

Tratamiento agudo de la migraña

Acute treatment of migraine

Yuri Takeuchi

RESUMEN

Se describen los principios y los objetivos generales del tratamiento de los ataques agudos de migraña. Se mencionan los medicamentos recomendados tanto en el paciente ambulatorio como en los servicios de urgencias así como los nuevos tratamientos en desarrollo. Se recomienda el uso de escalas de evaluación de severidad o incapacidad de la cefalea y de eficacia del tratamiento: MIDAS, Migraine-ACT, MTOQ y SNAE. Se indican los tratamientos recomendados para el manejo de las crisis migrañosas durante el embarazo y en el estatus migrañoso.

PALABRAS CLAVES. Trastornos Migrañosos, Estado Migrañoso, Urgencias, Ergotamina, Embarazo (DeCS).

(Yuri Takeuchi. *Tratamiento agudo de la migraña. Acta Neurol Colomb 2013;29:1 (Supl 1:1)51-57.*

SUMMARY

General principles of management and goals of acute migraine treatment are described. An evidence summary for treatment of ambulatory patient and in the emergency departments and the new drugs and new approaches are listed- Use of scales for the evaluation of the severity and disability of the headaches and to measure the treatment efficacy are recommended: MIDAS, Migraine-ACT, MTOQ and SNAE. Guidelines for the treatment of migraine attacks during pregnancy and during migraine status are given.

KEY WORDS. Migraine Disorders, Acute treatment of migraine, Migraine in emergency, Ergotamine, Pregnancy (MeSH).

(Yuri Takeuchi. *Acute treatment of migraine Acta Neurol Colomb 2013;29:1 (Supl 1:1)51-57.*

INTRODUCCIÓN

Entre los pacientes con migraña hay variaciones en la frecuencia, duración, características e incapacidad generada por los ataques de dolor. Las recomendaciones actuales indican un tratamiento estratificado e individualizado, de acuerdo al grado de incapacidad y los síntomas asociados como la náusea y el vómito. Se considera inapropiado continuar medicaciones ineficaces o mal toleradas en una forma secuencial y arbitraria (cuidado escalonado) (1).

El estudio epidemiológico sobre las características y patrones de utilización de medicación

en pacientes con migraña de América Latina (2) mostró que 77% de los pacientes utilizaron algún medicamento en el año previo, 72% dijeron usar medicación para su cefalea más de la mitad de las veces o casi siempre que tenían un ataque de migraña, aunque un 29% de sujetos informó “nunca” o “casi nunca” utilizar medicación. El paracetamol y los salicilatos fueron los medicamentos más utilizados. En Colombia, un 30.1% usaba antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), un 26.4% utilizaba paracetamol (acetaminofén), un 16% salicilatos y un 6.8% dipirona. Los ergots eran usados por un 1.2% y no se informó la utilización de triptanes (2).

Recibido: 29/07/12. Revisado: 11/01/13. Aceptado: 13/01/13.

Yuri Takeuchi, MD. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Icesi. Fundación Valle del Lili. Cali.

Correspondencia: joefer482@yahoo.com

PRINCIPIOS GENERALES Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

De acuerdo con las guías basadas en la evidencia de la Academia Americana de Neurología (3), los principios generales del manejo de la migraña son: establecer el diagnóstico. Educar a los pacientes sobre su condición y su tratamiento, y discutir la razón de un tratamiento particular ¿Cómo hacerlo? y ¿Cuáles efectos adversos podrían presentarse? Establecer expectativas realistas con objetivos apropiados y discutir los beneficios esperados y el tiempo que tomará lograrlos. Crear un plan formal e individualizado de manejo y estimular al paciente para identificar y evitar los factores desencadenantes

Los objetivos del tratamiento agudo son: tratar los ataques rápida y consistentemente, sin que recurran y restaurar la funcionalidad del paciente, y minimizar el uso de medicación de rescate. Optimizar el autocuidado y reducir la mala utilización de los sistemas de salud, costo y efectividad en el manejo integral y minimizar o evitar los efectos adversos.

Para lograr estos objetivos se recomienda: utilizar medicamentos antimigrañosos específicos (triptanes, dihidroergotamina) en pacientes con migrañas moderadas, o severas, o con cefaleas leves-a-moderadas que no respondan a los antiinflamatorios no esteroides (AINES) o a combinaciones como aspirina más acetaminofén más cafeína, seleccionar una ruta de administración parenteral para pacientes con migrañas asociadas a náusea o vómito severos. Considerar una medicación de rescate autoadministrada para paciente que no respondan a otros tratamientos y prevenir la cefalea por abuso de medicamentos (cefalea de rebote o cefalea inducida por drogas).

ESCALAS PARA MEDIR LA SEVERIDAD E INCAPACIDAD DE LA MIGRAÑA

La incapacidad es un excelente marcador de la severidad de los ataques y se ha demostrado que el cuidado estratificado es superior a otras estrategias para escoger el tratamiento agudo (1,3). La prueba MIDAS se resume en la pregunta: a causa de su migraña, en los últimos 3 meses, ¿cuántos días tuvo una incapacidad de al menos el 50% en sus actividades laborales, en el hogar, en el estudio o en sus actividades recreacionales?

El MIDAS se gradúa así:

MIDAS Grado I	Poca o ninguna incapacidad	Puntaje 0-5
MIDAS Grado II	Incapacidad leve	Puntaje 6-10
MIDAS Grado III	Incapacidad moderada	Puntaje 11-20
MIDAS Grado IV	Incapacidad severa	Puntaje >21

Es importante entender el significado de “falla” y hay varias herramientas disponibles para evaluar la eficacia del tratamiento (Migraine Assessment of Current Therapy ACT, Migraine Treatment Optimization Questionnaire MTOQ). Es importante monitorizar y optimizar el tratamiento en las consultas de control (1,3).

El Migraine-ACT contiene cuatro preguntas y cuatro dominios:

1. Impacto: ¿Es capaz de funcionar normalmente en menos de 2 horas?
2. Evaluación global del alivio: ¿El dolor de cabeza desaparece en menos de 2 horas?
3. Consistencia de la respuesta: ¿Su medicación antimigrañosa trabaja consistentemente en la mayoría de sus ataques?
4. Respuesta emocional: ¿Se siente suficientemente cómodo con su medicación para ser capaz de planear sus actividades cotidianas?

EL MTOQ contiene 5 preguntas, en dominios: funcionamiento, alivio rápido, consistencia de la mejoría, riesgo de recurrencia y tolerabilidad.

El SNAE (“Sustained freedom from pain within 2 h”), se define como el estado libre de dolor 2 horas después de recibir la medicación, sin requerir medicación de rescate o tener recurrencia de la cefalea por un periodo mínimo de 24 horas y sin eventos adversos (1,3).

MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA

La tabla 1 resume la evidencia en el tratamiento de los ataques agudos de migraña de los medicamentos disponibles en Colombia

Uno de los factores claves en el tratamiento agudo es el reconocimiento de las comorbilidades y los factores desencadenantes y que exacerban,

TABLA 1. TRATAMIENTOS PARA LOS ATAQUES AGUDOS DE MIGRAÑA.

Medicamento	Calidad de la evidencia	Efecto científico	Efecto por impresión clínica	Efectos adversos	Indicación (por consenso)
Sumatriptán SC	A	+++	+++	Frecuentes	Migraña moderada a severa , útil como droga no-oral, en migraña menos severa refractaria a otras drogas
Sumatriptán oral	A	+++	+++	Ocasionales	
Naratriptán oral	A	++	++	Infrecuentes	
Ergotamina	B	+	++	Frecuentes	Considerar para pacientes selectos, con migraña moderada a severa
Metoclorpramida IV o IM	B	+	+	Infrecuentes a ocasionales	Terapia adjunta Puede ser de elección en terapia aguda
Acetaminofén	B	0	+	Infrecuente	Migrañosa embarazada
Ketorolac IM	B	+	++	Infrecuente	Considerar en urgencias
Aspirina	A	++	++	Ocasionales	De primera línea para migraña leve a moderada
Diclofenac K	B	++	++		
Ibuprofeno	A	++	++		
Naproxeno	B	+	++		
Naproxeno sódico	A	++	++		
Acetaminofén más aspirina más cafeína	A	+++	++	Infrecuentes	De primera línea para migraña
Opiáceos combinados orales	A	++	++	Ocasionales	Migraña moderada a severa, terapia de rescate, limitar su uso
Meperidina IM/IV	B	++	++	Frecuentes	Reservar para urgencias o medicación de rescate limitar su uso
Corticosteroides IV más antieméticos	C	+	++	Infrecuentes	Terapia de rescate en status migrañosos
Compuestos con Isomethepteno	B	+	++	Infrecuentes	Cefalea leve a moderada
Lidocaina intranasal	B	++	¿	Frecuentes	Incierto

Modificado de Silberstein SD et al (2)

la evaluación de las características del ataque y la incapacidad y determinar la probabilidad de éxito o fracaso del tratamiento (1,2,4,5).

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS PARA LA MIGRAÑA AGUDA

Triptanes

Los triptanes son agonistas de los receptores serotoninérgicos con alta afinidad para los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} y afinidad variable para los receptores 5-HT_{1F}.

Los mecanismos de acción propuestos involucran los receptores postsinápticos 5-HT_{1B} en el músculo liso de los vasos sanguíneos y los receptores presinápticos 5-HT_{1D} en las terminales nerviosas trigeminales y las neuronas de las astas dorsales. Los triptanes también pueden facilitar los sistemas descendentes inhibitorios del dolor (5,6) así como influir en la inflamación neurogénica al disminuir la liberación de la sustancia P y del péptido relacionado con el gen de calcitonina (7).

Los triptanes son medicamentos muy seguros (Clase I): los eventos vasculares adversos serios son extraordinariamente raros. Los efectos secundarios adversos pueden ser comunes; las llamadas sensaciones “triptanes” son los efectos adversos más frecuentes e incluyen: sensación de opresión en el pecho, la garganta y la mandíbula, pesadez de las extremidades, mialgias y fatiga. Otros referidos ocasionalmente son eritema facial (“flushing”), parestesias, mareos, astenia y nubliamiento mental (6,7).

Los triptanes orales pueden dividirse en dos grupos: los de comienzo rápido con alta eficacia a las dos horas (en Colombia, está disponible el sumatriptán 50 mg en forma de liberación rápida y el sumatriptán 100 mg en su forma convencional; en otros países existen el zolmitriptan, el rizatriptán, el almotriptán y el eletriptán) y los de comienzo más lento con menores tasas de respuesta a las 2 horas (en Colombia, se dispone de naratriptán 2.5 mg; en otros países existe el frovatriptán) (1,2,6,7).

En un paciente con migraña episódica con menos de 15 días de cefalea al mes (más de 10 días en los 3 últimos meses con una incapacidad mayor o igual al 50%) se recomienda la utilización temprana de un triptán (al inicio de un dolor leve), combinado con

un AINE, si el triptán solo no da un alivio rápido, consistente y prolongado del dolor (1).

TRATAMIENTOS NO ESPECÍFICOS PARA LA MIGRAÑA AGUDA

Estos incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la aspirina (ASA), el acetaminofén, las combinaciones de analgésicos con o sin cafeína, los opioides, el isomethepteno también en combinaciones, y los medicamentos de otras familias, que incluyen los antihistamínicos, los antieméticos, los antiepilépticos y los relajantes musculares (1,8).

Las combinaciones de aspirina con acetaminofén y cafeína han demostrado ser superior para el alivio del dolor y los síntomas asociados a la migraña hasta 6 horas después de su uso en pacientes con menos incapacidad. Los AINES como el naproxeno, diclofenaco y el ibuprofen también son superiores al placebo y se indican para migraña moderada (1,8-11).

La evidencia para el uso de opioides es negativa y la recomendación imperativa es no utilizarlos en el tratamiento agudo de la migraña porque aún su uso intermitente interfiere con la reversión terapéutica exitosa de la sensibilización central y la respuesta libre de dolor (1,9-12).

TRATAMIENTO EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

En Estados Unidos, el dolor de cabeza es el cuarto motivo de consulta a urgencias por los adultos, alrededor de 1-3% del total de visitas y al menos dos tercios de ellas por una cefalea primaria (7). El manejo general en los servicios de urgencias incluye descartar las causas de la cefalea aguda secundaria además de iniciar un tratamiento efectivo para el alivio del dolor. Una reciente publicación (5) resume los hallazgos de un estudio de cohorte, prospectivo de seis meses de los investigadores canadienses quienes utilizaron las características clínicas de la historia o el examen clínico y definieron 3 reglas de 4 ítems, cada una con 100% de sensibilidad para identificar una hemorragia subaracnoidea:

Regla 1: a) edad mayor de 40 años; b) queja de dolor o rigidez de cuello; c) pérdida de conciencia testificada; d) comienzo con el ejercicio

Regla 2: a) llegada en ambulancia; b) edad mayor de 45 años; c) vómito al menos en una oportunidad; d) presión diastólica mayor de 100 mm Hg

Regla 3: a) llegada en ambulancia; b) presión sistólica mayor de 160 mm Hg; c) queja de dolor o rigidez del cuello; d) edad entre 45 a 55 años

Los opiáceos no deben utilizarse para el tratamiento del ataque agudo de la migraña, ni como rescate en pacientes ambulatorios, ni para tratamiento en los departamentos de urgencias (1,9,11-13). Se pueden utilizar una variedad de tratamientos intramusculares o intravenosos, juntos o por separado, con varias recomendaciones: estar seguros de que la paciente no esté en embarazo antes de utilizar valproato IV; está contraindicado mezclar triptanes y ergotamínicos o 2 triptanes durante el mismo día y está contraindicado utilizar triptanes y ergotamínicos en pacientes con enfermedad vascular (1,14,15).

La tabla 2 muestra los tratamientos parenterales para uso en los servicios de urgencias.

TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA DURANTE EL EMBARAZO

Un 7% de mujeres notan el comienzo de su migraña durante el embarazo, y aunque la mayoría de las mujeres con migraña mejora durante este periodo, muchos medicamentos para el tratamiento agudo del dolor pueden tener potenciales efectos tóxicos sobre

el embrión o el feto y producir abortos, anomalías estructurales o funcional, retardo del crecimiento intrauterino o prematuridad. Aunque los médicos y las mujeres embarazadas pueden preferir minimizar el uso de medicamentos durante el embarazo, la severidad de los episodios y la incapacidad resultante, pueden obligar al uso de estos (16).

Para el dolor leve a moderado y de comienzo lento, el acetaminofén, los AINES y los opioides pueden ser tomados moderadamente en los primeros meses del embarazo. Los AINES están contraindicados en el tercer trimestre por la posibilidad de constricción o cierre del ductus arterioso fetal o de enterocolitis necrotizante. Adicionalmente su uso temprano en el embarazo puede incrementar el riesgo de aborto. Se debe advertir a las pacientes sobre el riesgo de cefalea por abuso de medicamentos y la hepatotoxicidad relacionada con el uso excesivo de acetaminofén (16). Los opioides de acción corta como la codeína o la hidroxicodeína combinados con acetaminofén pueden ser útiles en la terapia aguda de la migraña (16).

Los triptanes pueden considerarse para tratar el dolor moderado o severo, o aquel que incrementa rápidamente o cuando hay historia de migrañas con incapacidad significativa. La FDA (Food and Drugs Administration) los clasifica como medicaciones de categoría “C”. No existe evidencia definitiva sobre su teratogenicidad (4,16).

TABLA 2. TRATAMIENTOS AGUDOS PARENTERALES PARA USO EN URGENCIAS.

Medicamento	Dosis	Ruta	Observaciones
Sumatriptán	4-6 mg	SC	No sedante, contraindicado en enfermedad vascular
Metoclorpramida	10 mg	IV	Riesgo de efectos extrapiramidales y sedación leve
Droperidol	1.5 a 5.0 mg	IV	Riesgo de prolongar QT, efectos extrapiramidales, hipotensión y sedación
Ondansetrón	4-8 mg	IV	Antiemético, no sedante
Ketorolac	30 mg IV, 60 mg IM	IV, IM	No sedante, riesgo de sangrado gastrointestinal
Dexametasona	4-10 mg	IV, IM	No sedante
Valproato	500-1000 mg	IV	No sedante
Magnesio	1 gr	IV	No sedante; funciona mejor en pacientes con migraña con aura

Modificado de Tepper SJ (1)

Las náuseas y el vómito asociados con los ataques de migraña pueden ser tratados con ondansetrón, un antagonista 5-HT₃, que se ha encontrado seguro durante el embarazo. Los antagonistas de la dopamina como la clorpromazina o la metoclorpramida son eficaces como tratamiento adjunto para la migraña. (4,16)

Para migrañas severas y refractarias puede considerarse una terapia combinada de hidratación, un triptán y un antagonista parenteral de la dopamina. Los corticosteroides pueden ser útiles para los ataques prolongados y se ha demostrado seguros después del primer trimestre del embarazo (4,16).

TRATAMIENTO DEL ESTATUS MIGRAÑOSO

Los criterios diagnósticos de la IHS (3) para definir un estatus migrañoso son: ataques de migraña típicos, excepto por su duración; cefalea que cumple con los dos siguientes características: duración mayor de 72 horas e intensidad severa. No atribuible a otro trastorno.

El manejo del estatus migrañoso incluye la proclorperazina, la metoclorpramida, la dihidroergotamina, el haloperidol y el diazepam. Algunos recomiendan el uso de esteroides, sulfato de magnesio y anticonvulsivantes como el ácido valpróico (14,15).

TRATAMIENTOS POTENCIALES (EN DESARROLLO) PARA EL MANEJO AGUDO DE LA MIGRAÑA

La farmacoterapia de la migraña ha avanzado en paralelo con una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, pero no se conoce claramente la relación entre los agentes (óxido nítrico, el péptido relacionado con el gen de calcitonina CGRP, 5-HT, prostaglandinas) que provocan la cascada de los eventos y su papel en los mecanismos de la migraña. Por otro lado, existen otros desafíos para el desarrollo de terapias basadas en la farmacogenética (17).

Después de los triptanes, los antagonistas del receptor CGRP, llamados “gepantes”, parecen ser los tratamientos sin efecto vasoconstrictor más prometedores para el tratamiento del ataque agudo de la migraña. Desafortunadamente un estudio con el telcagepant mostró elevación de las transaminasas

hepáticas en algunos de los pacientes, por lo que se requerirán restricciones en la dosis del medicamento (17-21).

Los antagonistas de los receptores AMPA y kainato del neurotransmisor excitatorio glutamato han sido probados en pequeños ensayos preclínicos. También parecen relacionarse con el fenotipo de dos genes relacionados con la homeostasis del glutamato (17-21).

El potencial transitorio del receptor vaniloide (TRPV1) está relacionado con los canales catiónicos no selectivos activados por la capsaicina, el calor y el ácido en los sistemas trigeminales periférico y central. El óxido nítrico es una molécula gaseosa producida por la sintetasa del óxido nítrico. Regula el diámetro arterial en los vasos cerebrales y extracerebrales y se ha implicado en la patogénesis de la migraña y otros estados dolorosos. Finalmente, se considera que la prostaglandina E₂ (PGE₂) es un importante mediador del dolor y la inflamación y también puede tener un papel en la fisiopatología de la migraña (17-21).

La tabla 3 muestra las terapias en desarrollo para el ataque agudo de la migraña, su mecanismo de acción y la fase de ensayo clínico en que se encuentran.

OTROS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

También se han utilizado como tratamientos agudos, la estimulación magnética transcraneana de pulso único, la estimulación transcraneana con corriente directa, la estimulación del nervio supraorbitario, en migraña episódica, y la estimulación del ganglio esfenopalatino, en migraña crónica (22).

REFERENCIAS

1. **TEPPER SJ, SPEARS RC.** Acute Treatment of Migraine. *Neurol Clin* 2009;27:417-427.
2. **MORILLO L, ALARCÓN F, ARANAGA N, ET AL.** Characteristics and Patterns of Medication Use of Migraineurs in Latin America From 12 Cities in 6 Countries. *Headache* 2005;45:118-126.
3. **SILBERSTEIN SD FOR THE US HEADACHE CONSORTIUM.** Practice Parameter: Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache (An Evidence-Based Review). *Neurology*

TABLA 3 TERAPIAS EMERGENTES PARA LA MIGRAÑA AGUDA

Compuesto	Mecanismo de acción	Fase clínica
COL-144	Agonista 5-HT 1F	Fase II-completa
Telcagepant (MK 0974)	Antagonista del receptor CGRP	Fase III-completa
BI 44370	Antagonista del receptor CGRP	Fase II-completa
BGG492	Antagonista del receptor AMPA	Fase II
Tezampanel (LY 293558)	Antagonista de los receptores AMPA y kainato	Fase II
LY46195	Antagonista del receptor kainato GLUK5	Fase II
SB-705498	Antagonista del receptor TRPV1	Fase II-completa
NXN - 188	Inhibición de la nNOS neuronal y agonista 5-HT 1B/D	Fase II
GW274150	Inhibición de la nNOS	Fase II-completa
BGC20-1531	Antagonista del receptor prostanoides EP4	Fase II, fase I

Modificado de Monteith TS y Goadsby PJ (17)

4. **TAYLOR FR.** Migraine Headache: Options for Acute Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2005;5:86-92.

5. **COOKE LJ, BECKER WJ.** Migraine Prevalence, Treatment and Impact: The Canadian Women and Migraine Study. *Can J Neurol Sci* 2010;37:580-587.

6. **TAYLOR FR, KANIECKI RG.** Symptomatic Treatment of Migraine: When to Use NSAIDs, Triptans, or Opiates. *Current Treatment Options in Neurology* 2011;13:15-27.

7. **KELLEY NE, TEPPER DE.** Rescue Therapy for Acute Migraine, Part 1: Triptans, Dihydroergotamine, and Magnesium. *Headache* 2012; 52: 114-128.

8. **KELLEY NE, TEPPER DE.** Rescue Therapy for Acute Migraine, Part 2: Neuroleptics, Antihistamines, and Others. *Headache* 2012; 52: 292-306.

9. **KELLEY NE, TEPPER DE.** Rescue Therapy for Acute Migraine, Part 3: Opioids, NSAIDs, Steroids, and Post-Discharge Medications. *Headache* 2012; 52: 467-482.

10. **MARMURA MJ.** Use of Dopamine Antagonists in Treatment of Migraine. *Current Treatment Options in Neurology* 2012;14:27-35.

11. **TEPPER SJ.** Acute Treatment of Migraine. The American Academy of Neurology Institute. 2012.

12. **GILMORE B, MICHAEL M.** Treatment of Acute Migraine Headache. *Am Fam Physician* 2011;83:271-280.

13. **COPPOLA G, SCHOENEN J.** Management of Acute and Chronic Migraine. *Current Opin Palliat Care*

2012;6:177-182.

14. **FRIEDMAN BW, LIPTON RB.** Headache in the Emergency Department. *Current Pain Headache Rep* 2011;15:302-307.

15. **BOUNES V, EDLOW JA.** Migraine: diagnosis and pharmacologic treatment in Emergency Department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:215-221.

16. **LUCAS S.** Medication Use in the Treatment of Migraine During Pregnancy and Lactation. *Current Pain and Headache Reports* 2009;13:392-398.

17. **MONTEITH TS, GOADSBY PJ.** Acute Migraine Therapy: New Drugs and New Approaches. *Current Treatment Options in Neurology* 2011;13:1-14.

18. **GRIMALDI D, CORTELLI P.** Treating acute migraine in the emergency department. *Nature Reviews. Neurology* 2009; 5:529-531.

19. **OLESEN J, ASHINA M.** Emerging Migraine Treatments and Drug Targets. *Trends in Pharmacological Sciences* 2011;32:352-359.

20. **BLUMENFELD A, GENNINGS C, CADY R.** Pharmacological Synergy: The Next Frontier on Therapeutic Advancement for Migraine. *Headache* 2011; 52:636-647.

21. **HOFFMAN J, GOADSBY PJ.** New Agents for Acute Treatment of Migraine: CGRP Receptor Antagonists, iNOS Inhibitors. *Current Treatment Options in Neurology* 2012;14:50-59.

22. **MAGIS D, SCHOENEN J.** Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012; 11: 708-19.