

Cefalea e Historia

KRANION 2004;4:31-36

Historia de los triptanes

D. EZPELETA

RESUMEN

Los triptanes son un tipo de fármacos también conocidos como agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} de la 5-hidroxitriptamina (serotonina: 5-HT). El primer triptán, sumatriptán, supuso un importante avance en el tratamiento de la migraña y su desarrollo representó la primera aproximación netamente experimental que obtuvo un tratamiento específico para esta enfermedad. Este artículo revisa varios aspectos históricos sobre el desarrollo farmacológico de esta clase de fármacos antimigrañosos, haciendo hincapié en el papel de la 5-HT en la fisiopatología de la migraña, el proceso de clasificación de los receptores de la 5-HT y la síntesis de sumatriptán.

Palabras clave: Migraña. Historia. Sumatriptán. Triptanes. Serotonina.

INTRODUCCIÓN

Los avances en el tratamiento de la migraña han sido, con frecuencia, fruto de esa mezcla de casualidad, perspicacia e inteligencia conocida como "serendipia." Sin embargo, el desarrollo de sumatriptán significó la primera aproximación netamente experimen-

SUMMARY

The triptans are a class of compounds known as 5-hydroxytryptamine_{1B/1D} (5-HT_{1B/1D}) receptor agonists. The first of this family, sumatriptan, was a significant advance in migraine therapy, and its development has represented the first experimentally-based approach to identifying a specific therapy for migraine. This paper reviews several historical aspects about the pharmacological development of this class of antimigraine drugs, focussing on the role of serotonin (5-HT) in the pathophysiology of migraine, the classification process of 5-HT receptors, and the synthesis of sumatriptan.

Key words: Migraine. History. Sumatriptan. Triptans. Serotonin.

tal que obtuvo, y con éxito, un tratamiento agudo eficaz en esta enfermedad^{1,2}.

La historia de los triptanes se fundamenta, principalmente, en 3 hechos: la demostración de la implicación de la serotonina en la patogenia de la migraña, el conocimiento de los tipos y subtipos de receptores de la serotonina y el desarrollo de sumatriptán. La hipótesis

Dirección para correspondencia:

David Ezpeleta
Unidad de Neurología
Clínica Quirón Donostia
Alkolea Parkea, 7
20012 San Sebastián (Guipúzcoa)

Unidad de Neurología
Clínica Quirón Donostia
San Sebastián (Guipúzcoa)

que llevó al desarrollo de sumatriptán y, consecuentemente, al resto de triptanes, se basó en que ciertos agentes vasoconstrictores, serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) incluida, eran capaces de aliviar muchos de los síntomas de la crisis de migraña. Entonces ya se sabía que algunos fármacos antimigrañosos, como ergotamina y metisergida, actuaban en determinados receptores de la 5-HT³. A medida que se fue conociendo la diversidad de los receptores serotoninérgicos y sus funciones, pudo comprobarse que algunos mediaban la vasoconstricción craneal y otros la periférica.

El objetivo fue desarrollar fármacos con la mayor selectividad craneal posible por los receptores de la 5-HT para, así, evitarse los efectos adversos serotoninérgicos periféricos (v.g. vasoconstricción periférica, broncoconstricción). Sumatriptán fue el primero de un, entonces, novedoso tipo de fármacos para el tratamiento agudo de la migraña. Sumatriptán se presentó en Europa con la indicación de tratamiento sintomático agudo de la migraña en 1991⁴ y se comercializó en España 3 años después⁵. Después se desarrollaron y comercializaron otros fármacos con mayores o menores diferencias con el triptán fundador, algunos de ellos con diversas formas galénicas y vías de administración (Tabla 1). En números anteriores de esta revista se ha repasado la historia de los ergóticos⁶ y de la aspirina⁷. Es, ahora, el turno de los triptanes.

IMPLICACIÓN DE LA 5-HT EN LA PATOGENIA DE LA MIGRAÑA

La 5-HT llamó la atención de los investigadores cuando, en 1959, se comprobó que metisergida, un antagonista de la 5-HT, era capaz de prevenir las crisis de migraña⁸.

Tabla 1. Fechas de autorización por la Agencia Española del Medicamento [http://www.agemed.es] de los triptanes. Hasta su comercialización suelen pasar de 1 a 2 años. s.c.: vía subcutánea; c.o.: comprimidos orales; i.n.: vía intranasal. Frovatriptán se comercializará a finales de 2004

Sumatriptán	1 de julio de 1993 (s.c.) 1 de febrero de 1995 (c.o.) 1 de abril de 1998 (i.n.)
Zolmitriptán	1 de febrero de 1998 (c.o.) 15 de enero de 2003 (i.n.)
Naratriptán	1 de julio de 1998 (c.o.)
Rizatriptán	1 de mayo de 1999 (c.o.)
Almotriptán	29 de diciembre de 1999 (c.o.)
Eletriptán	26 de julio de 2001 (c.o.)
Frovatriptán	23 de septiembre de 2002 (c.o.)

En 1960 se publicó un trabajo atestiguando que la inyección intramuscular de 2,5 mg de reserpina, un liberador de 5-HT y otras monoaminas de las vesículas sinápticas, inducía una cefalea típica en 10 de 15 pacientes con migraña⁹. Los mismos autores también encontraron que la inyección endovenosa de 5 mg de 5-HT aliviaba la cefalea migrañosa en 5 pacientes con crisis espontáneas, pero producía efectos secundarios intolerables, como disnea, mareo, parestesias y ruborización¹⁰. En 1961 se comprobó el aumento de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), el principal catabolito de la 5-HT, en la orina de pacientes con migraña durante la crisis¹¹.

Estos datos se confirmaron en 1965, cuando otro grupo comunicó un aumento de la excreción de 5-HIAA en 15 de 22 cefaleas y una caída de la 5-HT plaquetaria al comienzo de la crisis de migraña¹². Dos años más tarde otro estudio encontró que el nivel de 5-HT caía una media del 45% en 20 de 21 cefaleas migrañosas, y, por el contrario, no hubo cambios en los niveles de 5-HT de pacientes que desarrollaron cefalea tras neumoencefalografía ni en los sometidos a angiografía cerebral¹³. El contenido de 5-HT cayó, como era de esperar, en 9 de 10 pacientes tras la inyección endovenosa de 2,5 mg de reserpina, que produjo una típica crisis en pacientes migrañosos pero sólo un dolor sordo en los sujetos no migrañosos. Además, la administración endovenosa de 2-7,5 mg de 5-HT alivió el dolor en las crisis migrañosas espontáneas y en las inducidas por reserpina.

Los mismos autores mostraron en 1969 que la incubación de plaquetas con plasma sin plaquetas obtenido durante la crisis de cefalea producía la liberación de la 5-HT plaquetaria, fenómeno que no sucedía si las plaquetas se incubaban con plasma sin plaquetas obtenido después de la crisis¹⁴. Este trabajo sugería que el factor liberador de la 5-HT plaquetaria está presente en el plasma durante la crisis de migraña y fue refrendado por varios grupos de investigadores¹⁵⁻¹⁷, pero no por todos^{18,19}. Este último grupo comunicó en 1989 que la 5-HT plaquetaria disminuye sólo en la migraña sin aura, si bien el nivel de 5-HT plasmática libre aumenta más del 100% durante la cefalea migrañosa esté o no precedida de aura¹⁹. En ese mismo año, se demostró que los cuerpos densos plaquetarios (las organelas que almacenan la 5-HT) están aumentadas en la migraña con aura²⁰.

TIPOS Y SUBTIPOS DE RECEPTORES DE LA 5-HT

Los estudios mencionados en el apartado anterior demostraron la relación de la 5-HT en la fisiopatología de

la migraña. Sin embargo, exceptuando los primeros trabajos relacionados con reserpina en la inducción de las crisis y con la propia 5-HT como tratamiento de las mismas, la mayoría de los estudios que se han mencionado se enfocaron en los cambios de la 5-HT plaquetaria y plasmática durante la crisis de migraña, fenómenos muy periféricos, acaso epifenomenológicos, y que son difíciles de aunar con las teorías modernas de la fisiopatología de la migraña²¹. El conocimiento de los diferentes subtipos de receptores de la 5-HT, paralelo al descubrimiento del sistema trigeminovascular, como una importante unidad anatómica aferente y eferente en la fisiopatología de la migraña y de otras cefaleas trigeminovasculares, fue marcando el camino para el desarrollo de sumatriptán y, subsecuentemente, del resto de triptanes.

La compleja y prolífica familia de los receptores de la 5-HT ha sido y es objeto de una intensa investigación que, desde hace décadas, persigue la obtención de ligandos cada vez más potentes y específicos de cada subtipo de receptor^{22,23}. De este modo, se han ido conociendo mejor las funciones de estos receptores y desarrollado fármacos eficaces en muchas enfermedades, con cada vez menos efectos secundarios. La 5-HT y sus receptores están implicados en la etiología de muchas enfermedades, como depresión, ansiedad, fobia social, esquizofrenia, trastorno obsesivocompulsivo, ataques de pánico, hipertensión pulmonar, bulimia y anorexia, síndrome del intestino irritable y migraña, entre otros²².

La clasificación de los receptores de la 5-HT comenzó en 1957, cuando se encontró que los efectos de la 5-HT en el íleon de cobaya podían bloquearse parcialmente por morfina (M) y por dibenzilina (D)²⁴, de modo que se propuso clasificarlos en 2 tipos, 5-HT M y 5-HT D. Sin embargo, ni la morfina ni la dibenzilina eran ligandos selectivos de estos receptores. En 1976, usando un radioligando, se vislumbró la presencia de receptores de la 5-HT en el cerebro de rata²⁵. Tres años más tarde, en 1979, se demostró la presencia de 2 sitios distintos de unión en el receptor de la 5-HT usando [³H]5-HT, [³H]espiperona y [³H]LSD (dietilamida del ácido lisérgico)²⁶. Estos sitios de unión fueron denominados receptores 5-HT₁ y 5-HT₂. Se comprobó que el receptor M original difería de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ en estructura y función, mientras que el receptor D correspondía farmacológicamente al receptor 5-HT₂, de modo que, en 1986, se propuso la existencia de 3 grupos de receptores de la 5-HT: 5-HT_{1-like}, 5-HT₂ y 5-HT₃ (antiguo receptor M)²⁷.

Este esquema, basado fundamentalmente en criterios funcionales, representó un útil sistema de clasificación. Sin embargo, nuevos estudios con radioligandos y el

mejor conocimiento de los sistemas de segundos mensajeros llevaron al descubrimiento de diferentes sitios de unión en el receptor 5-HT₁. Se vio que uno de los subtipos del receptor 5-HT₁, entonces denominado 5-HT_{1C}, parecía corresponder a un receptor de tipo 5-HT₂, hecho que sugería la existencia de varios subtipos de receptor 5-HT₂. Se descubrió un nuevo tipo de receptor distribuido en el tracto gastrointestinal y en el cerebro que se denominó 5-HT₄. En 1988, la era de la biología molecular comenzó con la clonación del receptor 5-HT_{1A}. Rápidamente, los receptores 5-HT conocidos y otros de los que se presumía su existencia fueron clonándose. Todo este trabajo llevó a la identificación inequívoca de nuevos receptores que fueron denominados, provisionalmente, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ y 5-HT₇. Para clasificar coherentemente—según datos funcionales, estructurales y transduccionales—esta compleja superfamilia de receptores, se creó un comité (*Serotonin Club Receptor Nomenclature Committee*) que, en 1993, propuso un nuevo sistema de clasificación²⁸ que fue aplicado por la NC-IUPHAR (*Nomenclature Committee of the International Union of Pharmacology*), cristalizando en 1994 en la actual clasificación de 7 familias de receptores de la 5-HT (Fig. 1)²⁹.

EN BUSCA DE UN FÁRMACO

El conocimiento de los tipos y subtipos de receptores 5-HT no sólo ha ayudado a desentrañar las complejidades de este sistema de neurotransmisión. Los estudios llevados a cabo han aportado valiosos datos sobre fisiología, neurofarmacología y fisiopatología de numerosas enfermedades, como la migraña. Del mismo modo, el desarrollo de ligandos serotoninérgicos con potencial terapéutico, como sumatriptán y los demás triptanes, también ha ayudado a la comprensión de muchos de los procesos que se ponen en marcha durante una crisis de migraña.

En 1972, Humphrey, et al. comenzaron un proyecto orientado a identificar nuevos agentes terapéuticos antimigrañosos. El objetivo era desarrollar vasoconstrictores selectivos de la circulación extracraneal y sus investigaciones se fundamentaron en las teorías sobre la fisiopatología de la migraña con las que entonces se trabajaba. Se pensaba, siguiendo el modelo de migraña propuesto por Heyck, que debían existir determinados procesos (sospechados pero no demostrados) que originaban la apertura de anastomosis carotídeas arteriovenosas (AAV) cefálicas, de modo que, en teoría, durante la crisis la sangre abandonaría los lechos capilares y el cerebro sufriría una hipoxia que explicaría algunos de los síntomas de la migraña. Según tales hipótesis, un agente que cerrase

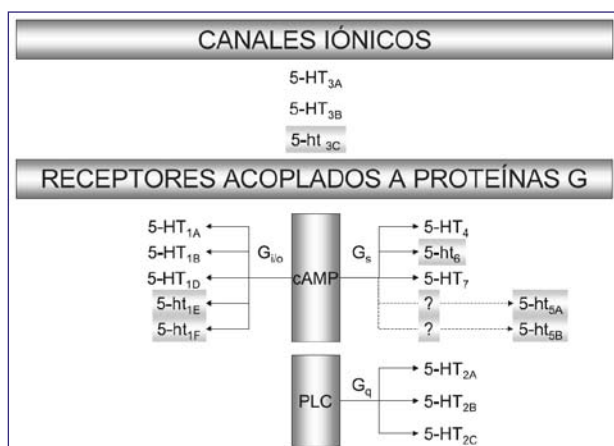


Figura 1. Clasificación de los receptores de la 5-HT. Según Hannon y Hoyer²². PLC: fosfolipasa C; cAMP: AMP (3'-5' adenosina monofosfato) cíclico.

estos *shunts* cerebrales y aumentase el flujo sanguíneo cerebral podría ser un tratamiento abortivo eficaz^{1,2}.

Por entonces, como se ha ido explicando en este artículo, cada vez había más datos que implicaban a la 5-HT en la fisiopatología de la migraña, así que Humphrey, et al. centraron su trabajo en la identificación de receptores para la 5-HT en los vasos carotídeos³⁰. La hipótesis de trabajo de este grupo fue que la eficacia de los fármacos antimigrañosos abortivos entonces disponibles, como ergotamina, se debía a su capacidad de producir vasoconstricción en las AAV carotídeas, presumiblemente por sus efectos en receptores de la 5-HT². El proyecto fue dando sus frutos y se sintetizaron varios nuevos agentes análogos de la triptamina (Fig. 2). Uno de estos agentes fue 5-carboxamidotriptamina (5-CT), pero se desestimó su aplicabilidad clínica debido a que producía hipotensión significativa en los animales de experimentación y apenas tenía actividad en el sistema carotídeo².

El primer agente que mostró selectividad por la vasculatura carotídea fue AH25086 [(3-2-amino-etil)-N-metil-1-H-indol-5-acetamida]. AH25086 se estudió en voluntarios humanos y se comprobó que era eficaz en el tratamiento de todos los síntomas de la crisis de migraña^{32,33}. Sin embargo, se consideró que este agente no era candidato a ser desarrollado como tratamiento en humanos porque era una sustancia muy lipofóbica y no podría administrarse oralmente^{2,31}.

Sumatriptán

El prometedor AH25086 no se desarrolló por su pobre actividad tras su administración oral, característica

posiblemente debida a la desaminación de su extremo etanoamina³¹. Para inhibir este proceso durante la síntesis de otros agentes se hicieron varias series de modificaciones químicas y, de una de ellas, surgió GR43175, que más tarde sería bautizado como sumatriptán. Esto ocurrió en marzo de 1984. En diciembre de 1984 se solicitó su patente en Europa (Tabla 2)².

GR43175 mostró una excelente selectividad por el receptor 5-HT₁ y se comprobó que era activo por vía

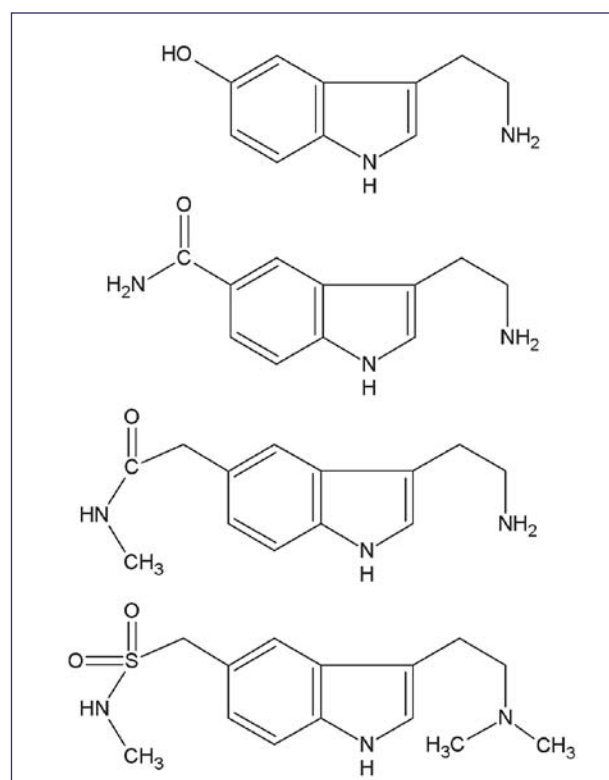


Figura 2. Principales moléculas implicadas en el desarrollo de sumatriptán. Modificada de Ellis y North³¹. De arriba a abajo: 5-hidroxitriptamina (serotonina), 5-carboxamidotriptamina, AH25086 y GR43175 (sumatriptán).

Tabla 2. Historia de sumatriptán. FDA: Food and Drug Administration; s.c.: subcutánea. Modificada de Peroutka²

1972	Comienza el proyecto de Humphrey, et al.
1984	Se sintetiza "GR43175"
1984	Patente en Europa
1987	Primera publicación (Humphrey, et al.)
1988	Primera publicación clínica (Doenicke, et al.)
1989	Se define su perfil farmacodinámico (Peroutka, et al.)
1990	Se remite para aprobación por la FDA
1993	Aprobación por la Agencia Española del Medicamento
1994	Se comercializa en España la formulación s.c.

oral^{2,31}. Los estudios en animales mostraron una actividad vasoconstrictora selectiva en el territorio carotídeo. Se completó su desarrollo clínico y se lanzó en junio de 1991, llegando a España 3 años más tarde.

EL "PRIMER PROBLEMA" DE LOS TRIPTANES

La primera presentación de sumatriptán fue en forma de inyección subcutánea, hecho que ha sido considerado por muchos como un error estratégico histórico cuyas consecuencias todavía se están pagando. En efecto, los típicos (aunque benignos) efectos secundarios "triptánicos" tienen su paradigma en el perfil de tolerabilidad de sumatriptán subcutáneo^{34,35}. Aunque las formulaciones orales e intranasales de los triptanes tienen un perfil de seguridad y tolerabilidad indiscutiblemente mejor que los ergóticos, los primeros siguen pagando un arcano impuesto que, en parte, está originado por el temor a utilizar unos fármacos de cuya gran eficacia se tiende a inferir, injustamente, unos efectos secundarios de similar calibre.

Por fortuna, aunque muy lentamente, las tornas están cambiando. En 1999, el número de "dosis de triptanes por cabeza y año" en España fue de 0,073, lo que nos dejaba en décimo lugar de Europa, por debajo de la media (0,12) y con una ratio casi 7 veces menor que Noruega (0,483), el país donde más se utilizan. En ese año, sólo el 6% de los pacientes tomaba triptanes. A mediados de 2002 los triptanes habían aumentado su prescripción cerca del 45%, dato alentador pero cuya resultante seguía siendo una nimiedad³⁶. Según el IMS (la principal entidad que audita las ventas de fármacos en España), las ventas de ergóticos caen cada año aproximadamente un 5% y las de triptanes aumentan entre el 15 y el 20%. Pese a las apariencias, tales datos distan bastante de ser óptimos, pues a este ritmo pasarán todavía muchos años hasta que la mayoría de los pacientes que pueden beneficiarse de los triptanes así lo hagan. Sirva como justificación de lo dicho este otro dato: en 2002 se vendieron en España 4,1 millones de envases de ergóticos, de los que sólo 28.000 fueron recetados por especialistas (en su mayor parte neurólogos) y 390.000 por médicos de atención primaria³⁶. No hay que pensar mucho para deducir dónde y cómo se vende el resto.

EL "SEGUNDO PROBLEMA" DE LOS TRIPTANES

Muchos médicos dieron una calurosa bienvenida a los triptanes por motivos obvios. Sin embargo, no

sucedió lo mismo por parte de la gestión sanitaria. Los siguientes 2 párrafos, que este autor suscribe enteramente, pertenecen a un reciente libro de F. Titus³⁷ y explican a la perfección las razones (que el lector ya habrá sospechado) de este desencuentro:

"Desde el sector sanitario de gestión económica, la expectativa de la presencia de los triptanes causó más bien pánico... Calcular el número de migrañosos de un país, intuir la cantidad de crisis previsibles que pueden presentar y multiplicarlas por el precio del producto que hay que administrar, es correcto desde el punto de vista aritmético. Sin embargo, en una cuantificación social, esta simple extrapolación de datos cuantitativos sin tener en cuenta otras variables es equivocada. Con el cálculo simplificado y de valoración maximalista, su coste prácticamente abarcaba todo el presupuesto sanitario de muchos países. En esta misma línea de trabajo se movía Malthus cuando calculaba el desplazamiento de la Tierra de su órbita causado por el peso de la población si se mantenía la curva de crecimiento de ésta...

En realidad, ante la amenaza de un incremento tan importante de los gastos sanitarios, se puede entender que se adoptaran medidas restrictivas de tipo administrativo, al tiempo que se fomentó una minorización conceptual del avance farmacológico, secundada inexplicablemente por un amplio sector médico. Realmente, los que estábamos más implicados en el tema no encontramos una actitud positiva de diálogo por parte de la administración con los profesionales para tratar de establecer el marco que facilitara un uso racional del producto. Incluso en algún momento llegamos a interpretar cierto desprecio hacia esta patología y quienes la sufren."

Sin duda, el verdadero "problema" lo tienen los pacientes que pueden beneficiarse de los triptanes y que, desgraciadamente, no se les da la oportunidad de hacerlo.

FORMULACIONES ORALES Y OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS TRIPTANES

Tras la obtención del triptán fundador se desarrollaron nuevas moléculas que superaron todas las fases del desarrollo clínico y pudieron salir al mercado. Además, varias compañías farmacéuticas han investigado formulaciones orales más fáciles de tomar (dispersables que no precisan agua) y vías no-orales y no-parenterales (vía intranasal y supositorios en algunos países) que permiten tratar adecuadamente a los pacientes cuyos vómitos invalidan la vía oral (Tabla 3).

Tabla 3. Los triptanes y sus formulaciones. Con asterisco las formulaciones no comercializadas en España cuando se redactó este artículo (abril de 2004).

Los comprimidos de frovatriptán, la formulación dispersable de zolmitriptán 5 mg y una nueva formulación de sumatriptán de liberación gástrica rápida se comercializarán en España en el transcurso de 2004

Sumatriptán	Comprimidos	25*, 50 y 100*
	Nasal	5* y 20
	Subcutánea	6
	Supositorios	25*
Zolmitriptán	Comprimidos	2,5 y 5*
	Dispersable	2,5 y 5*
	Nasal	2,5* y 5
Naratriptán	Comprimidos	1* y 2,5
Rizatriptán	Comprimidos	5* y 10
	Dispersable	5* y 10
Almotriptán	Comprimidos	6,25* y 12,5
Eletriptán	Comprimidos	20 y 40
Frovatriptán	Comprimidos	2,5*
Donitriptán	Comprimidos	En investigación

En la actualidad existen muchos triptanes, varias vías de administración, muchos tipos de migrañosos y muchos tipos de crisis, de modo que disponer de varios triptanes y formulaciones facilita al clínico la personalización del tratamiento en sus pacientes³⁸. Cada nueva molécula ha supuesto un nuevo avance (grande o pequeño) en relación con sumatriptán, consiguiéndose paulatinamente triptanes más potentes y, en varios casos, mejor tolerados. El lector interesado puede consultar los ensayos clínicos y metaanálisis realizados con triptanes para conocer las diferencias de eficacia y tolerabilidad de cada uno de ellos³⁹⁻⁴¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Peroutka SJ. Drugs effective in the therapy of migraine. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds). Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9ª ed. Nueva York: McGraw-Hill 1996:487-502.
- Peroutka SJ. Sumatriptan in acute migraine: pharmacology and review of world experience. Headache 1990;30(Suppl 2):554-60.
- Humphrey PPA. 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. J Neurol 1991;238(Suppl 1):38-44.
- Connor HE. Sumatriptán. Farmacología. En: Diener HC (dir). Tratamiento farmacológico de la migraña y otras cefaleas. Monografía Neurociencia clínica. Vol 17. Basilea: Karger 2000:83-92.
- Pascual-Gómez J. Tratamiento de la migraña: planteamiento general y tratamiento sintomático. En: Pascual-Gómez J (ed). Migraña. Barcelona: Masson 2001:89-131.
- Prat-Rojo J. Revisión histórica de la ergotamina. Kranion 2003;3:28-32.
- Mededer-Hengstl S. Revisión histórica: ácido acetil salicílico y migraña. Kranion 2004;4:21-6.
- Sicuteri F. Prophylactic and therapeutic properties of UML-491 in migraine. Int Arch Allergy 1959;15:300-7.
- Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. Neurology, Minneapolis 1998;79-115.
- Lance JW, Goadsby PJ. Migraine: pathophysiology. En: Mechanism and management of headache. 6ª ed. Lance JW, Goadsby PJ (eds). Oxford (UK): Butterworth-Heinemann 1998:79-115.
- Sicuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigations in headache: increase in hydroxy-indolacetic acid excretion during migraine attacks. Int Arch Allergy 1961;19:55-8.
- Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. Brain 1965;88:997-1010.
- Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. Plasma serotonin in migraine and stress. Arch Neurol 1967;16:544-52.
- Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome. En: Friedman AP (ed). Research and clinical studies in headache. Vol 2. Basilea: Karger 1969:29-59.
- Dvilansky A, Rishpon S, Nathan I, Zolorow Z, Korczyn AD. Release of platelet 5-hydroxytryptamine by plasma taken from patients during and between migraine attacks. Pain 1976;2:315-8.
- Launay JM, Pradalier A. Common migraine attack: platelet modification are mainly due to plasma factors. Headache 1985;25:262-8.
- Mück-Seler D, Deanovic Z, Dupelj M. Platelet serotonin (5-HT) and 5-HT releasing factor in plasma of migrainous patients. Headache 1979;19:14-7.
- Ferrari MD, Frolich M, Odink J, Tapparelli C, Portielje JEA, Bruyn GW. Methionine-enkephalin and serotonin in migraine and tension headache. En: Rose FC (ed). Current problems in neurology. Advances in headache research. Vol 4. Londres: John Libbey 1987:227-34.
- Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Kempen GMJV, Pennings EJM, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. Neurology 1989;39:1239-42.
- D'Andrea GK, Welch KMA, Riddle JM, Grunfeld S, Joseph R. Platelet serotonin metabolism and ultrastructure in migraine. Arch Neurol 1989;46:1187-9.
- Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. Neurology 2003;61(8 Suppl 4):2-8.
- Hannon JP, Hoyer D. Serotonin receptors and systems: endless diversity? Acta Biol Szeged 2002;46:1-12.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav 2002;71:533-54.
- Gaddum JH, Picarelli ZP. Two kinds of tryptamine receptors. Br J Pharmacol 1957;12:323-8.
- Bennett JP Jr, Snyder SH. Serotonin and lysergic acid diethylamide binding in rat brain membranes: relationship to postsynaptic serotonin receptors. Mol Pharmacol 1976;12:373-89.
- Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of [³H]5-hydroxytryptamine, [³H]lysergic acid diethylamide and [³H]spiroperidol. Mol Pharmacol 1979;16:687-99.
- Bradley PB, Engel G, Feniuk W, et al. Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. Neuropharmacology 1986;25:563-76.
- Humphrey PP, Hartig P, Hoyer D. A proposed new nomenclature for 5-HT receptors. Trends Pharmacol Sci 1993;14:233-6.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). Pharmacol Rev 1994;46:157-203.
- Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Zagami AS. 5-Hydroxytryptamine and its putative aetiological involvement in migraine. Cephalalgia 1989;9(Suppl 9):7-13.
- Ellis F, North PC. Migraine therapy: the sumatriptan story. RSC Education and Professional Development. Education in chemistry. Marzo 2000. En: http://www.rsc.org/lap/educatio/eic/2000/ellis_mar00.htm (con acceso el día 11 de abril 2004).
- Brand J, Hadoke M, Perrin VL. Placebo controlled study of a selective 5-HT₁-like agonist, AH25086B, in relief of acute migraine. Cephalalgia 1987;7:402-3.
- Doenicke A, Siegel E, Hadoke M, et al. Initial clinical study of AH25086B (5-HT₁-like agonist) in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 1987;7:438-9.
- O'Quinn S, Davis RL, Gutterman DL, Pait GD, Fox AW. Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for acute treatment of migraine. Cephalalgia 1999;19:223-31.
- Nappi G, Sandrini G, Sances G. Tolerability of the triptans: clinical implications. Drug Saf 2003;26:93-107.
- Ezpeleta D. 101 cuestiones singulares en migraña y otras cefaleas. Barcelona: ESMONpharma 2004:101.
- Titus F. Vencer la migraña. Del conocimiento al control. Barcelona: Viena 2004.
- Rapoport AM, Tepper SJ, Bigal ME, Sheftell FD. The triptan formulations: how to match patients and products. CNS Drugs 2003;17:431-47.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001;358:1668-75.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia 2002;22:633-58.
- Adelman JU, Belsey J. Meta-analysis of oral triptan therapy for migraine: number needed to treat and relative cost to achieve relief within 2 hours. J Manag Care Pharm 2003;9:45-52.