

REVISION DEL MANEJO CLINICO DE LA MIGRAÑA CON AURA CLINICAL MANAGEMENT OF MIGRAINE

Carlo Piero Lastarria Pérez*, Carlos Federico Buonanotte**

Resumen

La migraña es una de las cefaleas primarias más estudiadas desde tiempos históricos. Se ha prestado gran interés al desarrollo de los síntomas del aura y a su implicancia. Existen diversos mecanismos fisiopatológicos los cuales pueden explicar estos síntomas, siendo el más conocido el fenómeno de la Depresión Cortical Propagada. Si bien el aura es un fenómeno auto limitado e inofensivo, hay situaciones en las cuales esta resulta invalidante física o psicológicamente para quien la padece. En esta revisión se consideran los mecanismos y los tratamientos individuales para el dolor y aura migrañosos.

Abstract

The migraine is historically one of the most studied primary headaches. There are many studies about migraine aura and its implications. Exist many physiopathological mechanisms that explain the migraine aura. The most studied is the Prolonged Cortical Depression. In spite of aura is anshort timed and innocuous phenomena, there are cases that it could be a disabling condition. In this review we discuss the treatment options for pain and aura symptoms in migraine.

Métodos

El presente trabajo se realizó mediante revisión extensa de numerosas publicaciones. Se revisaron bases de datos, estudios tipo meta-análisis, descriptivos observacionales, reportes de caso entre otros. Se tocan temas de conceptos, clasificación, fisiopatología y tratamiento desarrollados selectivamente para el tema del aura en la migraña.

Introducción

La cefalea es una de las patologías más comunes de la humanidad desde tiempos históricos. Se relata en la literatura griega que el mismo Zeus, el líder de los dioses griegos, sufría de cefalea por lo que fue tratado de manera quirúrgica por Vulcano quien le abre la

cabeza con una hacha, siendo el producto de esta acción el nacimiento de Pallas Athena ⁽¹⁾. Es Areteo de Capadocia quien por primera vez realiza la descripción de una migraña usando el término “heterocránea” en el primer siglo después de Cristo, además usa la palabra griega “scotoma” para referirse a los trastornos visuales padecidos refiriéndose ya desde esta época a un aura ⁽¹⁾.

Charles Lutwidge Dodson, más conocido como Lewis Carroll, fue el creador de “Las aventuras de Alicia en el país de las maravillas”. En el relato Alicia se cuela en la madriguera de un conejo y entra en un mundo de fantasía poblado por peculiares criaturas an-

*Servicio de Neurología, Hospital General Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, Perú

**Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas

Mail: federicobuonanotte@gmail.com

tropomórficas. Las visiones de Alicia se caracterizan por distorsiones de la imagen corporal (metamorfopsia), aumento en el tamaño de las partes del cuerpo (macrosomatognosia), entre otros fenómenos visuales. Se dice que el propio autor sufría de migrañas con aura visual, lo cual le llevo al relato de tales fenómenos visuales, que eran compartidos con los que poseía Alicia⁽²⁾.

El interés por el fenómeno del aura ha sido importante desde hace mucho, tanto en relatos literarios como en reportes médicos. Charcot fue probablemente el primero en reconocer que la migraña podía ser la causa de accidente cerebrovascular cuando escribió: "alguno de los síntomas ocurridos durante la migraña oftálmica puede ser permanente...". Su residente Feré reportó un caso de migraña "oftálmica con ataques repetidos", que llevaron a la muerte del paciente. Era un hombre de 53 años que tuvo ataques de migraña con aura visual y disfásica desde la niñez, el cual falleció luego de una cefalea de 2 meses de evolución, disturbios visuales y hemiplejía izquierda y derecha. Este caso se reportó como el primero de accidente cerebrovascular letal migrañoso, pero en ausencia de autopsia, la causa precisa de la muerte fue incierta⁽³⁾.

Si bien se han desarrollado diferentes fármacos para el tratamiento de la crisis de migraña, así como para su prevención, aún no hay ningún fármaco usado selectivamente como tratamiento sintomático o preventivo del aura. El objetivo del presente trabajo es revisar conceptos y opciones terapéuticas de la migraña con aura.

Conceptos

La migraña ha sido clasificada como una de las cefaleas primarias y es definida por ataques de dolor moderado a severo, con duración entre 4 a 72 horas; típicamente de localización unilateral, de tipo pulsátil, acompañados de náusea y/o vómitos, fotofobia y sonofobia; y además con empeoramiento en la actividad física rutinaria⁽⁴⁾.

La migraña con aura típica, es definida como aquella donde el aura puede presentar síntomas visuales, sensoriales, articulatorios y del lenguaje y motores, solos o combinados, así mismo que dichos síntomas se desarrollen

gradualmente, que la duración de cada uno no sea mayor de una hora, pudiendo ser los síntomas de características positivas o negativas y los cuales deben ser totalmente reversibles⁽⁴⁾. La clasificación de la migraña con aura se muestra en la tabla I.

Migraña con aura

- 1.- Migraña con aura típica
 - a.- Aura típica con cefalea
 - b.- Aura típica sin cefalea
- 2.- Migraña con aura de tronco
- 3.- Migraña hemipléjica
 - a.- Migraña hemipléjica familiar
 - *Migraña hemipléjica familiar tipo 1
 - *Migraña hemipléjica familiar tipo 2
 - *Migraña hemipléjica familiar tipo 3
 - *Migraña hemipléjica familiar, otros loci
 - b.- Migraña hemipléjica esporádica
- 4.- Migraña retiniana

Otras variantes de migraña con aura son mencionadas ahora dentro de la subclasificación de complicaciones de la migraña. Se muestran en la tabla II.

Complicaciones de la migraña

- 1.- Estatus migrañoso
- 2.- Aura persistente sin infarto
- 3.- Infarto migrañoso
- 4.- Migraña con aura gatillante de convulsiones

Aquellas migrañas que no cumplen con los criterios diagnósticos son catalogadas como probable migraña con aura⁽⁴⁾. Dentro de estas se destaca la anteriormente conocida como migraña con aura prolongada, definida como aquella con aura con duración mayor de una hora pero menor de una semana⁽⁵⁾. En la actualidad el concepto de aura persistente sin infarto menciona una duración del aura superior o igual a los 7 días⁽⁴⁾.

Hay que considerar en la práctica clínica que la mayoría de migrañas presentan auras "atípicas". Un estudio de revisión sistemática reciente ha demostrado que la duración del aura en la migraña es mayor de una hora en una proporción considerable de migrañosos (mayor al 60% en aura afásica)⁽⁶⁾.

Fisiopatología

Teoría neurovascular

Según esta teoría la migraña es un trastorno primariamente neurogénico con cambios secundarios en la perfusión cerebral ⁽⁷⁾. Como estado basal un paciente con migraña, sin ningún tipo de cefalea, presenta a nivel de la corteza cerebral un estado de hiperexcitabilidad neuronal, especialmente en la corteza occipital. Esto ha sido demostrado en estudios mediante estimulación magnética transcraneal y con resonancia magnética cerebral funcional ⁽⁸⁾. Esta observación explica la especial tendencia de los migrañosos a sufrir de cefaleas ⁽⁹⁾.

Depresión cortical propagada (DCP)

Esta teoría fue propuesta por Leao en 1944, en donde se propuso una ola depresora, a través de la sustancia gris cortical, que se diseminaba desde su origen a una velocidad de 2 a 6 mm por minuto ⁽¹⁰⁾. Esta despolarización celular causa el fenómeno cortical primario del aura, además de activar las fibras trigeminales causando la fase de cefalea. La base bioquímica de la depresión propagada es la liberación de potasio o de glutamato, que despolariza el tejido adyacente, el cual libera más neurotransmisores, propagando aún más la depresión ⁽¹⁰⁾.

Sistema trigeminal

La activación del sistema trigeminal por la DCP estimula los receptores nociceptivos neuronales de los vasos duros, de tal manera que liberan proteínas y sustancias relacionadas con el dolor como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P, péptido vasoactivo intestinal y neurokinina A. El resultado de esta inflamación estéril es la vasodilatación y por consiguiente el dolor ⁽¹¹⁾. La hiperperfusión inicial que se da en la DCP esta mediada en parte por la liberación de neurotransmisores trigeminales parasimpáticos de los nervios perivasculares, mientras que el incremento de flujo sanguíneo demorado está a cargo de la conexión parasimpática entre tronco y trigémino ⁽¹¹⁾.

Más acerca del aura

Se conoce que el fenómeno del aura es debi-

do a la DCP. En experimentos con animales y en tejido de hipocampo y corteza humano in vitro, la DCP ocurre cuando un estímulo eléctrico o químico es aplicado a la corteza cerebral, resultando en excitación neuronal y en una despolarización prolongada que posteriormente se propaga por toda la corteza. Esta ola de despolarización ocurre junto con una ola de oligohemia. La activación del receptor de N – metil – D – Aspartato se requiere para activar la DCP en la corteza de ratas en experimentos y en tejidos humanos. De esto resulta la hipótesis de que un fenómeno similar sucede in vivo en la producción del aura ⁽¹²⁾. Hay evidencia reciente gracias a técnicas de neuroimagen con resonancia magnética funcional, registros electrofisiológicos epidurales y electrodos multicorticales paramétricos que demuestran esta hipótesis. El mecanismo por el cual se desarrolla la cefalea a partir del aura es controversial y aún desconocido, pero la primera fase puede deberse a la liberación cortical de CGRP, óxido nítrico, ácido araquidónico y iones varios que afectan la vía trigeminal desde el tronco cerebral hacia los vasos duros ⁽¹²⁾.

Deficiencia de magnesio

Otra teoría propone que la deficiencia de magnesio desencadena una serie de eventos tales como la agregación plaquetaria y la liberación de glutamato, que llevan finalmente a la liberación de la 5 hidroxitriptamina. En estudios con Espectroscopía por resonancia magnética se han encontrado niveles bajos de magnesio en el cerebro posterior, incluyendo corteza occipital en pacientes con migraña hemipléjica ⁽¹²⁾. También se ha relacionado la deficiencia de magnesio con el fenómeno de DCP. El magnesio juega nuevamente un rol importante en la regulación de los receptores NMDA para glutamato, el cual está involucrado con el aura. Los iones Mg⁺ se unen a los receptores NMDA y evitan que iones calcio ingresen a la célula, de esta manera se demuestra que el magnesio podría detener el fenómeno de DCP ⁽¹³⁾.

Metaloproteinasas

Mediante una gran variedad de mecanismos moleculares, la DCP sobregula genes, como aquellos que codifican para la ciclooxigenasa 2

(COX2), factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 beta, galanina y metaloproteinasas. La liberación de metaloproteinasas lleva a la disrupción de la barrera hemato-encefálica, permitiendo el paso de potasio, adenosina, óxido nítrico y otros productos liberados a causa de la DCP, los cuales alcanzan las terminaciones aferentes trigeminalesduralesperivasculares, siendo sensibilizadas ⁽¹⁴⁾. El incremento de la actividad de la metaloproteína tipo 2 ha sido demostrado en migrañosos. Pacientes que padecen de migraña sin aura parecen tener incrementos en la relación de metaloproteína tipo 9/ metaloproteína tipo 1. En cambio se ha visto que esta relación es menor en pacientes con migraña con aura ⁽¹⁴⁾.

Disfunción endotelial

La deficiencia de la musculatura lisa vascular está relacionada con la disfunción de la guanosinmonofosfato cíclica y la respuesta hemodinámica al óxido nítrico. El óxido nítrico liberado por la microglia es un mediador potencial de inflamación citotóxica, iniciando y manteniendo la inflamación cerebral a través de la activación de las neuronas de la vía trigeminal ⁽¹⁵⁾. Los niveles de óxido nítrico continúan en aumento incluso en los periodos sin cefalea en pacientes migrañosos ⁽¹⁵⁾. En mujeres migrañosas premenopausicas, particularmente en aquellas con migraña con aura, el aumento de la activación endotelial, el cual tiene que ver con la disfunción endotelial, es evidente ⁽¹⁶⁾.

Foramen oval permeable y migraña con aura
La migraña con aura es más prevalente en sujetos que presentan FOP comparados con aquellos sin FOP. Hay mayor riesgo de migraña con aura cuando el defecto de FOP es de mayor tamaño y cuando existe shunt de derecha a izquierda en reposo. Esta relación se supone es debida a émbolos paradójicos y/o altas concentraciones de óxido nítrico, serotonina y quininas que gatillarían el ataque migrañoso ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Migraña con aura y cambios estructurales cerebrales

En un reciente meta-análisis se ha encontrado relación entre lesiones silentes similares a

infartos isquémicos localizados principalmente en el cerebelo y sustancia gris profunda, siendo esta relación mayor en personas que padecen migraña con aura. Estas lesiones estuvieron relacionadas con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia en la senectud ⁽¹⁹⁾.

Migraña con aura, diagnóstico diferencial Accidente isquémico transitorio

Las alteraciones visuales pueden estar presentes en migraña de tronco cerebral o migraña retiniana, en el caso de ceguera bilateral es un fenómeno que raramente podría estar relacionado con migraña, siendo más probable su relación con un fenómeno vascular de circulación posterior, si es bilateral, o carotideo si es unilateral. La pérdida de visión transitoria en gente joven suele ser benigna, como ha sido documentado en un seguimiento de 14 pacientes entre los 4 a 13 años ⁽²⁰⁾, dicho fenómeno correspondió a un fenómeno migrañoso, pero también se podría relacionar a epilepsia occipital benigna. La corta duración del fenómeno, la aparición de forma súbita, y síntomas negativos de pérdida visual, son inusuales para un aura migrañosa ⁽²¹⁾.

Epilepsia

Las auras visuales pueden ser confundidas con epilepsia occipital, especialmente durante la niñez. Una de las mayores características de la epilepsia occipital es su corta duración. Los síntomas autonómicos tales como palidez, sudoración, náuseas y vómitos son frecuentes especialmente en niños ⁽²¹⁾. Las alucinaciones olfativas y gustativas son usualmente atribuidas a crisis de lóbulo temporal y menos reconocidas en migraña. La duración entre 5 minutos a 1 hora son más sugestivas de migraña ⁽²¹⁾.

Esclerosis múltiple

“Hormigueos” intermitentes sin cambios evidentes de la sensibilidad son síntomas somato-sensoriales típicos de la migraña. Las parestesias pueden involucrar extremidades, lengua o cara. Se debe tener particular cuidado en mujeres jóvenes, en donde tanto la migraña como enfermedades desmielinizantes son comunes. Se debe tener en cuenta que

la alodinia facial ocurre en hasta el 70% de personas con migraña. Cuando la alodinia es variable en localización e intensidad además de manifestar otros síntomas migrañosos, es indicativo de migraña ⁽²¹⁾.

Tratamiento de la Migraña con aura **Consideraciones Generales**

El tratamiento de la migraña involucra el tratamiento de la fase aguda y la prevención. El tratamiento de la fase aguda busca revertir o al menos detener el progreso de la cefalea que ha empezado. El tratamiento preventivo, busca reducir la severidad, la frecuencia de crisis migrañosas, hacer que los ataques sean controlados más fácilmente y también mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se deben evitar o reducir los desencadenantes identificados (ej. Falta de sueño, comidas, fatiga, estrés). Es recomendable además que el paciente lleve un diario de cefaleas, siendo este económico e invaluable ⁽²²⁾.

Ensayos acerca del empleo de tratamiento no farmacológico han producido una reducción de las crisis en un 40 a 50 %, siendo su efectividad cercana a la de los fármacos usados para el tratamiento preventivo. Se recomiendan terapias tales como la cognitivo conductual, biofeedback y terapias de relajación ⁽²³⁾.

Manejo de la migraña con aura: ¿Manejo del dolor o del aura?

Dentro del manejo clásico de la migraña se debe tener en cuenta que casi la totalidad de los fármacos están enfocados en el tratamiento del dolor, pero hay pocos o ninguno que busquen el cese del aura. Hay situaciones especiales, en las cuales el aura llega a ser muy molesta en el paciente con migraña, incluso llegando a producir serias limitaciones en el desempeño de su actividad diaria.

Hasta el momento no se cuentan explícitamente con drogas que funcionen tanto para el manejo del aura como para el dolor simultáneamente, por lo que se considerarán los dos puntos por separado.

Manejo del dolor

Tratamiento Abortivo

La elección del tratamiento individual depende tanto de la severidad de la crisis y síntomas

asociados como náuseas y vómitos, comorbilidades y respuesta individual al tratamiento. Existen dos tipos de fármacos específicos para el tratamiento de la crisis que son los triptanes y los alcaloides ergóticos ⁽²²⁾.

Los analgésicos simples tales como los AINES han demostrado ser útiles en el tratamiento de crisis leves a moderadas e incluso algunas severas ⁽²³⁾.

El sulfato de Magnesio en pacientes con migraña con aura ha demostrado disminuir significativamente el dolor y aliviar los síntomas relacionados con la migraña ⁽²⁴⁾. Así mismo la administración sistémica de magnesio ha demostrado reducir la frecuencia de la DCP inducida experimentalmente en ratas ⁽²⁵⁾.

Tratamiento preventivo

Tres clases de fármacos son las principales para la prevención de la migraña: antiepilépticos, antihipertensivos y antidepressivos. Para cualquiera de estos la profilaxis no debe ser considerada ineficaz a menos de que se den en dosis plenas por un mínimo de 30 días ⁽²⁶⁾.

Manejo del aura

Tratamiento abortivo

Tanto la duración prolongada del aura como el aura sin cefalea son patologías poco preponderantes. Se debe explicar al paciente de la benignidad del cuadro.

En caso de que el aura sea invalidante o interfiera con las actividades de la vida diaria del paciente, se han reportado algunos tratamientos tales como:

1.- Isoproterenol: es un beta agonista que inhalado ha demostrado poder reducir las crisis de aura ⁽²⁷⁾.

2.- Vasodilatadores: con la evidencia de que el aura es causada por la depresión cortical propagada más que por un fenómeno de vasoconstricción, se cree que los vasodilatadores poseen otro mecanismo de acción que sus efectos sobre los vasos. Además se debe saber que pueden empeorar el dolor si es que no son tomados muy temprano en la crisis ⁽²⁸⁾.

El uso de nitroglicerina sublingual ha sido útil en algunos pacientes que manejan y tienen miedo de crisis de aura visual mientras se encuentran haciéndolo ⁽²⁹⁾.

Se ha usado también nifedipino sublingual,

siendo su efecto beneficioso, pero su uso ha sido discontinuado por el riesgo de hipotensión marcada⁽³⁰⁾.

3.- Triptanes: Los triptanes vía oral no actúan lo suficientemente rápido como para afectar el curso del aura. Se ha usado sumatriptan endovenoso para abortar el aura al inicio de esta, pero su uso precoz curiosamente no aborta la cefalea subsiguiente⁽³¹⁾.

En un estudio se reportó que el sumatriptan podría disminuir la tasa de liberación de óxido nítrico, pero incrementaba las tasas de superóxido extracelular, disminuyendo la DCP⁽³¹⁾. En otro estudio la droga falló en inhibir la DCP y los eventos relacionados con esta⁽³²⁾. De tal manera aún no hay evidencia suficiente si estas drogas antimigrañosas pueden afectar la DCP⁽³³⁾.

Ya que estas drogas causan vasoconstricción, estos fármacos deben ser usados con cuidado en pacientes mayores con enfermedad vascular, hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular⁽³⁰⁾.

4.- Ketamina: ha demostrado bloquear la DCP en ratas, tras su administración repetida se suele producir tolerancia, la cual podría estar relacionada a cambios en conformacionales en su sitio de unión, el receptor NMDA⁽³⁴⁾. De esta manera la ketamina ha sido propuesta como una alternativa de tratamiento en el aura prolongada y severa. Un estudio doble ciego, randomizado, demostró que el uso de ketaminaintranasal 25 mg redujo la severidad del aura mas no la duración⁽³⁵⁾.

5.- Otros: Existen reportes de casos que han demostrado la utilidad de ciertos fármacos en la terapia abortiva del aura en situaciones como el aura prolongada. Los fármacos son el ácido valpróico y divalproato de sodio⁽³⁶⁾, la furosemida endovenosa^(37, 38) y la picotamida⁽³⁹⁾.

Terapia preventiva

Se debe usar terapia preventiva en el caso de que los ataques sean frecuentes o suficientemente severos como para afectar la vida diaria.

1.- Bloqueadores de canales de calcio: se han demostrado efectivos, especialmente el verapamilo⁽²⁹⁾.

2.- Antiepilépticos: el ácido valpróico, el topiramato y la lamotrigina han sido usados y han

demostrado ser útiles al reducir la frecuencia y la severidad de las auras⁽⁴⁰⁾.

a. Ácido valpróico: incrementa la síntesis e inhibe la degradación del GABA. Hay evidencia experimental de que el ácido valpróico a través de los receptores GABA_A, ejerce inhibición del sistema trigémico vascular. Además el ácido valpróico activa la enzima glutamato descarboxilasa, lo que condiciona una disminución de este neurotransmisor. Muy probablemente sea este el mecanismo por el cual el ácido valpróico es útil en los casos de migraña con aura, ya que el glutamato parece ser uno de los neurotransmisores involucrados en la depresión cortical propagada. Esta eficacia ha sido comprobada en varios estudios controlados frente a placebo⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Se recomienda el inicio con dosis bajas de 300 mg/ noche e ir subiendo a dosis hasta de 1000mg/ día según necesidad.

b. Topiramato: tiene múltiples mecanismos de acción, bloquea los canales de sodio y de calcio dependientes de voltaje, potencia al GABA, se comporta como un antagonista glutaminérgico, actuando sobre los receptores AMPA/kainato. Además posee acción inhibidora sobre la anhidrasa carbónica. Se ha confirmado su eficacia en tres ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, doble ciego y control frente a placebo⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. La dosis mínima eficaz es de 50 a 75mg/ día, siendo de 100 mg la dosis eficaz en cuanto a la relación eficacia/tolerabilidad⁽⁴⁷⁾. Se recomienda comenzar el tratamiento de forma lenta empezando con 25mg/ día e ir aumentando 25mg/ semana hasta alcanzar la dosis deseada, pudiendo llegar hasta 200mg/ día.

3.- Lamotrigina.- Es un antiepiléptico que inhibe fundamentalmente los canales de sodio dependientes de voltaje, lo que disminuye la liberación de glutamato, fenómeno esencial para la puesta en marcha de la depresión cortical propagada. Se ha demostrado que este fármaco no es útil en la prevención de la migraña sin aura⁽⁴⁸⁾. Sin embargo la lamotrigina ha demostrado ser útil específicamente en la prevención de auras migrañosas⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Por lo tanto su indicación en migraña se reduce a aquellos pacientes que presentan auras intensas y frecuentes, en los cuales se ha demostrado claramente eficaz, pero sin efecto en la cefalea. La dosis recomendada en estos

pacientes es de 100 a 200mg/ día, repartidos en dos dosis.

Situaciones especiales

La relación bidireccional entre el accidente cerebrovascular y la migraña es poco entendida pero tiene importantes implicaciones prácticas. Los infartos cerebrales ocurridos en pacientes con migraña deben ser estudiados como cualquier otro accidente cerebrovascular y deben recibir la prevención secundaria correspondiente. Así, se deben evitar el uso de anticonceptivos orales, cigarro además se recomienda evitar los derivados ergóticos y triptanes⁽⁵²⁾.

El IHS ha recomendado acerca del uso de anticonceptivos orales que mujeres jóvenes con migraña deben evitar fumar así como deben realizarse chequeos para excluir factores de riesgo cardiovasculares convencionales⁽⁵³⁻⁵⁴⁾. A pesar de que no existen contraindicaciones sistematizadas acerca del empleo de anticonceptivos combinados, se deben usar dosis bajas de estrógenos. Se recomienda además que en mujeres que sufran de migraña con aura y/o tengan factores de riesgo cardiovascular solo deberían usarse progestágenos⁽⁵⁵⁾.

Comentarios

En la presente revisión se desarrollaron algunos de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del aura en la migraña. Si bien hay numerosas teorías al respecto, aún no se conoce la totalidad del fenómeno. Cada vez son más los estudios y reportes acerca del manejo individual del aura migrañosa, siendo este tema cada vez de mayor interés. En la presente se desarrollaron tanto el manejo del dolor y aura mencionando fármacos para la terapia abortiva y preventiva.

Bibliografía

1.-Isler H. *Historical background*, In : *Headaches*, Ed: Olesen P. et al, Raven Press, Ltd., New York 1993.

2.- *Medicina y Cultura. Argentina: Suplemento Mensual de Clínica UNR; 2007 [acceso 20 octubre de 2013]. De Jorge E. Tacconi. Migrañosos que hicieron historia, Lewis Carroll. Disponible en: http://www.medicinaycultura.org.ar/08/Articulo_03.htm*

3.- Féré C. *Note sur un cas de migraine ophthalmique à accès répétés suivis de mort*. *Rev Med (Paris)* 1883; 3: 194–201.

4.- *International Headache Society classification subcommittee. International classification of headache disorders, 3rd edition (beta version)*. *Cephalalgia* 2013;33(9) 629 - 808.

5.- *Headache classification committee of The International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain*. *Cephalalgia*, 1988; Vol. 81-96.

6.-Viana M, Sprenger T, Andelova M, et al. *The typical duration of migraine aura: a systematic review*. *Cephalalgia* 2013;33:483–90.

7.-Cutrer FM, Charles A. *The neurogenic basis of migraine*. *Headache*. Oct 2008;48(9):1411-4.

8.-Waeber C, Moskowitz MA. *Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine*. *Neurology*. Oct 28 2003;61(8 Suppl 4):S9-20.

9.-Welch KM. *Contemporary concepts of migraine pathogenesis*. *Neurology*. Oct 28 2003;61(8 Suppl 4):S2-8.

10.- *Medscape [base de datos de Internet]. Chicago: Loyola University Medical Center, [actualizada en Setiembre 2013, acceso 22 Octubre de 2013]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1142556-overview#aw2aab6b2b3>*

11.- Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. *Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients*. *PLoS One*. 2008;3(11):e3799

12.-Richter F, Lehmenkühler A. *[Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura]*. *Schmerz*. Oct 2008;22(5):544-6, 548-50.

13.-Sun-Edelstein C, Mauskop A. *Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine*. *Expert Rev Neurother*. Mar 2009;9(3):369-79.

14.-Martins-Oliveira A, Speciali JG, Dach F, Marcaccini AM, Gonçalves FM, Gerlach RF, et al. *Different circulating metalloproteinases profiles in women with migraine with and without aura*. *ClinChimActa*. Oct 2009;408(1-2):60-4.

15.- Gruber HJ, Bernecker C, Lechner A, Weiss S, Wallner-Blazek M, Meinitzer A, et al.

Increased nitric oxide stress is associated with migraine. Cephalalgia. Apr 2010;30(4):486-92.

16.-Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. *Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. Stroke. Sep 2009;40(9):2977-82.*

17.-Wilmschurt P, Nightingale S. *Relationship between migraine and persistent foramen ovale and other right to left shunts. Clinical Science 2001; 100:215-220.*

18.- Giardini A, Donti A, Formigari R, Salome L, et. al. *Transcatheter patent foramen ovale closure mitigates aura migraine headaches abolishing spontaneous right to left shunting. American Heart Journal 2006; 151:922.e1-922.e5.*

19.- Asma Bashir, Richard B. Lipton, SaitAshina, et al. *Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis. Neurology 2013;81;1260-1268*

20.- Bower S, Dennis M, Warlow C, et al. *Long-term prognosis of transient lone bilateral blindness in adolescents and young adults. J NeurolNeurosurg Psychiatry 1994;57:734-6.*

21.- Heather Angus-Leppan. *Migraine: mimics, borderlands and chameleons. Pract-Neurol 2013;13:308-318.*

22.- Medscape [base de datos de Internet]. Chicago: Loyola University Medical Center, [actualizada en Setiembre 2013, acceso 23 Octubre de 2013]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1142556-treatment>

23.-Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. Nov 10 2010;CD008040.*

24.- Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, SpecialiJG. *Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2002 22:345-353*

25.- Van der Hel WS, van den Bergh WM, Nicolay K, Tulleken KA, Dijkhuizen RM *Suppression of cortical spreading depressions after magnesium treatment in the rat. Neuroreport 1998, 9:2179-2182.*

26.- Medscape [base de datos de Internet]. Chicago: Loyola University Medical Center, [actualizada en Setiembre 2013, acceso 25 Octubre de 2013]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1142556-treatment#a1156>

27.-Kupersmith MJ, Hass WK, Chase NE. *Iso-proterenol treatment of visual symptoms in migraine. Stroke 1979;10:299-305.*

28.- Kunkel RS. *Vasodilator therapy for classic migraine headache. In: Rose FC, editor. Advances in Migraine Research and Therapy. New York, NY: Raven Press; 1982:205-209.*

29.-Kunker RS. *Migraine aura without headache: Benign, but a diagnosis of exclusion. Cleveland Clinic Journal of Med 2005, 72 (6):529-534*

30.-Ensink FB. *Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. Sumatriptan International Study Group. J Neurol 1991; 238:S66-S69.*

31.- Read SJ, Parsons AA. *Sumatriptan modifies cortical free radical release during cortical spreading depression. A novel antimigraine action for sumatriptan? Brain Res 2000 870:44-53.*

32.- Read SJ, Hirst WD, Upton N, Parsons AA. *Cortical spreading depression produces increased cGMP levels in cortex and brain stem that is inhibited by tonabersat (SB-220453) but not sumatriptan. Brain Res 2001 891:69-77.*

33.-Cinzia Costa, Alessandro Tozzi. *Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. Costa et al. The Journal of Headache and Pain 2013, 14:62.*

34.-Rashidy-Pour A, Motaghd-Larijani Z, BuresJ. *Tolerance to ketamine induced blockade of cortical spreading depression transfers to MK-801 but not to AP5 in rats. Brain Res 1995 693:64-69.*

35.-Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ. *A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. Neurology 2013 80:642-647.*

36.-Rothrock JF. *Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. Neurology. 1997;48:261-2.*

37.-RoldãoFaleiro de Almeida. *Migraine with persistent visual aura: response to furosemide. CLINICS 2009;64(4):375-6.*

38.-Rozen TD. *Treatment of a prolonged mi-*

- grainous aura with intravenous furosemide. *Neurology*. 2000;55:732-3.
- 39.- Allais G, D'Andrea G, Airola G, De Lorenzo C, Mana O, Benedetto C. Picotamide in migraine aura prevention: a pilot study. *Neurol Sci*. 2004 Oct;25Suppl 3:S267-9.
- 40.- Evans RW, Tietjen GE. Migrainous aura versus transient ischemic attack in an elderly migraineur. *Headache* 2001; 41:201–203.
- 41.-Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652-9.
- 42.-Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103-8.
- 43.- Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52: 281-6.
- 44.- Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996; 36: 547-55.
- 45.-Brandes J, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965-73.
- 46.- Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Láinez MJA, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis. Results from a placebocontrolled trail with propranolol as active control. *J Neurol* 2004; 251: 943-50.
- 47.- Silberstein SD, Neto W, Schmitt JJ, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *ArchNeurol* 2004; 61: 490-5.
- 48.- Cacabelos P, El Berdei Y, Rivas MT, Riveira C, Conde A, Pascual J. Dosis bajas versus dosis altas de topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña. *Neurología* 2009 [in press].
- 49.- Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997; 17: 109-12.
- 50.-D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M, Manzoni GC. Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19: 64-6.
- 51.-Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neuman K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura –a pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19: 58-63.
- 52.- Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó JC, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache* 2004; 44: 1024-8.
- 53.- Marie-Germaine Bousser, K Michael A Welch. Relation between migraine and stroke. <http://neurology.thelancet.com> Vol 4 September 2005.
- 54.-Bousser MG. Estrogens, migraine and stroke. *Stroke* 2004; 35: 2652–56.
- 55.-Bousser MG, Conard J, Kittner S, et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. *Cephalalgia* 2000; 20: 155–56.