

# Tratamiento preventivo en migraña

---

## *Preventive treatment of migraine*

---

Joe Fernando Muñoz Cerón

### RESUMEN

En este artículo de revisión narrativa se discuten los principales conceptos respecto al tratamiento preventivo en pacientes con migraña. Se consideran las justificaciones y razones fisiopatológicas que permiten ofrecer prevención a pacientes con indicaciones clínicas determinadas. Solo se hace referencia a los medicamentos incluidos en las guías actuales basadas en la evidencia. Finalmente acorde a descripciones clínicas extraídas de la literatura y la experiencia del autor se mencionan las principales razones que conducen a falla terapéutica. El tratamiento en casos de refractariedad no se incluyó en este capítulo.

**PALABRAS CLAVES.** Migraña, Trastorno migrañoso, Migraña con aura, Migraña sin aura, Prevención Secundaria, Guías, Guía de Práctica Clínica (DeCS).

*(Joe Fernando Muñoz Cerón. Tratamiento preventivo en migraña. Acta Neurol Colomb 2013;29:1 (Supl 1:1)43-50).*

### SUMMARY

In this narrative review we discuss the main concepts regarding preventive treatment in migraineurs. We consider justifications and pathophysiological reasons that support why we must offer this therapeutic strategy to patients with clinical indications to prophylaxis. The medications described are those recommended into the current based evidence guidelines. Finally according to clinical descriptions from the literature and author experience the main causes for treatment failure are discussed. This chapter does not include treatment in cases of refractory migraine.

**KEY WORDS.** Migraine Disorders, Prevention, Guidelines, Efficacy (MeSH).

*(Joe Fernando Muñoz Cerón. Preventive treatment of migraine. Acta Neurol Colomb 2013;29:1 (Supl 1:1)43-50).*

---

## INTRODUCCIÓN

La migraña es una condición neurológica, episódica que afecta aproximadamente a 3.5 millones de colombianos (1,2). Si bien la mayoría de pacientes tiene ataques de manera episódica, se ha establecido que al menos un tercio de los pacientes con migraña requieren medicaciones preventivas en razón a la frecuencia, intensidad de ataques o por las complicaciones propias de la terapéutica (3).

## JUSTIFICACIONES PARA EL TRATAMIENTO PREVENTIVO

**Impacto socioeconómico:** aunque la migraña es una enfermedad sin impacto en mortalidad, la discapacidad generada y la carga socioeconómica derivada, la ubican como uno de los principales generadores de costos, en la población perteneciente a la comunidad económica europea en donde se calcula que afecta a 49.9 millones de personas (4). Adicio-

---

Recibido: 04/08/12. Revisado: 15/01/13. Aceptado: 17/01/13.

Joe Fernando Muñoz, MD. Neurólogo, Epidemiólogo, Organización Sanitas, Hospital MEDERI.

Correspondencia: joefer482@yahoo.com

---

nalmente a los resultados económicos mencionados se ha descrito la manera en que los pacientes con dolor de cabeza frecuente por migraña, afectan su calidad de vida, se abstienen de actividades comunes y disminuyen su desempeño social-familiar (5). Existen además análisis de prevalencia comparativa que muestran como los pacientes con dolor por migraña durante más del 50% del tiempo, generan mayores costos para los sistemas de salud (6).

**Progresión fisiopatológica:** los estudios con resonancia magnética en pacientes con migraña, comparados con controles, han demostrado mayor probabilidad de lesiones en la sustancia blanca especialmente en quienes tienen ataques frecuentes (Más de 2 episodios semanales). Estos mismos análisis han probado también que los pacientes con ataques frecuentes tienen mayor probabilidad de lesiones vasculares silentes en la circulación posterior, así como de depósitos de hierro en los núcleos de la base (7,8). Parte de la progresión clínica se asocia al uso excesivo de analgésicos, esta condición favorece cambios de activación en la corteza orbitofrontal, los cuales pueden ser regresados si se suspende el medicamento tomado de manera excesiva (9).

**Comorbilidades asociadas a la progresión de la migraña:** los estudios poblacionales que comparan la prevalencia de enfermedades crónicas entre pacientes con migraña crónica y pacientes con migraña episódica han mostrado diferencias estadísticamente significativas en las cifras de depresión, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad y obesidad (10). Estas comorbilidades afectan el curso del dolor de

cabeza per se y generan dificultades en el abordaje terapéutico.

## Indicaciones del tratamiento preventivo

**Tratamiento preventivo según frecuencia:** más de 2 ataques mensuales con más de 3 días de discapacidad cada uno, más de 2 ataques semanales o aumento progresivo en la frecuencia de los ataques (11).

**Circunstancias relacionadas con el tratamiento agudo:** contraindicaciones para tratamiento del episodio agudo, efectos colaterales importantes del tratamiento agudo, uso excesivo de analgésicos. Ausencia de efecto con el tratamiento agudo

**Circunstancias especiales:** migraña hemipléjica, complicaciones de la migraña (Infarto por migraña, estado migrañoso, convulsiones por migraña, migraña crónica).

## Principios del tratamiento preventivo

El medicamento de elección debe ajustarse al perfil del paciente, en atención a sus características individuales (género, edad, peso), comorbilidades (trastornos de sueño, depresión, enfermedades del colágeno), y a los efectos colaterales de la medicación (pérdida o ganancia de peso, generación de somnolencia, control de ansiedad, cambios en el perfil lipídico) (12) (Tabla 1).

La duración recomendada para la terapia preventiva es de 6 meses en pacientes sin comorbilidades y

TABLA 1. ELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ACORDE A PERFIL DEL PACIENTE.

Medicamento	Ventajas terapéuticas	Precauciones
Flunarizina, Cinarizina	Mantenimiento de sueño	Aumento de peso y somnolencia
Ácido valpróico / Divalproato de sodio	Trastornos afectivos, epilepsia	Aumento de peso, enfermedad ácido péptica, temblor
Topiramato	Disminución de peso	Alteración cognoscitiva
Amitriptilina	Mantenimiento de sueño, efecto antidepressivo	Somnolencia, aumento de peso, estreñimiento, xerostomía.
Venlafaxina	Control de ansiedad	Síntomas gastrointestinales
Betabloqueadores	Hipertensión arterial	Dislipidemia, disfunción eréctil, intolerancia al ejercicio
Onabotulinum toxina tipo A	Periodicidad de dosis	Debilidad muscular

de 12 meses en pacientes con depresión, trastorno de ansiedad y fibromialgia. Sin embargo el tiempo puede ajustarse según la respuesta clínica individual (13 - 15). Deben concretarse las expectativas terapéuticas explicando que la eficacia se hace clínicamente evidente luego de la cuarta semana de tratamiento. Se considera eficaz cuando se obtiene mejoría del 50% o más en la frecuencia de los ataques de dolor, se produce una mejoría en la calidad de vida (16).

Se debe recomendar el control de ingesta de los medicamentos para el ataque agudo, debido que su uso excesivo es uno de los principales factores de evolución a cronicidad en la migraña (17), en parte por la asociación a dependencia y tolerancia a los analgésicos (datos no publicados).

### Opciones terapéuticas disponibles

Los grupos de medicamentos preventivos incluyen medicamentos inmunomoduladores usados en epilepsia, antidepresivos, betabloqueadores, antagonistas de canales de calcio, antagonistas serotoninérgicos, AINES y otros (Tabla 2). Estas opciones se clasifican, según su grado de evidencia, acorde a las guías disponibles en la literatura actual (18 - 20).

### Antiepilépticos

**Topiramato:** su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de canales de sodio, voltaje dependientes, efecto agonista sobre los receptores GABA A, bloqueo de canales de calcio de alto voltaje tipo L, Inhibición de glutamato a través de receptores AMPA/kainato e inhibición de algunas isoenzimas de anhidrasa carbónica (Aproximadamente 10 veces menos potente que la acetazolamida) (21). En migraña el efecto sobre los mecanismos mencionados, se produce por la inhibición de la onda de depresión cortical, la cual se ha descrita en migraña con aura y sin aura (22). Su efectividad está demostrada en población adulta y en mayores a 12 años (23).

Los estudios recomiendan una dosis entre 50 y 100 mg, con titulación semanal desde 25 mg (24). Este beneficio se observó con diseños a 12 semanas, sin embargo diseños posteriores a 14 meses mostraron respuesta sostenida de la terapia logrando utilidad en pacientes refractarios que requerían tratamiento preventivo prolongado (25). Dosis simi-

**TABLA 2. OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA PREVENCIÓN DE MIGRAÑA, CLASIFICACIÓN SEGÚN EVIDENCIA EN GUÍAS CLÍNICAS.**

Grupo de medicamentos	Nivel de evidencia
<b>Betabloqueadores</b>	
Metoprolol	A
Propranolol	A
Atenolol	B
Nebivolol	C
<b>Anti epilepticos</b>	
Valproato de sodio / Divalproato de sodio	A
Topiramato	A
Gabapentin	U
<b>Antidepresivos</b>	
Venlafaxina	B
Amitriptilina	B
<b>Bloqueadores canales de calcio</b>	
Flunarizina	A
Verapamilo	U
Cinarizina	I
<b>Otros</b>	
Onabotulinontoxina tipo A (Migraña crónica)	A
ASA	C
Petasites	B
Rivoflabina	C
Coenzima Q 10	C
Candesartán	C

A: Eficacia establecida, B: Eficacia probable, C: Eficacia posible U: Sin evidencia para aceptar o rechazar eficacia (Guías Academia Americana de Neurología, Sociedad Americana de Dolor de Cabeza, Federación Europea de Neurología) I: Medicamentos con eficacia soportada por datos estadísticos significativos o por resultados clínicos contundentes sin efectos adversos importantes (Guías Italianas tratamiento cefaleas primarias)

---

lares han mostrado efectividad por disminución del número de días con dolor, en pacientes con migraña crónica y uso excesivo de analgésicos (26,27).

Los principales efectos colaterales en el tratamiento de la migraña son las parestesias (19%), infecciones respiratorias (13%), pérdida de peso (4%), diarrea (5%), y anorexia (1%). El efecto sobre el peso se ha considerado una ventaja al compararlo con otros medicamentos eficaces en migraña (28).

**Valproato de sodio/Divalproato de sodio:** el mecanismo de acción en migraña está relacionado con el incremento en los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA), que disminuye la neuroinflamación y atenúa la transmisión nociceptiva (29). La efectividad está demostrada con dosis entre 500 y 1500 mgs, encontrándose una disminución mayor al 50% en la frecuencia de los ataques.

Los efectos colaterales llevan a la terminación del tratamiento hasta en 17% de los pacientes, los más importantes son la ganancia de peso, el temblor, la astenia, la somnolencia, la epigastralgia, la alopecia y el vértigo. A pesar que la falla hepática no es una complicación frecuente, en pacientes con monoterapia, se recomienda tener pruebas hepáticas y de coagulación al iniciar y durante el tratamiento. Su eficacia es comparativa con la de topiramato. (30,31)

**Gabapentin:** su mecanismo de acción lo ejerce sobre la subunidad  $\alpha 2\delta$  del canal de calcio dependiente de voltaje, disminuyendo el influjo de calcio e impidiendo la liberación de glutamato, de esta manera puede inhibir la onda de depresión cortical (32). Adicionalmente se une a la proteína ligadora de GABA en la corteza cerebral y disminuye la liberación de serotonina, dopamina y norepinefrina. La dosis recomendada es de 300 mg, con titulación hasta 2400 mgs. Los efectos colaterales más importantes son vértigo y somnolencia que se presenta en el 16% de los casos (33).

## Betabloqueadores

**Propranolol:** recomendado en dosis de 40 a 400 mg. Se debe iniciar con 40 mg y titular lentamente hasta lograr la dosis efectiva, de acuerdo a la tolerancia. El mecanismo de acción en migraña se explica a partir de la disminución de liberación de norepinefrina por bloqueo de los receptores beta,

adicionalmente hay reducción en la actividad de la tirosinohidroxilasa en el ganglio cervical superior y también disminución en la frecuencia de disparo de las neuronas del locus ceruleus. Son una alternativa apropiada en pacientes con angina e hipertensión arterial. Están contraindicados en pacientes con bloqueos cardiacos, falla cardíaca, fenómeno de Raynaud, diabetes insulino-requiriente, asma y depresión. Algunos de los efectos colaterales más importantes son somnolencia, pesadillas, fatiga, impotencia y depresión (34,35).

**Metoprolol:** dosis de 100 a 200 mg, algunos de los efectos colaterales y precauciones mencionados son de menor impacto debido a la selectividad por receptores  $\beta 1$ . Tiene eficacia similar al propranolol (36,37).

## Calcioantagonistas

**Cinarizina:** ha demostrado utilidad en dosis escalonadas desde 25 a 75 mg mostrando efecto adecuado desde la segunda semana de tratamiento. Los efectos adversos son moderados, se destacan las palpitaciones y el vértigo (38).

**Flunarizina:** es un medicamento útil para profilaxis en población pediátrica y en adultos. Dosis recomendadas de 5-10 mgs. Los efectos colaterales más importantes son somnolencia y ganancia de peso. La eficacia es comparable con topiramato. (39-41).

**Verapamilo:** se recomienda en dosis desde 80 mg a 480 mg. Aunque ha mostrado resultados adecuados frente a placebo, la alta frecuencia de abandono en los estudios, por efectos colaterales lo hace un medicamento de baja efectividad en migraña. Los principales efectos colaterales son náuseas, estreñimiento, hipotensión, cefalea y edema de los miembros inferiores. No tiene un nivel de evidencia adecuado, como para recomendarlo de manera rutinaria (18).

## Antidepresivos

**Amitriptilina:** efectiva en dosis de 10 hasta 150 mg, se inicia con dosis bajas y durante la noche. Es una amina terciaria con efecto anticolinérgico muscarínico, acción responsable de múltiples efectos colaterales. En migraña el efecto terapéutico está relacionado con la disminución de la densidad

---

de receptores  $\beta$  adrenérgicos. Adicionalmente se postula un efecto sobre el receptor GABA B, el receptor de histamina e incremento de la sensibilidad de la sustancia P sobre su receptor. Algunos de los efectos colaterales más frecuentes son: somnolencia, boca seca, sabor metálico, estreñimiento, retención urinaria, ortostatismo y confusión. Su eficacia es comparable con la de toxina botulínica y del topiramato sin embargo la diferencia radica en el perfil de tolerabilidad, especialmente en la ganancia de peso, que causa la amitriptilina (28,42,43).

**Venlafaxina:** es un inhibidor de la recaptación de nor-epinefrina y serotonina. Ha mostrado ser eficaz con tolerancia adecuada en dosis de 75-150mg. Los principales efectos colaterales reportados son náuseas, somnolencia, insomnio y fatiga, los cuales son más importantes en las primeras semanas de tratamiento (44).

### Neurolépticos atípicos

**Olanzapina:** es uno de los nuevos miembros de este grupo. Aunque en los estudios se ha usado en dosis de 2.5 a 35 mg, la dosis utilizada más frecuente es 5-10mgs al acostarse siendo adecuada en la mejoría de frecuencia e intensidad de ataques. El mecanismo de acción se da sobre los receptores 5HT 2A2B2C, D1-4 y M1-5. Adicionalmente tiene efecto antagonista sobre los receptores  $\alpha$ 1 adrenérgicos. Los efectos colaterales más frecuentes son ganancia de peso y somnolencia (45).

**Quetiapina:** se recomienda en dosis de 25-100 mgs. El efecto principal es sobre los receptores 5HT, teniendo menor afinidad por receptores D y M. Aunque produce menos ganancia de peso su efecto sedativo es una ventaja en los pacientes con alteraciones de sueño (46).

**Onabotulinon toxina tipo A:** es una neurotoxina derivada del *Clostridium botulinum*, aunque su principal efecto es la disminución en la liberación presináptica de acetilcolina, el mecanismo de acción postulado en migraña está relacionado con la disminución de la liberación de sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina y el glutamato. Mediante estos

mecanismos disminuye la sensibilización central y periférica en pacientes con migraña crónica (46). Los estudios realizados en pacientes con migraña crónica (PREEMPT I-II) demostraron en el análisis agrupado disminución significativa en los días de dolor de cabeza, días de migraña, menor tiempo en horas con dolor y disminución en los ataques moderados y severos. Las dosis empleadas estuvieron entre 155-195 UI con intervalos de aplicación de 12 semanas (47,48). La eficacia es comparativa con la descrita en pacientes tratados con topiramato (49). Según la información para prescribir los efectos colaterales más frecuentes son cefalea y dolor cervical (50).

### Otras opciones terapéuticas

La Riboflavina a dosis de 400 mg ha demostrado efectividad para reducir la frecuencia de los ataques, de los días con dolor de cabeza con pocos efectos adversos (51). Algunas otras opciones son consideradas de eficacia limitada o no existe evidencia suficiente para recomendarlas. Otras alternativas dentro este son Coenzima Q10, magnesio, candesartan, lisinopril, lamotrigina la cual puede ser eficaz en pacientes con aura y migraña (18-20).

### Medidas no farmacológicas

Adicional a las medidas farmacológicas es posible combinar las estrategias terapéuticas con ejercicios de relajación, terapia física, acupuntura y control de variables fisiológicas mediante el biofeedback (Retroalimentación). Algunas de estas estrategias han mostrado ser equivalentes en eficacia al compararlas con medidas farmacológicas (52-54).

### Causas de fracaso terapéutico

Si no es posible lograr una reducción mayor al 50% en la frecuencia de crisis es necesario revisar el perfil farmacológico del medicamento elegido y las características de cada paciente de tal manera que al descarte no adherencia terapéutica por tolerabilidad, falla por baja eficacia o por patologías de base que perpetúen el dolor (10,55-57) (Tabla 3).

**TABLA 3. CAUSAS DE FRACASO TERAPÉUTICO.**

Condición clínica	Estrategia
Relacionadas con el medicamento: eficacia y tolerabilidad	Revisar el perfil de cada paciente y los efectos colaterales comunes con el fin de realizar ajustes según cada caso. Ej: No adherencia asociada a la alteración cognoscitiva descrita en topiramato, Somnolencia asociada a amitriptilina.
Sobrepeso y obesidad	Descartar síndrome de apneas de sueño e hipertensión endocraneana sin papiledema
Comorbilidades: depresión, fibromialgia y ansiedad.	Tratamiento conjunto de estas patologías.
Progresión de la migraña	Considerar refractariedad y tratamientos de segunda línea.

**REFERENCIAS**

1. PRADILLA G, LÉON-SARMIENTO FE, VESGA B Y GRUPO GENECO. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 14: 104- 111.
2. MORILLO LE, ALARCÓN F, ARANAGA N, AULET S, CHAPMAN E, CONTERNO L, ET AL. Prevalence of Migraine in Latin America. *Headache* 2005;45:106-117.
3. LIPTON RB, BIGAL ME, DIAMOND M, FREITAG F, REED ML, STEWART WF, ET AL. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-9.
4. OLESSEN J, GUSTAVSSON A, SVENSSON M, WITTCHEN H-U E AND JOˆNSSON B on behalf of the CDBE2010 study group\* and the European Brain Council\_The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012; 19: 155-162.
5. MACGREGOR EA, BRANDES J, EIKERMANN A, GIAMMARCO R. Impact of migraine on patients and their families: the Migraine And Zolmitriptan Evaluation (MAZE) survey. Phase III. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1143-50.
6. STOKES M, BECKER WJ, LIPTON RB, SULLIVAN SD, WILCOX TK, WELLS L, ET AL. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*. 2011;51:1058-77.
7. KRUIT MC, VAN BUCHEM MA, LAUNER LJ, TERWINDT GM, FERRARI MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30: 129-136.
8. KRUIT MC, LAUNER LJ, OVERBOSCH J, VAN BUCHEM MA, FERRARI MD. Iron Accumulation in Deep Brain Nuclei in Migraine: A Population-Based

Magnetic Resonance Imaging. *Cephalalgia* 2009; 29: 351-359.

9. FUMAL A, LAUREYS S, DI CLEMENTE L, BOLY M, BOHOTIN V, VANDENHEEDE M, ET AL. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006;129:543-550.
10. BUSE DC, MANACK A, SERRANO D, TURKEL C, LIPTON RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:428-432.
11. BIGAL M, LIPTON R. The Preventive Treatment of Migraine. *The Neurologist* 2006;12: 204-213.
12. SILBERSTEIN SD, GOADSBY PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002; 22:491-512.
13. DIENER HC, AGOSTI R, ALLAIS G, BERGMANS P, BUSSONE G, DAVIDS B, ET AL. TOPMAT-MIG-303 Investigators Group. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1054-1062.
14. GOADSBY P, SPRENGER T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010; 9: 285-298.
15. PASCUAL J, EL BERDEI Y, GÓMEZ-SÁNCHEZ JC. How many migraine patients need prolonged (> 1 year) preventive treatment? Experience with topiramate. *J Headache Pain* 2007; 8: 90-93.
16. Task Force of the International Headache Society Clinical Trials Subcommittee; Task Force members: S Silberstein, P Tfelt-Hansen, DW Dodick, V Limmroth, RB Lipton, J Pascual & SJ Wang. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2008; 28:484-495.

17. RUSSELL MB, LUNDQVIST C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2012; 25:290–295.
18. SILBERSTEIN SD, HOLLAND S, FREITAG F, DODICK DW, ARGOFF C, ASHMAN E, ET AL. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of neurology and the American headache society. *Neurology* 2012;78;1337-1345.
19. EVERS S, AFRA J, FRESE A, GOADSBY PJ, LINDE M, MAY A, ET AL. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968–981.
20. SARCHIELLI PI, GRANELLA F, PRUDENZANO MP, PINI LA, GUIDETTI V, BONO G, ET AL. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012; 13(Suppl 2): 31–70.
21. AKERMAN S, GOADSBY PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *NeuroReport*. 2005;16:1383-1387.
22. BRANDES JL, SAPER JR, DIAMOND M, COUCH JR, LEWIS DW, SCHMIT J, ET AL. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial *JAMA* 2004;291:965-973.
23. SILBERSTEIN SD, NETO W, SCHMITT J, JACOBS D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61:490-495.
24. RAPOPORT A, MAUSKOP A, DIENER HC, SCHWALEN S, PFEIL J. Long-Term Migraine Prevention With Topiramate: Open-Label Extension of Pivotal Trials. *Headache*. 20;46:1151-1160.
25. MEI D, FERRARO D, ZELANO G, CAPUANO A, VOLLONO C, GABRIELE C, ET AL. Topiramate and Triptans Revert Chronic Migraine With Medication Overuse to Episodic Migraine. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:269-275.
26. MATHEW N, HULIHAN J, ROTHROCK F. Anticonvulsants in migraine. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 2):S45–S49.
27. DIENER H-C, BUSSONE G, VAN OENE JC, LAHAYE M, SCHWALEN S & GOADSBY PJ ON BEHALF OF THE TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) STUDY GROUP. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27:814–823.
28. DODDIK D, FREITAG F, BANKS J, SAPER J, XIANG J, RUPNOW M, ET AL. Topiramate Versus Amitriptyline in Migraine Prevention: A 26 Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Noninferiority Trial in Adult Migrants. *Clin Ther*. 2009; 31:542-559.
29. CUTRER FM, LIMMROTH V, MOSKOWITZ MA. Possible Mechanisms of Valproate in Migraine Prophylaxis *Cephalalgia*, 1997; 17: 93-100.
30. SILBERSTEIN S, COLLINS S. Safety of Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis: An Open-Label, Long-term Study. *Headache* 1999;39:633-643.
31. BARTOLINI M, SILVESTRINI M, TAFFI R, LANCIOTTI C, LUCONI R, CAPECCI M, ET AL. Efficacy and topiramate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28:277-279.
32. HOFFMANN U, DILEKÖZ E, KUDO C, AYATA C. Gabapentin suppresses cortical spreading depression susceptibility. *J Cerebral Blood Flow Metab*. 2010; 30: 1588–1592.
33. MULLENERS WM, CHRONICLE EP. Anticonvulsants in Migraine Prophylaxis: A Cochrane Review. *Cephalalgia*. 2008; 28: 585-597.
34. SILBERSTEIN SD, GOADSBY PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002; 22:491–512.
35. PASCUAL J, POLO JM, BERCIANO J. The dose of propranolol for migraine prophylaxis. Efficacy of low doses. *Cephalalgia* 1989;9:287-291.
36. SORENSEN PS, LARSEN BH, RASMUSSEN MJ, KINGE E, IVERSEN H, ALSLEV T, ET AL. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache* 1991; 31: 650–657.
37. WOÁN RZ R, REINHARDT-BENMALEK B, GROTEMEYER KH. Bisoprolol and metoprolol in the prophylactic treatment of migraine with and without aura - a randomized double-blind crossover multicenter study. *Cephalalgia* 1991;11(Suppl 11): 152–153.
38. TOGHA M, ASHRAFIAN H, TAJIK. Open-Label Trial of Cinnarizine in Migraine Prophylaxis. *Headache* 2006;46:498-502.
39. LEWIS D, ASHWAL S, HERSHEY A, HIRTZ D, YONKER M, SILBERSTEIN S. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: Report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63:2215-2224.
40. HERAULT L, CARDONA A, OSPINA E, CARRILLO E. Eficacia de flunarizina en la profilaxis de migraña Revisión metaanalítica de la literatura. *Acta Neurol Colomb* 2003;19:54-62.
41. LUO N, DI W, ZHANG A, WANG Y, DING M, QI W, 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;13:80-86.
42. MAGALHÃES E, MENEZES C, CARDEAL M, MELO A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol and Neurosurg*. 2010;112: 463–466.
43. BIGAL ME, LIPTON RB, BIONDI DM, XIANG J, HULIHAN J. Weight change and clinical markers of cardiovascular disease risk during preventive treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2009;29:1188-96.

- 
44. OZYALCIN S, TALU G, KIZILTAN G, YUCEL B, ERTAS M, DISCI R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45:144-152.
45. SIOW H, YOUNG W, SILBERSTEIN S. Neuroleptics in headache. *Headache*. 2005;45:358-371.
46. ROBERTSON CE, GARZA E. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxin A (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:35-48.
47. AURORA SK, DODICK DW, TURKEL CC, DEGRYSE RE, SILBERSTEIN SD, LIPTON RB, ET AL. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:793-803.
48. DIENER HC, DODICK DW, AURORA SK, TURKEL CC, DEGRYSE RE, LIPTON RB, ET AL. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:804-814.
49. CADY , SCHREIBER CP, PORTER JA, BLUMENFELD AM, FARMER KU. A Multi-Center Double-Blind Pilot Comparison of Onabotulinumtoxin A and Topiramate for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine. *Headache* 2011;51:21-32.
50. Highlights of prescribing information. Botox (onabotulinumtoxin A) for injection, for intramuscular, intradetrusor, or intradermal use. Revised 09-2012. Disponible en: [http://www.allergan.com/assets/pdf/botox\\_pi.pdf](http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf)
51. SCHOENEN J, JACQUY J, LENAERST M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466-470.
52. CHAIBI A, TUCHIN P, RUSSELL MB. Manual therapies for migraine: a systematic review. *J Headache Pain* 2011;12:127-133.
53. VARKEY E, CIDER A. Exercise as migraine prophylaxis: A randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia*. 31: 1428-1438.
54. GOSLIN RE, GRAY RN, MCCRORY DC, PENZIEN D, RAINS J, HASSELBLAD V. Behavioral and Physical Treatments for Migraine Headache. Agency for Health Care Policy and Research. 1999.
55. MUÑOZ-CERON JF; CASTRO-MORENO CA; VENEGAS-MARIÑO M; PAEZ-MOYA S. Headache in Sleep apnoea syndrome. *Headache* 2011;51(suppl 1): 1-72.
56. VIEIRA DSS, MASRUHA MR, GONÇALVES AL, ZUKERMAN E, SENNE SOARES CA, DA GRAÇA NAFFAH-MAZZACORATTI M & PERES MFP. Idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema in a consecutive series of patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2008: 609-613.
57. BIGAL M. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol* 2009; 22:269-276.