

Los triptanes. Un avance sustancial en el tratamiento agudo de la migraña

C. Roig

RESUMEN

Los triptanes son fármacos con acción agonista serotoninérgica (5HT) de los receptores tipo 1B-D, que se han demostrado eficaces en el alivio del dolor y de los síntomas acompañantes de la crisis de migraña. Los receptores 5HT 1B-D están presentes en las terminaciones trigémino-vasculares cerebrales, los vasos meníngeos y el núcleo trigeminal del tronco cerebral. Su activación inhibe la vasodilatación y el edema de las arterias craneales, y la activación de las neuronas transmisoras del dolor del núcleo trigeminal.

Se analizan los parámetros farmacocinéticos de los triptanes (suma, nara, zolmi, riza, almo) y su eficacia clínica a partir de los resultados del metaanálisis publicado en Lancet (2001). Todos los triptanes son más efectivos que los tratamientos clásicos como la ergotamina y ocasionan alivio del dolor en el 60-80% de las crisis tratadas. La eficacia del rizatriptán, el almotriptán y el eletriptán (80mg) es mayor que la del sumatriptán. El sumatriptán es el único que se presenta también en formulación parenteral.

Los triptanes por su acción vasoconstrictora coronaria, aunque pequeña, están contraindicados en pacientes con coronariopatía y/o hipertensión arterial no controlada. Deben asociarse con cautela con fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y con el litio por haberse descrito casos de síndrome serotoninérgico. Sus efectos secundarios son poco relevantes incluyendo parestesias, mareo u opresión torácica, esta última no relacionada con isquemia coronaria.

Palabras clave: Tratamiento de la migraña. Triptanes.

SUMMARY

Triptans are medicinal products with a serotonergic (5HT) agonist action for 1B-D type receptors that have proven efficacy in the relief of the pain and symptoms accompanying migraine crises. The 5HT 1B-D receptors are present in the brain trigeminal-vascular terminations, the meningeal vessels and the trigeminal nucleus of the brain stem. Their activation inhibits vasodilatation and edema of cranial arteries, and activation of the pain transmitting neurons of the trigeminal nucleus.

An analysis was made of the pharmacokinetic parameters of triptans (suma, nara, zolmi, riza, almo) and their clinical efficacy on the basis of the results of a meta-analysis published in Lancet (2001). All the triptans were more effective than classic treatments such as ergotamine and bring about pain relief in 60-80% of the crises treated. The efficacy of rizatriptan, almotriptan and eletriptan (80 mg) was greater than that of sumatriptan. Sumatriptan is the only one that is also presented as a parenteral formulation.

The coronary vasoconstrictor action of triptans, although small, means that they are contraindicated in patients with heart disease and/or uncontrolled high blood pressure. They should be associated with caution with selective serotonin re-uptake inhibitors and lithium as cases of serotonin syndrome have been described. Their adverse reactions are almost irrelevant and include paresthesia, dizziness or oppression of the chest not related to coronary ischemia.

Key words: Treatment of migraine. Triptans.

Dirección para correspondencia:

Dr. Carles Roig
Sant Antoni M^a Claret 167. 08025 Barcelona
Fax: 93 2919275
E-mail: croig@hsp.santpau.es

Servicio de Neurología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universidad Autónoma de Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los triptanes son compuestos con una acción agonista de los receptores 1B-1D de la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT_{1B/1D}). Después de la introducción del primer triptán hace alrededor de 10 años, el sumatriptán, se han sintetizado otros triptanes de los que 4 están comercializados en la actualidad. En conjunto constituyen un avance incuestionable en la eficacia del tratamiento agudo de la migraña y en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la misma.

Desde antiguo se relacionó la serotonina con los mecanismos de la crisis de migraña a partir de la constatación de: 1) el aumento de la excreción urinaria de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindol acético y la depleción de la serotonina plaquetar durante la crisis; 2) que la reserpina podía precipitar una crisis de migraña mientras que la administración de serotonina podía aliviarla, al tiempo que ocasionaba vasoconstricción carotídea, y 3) que la ergotamina y la metisergida producían vasoconstricción carotídea activando, al menos en parte, receptores 5-HT₁ a nivel de las anastomosis arteriovenosas craneales (Saxena, et al., 2000).

El planteamiento de la síntesis de los triptanes partió de las evidencias históricas expuestas y del hecho de que aun cuando la administración de serotonina podía abortar la crisis de migraña, se acompañaba de importantes efectos secundarios. Todo ello constituyó un estímulo para sintetizar sustancias con acción selectiva sobre receptores serotoninérgicos de tipo 1, a partir de la hipótesis de su eficacia antimigrañosa, de su mejor tolerancia y de su acción más selectiva sobre el territorio vascular craneal.

La diversidad de receptores serotoninérgicos descritos constituye un verdadero rompecabezas para el clínico. En la actualidad se han categorizado 7 tipos de receptores denominados de 1 a 7 y diversos subtipos de algunos de ellos. Por ejemplo, dentro del tipo 1 se han descrito los subtipos A, B, D, E y F, y todo apunta a que en el futuro se codificarán nuevos tipos de receptores (Saxena, et al., 1997).

RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS IMPLICADOS EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA

Los triptanes actúan activando los receptores 5HT del tipo 1B y D. Su acción bloquea o revierte las consecuencias de la activación del sistema trigeminovascular, causando vasoconstricción craneal e inhibiendo la

liberación de neuropéptidos al nivel de las terminaciones trigeminovasculares. Asimismo, se ha demostrado que la activación de los receptores 5HT 1B-D disminuye la excitabilidad de las neuronas del núcleo trigeminal caudal, que recibe las aferencias del nervio trigémino (Ferrari, 1998). A partir de estudios autorradiográficos se ha demostrado que, además de su presencia en la pared vascular y en las terminaciones nerviosas perivasculares, los receptores serotoninérgicos 1B-D se localizan en el núcleo caudal trigeminal situado en la región más baja del tronco cerebral y primeros segmentos medulares cervicales, en el núcleo del tracto solitario y área postrema. Estos últimos podrían tener un papel predominante en antagonizar las náuseas y los vómitos. La distinción de las acciones entre los receptores tipo B y D es difícil por su gran semejanza farmacológica, sin embargo los resultados en experimentación animal utilizando antagonistas selectivos de uno u otro subtipo de receptores demuestran que, mayoritariamente, el efecto vasoconstrictor está mediado por la activación de los receptores tipo 1B, y que la acción antinociceptiva, de inhibición a nivel del núcleo trigeminal, se produce por la acción sobre los receptores 1D (Saxena, et al., 2000).

La mayoría de los fármacos agonistas 5-HT 1B-D tienen también afinidad por los receptores 5-HT 1A y 5-HT 1F. No está dilucidado si este hecho tiene un papel relevante en la acción antimigrañosa. Experimentalmente, un compuesto con muy baja afinidad para los receptores 1F parece que sigue siendo efectivo como antimigrañoso, lo cual iría en contra de la importancia del receptor 5-HT 1F en la fisiopatología de la crisis de migraña.

Los receptores serotoninérgicos tipo 3 se evaluaron como posibles participantes en la génesis migrañosa a partir del conocimiento que los efectos algésicos de la serotonina a nivel dérmico, actuando como sustancia neuroexcitadora, están mediados por los receptores 5-HT₃. Sin embargo, la utilización experimental de antagonistas 5-HT₃ no demostró ser eficaz en revertir ni en prevenir las crisis de migraña, aunque sí poseen una acción antiemética.

La acción preventiva antimigrañosa de muchos fármacos, metisergida, pizotifeno, mianserina, amitriptilina, propranolol, es paralela a su acción antagonista de los receptores 5-HT 2B/2C (Martin, 1997). Los receptores 5-HT 2B endoteliales participan en la liberación local de óxido nítrico (ON), que es un potente activador de las terminaciones trigeminovasculares con la subsiguiente liberación de neuropéptidos, vasodilatación y producción de inflamación vascular estéril, hechos que constituyen parte de la cascada fisiopatológica de la crisis de migra-

ña. Los receptores 5-HT₂ son predominantes en los vasos coronarios pero un 20-30% de la respuesta constrictora se produce vía receptores 5-HT₁. Los triptanes poseen una pequeña capacidad de vasoconstricción coronaria a las dosis terapéuticas, con un índice igual o inferior a 0,4 (índice 1 significaría una vasoconstricción del 50% con un nivel plasmático máximo de una dosis terapéutica). A pesar de su débil acción, los triptanes se consideran contraindicados en pacientes con patología vascular coronaria.

En síntesis, de los conocimientos actuales de la fisiopatología de la migraña y de la acción de los triptanes puede establecerse el esquema expuesto en la figura 1, con un posible triple mecanismo: 1) antagonismo de la vasodilatación de los vasos craneales extracerebrales; 2) reducción de la liberación de neuropéptidos desde las terminaciones nerviosas trigeminales perivasculares, y 3) inhibición de la transmisión central a nivel del núcleo trigeminal en el tronco cerebral (Saxena, et al., 2000; Goadsby, et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA DE LOS TRIPTANES

Un triptán ideal debería tener una biodisponibilidad superior al 60%, alcanzar una concentración máxima plasmática (T_{max}) de forma rápida, en menos de 1 h, tener una vida media ($T_{1/2}$) superior a las 6 h, no producir metabolitos activos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas distintas y ser capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (Dahlöf,

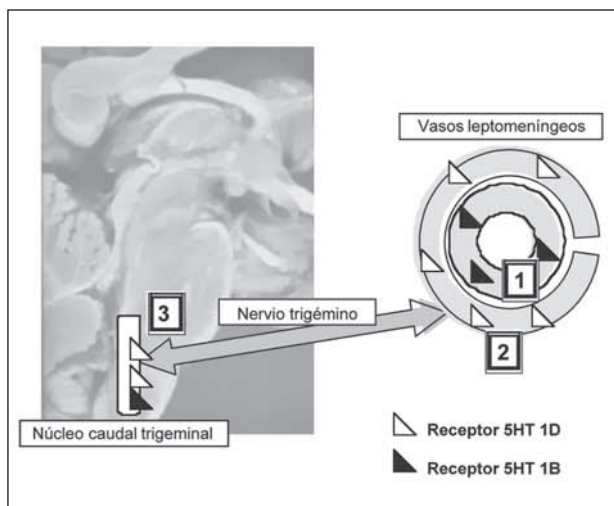


Figura 1. Mecanismo de acción de los triptanes. 1: constricción de los vasos leptomeníngeos; 2: disminución de la liberación de neuropéptidos desde las terminaciones trigeminales perivasculares; 3: inhibición de la transmisión a nivel del núcleo trigeminal.

1997). Ninguno de los fármacos actualmente comercializados cumplen todas o la mayoría de estas premisas. En la tabla 1 se exponen los parámetros farmacocinéticos de los triptanes disponibles en nuestro país y del eletriptán que aún no ha sido comercializado. Vemos que las formulaciones disponibles son la vía oral en todos, la vía intranasal del sumatriptán, y está a punto de comercializarse también la del zolmitriptán, y la vía subcutánea sólo del sumatriptán (Saxena, et al., 2000; Goadsby, et al., 2002; Gunasekara, et al., 1997; Pascual, 1998).

Lógicamente, la T_{max} del sumatriptán subcutáneo se alcanza en pocos minutos, pero los triptanes orales e intranasales no la consiguen en menos de 1 h (rizatriptán), hora y media (sumatriptán, zolmitriptán, eletriptán) o 2 h (naratriptán, almotriptán). El naratriptán presenta una $T_{1/2}$ de alrededor de 6 h pero todos los demás no sobrepasan las 2-3 h. La biodisponibilidad, es decir, la eficacia en alcanzar el compartimento sanguíneo, dejando de lado la formulación subcutánea (96%), se ha incrementado desde el sumatriptán oral a los triptanes de segunda generación como el zolmitriptán (46%), rizatriptán (40%), naratriptán (74%) y almotriptán (80%). El sumatriptán por vía intranasal no difiere de la vía oral en su biodisponibilidad ni en la T_{max} , es decir, que su absorción parece ser fundamentalmente digestiva. En un estudio en voluntarios sanos, el zolmitriptán intranasal demuestra absorberse en un 30% por la mucosa nasal, detectándose concentraciones plasmáticas a partir de los 15 min de su administración, y en crisis de migraña, a la dosis de 5 mg i.n., a los 15 min ya se observa una respuesta favorable significativa respecto al placebo, sin embargo su concentración plasmática máxima alcanzada es similar a la de la administración oral.

El sumatriptán no pasa la barrera hematoencefálica, a diferencia de todos los demás, pero no está claro

Tabla 1. Farmacocinética de los triptanes

	Vía	Dosis (mg)	Biodisponibilidad (%)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
Sumatriptán	s.c.	6	96	0,17	2
	v.o.	100	14	1,5	2
	i.n.	10	16	1,5	2
Zolmitriptán	v.o.	2,5	45	1,5	3
Naratriptán	v.o.	2,5	70	2	6
Rizatriptán	v.o.	10	45	1	2
Almotriptán	v.o.	12,5	80	2,5	3
Eletriptán	v.o.	40	50	1,5	5

v.o.: vía oral; i.n.: vía intranasal; s.c.: vía subcutánea

si durante la crisis de migraña se altera la permeabilidad de la misma y en tal caso el sumatriptán también podría tener una acción "central".

El zolmitriptán se metaboliza a nivel hepático en N-demetil-zolmitriptán, que tiene una alta afinidad sobre los receptores 1B/1D (Pascual, 1998). Los metabolitos principales del rizatriptán no son activos (Wellington, et al., 2002).

EFICACIA CLÍNICA DE LOS TRIPTANES

En los ensayos iniciales se consideraba, como parámetro de eficacia, la respuesta del dolor y síntomas asociados a las 2 h, lo que significaba el alivio del dolor grave o moderado a leve o ausente. Posteriormente se exigió la ausencia o desaparición de dolor a las 2 h. Aún más estricta es la "respuesta completa" que requiere la ausencia de dolor a las 2 h y la no presentación de recurrencias en las 24 h siguientes, e incluso en algunos trabajos la ausencia de recurrencias en 48 h.

El resumen de múltiples estudios comparativos de los triptanes frente a placebo, expresados como ganancia terapéutica (porcentaje de eficacia a las 2 h menos porcentaje de efectividad del placebo), se muestra en la tabla 2 (Saxena, et al., 2000). Los datos referentes al almotriptán se basan sólo en 2 trabajos, ulteriores estudios ofrecen unas cifras de ganancia terapéutica del 24% a dosis de 12,5 mg y del 32% con 25 mg de almotriptán.

El sumatriptán se ha comparado con los tratamientos clásicos de la crisis de migraña en varios trabajos. A dosis de 100 mg por vía oral demostró ser significativamente más eficaz respecto a ergotamina (2 mg) y cafeína (200 mg) pero similar al ácido acetilsalicílico (900 mg) más metoclopramida (10 mg). El sumatriptán subcutáneo fue superior a la dihidroergotamina intranasal y subcutánea (Silberstein, et al., 2001). Un dato que se obtiene repetidamente en estos estudios es el de la presentación de un mayor número de recurrencias con el sumatriptán. El término recurrencia expresa la reaparición de dolor moderado o grave dentro de las siguientes 24 h, después de que el tratamiento inicial hubiese hecho disminuir el dolor a leve o ausente en las primeras 2 h. Lógicamente, las recurrencias aumentarán cuanto más eficaz sea el tratamiento y menor la vida media del fármaco.

Actualmente podemos hacer cómodamente una valoración del conjunto de los estudios comparativos entre triptanes, gracias al metaanálisis realizado por Ferrari, Roon, Lipton y Goadsby (Lancet 2001). Estos autores

recopilaron los datos de 53 ensayos clínicos, 12 de los cuales no habían sido publicados y constaban sólo como datos en las compañías farmacéuticas (lo cual puede interpretarse como que no habían obtenido unos resultados muy favorables), incluyendo un total de más de 24.000 pacientes. Todos los estudios cumplían el requisito de ser controlados, aleatorizados y de diseño doble ciego y su comparación fue posible por basarse en datos uniformes. Se consideraron la respuesta a las 2 h, la desaparición del dolor a las 2 h, la tasa de recurrencias, la respuesta completa (ausencia de dolor a las 2 h sin recurrencia) y la frecuencia de efectos secundarios. En las figuras 2 a 4 reproducimos los principales resultados del metaanálisis. El estudio incluyó el sumatriptán, el zolmitriptán, el rizatriptán y el eletriptán, a diversas dosis. Sólo exponemos los datos del sumatriptán 100 mg porque se tomó como parámetro de referencia y del zolmitriptán 2,5 mg, naratriptán 2,5 mg, rizatriptán 10 mg, eletriptán 40 mg, y almotriptán 12,5 mg, por ser las dosis comercializadas (o que se comercializarán probablemente, caso del eletriptán) en nuestro medio. Por tanto, no exponemos los datos del frovatriptán que también se recogen en el metaanálisis.

Respecto al parámetro respuesta a las 2 h, la cifra media para el sumatriptán es del 59%, superada por todos los demás excepto el naratriptán. Si se le resta el valor del efecto placebo, la ganancia terapéutica muestra el solapamiento de los resultados de la mayoría de los triptanes.

Respecto a la desaparición del dolor a las 2 h, el sumatriptán puntúa un 29%, superado por los resultados del rizatriptán y almotriptán. La ganancia terapéutica de la desaparición del dolor muestra que el rizatriptán es el único que alcanza unos valores superiores al sumatriptán.

La tasa de recidivas del sumatriptán es de un 30%, el eletriptán y el naratriptán presentan una menor

Tabla 2. Ganancia terapéutica de los triptanes

Fármaco, dosis (mg) – vía	GT (%)	IC (%)
Sumatriptán 50 – v.o.	29	29-33
Sumatriptán 100 – v.o.	31	28-33,5
Sumatriptán 6 – s.c.	51	48-53
Sumatriptán 20 – i.n.	30	25-34
Zolmitriptán 2,5 – v.o.	29	21-37
Naratriptán 2,5 – v.o.	21	17-25
Rizatriptán 10 – v.o.	35	31-39
Eletriptán 80 – v.o.	43	39-47
Almotriptán 25 – v.o.	18	8-29

IC: intervalo de confianza del 95%

v.o.: vía oral; i.n.: vía intranasal; s.c.: vía subcutánea

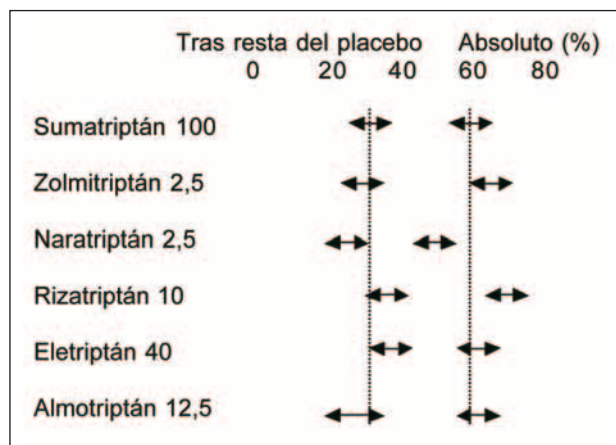


Figura 2. Respuesta a las 2 h.

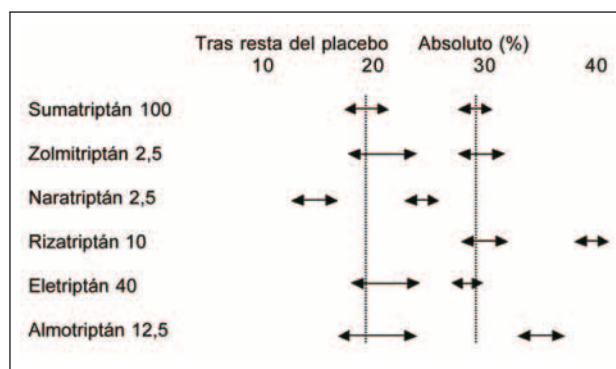


Figura 3. Ausencia de dolor a las 2 h.

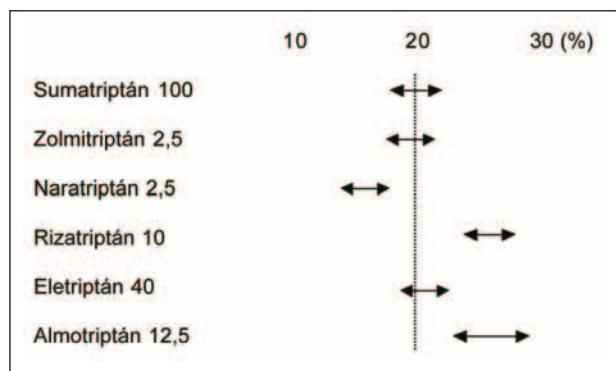


Figura 4. Respuesta completa. Ausencia de dolor mantenida.

frecuencia, aunque los datos del naratriptán no eran exactamente comparables porque consideraban la recidiva a partir de las 4 h, y el rizatriptán muestra una cifra superior de recurrencias.

La respuesta completa del sumatriptán es del 20%, siendo superior la mostrada por el eletriptán (a dosis de 80 mg), el rizatriptán y el almotriptán, tendiendo a ser menos satisfactorio el naratriptán. Otro dato analizado fue el de la consistencia intrapaciente

controlada con placebo. Este dato no se dispuso en el zolmitriptán. La respuesta al menos en 2 de 3 crisis va desde un 47% del naratriptán hasta un 86% del rizatriptán, seguido en orden de eficacia por el almotriptán. La ausencia de dolor en 2 de 3 crisis tiene una frecuencia del 14 al 48% con la distribución en orden decreciente de rizatriptán, almotriptán, sumatriptán, eletriptán y, en último lugar, el naratriptán. La mejor tasa de consistencia, con ausencia de dolor a las 2 h en las 3 crisis fue del 20% en el rizatriptán y del 17% en el almotriptán.

La frecuencia de efectos adversos del sumatriptán 100 mg, restando los del placebo, es de un 13%, semejante a los demás triptanes, excepto el naratriptán y el almotriptán que mostraron unos porcentajes inferiores. Los síntomas de los acontecimientos adversos fueron en su mayoría leves y de corta duración, como parestesias, sensación de calor, mareo y dolor cervical. Los efectos secundarios neurológicos (6%) abarcaron astenia, somnolencia, agitación, trastornos del lenguaje, temblor y vértigo, y los efectos adversos torácicos (1,9%) incluían opresión torácica, pesadez braquial, disnea y palpitaciones.

Aunque están descritas complicaciones coronarias, isquemia, infarto de miocardio e incluso paro cardíaco, su prevalencia es extremadamente baja, calculándose que en 5 años se habían descrito 39 muertes relacionables, sobre unos 100 millones de dosis administradas (Saxena, et al., 2000). A partir de estudios con monitorización ECG, Holter y ecocardiografía se demuestra que la mayor parte de los síntomas torácicos no son atribuibles a isquemia coronaria. Se ha sugerido que pueden deberse a espasmo esofágico, espasmo muscular intercostal o a facilitación de la neurotransmisión en las vías nociceptivas.

Se han descrito casos puntuales de síndrome serotoninérgico con sumatriptán subcutáneo (y con ergóticos) en pacientes que estaban en tratamiento preventivo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, litio o con antidepresivos tricíclicos (Matthew, et al., 1996). Es un síndrome parecido al síndrome neuroléptico maligno, con mioclonías, rigidez, confusión, convulsiones, escalofríos. Su pronóstico es favorable simplemente con la abstinencia farmacológica, pero las benzodiacepinas y la ciproheptadina ayudan a controlar los síntomas (Evans y Lipton, 2001).

Como síntesis de los resultados del metaanálisis podemos decir que todos los triptanes son eficaces y que sus diferencias son pequeñas pero clínicamente relevantes. En comparación con el sumatriptán, obtienen resultados significativamente superiores el rizatriptán, el almotriptán y el eletriptán a dosis de 80 mg.

GUÍA DE UTILIZACIÓN DE LOS TRIPTANES (SAXENA, ET AL., 2000)

Contraindicaciones: Enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica, hipertensión arterial no controlada, embarazo, uso de ergóticos, tratamiento con IMAO. No se han demostrado mayores efectos secundarios en pacientes que están en tratamiento con fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, aparte de lo comentado respecto al síndrome serotoninérgico. Se consideran contraindicados en migrañas con aura basilar (con síntomas motores o sensitivos bilaterales, diplopía, ataxia, disminución de conciencia), aura hemipléjica o aura prolongada (>60 min) (Evans y Lipton, 2001).

Dosis recomendada: La dosis de la formulación de los comprimidos (rizatriptán 10 mg; almotriptán 12,5 mg; naratriptán 2,5 mg), inyectable (sumatriptán 6 mg) e inhalador (sumatriptán 20 mg). En el caso del sumatriptán la dosis puede ser de 100 mg (2 comprimidos) y en el zolmitriptán puede ser de 5 mg (2 comprimidos). La dosis máxima diaria es el doble de la formulación o 300 mg para el sumatriptán oral y 10 mg en el zolmitriptán.

Efectos secundarios: Parestesias, sensación de calor, de pesadez u opresión en distintas partes del cuerpo incluyendo el cuello y el tórax, mareo y sedación.

Forma de administración: La vía oral es la más utilizada. Si existen náuseas prominentes puede recomendarse la formulación "liotab" (rizatriptán y zolmitriptán), en la que el comprimido se disuelve en la boca sin necesidad de la toma de líquidos, el empleo del inhalador nasal o del inyectable subcutáneo (sumatriptán). En algunos países existe la formulación rectal del sumatriptán.

Dosis adicional en caso de ineffectividad: Puede utilizarse una segunda toma del fármaco si no ha sido efectivo en 2 h.

Tratamiento de las recurrencias: El índice de recurrencia es de alrededor del 30% y deben tratarse con una segunda toma de triptanes. La asociación de AINE puede ser beneficiosa.

Abuso de triptanes: No deben utilizarse diariamente excepto en la situación del tratamiento de la cefalea en acumulaciones. Como máximo se admite la toma de 10 dosis por mes. En pacientes predispuestos, puede presentarse una dependencia y abuso de triptanes, al igual que ocurre con los ergóticos y analgésicos en general. Es muy importante tratar los pacientes

con migraña de alta frecuencia con fármacos preventivos antimigrañosos (betabloqueantes, antagonistas del calcio, antiserotoninicos, antidepresivos, antiepilépticos), con el objetivo de evitar el abuso de fármacos de tratamiento agudo (Silberstein, et al., 2001).

Interacciones farmacológicas: El propranolol, fármaco que puede utilizarse como tratamiento preventivo de la migraña, aumenta los niveles plasmáticos del rizatriptán. No hay otras interacciones con los demás fármacos preventivos antimigrañosos (considerar el apartado de contraindicaciones). No se han demostrado interacciones con los tratamientos hormonales anticonceptivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Dahlöf C. The ideal 5-HT 1D agonist. En: Olesen J, Tfelt-Hansen P (eds). Headache treatment: trial methodology and new drugs. Filadelfia: Lippincott-Raven 1997;243-51.
- Evans RW, Lipton RB. Temas sobre el tratamiento de la migraña: una encuesta a especialistas pone de relieve algunas polémicas. En: Tratamiento Neurológico, Clínicas Neurológicas de Norteamérica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana 2001:1-21.
- Ferrari MD. Migraine. Lancet 1998;351:1043-51.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT 1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001;358:1668-75.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine, current understanding and treatment. N Engl J Med 2002;346:257-70.
- Gunasekara NS, Wiseman LR. Naratriptán. CNS Drugs 1997;8:402-9.
- Martin GRM. Serotonin receptor involvement in the pathogenesis and treatment of migraine. En: Goadsby PJ, Silberstein SD (eds). Headache. Boston: Butterworth-Heinemann 1997:25-38.
- Matthew NT, Tietjen GE, Lucker C. Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. Cephalalgia 1996;16:323-7.
- Pascual J. Mecanismo de acción de zolmitriptán. Neurología 1998;13(Supl 2):9-15.
- Saxena PR, Ferrari MD, De Vries P, Villalón CM. Pharmacological overview of new 5-HT 1D receptor agonists in development for the acute treatment of migraine. En: Olesen J, Tfelt-Hansen P (eds). Headache treatment: trial methodology and new drugs. Filadelfia: Lippincott-Raven 1997:229-41.
- Saxena PR, Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT 1B/1D receptor agonists in the acute treatment of migraine. En: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds). The Headaches. 2ª ed. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins 2000:411-38.
- Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: diagnosis and treatment. En: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds). Wolff's Headache and other head pain. Oxford: Oxford University Press 2001:121-237.
- Wellington K, Plosker GL. Rizatriptán. Actualización sobre su uso en el tratamiento de la migraña. Drugs 2002;62:1539-74.