

# Topiramato en enfermedades comórbidas: epilepsia y migraña

R. Dorado <sup>a,b</sup>, J.M. Gómez-Argüelles <sup>a</sup>, A. Herrera <sup>a</sup>, E. Aragón <sup>a</sup>, M. Blanco <sup>b</sup>,  
F. Gilo-Arrojo <sup>a</sup>, J.M. Sepúlveda-Sánchez <sup>a</sup>, J. González de la Aleja <sup>b</sup>, B. Anciones <sup>a,b</sup>

## TOPIRAMATE IN COMORBID DISORDERS: EPILEPSY AND MIGRAINE

**Summary.** Introduction. With relative frequency epilepsy and migraine are associated in a same patient. Some times it is difficult to distinguish an attack of others. Reason why it would be of utility to have a treatment effective in both pathologies. It is tried to study in patients with this comorbidity, how of effective it is a drug indicated in the two pathologies, as it is topiramate. Patients and methods. An observational, longitudinal and prospective study is made, where 15 patients are recruited with this association, and which they were treated with topiramate. They are reevaluated at three and six months of treatment. Results. Significant differences are obtained ( $p < 0.05$ ) in all the studied variables (severity and duration of the migraine attacks and frequency of the migraine and epileptic attacks), with a medium dose of 100 mg/day of topiramate, at the end of the study. Not serious adverse effects were observed. Conclusions. Topiramate in monotherapy seems to be a suitable treatment in patients who undergo epileptic and migrainous attacks jointly. [REV NEUROL 2006; 43: 193-6]

**Key words.** Comorbid disorder. Epilepsy. Migraine. Topiramate.

## INTRODUCCIÓN

La asociación entre epilepsia y migraña se postuló hace más de un siglo y aún se mantiene plenamente vigente en la actualidad [1-17]. Ambas son enfermedades crónicas, caracterizadas por ataques recurrentes, y ambas se pueden acompañar de cefalea, así como de alteraciones gastrointestinales, autonómicas y psicológicas. La migraña y la epilepsia están claramente relacionadas por su perfil de síntomas, comorbilidad y tratamiento. A partir de la evidencia de grandes estudios epidemiológicos, los pacientes con epilepsia tienen 2,4 veces más probabilidad de desarrollar migraña que aquellos que no tengan epilepsia [9]. El riesgo es igualmente elevado en pacientes que sufran tanto de crisis parciales como generalizadas, e independiente de la edad. Además, la presencia de una de ellas incrementa la probabilidad de que la otra esté presente [4]. Y, lo que es igualmente destacable, el padecer migrañas como enfermedad comórbida tiene un efecto negativo en el pronóstico de la epilepsia [17].

Por otro lado, algunos episodios migrañosos pueden confundirse con cuadros epilépticos [4]. Fenómenos visuales, por ejemplo destellos, contornos distorsionados de objetos o escotomas, pueden representar síntomas debidos a diferentes procesos del sistema nervioso central ('auras') en migraña o en epilepsia. Aunque una posible cefalea posterior haría sospechar más probablemente una migraña, en muchos casos no permite diferenciarla de una cefalea postictal en pacientes con epilepsia parcial.

Por ello, ante el diagnóstico y el tratamiento de cualquiera de estas enfermedades, debe tenerse en cuenta la presencia potencial de la otra [4]. Las estrategias terapéuticas en pacientes con enfermedad comórbida, epilepsia-migraña, deben estar por tanto en consonancia.

Nos propusimos en este trabajo evaluar si, en pacientes que aquejaban ambas patologías y para los que se decidía un tratamiento con eficacia en las dos entidades, como es el antiepiléptico topiramato, se podría obtener respuesta para ambas condiciones, y saber en qué proporción para cada una.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio y criterios de selección

Se trata de un estudio observacional, longitudinal y prospectivo, realizado en una consulta hospitalaria de neurología durante el período comprendido entre septiembre de 2004 y septiembre de 2005.

Se seleccionó a aquellos pacientes adultos (18 años o más) que cumplieran los criterios de la International Headache Society (IHS, 2004) para la migraña junto con los criterios de la International League Against Epilepsy (ILAE, 1989) para la epilepsia, y que se trataran con topiramato en monoterapia. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: toma de otros fármacos que pudieran interferir en los resultados –betabloqueadores, antagonistas del calcio, antidepresivos y otros antiepilépticos–, embarazo, abuso de alcohol (más de cuatro copas/día) o drogas, cefalea crónica diaria (más de 15 días/mes) y enfermedades graves (incluidas psiquiátricas) en las que no se preveía seguimiento adecuado.

### Recogida de datos

Mediante un cuestionario con preguntas, se recogieron las siguientes variables demográficas y clínicas: edad, sexo, características de la cefalea –presencia de aura y frecuencia (días), intensidad y duración (horas) mensuales medias de las migrañas– y de la epilepsia –etiología, tipo y frecuencia mensual media de crisis–, todo ello antes de iniciado el tratamiento, según se recoge en la tabla. Se siguió a los pacientes durante al menos seis meses, con una visita intermedia a los tres meses. Se estableció como variable principal del estudio la reducción en el número de crisis (tanto migrañosas como epilépticas), y, como variables secundarias, la intensidad y la duración de las migrañosas, así como la tolerabilidad del tratamiento.

### Aspectos éticos

Se solicitó el consentimiento informado oral de los pacientes para la realización del estudio. Éste no modificó las decisiones clínicas de los investigadores (en cuanto al diagnóstico y al tipo de tratamiento). Los pacientes se trataron con topiramato según la práctica clínica habitual, y la instauración y el mantenimiento del tratamiento no dependieron de la inclusión o no en el estudio.

### Análisis estadístico

Se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 11.0; para todas las variables de resultado clínico se calculó la diferencia de las puntuacio-

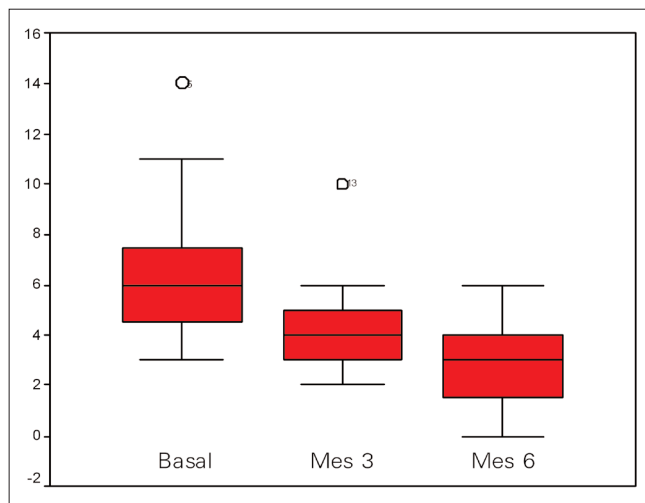
Aceptado tras revisión externa: 05.04.06.

<sup>a</sup> Departamento de Neurología. Sanatorio Nuestra Señora del Rosario.

<sup>b</sup> Servicio de Neurología y Neurofisiología. Hospital de La Zarzuela. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. R. Dorado. Departamento de Neurología. Sanatorio Nuestra Señora del Rosario. Príncipe de Vergara, 53. E-28006 Madrid. Fax: +34 915 777 216.

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** Cambio en la frecuencia de crisis de migrañas durante los seis meses del estudio ( $p < 0,001$ ).

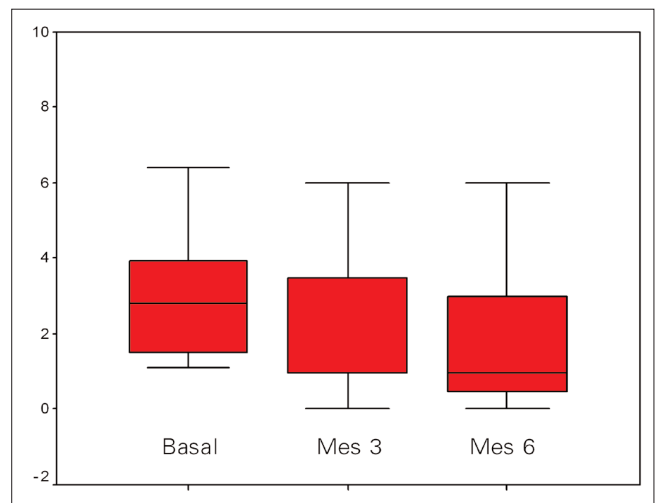
nes de las pruebas entre la visita final y la visita inicial, y se calcularon sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Como medida de tendencia central, cuando fue posible, se eligió la mediana, al ser una muestra de distribución asimétrica. Asimismo, la comparación de variables antes y después del tratamiento se llevó a cabo mediante la prueba no paramétrica de los intervalos signados de Wilcoxon ( $p < 0,05$ ). Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de  $\chi^2$  y sus IC 95%.

## RESULTADOS

El número de pacientes incluidos en el estudio fue de 15, de los cuales tres eran varones. La edad mediana fue de 36 años –desviación estándar (DE): 13,1–, con un rango entre 18 y 67 años. En cuanto a la epilepsia, la mayoría (73,3%) era de causa desconocida, y el resto secundarias (Tabla). El 66,6% era parcial simple (el 50% se generalizaba), seguido de las generalizadas de inicio (20%) y, por último, de las parciales complejas (13,3%). Su frecuencia mediana fue de 2,8 crisis/mes (DE: 2,0). El diagnóstico de epilepsia se realizó por término medio 3,1 meses antes del inicio del estudio. Por otro lado, en cuanto a las migrañas, llevaban diagnosticadas de media 15,1 años. Sólo tres pacientes referían auras visuales previas a la cefalea. La frecuencia mediana de migrañas fue de 6,4 crisis/mes (DE: 3,0), con una duración que en el 80% de los pacientes era menor de 48 horas, y una intensidad moderada aproximadamente en la mitad (53%), grave en el 26,7% y leve en el 20% restante de los pacientes (Tabla).

De los 15, siete pacientes se había tratado anteriormente con fármacos preventivos para la migraña, que se suspendieron previamente al inicio del estudio por ineficacia o intolerancia. Ningún paciente había recibido tratamiento específico para la epilepsia al tratarse de epilepsia de reciente diagnóstico. Se decidió no contabilizar a tres pacientes que en los últimos tres meses previos al inicio del estudio habían sufrido ocho episodios paroxísticos en los que existieron dudas sobre si habían sido cuadros de origen epiléptico o migrañoso. Esta misma incertidumbre aconteció durante el estudio en otros 15 episodios, que tampoco contaron en el resultado final.

Tras tratarse al menos durante seis meses con topiramato, dosis mediana de 100 mg/día (DE: 48,8) en dos tomas, con un rango entre 75 y 200 mg/día, se observaron reducciones en la frecuencia de crisis epilépticas y migrañosas (Figs. 1 y 2), la significación fue de  $p < 0,05$  y  $p < 0,001$ , respectivamente. La duración de las migrañas se redujo también en un 35% de los pacientes, así como la gravedad de éstas en el 42% de ellos ( $p < 0,05$  en ambas). El topiramato se toleró bien en general; se observaron efectos adversos en el 55% de los pacientes; los más frecuentes fueron parestesias (40%), quejas de alteración de memoria/concentración (20%), irritabilidad (6,6%) y depresión (6,6%), todos de intensidad leve-moderada, y desaparecían o disminuían si se ajustaba la medicación. Sólo en un paciente hubo que suspender el tratamiento antes finalizar el estudio, debido a irritabilidad y a quejas subjetivas de falta de concentración.



**Figura 2.** Cambio en la frecuencia de crisis epilépticas durante los seis meses del estudio ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

La jaqueca y la epilepsia son altamente comórbidas. Los individuos con una enfermedad tienen una probabilidad al menos dos veces mayor de tener la otra patología [18-20]. Esta comorbilidad frecuente supone en ocasiones un desafío de diagnóstico diferencial. En el Epilepsy Family Study, de Ottman et al [11], entre los pacientes con epilepsia clasificados por padecer también migrañas basándose en los síntomas que ellos mismos referían, sólo el 44% había sido diagnosticado por un médico como migrañoso. En la población en general, sólo el 29% de hombres y el 40% de mujeres con migrañas refieren un diagnóstico médico [21]. Fue, por tanto, asombrosamente baja la proporción de sujetos que refirieron el diagnóstico médico de migraña, dado que todos estaban siendo ya tratados por epilepsia. ¿Por qué no se reconoce la comorbilidad de la migraña y de la epilepsia? Seguramente, la epilepsia puede reconocerse como una enfermedad más seria que las migrañas. Consecuentemente, los síntomas migrañosos de pacientes con un diagnóstico de epilepsia pueden haberse pasado por alto o haberse atribuido a la propia crisis epiléptica [22]. Aunque la historia clínica permite en general la distinción de las crisis migrañosas y las epilépticas, el diagnóstico de migrañas no tan típicas puede ser absolutamente complicado, y, a la inversa, un número de síndromes epilépticos y no epilépticos puede semejar episodios migrañosos [22].

Para explicar esta asociación, se han argumentado varias teorías. La hiperexcitabilidad neuronal podría explicar la comorbilidad de la migraña y la epilepsia. Según Welch [23], el estado alterado del cerebro incrementa el riesgo de ambas enfermedades y, por tanto, puede ser causante de la asociación de ambos trastornos. La depresión cortical, un mecanismo patofisiológico postulado para las crisis epilépticas y las migrañas con aura [16], podría ser hipotéticamente otro nexo de unión entre los trastornos que subyacen a estas patologías. Factores de riesgo genéticos o ambientales podrían incrementar la excitabilidad neuronal o disminuir el umbral para ambos tipos de ataques. Hipotéticamente, fármacos que reduzcan esta hiperexcitabilidad, como es el caso del ácido valproico o del topiramato [24,25], deberían funcionar en estados que asocien ambas patologías.

Según los resultados obtenidos en este estudio, el topirama-

**Tabla.** Datos demográficos y clínicos de los pacientes participantes en el estudio ( $n = 15$ ).

Paciente	Sexo	Edad	Características de la migraña				Características de la epilepsia		
			Aura	Frecuencia <sup>a</sup>	Intensidad <sup>b</sup>	Duración <sup>a</sup>	Etiología	Tipo	Frecuencia <sup>a</sup>
1	Varón	18	No	3,1	Moderadas	< 24 h	Idiopática	CPS	1,7
2	Mujer	36	No	9,3	Moderadas	24-48 h	Idiopática	CPC	3,1
3	Mujer	28	No	4,4	Moderadas	< 24 h	Idiopática	CPSG	1,2
4	Mujer	51	Sí	6,3	Graves	< 24 h	Idiopática	CPSG	5,5
5	Mujer	62	No	14,2	Moderadas	24-72 h	Vascular	CPS	4,6
6	Varón	38	No	5,1	Leves	24-48 h	Idiopática	CPS	1,2
7	Mujer	24	Sí	3,6	Moderadas	< 24 h	Idiopática	CPC	1,1
8	Mujer	67	No	7,5	Graves	48-72 h	Vascular	CPS/CPSG	7,9
9	Varón	26	No	5,4	Leves	< 24 h	Idiopática	CG	3,3
10	Mujer	39	Sí	4,1	Moderadas	< 24 h	Idiopática	CPSG	6,4
11	Mujer	41	No	7,2	Moderadas	24-48 h	Idiopática	CPSG	2,3
12	Mujer	34	No	8,3	Graves	24-72 h	Esclerosis tuberosa	CG	3,2
13	Mujer	36	No	11,4	Moderadas	24-48 h	Idiopática	CG	1,3
14	Mujer	42	No	6,4	Graves	< 24 h	Cavernoma	CPS/CPC	2,6
15	Mujer	35	No	6,8	Leves	24-48 h	Idiopática	CPS	2,8

<sup>a</sup> Media mensual (promedio de los tres últimos meses); <sup>b</sup> Graduación entre leves, moderadas y graves (ascendía una categoría cuando al menos la mitad de las cefaleas fueran del grado superior). CPS: crisis parciales simples; CPC: crisis parciales complejas; CG: crisis generalizadas; CPSG: crisis parciales secundariamente generalizadas.

to es un buen tratamiento preventivo para pacientes que tienen tanto crisis epilépticas como migrañosas. El efecto beneficioso se objetivó tanto en la variable principal, es decir, la disminución en la frecuencia de crisis de ambos tipos, como en las variables secundarias, duración e intensidad de las crisis migrañosas, unido ello a un buen perfil de seguridad. Hay que reseñar que al tratarse de un grupo pequeño de pacientes, y no existir grupo control, no se pueden extrapolar los resultados al resto de la población con esta comorbilidad, pero puede servir como base a un estudio con un grupo más amplio de pacientes. No hemos encontrado en la literatura científica ninguna referencia en pacientes epilépticos, y a la vez migrañosos, sobre la asociación de un tratamiento que haya demostrado ser útil para ambos trastornos, como es el topiramato.

Los datos extraídos de diferentes ensayos clínicos [26], de forma independiente para epilepsia y para migraña, sugieren que 100 mg/día de topiramato en monoterapia serían efectivos en el tratamiento de crisis parciales y generalizadas, y en prevención de la migraña. Nuestros datos concuerdan con estos re-

sultados, ya que la dosis mediana fue la misma que propugnan Silberstein et al como posiblemente eficaz en estos pacientes.

En conclusión, en la práctica habitual se pueden presentar ciertos episodios paroxísticos repetidos, los cuales le pueden plantear dudas al clínico sobre si el origen es epiléptico o migrañoso, ya que su sintomatología puede confundirse fácilmente. Además, no es extraño que el paciente no sea capaz de describirlos adecuadamente, debido a que muchas veces ambas patologías se acompañan de cierto 'estado confusional' asociado. En estos casos, el disponer de un tratamiento que se adecue a ambas patologías, como es el topiramato, es de gran utilidad. Por último, pero no menos importante, en pacientes epilépticos debe indagarse si sufren además migrañas, ya que este problema 'menor' muchas veces no es referido por el individuo al considerar que su enfermedad es únicamente la epilepsia. En estos pacientes podría ser el tratamiento adecuado un fármaco anti-epiléptico, más si cabe cuando existan dudas acerca de si el diagnóstico de las crisis es de origen migrañoso o epiléptico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Basser LS. The relation of migraine and epilepsy. *Brain* 1969; 92: 285-300.
2. Ninck B. Migraine and epilepsy. *Eur Neurol* 1970; 3: 168-78.
3. Bruyn GW. Migraine and epilepsy. *Funct Neurol* 1986; 1: 315-31.
4. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl 2): S13-24.
5. Amery WK. Migraine and epilepsy: a retrospective view. *Funct Neurol* 1986; 1: 559-61.
6. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res* 1987; 1: 213-26.
7. Wilson J. Migraine and epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 645-7.
8. Matías-Guiu J, Galiano L, Vioque J, Falip R, Martín R. A case-control study to evaluate the association of epilepsy and migraine. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 313-4.
9. Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 7): S28-32.
10. Bazil CW. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12: 115-28.

11. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 2105-10.
12. Hernández-Gallego J. Migraña y epilepsia. *Rev Neurol* 1995; 23 (Suppl 2): S240-2.
13. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996; 47: 918-24.
14. Welch KM, Lewis D. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin* 1997; 15: 107-14.
15. Alberca R. Epilepsia y migraña. *Rev Neurol* 1998; 26: 251-5.
16. Leniger T, Von den Driesch S, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache* 2003; 43: 672-7.
17. Velioglu SK, Boz C, Ozmenoglu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia* 2005; 25: 528-35.
18. Andermann F. Clinical features of migraine-epilepsy syndrome. In Andermann F, Lugaresi E, eds. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth; 1987. p. 3-30.
19. Andermann E, Andermann FA. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. In Andermann F, Lugaresi E, eds. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth; 1987. p. 281-91.
20. Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993; 43: 2476-83.
21. Lipton RB, Stewart WF, Celentano DD, Reed ML. Undiagnosed migraine: a comparison of symptom-based and self-reported physician diagnosis. *Arch Intern Med* 1992; 156: 1-6.
22. Silberstein SD, Lipton RB. Headache and epilepsy. In Ettinger AB, Devinsky O, eds. *Managing epilepsy and co-existing disorders*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2002. p. 239-54.
23. Welch KM. Relationship of stroke and migraine. *Neurology* 1994; 44: 33-6.
24. Krymchantowski AV, Bigal ME, Moreira PF. New and emerging prophylactic agents for migraine. *CNS Drugs* 2002; 16: 611-34.
25. Gracia-Naya M, Latorre-Jiménez AM. Topiramato o flunaricina en el tratamiento preventivo de la migraña. Estudio comparativo de dos series de casos. *Rev Neurol* 2005; 41: 705-8.
26. Silberstein SD, Ben-Menachem E, Shank RP, Wiegand F. Topiramate monotherapy in epilepsy and migraine prevention. *Clin Ther* 2005; 27: 154-65.

#### TOPIRAMATO EN ENFERMEDADES COMÓRBIDAS: EPILEPSIA Y MIGRAÑA

**Resumen.** Introducción. *Con relativa frecuencia la epilepsia y la migraña se ven asociadas en un mismo paciente. Algunas veces es difícil distinguir unas crisis de otras. Por tanto, sería de utilidad poseer un tratamiento que fuera eficaz en ambas patologías. Se pretende estudiar la eficacia del topiramato en el tratamiento de los pacientes que padecen epilepsia y migraña. Pacientes y métodos. Se realiza un estudio observacional, longitudinal y prospectivo, donde se recoge la frecuencia de las crisis, tanto de migraña como epilépticas, en una serie de 15 pacientes con dicha comorbilidad, tratados con topiramato. Se reevalúan a los tres y seis meses de tratamiento. Resultados. Se obtienen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en todas las variables estudiadas (intensidad y duración de las crisis migrañosas y frecuencia de crisis migrañosas y epilépticas), con una dosis mediana de topiramato de 100 mg/día al finalizar el estudio. No se observaron efectos adversos graves. Conclusiones. El topiramato en monoterapia parece ser un tratamiento efectivo en pacientes que sufren conjuntamente crisis epilépticas y migrañosas. [REV NEUROL 2006; 43: 193-6]*

**Palabras clave.** *Enfermedad comórbida. Epilepsia. Migraña. Topiramato.*

#### TOPIRAMATO NAS DOENÇAS COMÓRBIDAS: EPILEPSIA E ENXAQUECA

**Resumo.** Introdução. *Com relativa frequência a epilepsia e a enxaqueca aparecem associadas no mesmo doente. Por vezes, é difícil distinguir umas crises das outras. Por conseguinte, seria de toda a utilidade a existência de um tratamento que fosse eficaz em ambas as patologias. Pretende-se estudar a eficácia do topiramato no tratamento dos doentes que sofrem de epilepsia e de enxaquecas. Doentes e métodos. Estudo observacional, longitudinal e prospectivo, no qual se recolhe a frequência das crises, tanto de enxaquecas como das epilépticas, num grupo de 15 doentes com a referida comorbilidade, tratados com topiramato. Estes foram reavaliados após três e seis meses de tratamento. Resultados. Obtiveram-se diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) em todas as variáveis estudadas (intensidade e duração das crises de enxaquecas e a frequência das crises de enxaquecas e epilépticas), com uma dose média de topiramato de 100 mg/dia ao finalizar o estudo. Não se observaram efeitos adversos graves. Conclusões. O topiramato em monoterapia parece ser um tratamento eficaz em doentes que sofrem simultaneamente de crises epilépticas e de enxaquecas. [REV NEUROL 2006; 43: 193-6]*

**Palavras chave.** *Doença comórbida. Enxaqueca. Epilepsia. Topiramato.*