionar estos hechos (3), debido a que fármacos que no se relacionan con flujo cerebral o vasos sanguíneos eran útiles en el

tratamiento del dolor y los fenómenos asociados de la migraña (4, 5). Por otro lado, los avances tecnológicos y el desarrollo de nuevas técnicas de estudio nos permitieron hacer evaluaciones funcionales y de perfusión cerebral -mediante SPECT, PET, RNM funcional y Angiografía- que ayudaron a demostrar que no existía una relación directa entre los cambios vasculares con la aparición y curso de los síntomas (6, 7, 8, 9). Además, comenzaron a aparecer nuevos hallazgos fisiopatológicos y con esto nuevos "tarjet" terapéuticos, es así como la aparición de los Triptanes (Sumatriptan), -que empezaron a ser comercializados en los 90's-, ayudó al avance en el conocimiento del rol de la Serotonina en la migraña (10). También es importante destacar la aparición del concepto de "Cefalea crónica diaria" (11, 12, 13), que evidenció una patología que mirábamos diariamente en nuestros pacientes, pero que atribuíamos a otras causas y no veíamos su principal causa, el abuso de analgésicos. La aparición de este concepto, cambió radicalmente la manera de tratar a nuestros pacientes, de indicar ergotamínicos (muy abundantes en nuestro país) -cada una hora, o diariamente para prevenir el dolor-, llegando a prohibirlos estrictamente en aquellos casos de uso frecuente, para poder cambiar el curso diario del dolor.

Por último el mayor conocimiento de los factores gatillantes, tales como lo son alimentos, sueño, estrés, ambiente, etc., y de la comorbilidad con la ansiedad, la depresión y la asociación con ciertas estructuras de la personalidad (14), obligan, para lograr éxito en el manejo, a un enfoque holístico de esta patología.

Una mención especial debemos hacer en cuanto a la relación de la migraña con las hormonas sexuales (15) y la patología cerebrovascular (16, 17, 18). Cada vez que asistimos a paneles de discusión de migraña, estos temas son desarrollados y discutidos extensamente, no siempre con una conclusión clara respecto a que hacer en cada caso.

MIGRAÑA Y HORMONAS

El hecho que la migraña sea más frecuente en mujeres, que un 18% de las mujeres en edad fértil sufran de migraña, llegando incluso hasta un 30% a los 40 años y tomando en consideración la migraña menstrual, los cambios que ocurren en la frecuencia e intensidad de las crisis en la distintas etapas del embarazo y al uso frecuente de anticonceptivos orales -en Estados Unidos 25 millones de mujeres usan hormonas como anticonceptivo- (19), han obligado a conocer cada vez más la relación entre las hormonas y la migraña, especialmente debemos considerarlo en relación con la migraña precedida de síntomas neurológicos (migraña con aura) (20).

El uso de anticonceptivos orales en mujeres migrañosas se ha relacionado con mayor riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) (21), especialmente en la migraña con aura asociada a otros factores de riesgo cerebrovascular (22), como por ejemplo, mutaciones en los genes de los factores de coagulación (23) y el síndrome antifosfolípido (24, 25). Se ha demostrado que los estrógenos afectan el equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, aumentan la secreción de pros-

taglandinas, inhiben a los opioides endógenos y sensibilizan los receptores aumentando la inflamación neurogénica (26). La información que disponemos actualmente respecto a la seguridad y tolerabilidad de los anticonceptivos que contienen estrógenos debe ser considerada al momento de recomendarlos en mujeres migrañosas, principalmente en aquellas mujeres que sufran migraña con aura y además tengan otros factores de riesgo, así como también se debe reevaluar cuidadosamente su uso cada vez que observemos un cambio en el curso de la migraña -aparición de aura, cambios en la intensidad y/o frecuencia- en relación al inicio del tratamiento hormonal (27).

Actualmente se han desarrollado compuestos hormonales con menores dosis de estrógenos, disminuyendo con ello los riesgos de trombosis.

AVANCES EN FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Varias han sido las hipótesis fisiopatológicas que han intentado explicar los mecanismos por los cuales se origina la migraña, aunque no existe una única hipótesis que sea capaz de explicar todos los complejos procesos implicados en la generación de una crisis, es posible llegar a unificar estas teorías en un proceso fisiopatológico común, el que daría cuenta por un lado de la predisposición individual, y por otro de la generación del aura y finalmente del dolor característico de la migraña y sus síntomas asociados (emocionales, disautonómicos, etc).

Hoy en día gracias a la investigación iniciada con la teoría vasogénica propuesta por Wolff (28, 29) y las brillantes descripciones de Lashey (30) (observaciones hechas sobre su propia aura), hemos logrado, -gracias al trabajo de múltiples investigadores y expertos y a los grandes avances tecnológicos y metodológicos-, describir las bases bioquímicas, neuroanatómicas y patológicas que nos ayudan a entender los distintos procesos fisiopatológicos de esta enfermedad.

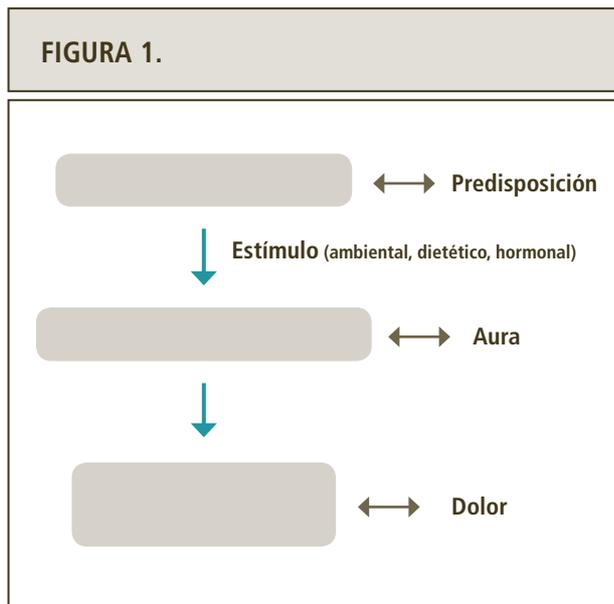
En la actualidad existen múltiples evidencias que sugieren que el origen de la migraña se hallaría en la corteza y la susceptibilidad de presentar crisis estaría dada por una hiperexcitabilidad cortical, lo cual explicaría la compleja relación entre la crisis propiamente tal y diversos factores gatillantes -dietéticas, hormonales o ambientales-, que actuarían disminuyendo el umbral o bien proporcionando un sustrato excitatorio que llevaría a la generación de la Depresión Cortical Propagada, responsable del aura y de la activación del sistema Trigémico-vascular y otros sistemas, implicados en la generación del dolor.

El conocimiento de los mecanismos por los cuales se inicia y se desencadena una crisis de Migraña es fundamental para el desarrollo de nuevas líneas de tratamiento. Es así, como a través de interesantes investigaciones, se han logrado identificar nuevos "tarjet" terapéuticos para la generación de efectivos fármacos dirigidos tanto a tratar el dolor, como para se utilizados en la profilaxis.

Este artículo de revisión pretende dar una breve descripción de algunos aspectos relevantes en la fisiopatología, para finalmente dar una visión unificadora, que nos brinde un marco teórico para comprender los complejos e intrincados mecanismos que subyacen a la generación de una crisis de migraña.

tación meníngea y síntomas disautonómicos); el cíngulo y la amígdala (componente emocional del dolor).

Finalmente, a modo de ejemplificar un modelo unificador podríamos decir que la predisposición a padecer migraña estaría dada por una susceptibilidad genética multifactorial, que le confiere al individuo migrañoso una característica de "hiperexcitabilidad neuronal" que lo predispone a que ciertos estímulos sean capaces de generar una "depolarización cortical propagada" -causante del aura-, que se acompaña de cambios neurovasculares, que finalmente estimulan al "Sistema Trigémico-vascular", llevando a la génesis del dolor.



CEFALEA CRÓNICA POR ABUSO DE MEDICAMENTOS Y CEFALEA CRÓNICA DIARIA

La cefalea por abuso de medicamentos (CCAM) se encuentra incorporada a la clasificación de la sociedad internacional de cefaleas (IHS) desde el 2004. Esta entidad se relaciona estrechamente con la cefalea crónica diaria y se desarrolla a partir de migrañas transformadas y en menor grado de cefaleas tensionales crónicas (46).

Corresponde -según reportes- al 5-10% de atenciones efectuadas en centros de cefaleas, con una prevalencia del 1%. Se presenta especialmente en mujeres, en la 5° y 6° década de la vida, aunque existen también reportes en pacientes jóvenes asociado al uso de analgésicos (47).

Característicamente el desarrollo de la CCAM se relaciona a uso y abuso de un fármaco indicado como terapia en una cefalea primaria y que desaparece o mejora (en al menos en un 50%) al suspender el uso del medicamento involucrado. Los fármacos que pueden producirla son clásicamente los ergotamínicos, los analgésicos y últimamente tam-

bién los triptanes, aunque cualquier medicamento usado como terapia analgésica de una cefalea puede llegar a generarla. Como factores de riesgo principales en su producción están la existencia de una cefalea tensional crónica y el abuso de analgésicos (48).

Los primeros criterios de abuso son los de Silberstein, que consideran el uso del fármaco en determinadas dosis, al menos dos veces por semana, por un mínimo de tres meses. Las dosis a considerar dentro de los criterios son las siguientes: ergotamínicos 1mg/día, aspirina o paracetamol 1gr/día, triptanos 1comp/día, analgésicos combinados (con barbitúricos o cafeína) 3 comp/día y narcóticos 1comp/día, aunque actualmente más que las dosis, lo que importa es el número de días de ingesta por mes.

La Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) considera los siguientes criterios de CCAM:

- a) Una cefalea de base que se desarrolla, aumenta en frecuencia o empeora marcadamente, luego del uso del medicamento.
- b) El fármaco debe haber sido usado al menos 10 o 15 días por mes, (10 días para ergotamínicos y triptanes y 15 días para analgésicos), por al menos 3 meses.
- c) La cefalea revierte a su patrón habitual, dentro de 2 meses de suspensión del medicamento.

La cefalea crónica por abuso de medicamentos, es una cefalea refractaria diaria o casi diaria, de semiología variable, tanto en tipo, severidad y localización, especial influencia tiene la cefalea de base, y se gatilla con facilidad, por ejemplo frente a esfuerzos físicos o intelectuales, no responden a tratamientos profilácticos habituales, presenta síntomas asociados, como gastrointestinales, ansiedad, trastornos de memoria o síntomas de exceso de ergotamínicos. Típicamente hay síntomas de privación al suspender, que incluye una exacerbación inicial de la cefalea, pero con mejoría al mantener la discontinuación (49).

Como cefalea de origen de la CCAM, se encuentran migrañas en 65% de los casos, cefaleas de tipo tensionales en 27% y mixtas en 8%. Al comparar los diferentes fármacos y el periodo de ingesta previo a la aparición de la cefalea por sobreuso, esta ocurre más precozmente en el caso de analgésicos, posteriormente ergotamínicos y por último triptanes. El abuso de analgésicos y ergotamínicos producen con mayor frecuencia cefaleas de tipo mixtas, con elementos migrañosos y tensionales, y en el caso de los triptanes, se producen habitualmente cefaleas de predominio migrañoso.

La cefalea crónica diaria (CCD), es la presencia de cefalea al menos 15 días por mes, por tres meses o más, tiene una frecuencia alta, se ha reportado 40% en clínicas de cefalea y 10% en consulta neurológica general, es un grupo heterogéneo y se asocia al abuso de medicamentos en un 30 a 80% de los casos. Estas pueden ser originadas desde una migraña (migraña transformada), una cefalea de tipo tensional (tensional crónica), una cefalea crónica diaria de novo o de una hemicránea continua. Además se asocia frecuentemente a alteraciones del sueño y trastornos del ánimo (50).

Migraña Transformada

Afecta generalmente pacientes con migrañas desde la 2° y 3° década, por más de 15 o 20 años, por definición debe tener una frecuencia mayor 15 días por mes, y se caracteriza por ser de menor intensidad que las cefaleas habituales, duración media 4 horas, con menos síntomas asociados típicos (náuseas, vómitos, sonofobia y fotofobia), se puede asociar a dolor tipo tensional y pueden existir migrañas típicas agregadas. Frecuentemente asociada a abuso de fármacos (70-80%), especialmente ergotamínicos.

Cefalea tipo tensional crónica

Existencia de una cefalea tipo tensional previa, que aumenta la frecuencia, con una duración media 4-6 horas, localización difusa y bilateral, sin síntomas migrañosos marcados, a veces náuseas y fotofobia.

CCD de novo

No hay cefaleas previas, generalmente inicio agudo, menos de tres días, se hace constante, se asocia a y puede ser gatillada por cuadros infecciosos virales. Debe siempre descartarse una patología secundaria.

Mecanismos Cefalea crónica por Abuso de Medicamentos

No se conocen claramente los mecanismos involucrados, por lo cual se han propuesto diversas hipótesis, básicamente existiría una modificación de la sensibilidad, con sensibilización periférica y central, y una activación de receptores, con alteración de los mecanismos antinocicepción, probablemente con disminución del umbral, por ejemplo, los agonistas 5-HT generan una baja regulación de los receptores y los analgésicos alteran el sistema de prostaglandinas (51).

También hay evidencias de alteración de los neurotransmisores, sistemas serotoninérgicos y monoaminérgicos.

Hay factores psicológicos, cierta dependencia física y algunos postulan una predisposición genética.

Manejo

La CCAM, supone por definición la suspensión brusca terapéutica del o de los medicamentos involucrados, excepto en el caso de barbitúricos que será paulatina, debe manejarse la cefalea de rebote que se producirá frecuentemente. En ocasiones la hospitalización será requerida, del punto de vista medicamentoso, se incluye hidratación, el uso sintomático de neurolépticos, antiinflamatorios no esteroideos como naproxeno (rara vez involucrado en la génesis de cefalea por abuso), benzodiazepinas, metoclorpramida y en algunos casos el uso de esteroides. En muchos pacientes también será necesario agregar terapia psicológica y de relajación.

Además debe iniciarse paralelamente una terapia preventiva, por ejemplo antidepressivos tricíclicos, beta bloqueadores o ácido valproico.

La cefalea de rebote generalmente dura entre 2 a 10 días, habitualmente es de tipo tensional o mixta y menos frecuentemente jaquecosa, su duración y severidad se correlaciona con el medicamento involucrado, siendo mayor en caso de analgésicos, luego ergotamínicos y por

último triptanes. Se asocia a vómitos, náuseas, hipotensión arterial, taquicardia, ansiedad y alteraciones del sueño.

La mejor forma de combatir la cefalea crónica por abuso de medicamentos, es la prevención y la educación, limitar los usos de fármacos contra cefaleas, evitar combinación (con cafeína, barbitúricos y codeína), preferir uso de terapias profilácticas y por supuesto un diagnóstico precoz.

MIGRAÑA Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La migraña y la patología cerebrovascular, son dos condiciones muy frecuentes en la población general, por lo que han sido relacionadas desde hace largo tiempo, relación que aún se mantiene en el plano de la controversia. En los últimos años, sin embargo, algunos estudios han dado luces sobre esta relación y sobre su importancia.

Lo primero, es establecer que ambas condiciones pueden coincidir dado su alta incidencia. En efecto, la migraña se presenta en adolescentes y adultos con una prevalencia de alrededor de 10% en el hombre y 30% en la mujer (52). Por su parte el accidente vascular encefálico (AVE), fundamentalmente el isquémico, tiene una incidencia anual de 100-200/100.000 habitantes, especialmente en edades más avanzadas. Así, alrededor de 1/3 de los que presentan un AVE tendrán antecedentes de migrañas, sin existir una relación causal.

Migraña como Factor de Riesgo de AVE

Existe evidencia epidemiológica (53) que mujeres con Migraña con aura tienen mayor riesgo de AVE isquémico. En estudios prospectivos (54, 55, 56, 57), este riesgo va de 1.8 a 2.2, y aumenta significativamente en mujeres que usan anticonceptivos orales (8.7). Todos los estudios muestran un aumento del riesgo en mujeres menores de 45 años, pero los estudios prospectivos muestran un mayor riesgo en el segmento 45-55 años (2.2). Estos mismos estudios no muestran un mayor riesgo en mujeres con Migraña sin aura, como tampoco un mayor riesgo de AVE hemorrágico.

Estudios recientes en mujeres jóvenes menores de 50 años, muestran que el mayor riesgo de AVE, depende también de la frecuencia de las migrañas (>12 episodios por año, tiene un riesgo de 2.3), y más aun cuando las migrañas se iniciaron el año anterior (6.7). En este estudio, el uso de anticonceptivos orales y el tabaco, en forma independiente, no aumentaron mayormente el riesgo de AVE, pero la combinación de ambos aumentó el riesgo 7 veces, comparado con pacientes no migrañosas, y 10 veces cuando se comparaba con mujeres no migrañosas que no fumaban ni usaban anticonceptivos orales (58).

En resumen, hay claras evidencias epidemiológicas que mujeres con Migraña con aura tiene mayor riesgo (que no es muy alto) de AVE isquémico, especialmente en menores de 50 años, pero probablemente este mayor riesgo persista en edades mayores, y que aumenta significativamente cuando se asocian tabaco y anticonceptivos orales. Estudios prospectivos no han mostrado un mayor riesgo en Migraña sin aura, ni

BIBLIOGRAFÍA

1. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:23-32.
2. Wolff HG. Headache and Other Head Pain. 2nd ed. New York:Oxford University Press; 1963.
3. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*. 1993;43(suppl 3):S16-S20.
4. Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ, et al. The pharmacology of the novel 5HT1-like receptor agonist, GR43175. *Cephalalgia*.
5. Cady RK, Sheftell F, Lipton RB, et al. Effect of intervention with Sumatriptan on migraine pain: retrospective analysis of data from three clinical trials. *Clinical Therapeutics*. 2000; 22:1035-1048.
6. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain*. 1984;107:447-461.
7. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol*. 1998;43:25-31.
8. Jager HR, Giffin NJ, Goadsby PJ. Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging in persistent migrainous visual disturbances. *Cephalalgia*. 2005;25:323-332.
9. Friberg L, Olesen J, Iversen H. Regional cerebral blood flow during attacks and when free of symptoms in a large group of migraine patients. *Cephalalgia*. 1989;9(suppl 10):29-30.
10. Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ, et al. The pharmacology of the novel 5HT1-like receptor agonist, GR43175. *Cephalalgia*. 1989;9(suppl 9): 23-33.
11. Sjaastad o. Chronic daily headache ("cefalea cronica quotidiana"). *Cephalalgia* 1985 May;5 Suppl 2:191-3.
12. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26:742-746.
13. BMathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache*. 1987;27:102-106.
14. Cady RK, Farmer Ku, Dexter JK, et al. Consensitization of pain and psychiatric comorbidity in chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9:47-52.
15. G Sances, F Granella. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*, 2003.1468-2982.
16. Hoekstra-van Dalen RA, Cillessen JP, Kappelle LJ, van Gijn J. Cerebral infarcts associated with migraine: Clinical features, risk factors and follow-up. *J Neurol*. 1996;243:511-515.
17. Milhaud D, Bogouslavsky J, Van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology*. 2001;57:1805-1811.
18. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291:427-434.
19. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American migraine Study. *Headache* 2001; 41: 646-657.
20. Granela F, Sances G, Pucci E, et al. Migraine with aura and reproductive

life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000;20:701-7.

21. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al. association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997;54:362-368.

22. Lidegaard O: Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obst Gyn* 102: 153-159 1995.

23. Crassard I, Conrad J, Bousser M-G. Migraine and homeostasis. *Cephalalgia* 2001; 21: 630-636.

24. Brey RL, Stallworth, CL, Mc Glasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002;; 33 : 2396-2401.

25. Silvestrini M, Matteis M, Troisi E, et al. Migrainous stroke and antiphospholipid antibodies. *Eur Neurol* 1994; 34 : 316-319.

26. Conrad J Samama MM. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and haemostasis. *Cephalalgia* 2000; 20: 175-182.

27. ACOG committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin N° 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obst Gynecol.* 2006 jun;107(6): 1453-72.

28. Wolff HG. Headache and other head pain. 2 ed. New York: Oxford University Press; 1963.

29. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of Migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-63.

30. Lashey KS. Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 46: 331-9.

31. Anne Ducros, Elisabeth Tournier-Lasserre, Marie-Germaine Bousser. The Genetics of Migraine *The Lancet Neurology* - Vol. 1, Issue 5, September 2002, Pages 285-293.

32. Welch KM. Contemporary Concepts of Migraine pathogenesis. *Neurology* 2003;61:S2-8.

33. Ambrosini A. Schoenen J. The electrophysiology of Migraine. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:327-31.

34. Battelli L., Black KR, Wray SH. Trnscranial magnetic stimulation of visual area V5 in Migraine. *Neurology*; 2002; 58: 1066-9.

35. Haan J. Terwindt GM, maasen JA., Hart LM, et al. serch for mitochondrial DNA mutations in migraine subgroups. *Cephalalgia* 1999; 19: 20-2.

36. Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P., et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P MR spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology* 1992; 42: 1209-14.

37. Welch KM. Currentes opinions in hedeache patogénesis: introductions and síntesis. *Curr opin Neurol* 1998;11; 193-7.

38. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, et al. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized , double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2002; 22; 345-53.

39. Schoenen J, Ambrosini A, Sandor PS, et al. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine; published data and view point on their pathophysiologic significance. *Clin Neurophysiol* 2003;114, 955-72.

40. Gardner K, Hoffman EP. Current status of genetic discoveries in migraine: familiar hemiplegic migraine and beyond. *Curr Opin Neurol* 1998; 11; 211-6.

41. Ptacek IJ. The place of migraine as a channelopathy. *Curr Opin Neurol* 1998; 11; 217-26.

42. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-90.

43. Sánchez-Del Río M., Alvarez-Linera J. Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 2004-, 3;645-51.

44. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* . 2001; 98: 4687-4692.

45. Sarchilli P. Alberti A, Codini M et al. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000; 20: 907-18.

46. International Headache Society, The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl): 9-160.

47. Dyb G, Colmen TL and Zwart JA. Analgesic overuse among adolescent with headache. *Neurology* 2006; 66:198-201.

48. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004; 3: 475-483.

49. P. E. Stang, A. P. Carson, K. M. Rose, J. Mo, S. A. Ephross, E. Shahar, and M. Szklo Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*, May 2005; 64: 1573 - 1577.

- 50.** Mahyar Etminan, Bahi Takkouche, Francisco Caamaño Isorna, and Ali Samii. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* Jan 2005; 330: 63.
- 51.** Zidverc-Trajkovic J, Pekmezovic T, Jovanovic et als. Medication-overuse headache: clinical features predicting treatment outcome at 1-year follow-up. *Cephalalgia* 2007; 27 (11): 1210-25.
- 52.** Lenore J. Launer, Gisela M. Terwindt, and Michael D. Ferrari. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: The GEM Study. *Neurology*, Aug 1999; 53: 537.
- 53.** C L Chang, Michael Donaghy, and Neil Poulter. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ* Jan 1999; 318: 13 – 18.
- 54.** J. E. Buring; P. Hebert; J. Romero; A. Kittross; N. Cook; J. Manson; R. Peto; C. Hennekens. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol*, Feb 1995; 52: 129 - 134.
- 55.** T. Kurth, M. A. Slomke, C. S. Kase, N. R. Cook, I.-M. Lee, J. M. Gaziano, H.-C. Diener, and J. E. Buring. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: A prospective study. *Neurology*, Mar 2005; 64: 1020 – 1026.
- 56.** P. E. Stang, A. P. Carson, K. M. Rose, J. Mo, S. A. Ephross, E. Shahar, and M. Szklo. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*, May 2005; 64: 1573 - 1577.
- 57.** Mahyar Etminan, Bahi Takkouche, Francisco Caamaño Isorna, and Ali Samii. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* Jan 2005; 330: 63.
- 58.** Leah R. MacClellan, Wayne Giles, John Cole, Marcella Wozniak, Barney Stern, Braxton D. Mitchell, and Steven J. Kittner. *Stroke*. 2007;38:2438-2445.
- 59.** Tommaso Sacquegna, Alvaro Andreoli, Anna Baldrati, Cristina Lamieri, Susanna Guttmann, Piero de Carolis, Giuseppe Di Pasquale, Giuseppe Pinelli, Claudio Testa, Elio Lugaresi . Ischemic stroke in young adults: the relevance of migrainous . *Cephalalgia* 1989, 9: 255-8.
- 60.** Mark C. Kruit; Mark A. van Buchem; Paul A. M. Hofman; Jacobus T. N. Bakkers; Gisela M. Terwindt; Michel D. Ferrari; Lenore J. Launer. Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. *JAMA*, January 28, 2004; 291: 427 - 434.