

Investigación terapéutica en migraña: «y sin embargo se mueve»

R. Belvís Nieto

Resumen

El inesperado aunque relativo fracaso de la terapia preventiva combinada topiramato (TPM) + propranolol y la caída de telcagepant pueden inducirnos a un estado de pesimismo sobre el futuro del tratamiento de la migraña. Nada más lejos de la realidad. Múltiples estudios fase II nos proporcionarán resultados en los próximos años sobre numerosos fármacos dirigidos a nuevas y muy diversas dianas terapéuticas, como nuevos gepantes, anticuerpos monoclonales contra el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico (NO), agonistas de receptor 5-HT (1F), el bloqueante de las *gap-junctions* tonabersat, antagonistas dopaminérgicos, antagonistas del receptor vaniloide tipo 1 (TRPV1), antagonistas de receptores prostanoideos, bloqueantes de los receptores de glutamato, antiepilépticos de tercera generación, agonistas de los receptores de melatonina y antagonistas del receptor de la orexina. A esto hay que sumar nuevos estudios con toxina botulínica, infiltración y estimulación de los nervios occipitales y el ganglio esfenopalatino, estimulación del nervio vago, estimulación magnética transcraneal, acupuntura, terapias manuales y psicológicas. Con semejante diversidad es muy probable que más de uno de los estudios en marcha nos proporcione terapias reales en los próximos 5 años, sobre todo preventivas. No hay motivos para el desánimo.

Palabras clave: Migraña. Investigación. Ensayo clínico. Terapia.

Abstract

The unexpected, but relative letdown of the combined preventive therapy topiramate + propranolol, and the failed drug telcagepant, can induce us to a state of pessimism about the future of the treatment of migraine. Nothing could be further from the truth. Multiple studies in phase II will provide us results in the coming years on numerous drugs aimed at new and very different therapeutic targets, as new gepants, monoclonal antibody against the CGRP receptor, nitric-oxide synthase inhibitors, 5-HT (1F) receptor agonists, gap-junctions blocker tonabersat, dopamine antagonists, TRPV1 receptor antagonists, prostanoids receptor agonists, glutamate receptor antagonists, third-generation antiepileptics, melatonin receptor agonists, and orexin receptor antagonists. To these, must be added the new studies with botulinum toxin, infiltration and stimulation of occipital nerves and the sphenopalatine ganglion, stimulation of vagus nerve, transcranial magnetic stimulation, acupuncture, manual and psychological therapies. Given such diversity, it is very likely that more than one of these ongoing studies give us new therapies in the next 5 years, mainly in preventive therapy. There is no reason for discouragement. (Kranion. 2013;10:4-14)

Corresponding autor: Robert Belvís Nieto, roberto.belvis@quiron.es

Key words: Migraine. Investigation. Clinical trial. Therapy.

La migraña afecta al 15% de la población europea, pero un 40% de los ciudadanos que la padece se auto-medica¹. Por otro lado, aunque un 38% de pacientes cumple criterios de tratamiento preventivo, solo lo recibe el 13%². Los fármacos sintomáticos y preventivos de la

migraña tienen una innecesaria fama de frecuentes efectos adversos (EA) e incluso de poca eficacia. A nuestro juicio, es necesario realizar más pedagogía sobre los tratamientos actuales, pero también debemos buscar nuevos fármacos más seguros, eficaces, rápidos y fáciles de administrar.

Los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la migraña han abierto un gran abanico de potenciales dianas terapéuticas. Este trabajo revisa la investigación terapéutica de la migraña en humanos de los últimos 3 años y pretende establecer las tendencias de investigación en el futuro cercano.

A tal efecto, hemos consultado los números de *Cephalalgia* y *Headache* de los últimos 3 años, los estudios presentados en el 15.º Congreso de la *International Headache Society* (Berlín 2011) y los 2.º y 3.º Congresos de la *European Headache and Migraine Trust* (EHMTIC) (Niza 2010 y Londres 2012), así como las bases de datos web ClinicalTrials.gov y PubMed.gov, ambas de los *National Institutes of Health* norteamericanos.

INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA EN EL ATAQUE DE MIGRAÑA

Fármacos aprobados

Las empresas farmacéuticas con fármacos aprobados en el ataque de migraña han continuado su investigación centrándose en la individualización de la indicación, en las nuevas combinaciones de fármacos y, sobre todo, en las nuevas vías de administración.

Individualización

La «guerra de los triptanes» dio paso al concepto de individualización^{3,4} de la indicación, pero aún sigue abierto algún «campo de batalla», como el de la migraña menstrual. En su prevención, eletriptán, 2 días antes de la fecha menstrual prevista y hasta 6 días después, consiguió tres periodos menstruales sin migraña⁵ en el 53% de las pacientes. Respecto al ataque durante la menstruación, un *pool data* análisis de tres ensayos clínicos randomizados (ECR) ha mostrado que frovatriptán elimina el dolor en 2 h (*pain-free at two hours* [PF2h]) igual que rizatriptán, zolmitriptán y almotriptán⁶. Por otro lado, eletriptán ha mostrado igual eficacia en ataques menstruales que en no menstruales en 5 ECR (3.217 pacientes)⁷.

Otra novedad es la consideración de eletriptán como fármaco seguro para la lactancia por el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría en 2011, pues hasta entonces solo se consideraba seguro sumatriptán⁸.

Nuevas combinaciones

La combinación más estudiada de triptanes y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es la de sumatriptán + naproxeno. Se han realizado 2 ECR y un *pool data* análisis (2.800 pacientes)⁹⁻¹². La PF2h es del 15% para naproxeno, 9% para placebo (PB), 25% para sumatriptán y 34% para la combinación de ambos. Otra combinación en ECR fase III es naratriptán + naproxeno en Brasil¹³.

Nuevas vías de administración

Esta es la línea en la que se ha volcado la investigación con fármacos aprobados del ataque. Varios fármacos comercializados en España pueden administrarse ya en otros países por otras vías, pero no llegan aquí por intereses geoeconómicos de las empresas farmacéuticas y diferencias legislativas entre EE.UU. y Europa (Tabla 1).

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Recientemente, un ECR¹⁴ ha mostrado la eficacia del diclofenaco potásico para solución oral en el ataque moderado-grave en 68 pacientes frente a 47 que tomaron PB. La PF2h fue de 25 frente a 10% con PB y sólo se registraron náuseas como EA significativo en el 4,5% de los pacientes que tomaron diclofenaco.

Un ECR¹⁵ ha analizado la eficacia de ketorolaco 200 µl + lidocaína al 6% en *spray* nasal en 68 pacientes frente a 72 que utilizaron PB en migraña moderada-grave. La PF2h fue de 24 frente a 10% del grupo PB, siendo comunicado como EA más frecuente molestias nasales (17%).

Pero, sin duda, la nueva formulación de AINE más esperada es ibuprofeno parenteral. El ibuprofeno endovenoso en viales de 800 mg está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y comercializado. Con fecha de agosto de 2012 estaba prevista la finalización del ECR que lo compara con PB en la migraña¹⁶, y en breve se conocerán sus resultados.

ERGÓTICOS

Fueron desplazados por los triptanes en la década de 1990, pero el mesilato de dihidroergotamina en aerosol de inhalación oral (MDHE) ha actualizado el interés por los ergóticos. Tras un ECR positivo preliminar¹⁷, se realizó un gran ECR¹⁸ que incluyó a 450 pacientes con MDHE y 453 con PB. La variable PF2h fue del 28% con MDHE frente al 10% con PB, destacando un gran efecto antifotofobia. No se detectaron EA graves y solo destacó disgeusia. Varios estudios presentados en congresos internacionales muestran una excelente tolerabilidad de esta nueva formulación de MDHE, fácil administración y eficacia en todo tipo de migrañas: con/sin aura, moderada/grave, migraña del despertar, menstrual y migraña con alodinia establecida¹⁹⁻²⁶.

TRIPTANES

La inhalación oral y nasal de sumatriptán simultánea con el dispositivo Optinose[®] proporciona una inhalación bidireccional que impregna mejor la mucosa faríngea y presenta bioequivalencia similar a sumatriptán subcutáneo²⁷. En un reciente ECR²⁸, 39 pacientes recibieron sumatriptán 10 mg, 39 pacientes 20 mg, y 39 pacientes PB mediante este dispositivo. La variable PF2h mostró valores del 84, 80 y 44%, respectivamente. El sabor metálico fue el EA más frecuente (13%). Actualmente, un ECR la está analizando frente a sumatriptán oral²⁹.

TABLA 1. Nuevas presentaciones de fármacos del ataque de migraña

Principio activo	Nombre comercial	Promotor	Vía de administración	Aprobación
Diclofenaco potásico	Cambia®	Nautilus Neurosciences	v.o. ¹⁴	FDA, 2009
Ketorolaco + lidocaína	Sprix®	Regency Therapeutics	Intranasal ¹⁵	FDA, junio 2010
Ketoprofeno	No registrado	New York Medical College	Tópico gingival ⁴⁴	Fase III
Etodolaco	Lodine®	Almirall Limited UK	Comprimido ⁴³	FDA, junio 1991
Ibuprofeno	Caldolor®	Cumberland Pharmaceuticals	Endovenoso ¹⁶	FDA, junio 2009
Sumatriptán + naproxeno	Treximet®	GlaxoSmithKline	Comprimido ⁹⁻¹²	FDA, junio 2008
Sumatriptán	Zelrix®	NuPathe	Parche transdérmico ³⁵⁻³⁷	FDA, agosto 2011
	Optinose®	OptiNose	Polvo pulverizado inhalado nasal y oral ²⁷⁻²⁹	FDA, noviembre 2010
	Sumavel-Dose-Pro®	Zogenix	Inyección subcutánea sin aguja ³⁰⁻³⁴	FDA, junio 2010
	No registrado	Novadel Pharma	Spray lingual ³⁸	Fase II
Zolmitriptán	No registrado	APR & Labtec	ODF ^{39,40}	EMA, junio 2012
Mesilato de dihidroergotamina	Levadex®	MAP Pharmaceuticals	Inhalación oral ¹⁷⁻²⁶	FDA, marzo 2012

La fecha de aprobación hace referencia a su aprobación administrativa como analgésico general y no a su indicación en ficha técnica como tratamiento de la migraña.

No obstante, la nueva formulación más revolucionaria de sumatriptán es Sumavel-Dose-Pro®. Se trata de una inyección subcutánea sin aguja pulverizada a presión de sumatriptán en la piel que penetra subcutáneamente sin aguja gracias a un mecanismo que utiliza gas nitrógeno. Un estudio en 109 pacientes³⁰ demostró bioequivalencia similar entre Sumavel® inyectado en el abdomen y sumatriptán subcutáneo. El nivel de satisfacción de los pacientes que ya habían tomado triptanes es muy alto³¹. En un estudio abierto que incluyó a 90 pacientes, las proporciones de sujetos con PF fueron de 0,7% a los 15 min, 14% a los 30 min, 35% a los 60 min, 48% a los 120 min y 65% a las 24 h³². En estudios abiertos^{33,34}, 212 pacientes han tratado 669 ataques graves con una PF2h del 75% y una PF a los 15 min del 33%, sin EA graves. Nos preguntamos si Sumavel® jubilará al clásico sumatriptán subcutáneo.

Ha aparecido una tercera nueva formulación de sumatriptán en parche transdérmico iontoforético que contiene dos cargas de sumatriptán (para dos ataques) y penetra la piel utilizando un gradiente eléctrico. Un estudio ha demostrado su bioequivalencia respecto a sumatriptán subcutáneo³⁵. Un ECR^{36,37} ha comparado 226 pacientes tratados con esta formulación frente a 228 pacientes con PB, informando una PF2h de 18 frente a 9%, respectivamente. Los EA fueron de 50 frente a 44%.

Finalmente, está en desarrollo el *spray* lingual de sumatriptán que ya ha demostrado una correcta bioequivalencia respecto a sumatriptán 50 mg oral³⁸.

Respecto a otros triptanes, ha sido aprobado zolmitriptán con tecnología *oral dissolvables rapid-films* (ODF) tras mostrar su bioequivalencia respecto a zolmitriptán comprimidos³⁹. Por otra parte, se ha iniciado el desarrollo de un parche transdérmico iontoforético de almotriptán⁴⁰.

ANALGÉSICOS COMBINADOS

Un reciente ECR⁴¹ ha utilizado la combinación de ácido acetilsalicílico + paracetamol + cafeína en 179 pacientes con migraña grave sin analizar la variable PF2h pero informando mejoría del dolor respecto a PB. Otro ECR investiga la combinación de ibuprofeno + cafeína en Brasil⁴².

Fármacos no aprobados (Tabla 2)

Nuevos antiinflamatorios no esteroideos y triptanes

Cabe destacar dos nuevos AINE: etodolaco ha mostrado mayor eficacia que 1 g de paracetamol en un ECR turco⁴³ que incluyó a 229 pacientes. Otro AINE, actualmente en ECR fase III, es ketoprofeno gel tópico en las encías frente a gel de PB⁴⁴. Respecto a los triptanes, no se ha vuelto a desarrollar ninguna nueva molécula en los últimos años, y los programas de desarrollo de donitriptán y avitriptán han caído en el olvido.

TABLA 2. Fármacos en el ataque de migraña en estudio sin aprobación

Nombre	Diana terapéutica	Fase ECR	Promotor
BI-44370TA ^{55,56}	Antagonista receptor CGRP (gepante)	II	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
BMS-927711 ⁵⁷	Antagonista receptor CGRP (gepante)	II	Bristol-Myers-Squibb
AA71 ⁶⁰	Anticuerpo monoclonal receptor CGRP	I	Amgen Inc
ALD403	Anticuerpo monoclonal receptor CGRP	I	Alder BioPharmaceuticals
Lasmiditán ^{61,62}	Agonista 5-HT (1F)	II	Eli Lilly
NXN-188 ⁶³⁻⁶⁵	iNOS	II	NeurAxon
GW-274150 ⁶⁷	iNOS	II	GlaxoSmithKline
Tonabersat ^{68,69}	Bloqueante de las <i>gap-junctions</i> , inhibe la depresión propagada, reduce la inflamación neurógena y reduce la concentración de NO	II	GlaxoSmithKline
Prochlorperazina ^{71,72}	Antagonista dopaminérgico	II	Albert Einstein Healthcare Network
SB-705498 ⁷³	Antagonista TPRV1	II	GlaxoSmithKline
BGG-492 ^{75,76}	Antagonista de los receptores de glutamato AMPA/kainato	II	Novartis Pharmaceuticals
BGC20-1531 ⁷⁴	Antagonista del receptor prostanoide EP4	II	BTG Ltd
NPS-1776 ⁷⁷	Neuromodulador	II	NPS Pharmaceuticals
Óxido nitroso ⁷⁸	¿Depresión sistema nervioso central? ¿Agonista receptores opioides κ y μ ?	II	Children's Hospitals and Clinics of Minnesota
Oxígeno normobárico 30 min al 100% ⁷⁹	¿Vasoconstricción?	II	Massachusetts General Hospital
Lidocaína nebulizada ⁸⁰	¿Bloqueo del ganglio esfenopalatino?	II	Kern Medical Center
Dronabinol ⁸¹	Antagonista receptores cannabinoides CB1 y CB2	II	Solvay Pharmaceuticals & Nektar Therapeutics
Anhidrido carbónico nasal ⁸²	Acidosis e hiperpolarización de fibras nociceptivas trigeminales	II	Capnia

Gepantes

Tras los excelentes resultados de olcegepant (BIBN 4096 BS) endovenoso⁴⁵, siguió el desarrollo de telcagepant oral (MK-0974), que estaba destinado a ser el primer gepante comercializado, pues en 3 ECR se mostró más eficaz que PB⁴⁶ y de similar eficacia pero mejor tolerado que rizatriptán (420 pacientes)⁴⁷ y zolmitriptán (1.380 pacientes)⁴⁸. La PF2h media fue del 23-26%^{49,50}. No se detectaron EA graves significativos. Sin embargo, simultáneamente se estaba desarrollando un ECR de telcagepant en prevención de la migraña con administración diaria y aparecieron 13 casos de hepatopatía significativa de 660 pacientes incluidos. En consecuencia, se suspendió justificadamente el programa de telcagepant como preventivo, pero también, a nuestro juicio injustificadamente, como tratamiento del ataque de migraña. Un estudio analizó posteriormente la seguridad de telcagepant en 19.820 ataques de migraña⁵¹ durante 18 meses, observando solo

boca seca, mareo, náuseas y somnolencia como EA relevantes. Tras negociaciones entre la FDA y el promotor, se consensuó desarrollar un nuevo estudio de pauta corta preventiva menstrual, pero nuevamente aparecieron EA hepáticos, por lo que telcagepant fue definitivamente suspendido *sine die*⁵². Anecdóticamente, se habían realizado los primeros estudios de combinación de telcagepant con paracetamol e ibuprofeno⁵³ sin constatar un aumento de la eficacia.

Un segundo gepante oral del mismo promotor, el MK-3207, sufrió igual destino que telcagepant. En un ECR, 547 pacientes recibieron cinco dosis diferentes de este fármaco frente a PB. Pese a que los resultados fueron positivos⁵⁴, el estudio de extensión de esta fase I detectó alteraciones hepáticas, por lo que el promotor decidió suspender su investigación.

Un tercer gepante, BI 44370 TA, ha mostrado en un ECR fase II⁵⁵ una PF2h del 27 frente al 7% del PB, alejada del 34% conseguido por eletriptán 40 mg. No se

observaron EA relevantes. Finalmente, un cuarto gepante ha comunicado sus resultados fase I con excelente tolerabilidad⁵⁶ y se ha comenzado un ECR fase II. Se trata del BMS-927711, que se va a comparar con el triptán *gold standard* oral sumatriptán 100 mg⁵⁷.

Una vía de investigación para eludir los EA de los gepantes y poder actuar igualmente sobre el CGRP es el desarrollo de anticuerpos monoclonales selectivos contra su receptor. Algunos de ellos ya se han probado en animales (NOX-C89)^{58,59}. El primero de ellos en el tratamiento de la migraña, el AA71, ha sido presentado en un estudio *in vitro*⁶⁰ con prometedores resultados, y otros ECR fase I han sido anunciados por Alder BioPharmaceuticals (ALD403) y Aretaus Therapeutics (nombre desconocido).

Lasmiditán (COL-144)

Es un agonista altamente selectivo del receptor 5-HT (1F) con excelente eficacia y seguridad frente a PB en un ECR fase II que incluyó a 130 pacientes (formulación endovenosa)⁶¹, y en otro ECR fase II que incluyó a 512 pacientes (formulación oral)⁶². Queda por hacer un ECR fase III de lasmiditán frente a triptanes.

NXN-188

Es un inhibidor oral de la sintetasa de óxido nítrico (iNOS) que ya ha sido ensayado en 223 pacientes de 2 ECR^{63,64}. Su novedad es que parece detener el ataque en la fase de aura. También parece tener actividad agonista del receptor 5-HT1. Actualmente se está realizando un ECR en Dinamarca en pacientes con migraña con aura⁶⁵. Otros iNOS fase II son GW-273629⁶⁶, que se ha mostrado ineficaz, y GW274150, que ha acabado un ECR con resultados no publicados⁶⁷.

Tonabersat

Se trata de un fármaco multi-*target* (Tabla 2). Dos ECR en el ataque de migraña con 1.242 pacientes han resultado negativos^{68,69}.

Antagonistas dopaminérgicos

Actualmente se están realizando varios ECR fase IV comparando metoclopramida con ácido valproico (AVP) y ketorolaco⁷⁰, y proclorperazina con paracetamol + aspirina + cafeína⁷¹. En un ECR, proclorperazina endovenosa se ha mostrado incluso más efectiva que sumatriptán subcutáneo⁷².

Otros fármacos fase II

Otros fármacos fase II son: SB-705498⁷³ (antagonista del receptor TRPV1), BGC20-1531⁷⁴ (antagonista del receptor prostanoide EP4), BGG-492^{75,76} (bloqueante del receptor de glutamato) y NPS-1776⁷⁷ (isovaleramida). También se están analizando fármacos inhalados como óxido nítrico⁷⁸, oxígeno normobárico⁷⁹, lidocaína nebulizada⁸⁰, dronabinol⁸¹ y anhídrido carbónico nasal⁸².

INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA EN EL TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA (Tabla 3)

Fármacos aprobados

Migraña episódica frecuente

Un estudio multicéntrico español ha mostrado que la eficacia de flunarizina (69%) es igual a la de nadolol (67%) en 227 pacientes incluidos⁸³. En otro estudio multicéntrico español⁸⁴, topiramato (TPM) fue superior (71%) a nadolol (69%) en 208 pacientes incluidos. Un reciente estudio chino-norteamericano⁸⁵ ha aleatorizado 126 pacientes en tres grupos: flunarizina, TPM y flunarizina + TPM, obteniendo mejores tasas de respuesta con la asociación: 66, 72 y 76%, respectivamente. Un reciente estudio iraní⁸⁶ ha comparado 50 mg de TPM con 400 mg de AVP en 56 pacientes sin observar diferencias, concluyendo que dosis bajas de TPM son efectivas y más seguras que las altas. Otro reciente estudio abierto brasileño⁸⁷ ha mostrado que, en pacientes con buena respuesta a AVP o TPM pero con EA, la combinación de ambos a dosis bajas (TPM 75 mg + AVP 500 mg) puede ser igualmente efectiva y es bien tolerada.

El concepto del tratamiento prodrómico, que se había analizado con naratriptán y domperidona en estudios abiertos^{88,89}, ha vuelto a la palestra. Un ECR norteamericano⁹⁰ ha analizado la eficacia de frovatriptán administrado prodrómicamente frente a TPM a dosis y pauta estándar diaria en 44 pacientes. Los pacientes predijeron prodrómicamente el 50% de sus ataques en un diario de migrañas. Ambas pautas redujeron el número de días de migraña a los 2 meses, pero TPM fue significativamente superior y, como era de esperar, también mostró significativamente más EA. Finalmente, un ECR norteamericano fase III⁹¹ ha comparado amitriptilina con TPM, sin conocer aún sus resultados.

Migraña crónica

En la práctica clínica es usual añadir fármacos preventivos a TPM, aunque estas asociaciones apenas han sido evaluadas. Recientemente, se ha analizado la asociación de TPM + propranolol frente a TPM solo. Los resultados preliminares de este ECR norteamericano eran alentadores⁹², pero finalmente no se han demostrado diferencias significativas⁹³. Es un fracaso relativo, pues son necesarios nuevos ECR con mayor potencia estadística antes de desechar esta estrategia en la prevención de la migraña crónica⁹⁴.

Tras varios estudios abiertos con toxina botulínica tipo A^{95,96}, el programa PREEMPT⁹⁷⁻¹⁰¹ ha mostrado que las inyecciones pericraneales intramusculares de toxina botulínica tipo A son más efectivas que PB en la prevención de la migraña crónica y mejoran la calidad de vida. Estudios posteriores han mostrado que su eficacia es similar a la de amitriptilina¹⁰² y TPM^{103,104} e independiente del uso previo de fármacos preventivos¹⁰⁵ y la existencia

TABLA 3. Fármacos en la prevención de la migraña en estudio sin aprobación

Nombre	Diana terapéutica	Fase ECR	Promotor
Duloxetina ¹¹²	Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina	IV	Thomas Jefferson University
Milnacipran ^{113,151}	Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina	II	Mercy Health Research
Ciclobenzaprina ¹⁵²	Inhibe recaptación de noradrenalina. Antagoniza receptores de histamina H ₁ , receptores muscarínicos de Ach y receptores 5-HT _{2A} de serotonina	III	Cephalon
Zonisamida ^{114,115,144,145}	Inhibe canales voltaje dependientes de Na ⁺ , calcio tipo T y anhidrasa carbónica	II	Eisai
Lacosamida ^{116,117,149}	Mecanismo desconocido	II	UCB
Acetato de eslicarpacepina ¹¹⁸	Mecanismo desconocido	III	Bial
Levetiracetam ¹⁴⁶	Mecanismo desconocido	II	UCB
Pregabalina ^{120,147,148}	Mecanismo desconocido	III	Hospital Militar del General Luis Felipe Brieba Aran
Gabapentina enacarbil ¹²¹	Análogo GABA; mecanismo desconocido	II	XenoPort & GlaxoSmithKline
Perampanel ¹²²	Antagonista del glutamato	II	EISAI
Tonabersat ^{123,124}	Bloqueante de las <i>gap-junctions</i> , inhibe la depresión propagada, reduce la inflamación neurógena y reduce la concentración de NO	II	Minster Research Ltd
AST-726 ¹²⁸	iNOS	II	Ariston Pharmaceuticals
LY2300559 ¹²⁹	Antagoniza los receptores D ₄ de los leucotrienos y modula el receptor 2 metabotrópico de glutamato	II	Eli Lilly
ADX10059 ¹³⁰	Modulador alostérico negativo mGluR5	II	ADDEX Pharmaceuticals
BGG492 ¹³¹	Antagoniza receptores de glutamato AMPA/kainato	II	Novartis
Ketoprofeno ¹³²	Modulador prostanoide	III	New York Medical College
LY2951742 ¹³³	Actúa sobre el receptor prostanoide E2 (subtipo EP4)	II	Arteaus Therapeutics
TAK375 ¹³⁵	Agonista de receptores de melatonina MT-1 y MT-2	II	Takeda
N-α M-histamina ¹³⁶	Agonista receptores H3 de histamina	II	Hospital Ángeles, México, D.F.
MK-6096 ^{137,138}	Antagonista receptor de la orexina A y B	II	Merck & Co
Simvastatina + vitamina D ^{139,140}	¿Modulación NO?	II	Beth Israel Deaconess Medical Center
Memantina ¹⁵⁰	Antagonista de receptor NMDA del glutamato	II	Lundbeck
PACAP-38 ^{141,142}	Activador del receptor pituitario PAC-1 de la adenilato ciclasa	I	Lundbeck
Ibudilast ^{153,154}	Modulador actividad glial	I	Aalborg University
LLL-2011 ¹⁸⁰	Desconocido	III	Lupin

GABA: ácido γ-aminobutírico; NMDA: N-metil-D-aspartato.

de sobreuso de medicación sintomática¹⁰⁶. Como factores predictivos de respuesta se han propuesto los siguientes: sexo femenino, mayor edad y alta carga de señales hiperintensas en la resonancia magnética¹⁰⁷. Respecto al coste económico, varios estudios muestran que el ahorro en fármacos sintomáticos, visitas a urgencias, hospitalizaciones y consultas ambulatorias supone un 39% del precio

de la terapia¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Cabe destacar que el cálculo no incluyó exámenes complementarios en urgencias ni productividad perdida por baja laboral.

Finalmente, un reciente estudio multicéntrico español¹¹¹ ha analizado 368 pacientes tratados con flunarizina frente a TPM, mostrando tasas de respuesta mayores con flunarizina (72 y 57%, respectivamente) y menos EA.

Fármacos no aprobados

Migraña episódica frecuente

Hay 2 ECR en marcha con los antidepresivos duloxetina¹¹² y milnacipran¹¹³. También se están investigando numerosos antiepilépticos. Zonisamida es sin duda el fármaco comercializado más parecido a TPM. Un estudio abierto italiano¹¹⁴ con 34 pacientes mostró que puede ser su alternativa en pacientes en caso de intolerancia, y un reciente ECR iraní¹¹⁵ con 80 pacientes ha mostrado una eficacia similar entre ambos. Lacosamida se está estudiando en la prevención de la migraña episódica frecuente¹¹⁶ y la migraña menstrual¹¹⁷. Acetato de eslicarbacepina (BIA 2-093) está analizando su eficacia frente a PB en un ECR multicéntrico¹¹⁸. Carisbamato (RWJ-333369) ha mostrado ineficacia frente a PB en un ECR¹¹⁹ fase II que incluyó a 323 pacientes. Pregabalina se está comparando actualmente frente a AVP¹²⁰. Gabapentina enacarbil (GSK1838262)¹²¹ y perampamel (E2007)¹²² se están analizando frente a PB en ECR fase II.

Otras sustancias de muy diversa índole actualmente en estudio son: tonabersat (SB-220453), que ha mostrado en un ECR¹²³ (123 pacientes) una respuesta del 62 frente al 45% del PB, y en otro ECR¹²⁴ (31 pacientes) eficacia sobre todo en pacientes con migraña con aura. Los estudios con telcagepant como preventivo de la migraña episódica frecuente¹²⁵ y la migraña menstrual¹²⁶ fueron interrumpidos por EA hepáticos, como ya se ha comentado. Un ECR¹²⁷ mostró ineficacia de GW274150, mientras que AST-726 (hidroxibalamina inhalada nasal), otro iNOS, está actualmente en estudio¹²⁸.

Varios bloqueantes de receptores de glutamato están siendo analizados en ECR fase II, destacando: LY2300559¹²⁹, antagonista de los receptores D4 de leucotrienos y modulador del receptor 2 metabotrópico de glutamato; ADX10059¹³⁰, modulador alostérico negativo mGluR5 con un ECR fase II finalizado pendiente de comunicación, y BGG492¹³¹, antagonista de los receptores de glutamato AMPA/kainato.

También se están analizando moduladores prostanoideos. Un ECR¹³² está analizando la aplicación de ketoprofeno tópico oral en gel aplicado en las encías 1/día frente a gel de PB durante 3 meses. LY2951742¹³³ es otro fármaco de esta familia que actúa sobre el subtipo EP4 del receptor E2 (PGE2) y está en estudio.

- Agonistas de la melatonina. Un ECR¹³⁴ con 46 pacientes no ha demostrado eficacia de la melatonina. Un ECR¹³⁵ fase II con ramelteon (TAK375) está pendiente de comunicar sus resultados.
- N- α -metil-histamina. Un reciente ECR mexicano¹³⁶ con 60 pacientes ha mostrado que la N- α -metil-histamina subcutánea es igual de eficaz que propranolol.
- Antagonistas de los receptores de orexina. Se ha comunicado que la orexina A está aumentada en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con migraña crónica y con cefalea por sobreuso de analgésicos¹³⁷. MK-6096¹³⁸ es un antagonista de los receptores de orexina A y B fase II de ECR.

- Simvastatina + vitamina D^{139,140}, el activador del receptor pituitario de la adenilato ciclasa PACAP-38^{141,142} y los *openers* de canales de potasio calcioactivados de larga conductancia NS1619 y NS11021 son otras estrategias farmacológicas en estudio¹⁴³.

Migraña crónica

Se han evaluado varios antiepilépticos. Zonisamida ha sido analizada en un estudio abierto multicéntrico español¹⁴⁴ en 172 pacientes con migraña crónica refractaria a TPM, con un 44% de buenas respuestas (13% excelentes). Nosotros¹⁴⁵ hemos presentado recientemente nuestra experiencia con 27 pacientes refractarios o que no toleraron TPM, obteniendo un 66% de buenas respuestas (28% excelentes), siendo la mitad de los respondedores TPM-refractarios y la otra mitad TPM-intolerantes. Levetiracetam ha mostrado resultados positivos en un reciente ECR australiano¹⁴⁶ en pacientes con cefalea crónica diaria que incluyó a 73 pacientes con migraña crónica. A nuestro entender, es un fármaco que merece atención y nuevos estudios. Pregabalina ha sido evaluada en dos estudios abiertos (77 pacientes en total), informando tasas de respuesta del 26%^{147,148}. Lacosamida ha mostrado eficacia en un estudio abierto¹⁴⁹ (22 pacientes), pero en cefalea crónica diaria, no en migraña crónica.

Memantina ha mostrado una reducción de los días de migraña y discapacidad con un buen perfil de seguridad en un ECR fase II (28 pacientes)¹⁵⁰. Milnacipran¹⁵¹ y ciclobenzaprina¹⁵² son antidepresivos actualmente en estudio. Ibudilast es un modulador de la actividad glial todavía en fase I de ECR^{153,154}.

- Infiltración bilateral del nervio occipital mayor. Dos estudios abiertos han mostrado eficacia^{155,156} con menos de 100 pacientes y seguimiento inferior a 1 mes. Las variables utilizadas no han sido las propuestas por la Sociedad Internacional para las Cefaleas (IHS). Se ha comunicado una mejoría en el 44% de pacientes, siendo un factor predictivo de ineficacia el sobreuso de analgésicos. Un reciente ECR con 37 pacientes ha comparado la infiltración anestésica (bupivacaína o lidocaína) frente a triamcinolona sin hallar diferencias¹⁵⁷. Actualmente están en marcha 3 ECR: lidocaína, mepivacaína + metilprednisolona y mepivacaína + lidocaína¹⁵⁸⁻¹⁶¹.
- Bloqueo del ganglio esfenopalatino. Un estudio está analizando marcaína en *spray* nasal frente a PB¹⁶².

INVESTIGACIÓN CON TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS (Tabla 4)

La neuroestimulación central y periférica ofrece un atractivo abanico de posibilidades terapéuticas. La más prometedora es la neuroestimulación bilateral de los nervios occipitales mayores (NB-NOM). Tras 10 años de pequeños estudios, el estudio ONSTIM, con un estimulador Medtronic®, incluyó a 44 pacientes con migraña crónica refractaria y mostró que

TABLA 4. Terapias semiinvasivas y no farmacológicas con estudios fase II y III

– Neuroestimulación
• Neuroestimulación bilateral de los nervios occipitales mayores (NB-NOM) ¹⁶³⁻¹⁶⁵
• NB-NOM + estimulación del nervio supraorbitario ¹⁶⁶
• Neuroestimulación de la médula espinal ¹⁶⁷
• Neuroestimulación del nervio vago ¹⁶⁸⁻¹⁷¹
• Neuroestimulación del ganglio esfenopalatino ¹⁷²
– Estimulación magnética transcraneal de pulso único ¹⁷³ , directa ¹⁷⁴ o de alta frecuencia ¹⁷⁵
– Infiltración bilateral de los nervios occipitales mayores ¹⁵⁵⁻¹⁶¹
– Infiltración del ganglio esfenopalatino ¹⁶²
– Acupuntura ^{177,178}
– Terapias manuales ¹⁷⁹
• Terapia craneosacra
• Fisioterapia
• Quiropraxia
• Masajes
– Terapias psicológicas
• Terapias de entrenamiento conductual ¹⁸¹
• Rediseño del estilo de vida ¹⁸²
• Ejercicio físico aeróbico ^{183,184}
• Técnicas para modular los factores precipitantes ¹⁸⁵

el 39% de los sometidos a NB-NOM reducían más del 50% sus días de migraña en 3 meses¹⁶³. Sin embargo, el estudio PRISM¹⁶⁴ incluyó 125 pacientes con el estimulador Boston Scientific® y no mostró diferencias. Finalmente, un reciente ECR¹⁶⁵ ha analizado la eficacia de la NB-NOM con un estimulador de St. Jude Medical®, fracasando en la variable de eficacia principal (disminución del 50% de los días de migraña) tras incluir a 153 pacientes con estimulación activa y 52 sin estimulación seguidos durante 3 meses. La NB-NOM mostró diferencias en variables de eficacia secundarias. Otros métodos y dianas de neuroestimulación actualmente en fases iniciales de desarrollo son: NB-NOM + estimulación del nervio supraorbitario¹⁶⁶, médula espinal¹⁶⁷, nervio vago¹⁶⁸⁻¹⁷¹ y ganglio esfenopalatino¹⁷².

La estimulación magnética transcraneal (EMT) de pulso único es otra opción en estudio. Un reciente ECR¹⁷³ frente a PB realizado con 164 pacientes mostró una PF2h del 34% en el ataque de migraña con aura. Respecto a la prevención en la migraña episódica, un ECR¹⁷⁴ con EMT directa frente a PB (37 pacientes) y un estudio abierto¹⁷⁵ (41 pacientes) con EMT de alta frecuencia han ofrecido resultados prometedores. Finalmente, un ECR está analizando la EMT en la prevención de la migraña crónica¹⁷⁶.

Otro abordaje no farmacológico de la migraña es la acupuntura¹⁷⁷. Un reciente ECR taiwanés con 66 pacientes ha mostrado mayor eficacia que TPM con un mejor perfil de tolerabilidad¹⁷⁸. Existen estudios con terapia craneosacra, fisioterapia, quiropraxia y masajes que han llegado a equiparar su eficacia con propranolol y TPM, pero

su metodología es más que discutible¹⁷⁹. Respecto a las terapias herbales, cabe mencionar el inicio de un ECR fase III¹⁸⁰ hindú con LLL-2011, un preparado botánico en *spray* nasal. También se han investigado diversas terapias psicológicas, como entrenamiento conductual¹⁸¹, rediseño del estilo de vida¹⁸², ejercicio físico aeróbico^{183,184} y técnicas para modular los factores precipitantes¹⁸⁵.

CONCLUSIONES

En relación con el tratamiento del ataque de migraña, la investigación con nuevos AINE y triptanes está totalmente estancada. Actualmente solo se investigan nuevas vías de administración de triptanes, AINE y ergóticos aprobados en su día y sus combinaciones. Lamentablemente, las nuevas formulaciones no están llegando al mercado europeo. Los gepantes, tras el desencanto que supuso la interrupción de las investigaciones con telcagepant y MK-3207, parecen retomarse. Otros fármacos para el ataque de migraña están actualmente en estados muy embrionarios de desarrollo, y tardaremos 5-10 años en disponer en la práctica clínica de alguno. La investigación con fármacos preventivos ya aprobados también se está estancando, pero existe unanimidad sobre la aparición de nuevos preventivos en la próxima década^{52,186-193}.

Se precisan nuevos y mejores estudios con infiltraciones, bloqueos nerviosos y neuromodulación eléctrica periférica y magnética transcraneal en migraña refractaria que convenzan al neurólogo clínico, escéptico por naturaleza. Recomendamos prestar mucha atención a las terapias psicológicas, desafortunadamente ninguneadas por la mayoría de los neurólogos. Estamos seguros de que nos sorprenderán positivamente en el futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2011.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
3. Pascual J, Mateos V, Roig C, Sánchez-Del Río M, Jiménez D. Marketed oral triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review on efficacy and tolerability. *Headache*. 2007;47(8):1152-68.
4. Belvis R, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Individual triptan selection in migraine attack therapy. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2009;4(1):70-81.
5. Marcus DA, Bernstein CD, Sullivan EA, Rudy TE. Perimenstrual eletriptan prevents menstrual migraine: an open-label study. *Headache*. 2010;50(4):551-62.
6. Allais G, Tullo V, Omboni S, et al. Efficacy of frovatriptan versus other triptans in the acute treatment of menstrual migraine: pooled analysis of three double-blind, randomized, crossover, multicenter studies. *Neuro Sci*. 2012;33 Suppl 1:65-9.
7. Bhrambi, Almas, Abdulsattar, Chatterjee. Migraine attacks during menses: efficacy of eletriptan and relationship to recurrence after response. 3rd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2012; London. Migraine Trust and European Headache Federation.
8. Página web Lactancia.org avalada por el Comité de Lactancia de la Asociación Española de Pediatría. En: <http://www.e-lactancia.org/> con acceso 18 de octubre de 2012.
9. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine. *JAMA*. 2007;297:1443-54.
10. Winner P, Cady RK, Ruoff GE, et al. Twelve-month tolerability and safety of sumatriptan-naproxen sodium for the treatment of acute migraine. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:61-8.
11. Landy S, White J, Lener SE, McDonald SA. Fixed-dose sumatriptan/naproxen sodium compared with each monotherapy utilizing the novel composite endpoint of sustained pain-free/no adverse events. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(3):135-41.
12. Mathew NT, Landy S, Stark S, et al. Fixed-dose sumatriptan and naproxen in poor responders to triptans with a short half-life. *Headache*. 2009;49(7):971-82.

13. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of naratriptan and naproxen in acute treatment of migraine. *Página web ClinicalTrials.Gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
14. Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, et al. Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT). *Cephalalgia*. 2010;30(11):1336-45.
15. Pfaffenrath V, Fenzl E, Bregman D, Färkkilä M. Intranasal ketorolac tromethamine (SPRIX(R)) containing 6% of lidocaine (ROX-828) for acute treatment of migraine: safety and efficacy data from a phase II clinical trial. *Cephalalgia*. 2012;32(10):766-77.
16. A double-blind, placebo-controlled pilot study to collect and evaluate data on the use of intravenous ibuprofen in the treatment of an acute migraine attack. *Página web ClinicalTrials.Gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
17. Aurora SK, Rozen TD, Kori SH, Shrewsbury SB. A randomized, double blind, placebo-controlled study of MAP0004 in adult patients with migraine. *Headache*. 2009;49(6):826-37.
18. Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH, et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2011;51(4):507-17.
19. Kellerman D, Chang J, Kori S. A long-term open-label study assessing the safety and tolerability of levodex-orally inhaled dihydroergotamine in adult migraineurs. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
20. Kori S, Tepper S, Goadsby P, Winner P, Wang M, Silberstein S. Utility of Levadex™ in situations where early intervention paradigm is impractical. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
21. Kori S, Winner P, Freitag F, et al. Efficacy evaluation of Levadex™ in treating a broad spectrum of acute migraine attacks. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
22. Kori S, Tepper S, Mathew N, et al. Efficacy evaluation of levadex™ in treating resistant migraine including migraine with allodynia, morning migraine, disabling migraine and migraine treated late. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
23. Kori S, Schreiber C, Lucas S, et al. Evaluation of safety and efficacy of levadex™ (MAP0004) in treating acute menstrual migraine. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
24. Kori S, Tepper S, Borland S, Wang M, Hu B, Silberstein S. Evaluation of efficacy and safety of Levadex™ (MAP0004) in reversing central sensitization and treating migraine in established allodynic patients. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
25. Kori S, Lu B, Connors E, Li X, Kellerman D. MAP0004 provided consistent migraine pain relief even after repeated administration. 3rd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2012; London. Migraine Trust and European Headache Federation.
26. Kori S, Connors E, Zhou J, Lu B, Borland S. Efficacy of MAP0004 in treating severe migraine. 3rd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2012; London. Migraine Trust and European Headache Federation.
27. Luthringer R, Djupesland PG, Sheldrake CD, et al. Rapid absorption of sumatriptan powder and effects on glyceryl trinitrate model of headache following intranasal delivery using a novel bi-directional device. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(9):1219-28.
28. Djupesland PG, Docekal P, Czech Migraine Investigators Group. Intranasal sumatriptan powder delivered by a novel breath-actuated bi-directional device for the acute treatment of migraine: a randomised, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2010; 30(8):933-42.
29. Efficacy and safety of 20 mg sumatriptan powder delivered intranasally with the bi-directional device compared with 100 mg sumatriptan tablets in adults with acute migraine with or without. *Página web ClinicalTrials.Gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
30. Brandes JL, Cady RK, Freitag FG, et al. Needle-free subcutaneous sumatriptan (Sumavel-DosePro™): bioequivalence and ease of use. *Headache*. 2009;49(10):1435-44.
31. Cady RK, Aurora SK, Brandes JL, et al. Satisfaction with and confidence in needle-free subcutaneous sumatriptan in patients currently treated with triptans. *Headache*. 2011;51(8):1202-11.
32. Rothrock JF, Cady RK, Aurora SK, et al. Needle-free subcutaneous sumatriptan for triptan users requiring a change in migraine therapy: efficacy and impact on patient-rated functionality, satisfaction, and confidence. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(11):2185-91.
33. Brandes JL, Rothrock JF, Cady RK, et al. Multiple-attack efficacy and tolerability Sumavel-DosePro™ (needle-free subcutaneous sumatriptan) among current triptan users. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
34. Rothrock JF, Cady RK, Aurora SK, et al. Current triptan users requiring a change in migraine therapy demonstrated improved treatment satisfaction and confidence after trying Sumavel-DosePro™ (needle-free subcutaneous sumatriptan). 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
35. Pierce M, Marbury T, O'Neill C, Siegel S, Du W, Sebree T. Headache. Zelix: a novel transdermal formulation of sumatriptan. *Headache*. 2009;49(6):817-25. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
36. Schulman E, O'Neill C, Pierce M, Griesser J, Angel MA, Angelov MD. Efficacy of Zelix, a novel iontophoretic transdermal sumatriptan patch, in the treatment of acute migraine in patients with nausea. 62nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2010; Toronto. American Academy of Neurology.
37. Smith T, Pierce M, Griesser J, Sebree T, O'Neill C. An open-label study to evaluate the long-term safety of Zelix™, a sumatriptan iontophoretic patch for the treatment of acute migraine. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
38. Dilone E, Bergstrom D, Cabana B, Nedumpara M, Fox AW. Sumatriptan Lingual Spray Study Group. Rapid oral transmucosal absorption of sumatriptan, and pharmacodynamics in acute migraine. *Headache*. 2009;49(10):1445-53.
39. Prasanna D, Manoranjan S. Formulation and evaluation of fast dissolving films of zolmitriptan. *Int Res J Pharm*. 2012;3(5):373-6.
40. Calatayud-Pascual MA, Balaguer-Fernández C, Serna-Jiménez CE, et al. Effect of iontophoresis on *in vitro* transdermal absorption of almotriptan. *Int J Pharm*. 2011; 416(1):189-94.
41. Diener HC, Aicher B. The combination of asa, paracetamol, and caffeine is efficacious in the treatment of severe headache attacks: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
42. Ibuprofen versus ibuprofen plus caffeine in the treatment of migraine. *Página web ClinicalTrials.Gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
43. Öztürk V, Ertaş M, Baykan B, Sirin H, Özge A; The Mig-Etol Study Group. Efficacy and safety of 400 and 800 mg etodolac vs. 1,000 mg paracetamol in acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, crossover, multicenter, phase III clinical trial. *Pain Pract*. 2012.
44. A randomized double blind, placebo controlled phase III trial to determine the efficacy and safety of topical intra-oral ketoprofen for the treatment of acute migraine. *Página web ClinicalTrials.Gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
45. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al.; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1104-10.
46. Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al.; MK-0974 Protocol 004 Study Group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008;70(16):1304-12.
47. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008;372(9656):2115-23.
48. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2009;73(12):970-7.
49. Ho AP, Dahlöf CG, Silberstein SD, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant over four migraine attacks. *Cephalalgia*. 2010;30(12):1443-57.
50. Tfelt-Hansen P. Is the dose-response of telcagepant well characterized? 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
51. Connor KM, Aurora SK, Loeys T, et al. Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. *Headache*. 2011;51(1):73-84.
52. Rapoport AM. The therapeutic future in headache. *Neurol Sci*. 2012;33 Suppl 1:119-25.
53. Hewitt DJ, Martin V, Lipton RB, et al. Randomized controlled study of telcagepant plus ibuprofen or acetaminophen in migraine. *Headache*. 2011;51(4):533-43.
54. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(6):712-22.
55. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia*. 2011;31(5):573-84.
56. Tong G, Savant I, Jariwala N, et al. Phase I single and multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of BMS-927711 in healthy subjects. 3rd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2012; London. Migraine Trust and European Headache Federation.
57. Dose ranging study of a drug for the treatment of acute migraine. *Página web ClinicalTrials.Gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
58. Bowler KE, Worsley MA, Broad L, et al. Evidence for anti-inflammatory and putative analgesic effects of a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide. *Neuroscience*. 2012;S0306-4522(12):1045-7.
59. Juhl L, Edvinsson L, Olesen J, Jansen-Olesen I. Effect of two novel CGRP-binding compounds in a closed cranial window rat model. *Eur J Pharmacol*. 2007;567(1-2):117-24.
60. Shi L, Rao S, Sun H, Wild K, Xu C. *In vitro* characterization of AA71, a potent and selective human monoclonal antibody against CGRP receptor. 3rd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2012; London. Migraine Trust and European Headache Federation.
61. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, et al.; European COL-144 Investigators. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan – A randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1170-8.
62. Färkkilä M, Diener HC, Géraud G, et al.; COL MIG-202 Study Group. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):405-13.
63. Medve RA, Lategan TW. A phase 2 multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of NXN-188 dihydrochloride in acute migraine without aura. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
64. Hougaard A, Hauge AW, Guo S, Olesen J. NXN-188 during the aura phase of migraine with aura: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
65. Study of NXN 188 for the treatment of migraine with aura. *Página web ClinicalTrials.Gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
66. Van der Schueren BJ, Lunn MW, Laurijssens BE, et al. Does the unfavorable pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the iNOS inhibitor GW273629 lead to inefficacy in acute migraine? *J Clin Pharmacol*. 2009;49(3):281-90.
67. Adaptive design trial of GW274150 in the treatment of acute migraine. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
68. Silberstein SD, Schoenen J, Göbel H, et al. Tonabersat, a gap-junction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies of acute migraine. *Cephalalgia*. 2009;29 Suppl 2:17-27.
69. Dahlöf CG, Hauge AW, Olesen J. Efficacy and safety of tonabersat, a gap-junction modulator, in the acute treatment of migraine: a double-blind, parallel-group, randomized study. *Cephalalgia*. 2009;29 Suppl 2:7-16.

70. A randomized trial of valproate versus ketorolac versus metoclopramide for acute migraine. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
71. Prochlorperazine versus acetaminophen, aspirin, and caffeine for the treatment of acute migraine. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
72. Kostic MA, Gutiérrez FJ, Rieg TS, Moore TS, Gendron RT. A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2010;56(1):1-6.
73. Lambert GA, Davis JB, Appleby JM, Chizh BA, Hoskin KL, Zagami AS. The effects of the TRPV1 receptor antagonist SB-705498 on trigeminovascular sensitization and neurotransmission. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2009;380(4):311-25.
74. Efficacy and safety of BGG492 in the treatment of migraine. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
75. A randomized, double blind, placebo controlled study to assess efficacy, safety and tolerability of BGG492 in migraine prevention. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
76. Double-blind, placebo-controlled study of BGC20-1531 in migraine. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
77. Safety and efficacy of NPS 1776 in the acute treatment of migraine headaches. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
78. Nitrous oxide for acute migraine pain in the emergency room (ED). *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
79. Normobaric oxygen (NBO) therapy in acute migraine. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
80. A double blind randomized controlled of placebo and nebulized lidocaine for migraine headache. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
81. Study to evaluate the efficacy and safety of dronabinol metered dose inhaler (MDI) in acute treatment of migraine headache. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
82. The effect of nasal carbon dioxide in the treatment of moderate to severe migraine. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
83. Gracia-Naya M, Huerta-Villanueva M, Ríos C, et al. A study to compare independent groups of patients with episodic migraine who were treated preventively with flunarizine or nadolol. *Rev Neurol*. 2012;54(5):277-83.
84. Gracia-Naya M, Huerta-Villanueva M, Ríos-Gómez C, et al. Comparative study of the effectiveness of topiramate and nadolol in the preventive treatment of episodic migraine in independent series of patients. *Rev Neurol*. 2010;50(9):513-9.
85. Luo N, Di W, Zhang A, et al. A randomized, one-year clinical trial comparing the efficacy of topiramate, flunarizine, and a combination of flunarizine and topiramate in migraine prophylaxis. *Pain Med*. 2012;13(1):80-6.
86. Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *Int J Neurosci*. 2012;122(2):60-8.
87. Krymchantowski AV, Jevoux C. Low-dose topiramate plus sodium divalproate for positive responders intolerant to full-dose monotherapy. *Headache*. 2012;52(1):129-32.
88. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia*. 1984;4(2):85-90.
89. Luciani R, Carter D, Mannix L, Hemphill M, Diamond M, Cady R. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia*. 2000;20(2):122-6.
90. Cady RK, Vourin J, Farmer K, Browning R, Beach ME, Tarrasch J. Two center, randomized pilot study of migraine prophylaxis comparing paradigms using pre-emptive frovatriptan or daily topiramate: research and clinical implications. *Headache*. 2012; 52(5):749-64.
91. Comparing the safety and effectiveness of topiramate with the safety and effectiveness of amitriptyline in preventing migraine headaches. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
92. Silberstein S, Dodick D, Lindblad AS, et al.; The Chronic Migraine Treatment Trial (CMTT) Research Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of adding propranolol to topiramate in subjects with suboptimal response to topiramate alone. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
93. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, et al.; Chronic Migraine Treatment Trial Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology*. 2012;78(13):976-84.
94. Pascual J. Combination therapy for chronic migraine: bad news but not the last word. *Neurology*. 2012;78(13):940-1.
95. Conway S, Delplanche C, Crowder J, Rothrock J. Botox therapy for refractory chronic migraine. *Headache*. 2005;45(4):355-7.
96. Farinelli I, Colopriscio G, De Filippis S, Martelletti P. Long-term benefits of botulinum toxin type A (BOTOX) in chronic daily headache: a five-year long experience. *J Headache Pain*. 2006;7(6):407-12.
97. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.
98. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30(7):793-803.
99. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30(7):804-14.
100. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(9):1406-18.
101. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology*. 2011;77(15):1465-72.
102. Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, Melo A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112(6):463-6.
103. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009;49(10):1466-78.
104. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache*. 2011;51(1):21-32.
105. Aurora SK, Silberstein SD, DeGryse RE, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: analysis of the PREEMPT chronic migraine subgroup with and without prior migraine prophylactic treatment. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
106. Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain*. 2011;12(4):427-33.
107. Aurora SK, Silberstein SD, DeGryse RE, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: analysis of the PREEMPT chronic migraine subgroup with and without prior migraine prophylactic treatment. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
108. Rothrock J, Andress-Rothrock D, Hanlon C, Weibelt S. Is onabotulinumtoxinA a cost-effective therapy for chronic migraine? Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
109. Rothrock JF, Blodde LM, Houle TT, Andress-Rothrock D, Hanlon C, Varon SF. Real-world economic impact of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. 3rd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2012; London. Migraine Trust and European Headache Federation.
110. Oterino A, Ramón C, Pascual J. Experience with onabotulinumtoxinA (BOTOX) in chronic refractory migraine: focus on severe attacks. *J Headache Pain*. 2011; 12(2):235-8.
111. Gracia-Naya M, Hernando-Quintana N, García-Gomara MJ, et al. Flunarizine is more effective than topiramate in patients with chronic migraine and medication overuse headache. 3rd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2012; London. Migraine Trust and European Headache Federation.
112. A research study examining the use of duloxetine in the prevention of migraine headache. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
113. Milnacipran for migraine pain. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
114. Villani V, Ciuffoli A, Prosperini L, Sette G. Zonisamide for migraine prophylaxis in topiramate-intolerant patients: an observational study. *Headache*. 2011;51(2):287-91.
115. Mohammadiannejad SE, Abbasi V, Sajedi SA, et al. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(4):174-7.
116. A study designed to test the effectiveness and safety of treating patients with lacosamide for migraine prophylaxis. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
117. A multicenter study to evaluate the efficacy of DR-105 for menstrually-related migraine headaches. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
118. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as preventive therapy for patients with migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. *Página web de International Clinical Trials Registry Platform Search Portal of the World Health Organization*. En <http://apps.who.int/trialssearch> con acceso 18 de octubre de 2012.
119. Mathew N, Diener HC, Hu P, Haas M, Novak GP, Study Group. Evaluation of carisbamate for the treatment of migraine in a randomized, double-blind trial. *Headache*. 2009;49(2):216-26.
120. Efficacy of pregabalin in migraine prevention. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
121. Prevention study in adult patients suffering from migraine headaches. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
122. Efficacy and safety study of E2007 in migraine prophylaxis. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
123. Goadsby PJ, Ferrari MD, Csanyi A, Olesen J, Mills JG; Tonabersat TON-01-05 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of the cortical spreading depression inhibiting agent tonabersat in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 2009;29(7):742-50.
124. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):718-23.
125. MK-0974 for migraine prophylaxis in patients with episodic migraine. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
126. Telcagepant for prevention of menstrually related migraine in female patients with episodic migraine (MK-0974-065 AM1). *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
127. Høivik HO, Laurisens BE, Harnisch LO, et al. Lack of efficacy of the selective iNOS inhibitor GW274150 in prophylaxis of migraine headache. *Cephalalgia*. 2010;30(12): 1458-67.
128. Intranasal AST-726 treatment for prophylaxis of migraine: a placebo-controlled clinical study. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
129. A study in migraine prevention. *Página web ClinicalTrials.gov* de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.

130. ADX10059 migraine prevention study. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
131. A randomized, double blind, placebo controlled study to assess efficacy, safety and tolerability of BGG492 in migraine prevention. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
132. Topical intra-oral ketoprofen for migraine prevention. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
133. A study of LY2951742 in patients with migraine. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
134. Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2010;75(17):1527-32.
135. A study of a melatonin receptor agonist to prevent migraine. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
136. Millán-Guerrero R, Isais-Millán S. N-alpha methyl histamine (histaminergic h3 agonist) versus propranolol in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
137. Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, et al. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia*. 2008;28(7):714-22.
138. A study of the safety and efficacy of MK-6096 for migraine prophylaxis in participants with episodic migraine (MK-6096-020). Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
139. Medeiros FL, Medeiros PL, Valença MM, Dodick D. Simvastatin for migraine prevention. *Headache*. 2007;47(6):855-6.
140. Statin/vitamin D & migraine study. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
141. Schytz HW, Olesen J, Ashina M. The PACAP receptor: a novel target for migraine treatment. *Neurotherapeutics*. 2010;7(2):191-6.
142. Effect of PACAP38/VIP on migraineurs measured by magnetic resonance. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
143. Gozalov A, Jansen-Olesen I, Klaerke D, Olesen J. Role of K ATP channels in cephalic vasodilatation induced by calcitonin gene-related peptide, nitric oxide, and transcranial electrical stimulation in the rat. *Headache*. 2008;48(8):1202-13.
144. Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, et al. Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine. *Rev Neurol*. 2010;50(3):129-32.
145. Belvis R, Aceituno A, Martínez-Corral. Zonisamide is effective in the preventive therapy of chronic migraine. 3rd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2012; London. Migraine Trust and European Headache Federation.
146. Beran RG, Spira PJ. Levettacetam in chronic daily headache: a double-blind, randomized placebo-controlled study. (The Australian KEPPRA Headache Trial [AUS-KHT]). *Cephalalgia*. 2011;31(5):530-6.
147. Pizzolato R, Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Sette G. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study. *J Headache Pain*. 2011;12(5):521-5.
148. Calandre EP, García-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodríguez-López CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(1):35-9.
149. Krusz JC, Albright JP. Lacosamide in the prophylaxis of chronic headache and migraine disorders. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
150. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. *Headache*. 2008;48(9):1337-42.
151. Preventive treatment of episodic and chronic migraine. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
152. Efficacy and safety of cyclobenzaprine hydrochloride extended release for the treatment of chronic migraine. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
153. Bartley J. Could glial activation be a factor in migraine? *Med Hypotheses*. 2009; 72(3):255-7.
154. Ibudilast for migraine: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
155. Weibelt S, Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. Suboccipital nerve blocks for suppression of chronic migraine: safety, efficacy, and predictors of outcome. *Headache*. 2010;50(6):1041-4.
156. Tobin JA, Flitman SS. Occipital nerve blocks: effect of symptomatic medication: overuse and headache type on failure rate. *Headache*. 2009;49(10):1479-85.
157. Saracco MG, Valfré W, Cavallini M, Aguggia M. Greater occipital nerve block in chronic migraine. *Neurol Sci*. 2010;31 Suppl 1:179-80.
158. Greater occipital nerve block for migraine prophylaxis. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
159. Research study of greater occipital nerve block as a treatment for prolonged migraine attacks. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
160. Research study examining nerve block for migraine. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
161. A research study to examine the difference between local anesthetics alone and local anesthetics plus steroids in the treatment of chronic headache. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
162. Use of the Tx360 nasal applicator for transnasal sphenopalatine ganglion block in the treatment of chronic migraine: a double-blind placebo-controlled study. Página web de International Clinical Trials Registry Platform Search Portal of the World Health Organization. En <http://apps.who.int/trialsearch> con acceso 18 de octubre de 2012.
163. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ; ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011;31(3):271-85.
164. Lipton R, Goadsby P, Cady R. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia*. 2009;29 Suppl 1:1-166.
165. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2012.
166. Reed KL, Black SB, Banta CJ 2nd, Will KR. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia*. 2010;30(3):260-71.
167. Feasibility clinical trial to evaluate high frequency spinal cord stimulation for the treatment of patients with chronic migraine. Página web de International Clinical Trials Registry Platform Search Portal of the World Health Organization. En <http://apps.who.int/trialsearch> con acceso 18 de octubre de 2012.
168. Cecchini AP, Mea E, Tullo V, et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci*. 2009;30 Suppl 1:101-4.
169. Non-invasive neurostimulation for the relief of symptoms associated with migraine. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
170. Non-invasive neurostimulation for the prevention of chronic migraine. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
171. Magis D, Gerard P, Schoenen J. Transcutaneous vagus nerve stimulation for headache prophylaxis: initial experience. 3rd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2012; London. Migraine Trust and European Headache Federation.
172. Pathway M-1: sphenopalatine ganglion stimulation for the treatment of chronic or high frequency, high disability migraine headache. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
173. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):373-80.
174. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(8):1003-12.
175. Kalita J, Bhoi SK. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study. *Neurol Res*. 2012;34(6):547-51.
176. Double-blind randomized clinical trial of transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. Página web ClinicalTrials.Gov de National Institutes of Health. En: <http://clinicaltrials.gov/> con acceso 18 de octubre de 2012.
177. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD001218.
178. Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2011;31(15):1510-21.
179. Chaibi A, Tuchin PJ, Russell MB. Manual therapies for migraine: a systematic review. *J Headache Pain*. 2011;12(2):127-33.
180. A phase III, multi-center, placebo-controlled, double blind, randomized, parallel group study to establish the efficacy of LLL-2011 administered as a 1% nasal spray in the preventive treatment of common migraine. Página web International Clinical Trials Registry Platform Search Portal of World Health Organization. En: <http://apps.who.int/trialsearch> con acceso 18 de octubre de 2012.
181. Sorbi M, Mérelle SYM, Kooistra LC. Self-management makes sense in migraine attack prophylaxis. 15th Congress of the International Headache Society; 2011; Berlin. International Headache Society.
182. McNulty S, Sahai S. Lifestyle redesign for chronic headaches: prevention of chronic migraines through lifestyle modification. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
183. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. Exercise as migraine prophylaxis – A randomized controlled study using relaxation and topiramate as controls. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
184. Aerobic endurance training vs. relaxation training in patients with migraine. Página web de International Clinical Trials Registry Platform Search Portal of the World Health Organization. En <http://apps.who.int/trialsearch> con acceso 18 de octubre de 2012.
185. Martin P. The 'trigger avoidance model of headaches' and 'learning to cope with triggers'. 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress; 2010; Nice. Migraine Trust and European Headache Federation.
186. Farinelli I, De Filippis S, Coloproscio G, Missori S, Martelletti P. Future drugs for migraine. *Intern Emerg Med*. 2009;4(5):367-73.
187. Stovner LJ, Tronvik E, Hagen K. New drugs for migraine. *J Headache Pain*. 2009;10(6):395-406.
188. Pascual J. Recent advances in the pharmacological management of migraine. *Medicine Reports*. 2009;1:39.
189. Rapoport AM. New acute treatments for headache. *Neurol Sci*. 2010;31 Suppl 1:129-32.
190. Weir GA, Cader MZ. New directions in migraine. *BMC Med*. 2011;9:116.
191. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Future trends in drugs for migraine prophylaxis. *Neurol Sci*. 2012;33 Suppl 1:137-40.
192. Lionetto L, Negro A, Palmisani S, et al. Emerging treatment for chronic migraine and refractory chronic migraine. *Expert Opin Emerg Med*. 2012;17(3):393-406.
193. Rapoport AM. The therapeutic future in headache. *Neurol Sci*. 2012;33 Suppl 1:119-25.