

# Estudio comparativo de la efectividad del topiramato y del nadolol en el tratamiento preventivo de la migraña episódica en series independientes de pacientes

Manuel Gracia-Naya, Mariano Huerta-Villanueva, Consuelo Ríos-Gómez, Ana M. Latorre-Jiménez, Sara Sánchez-Valiente, Sonia Santos-Lasaosa, José Ángel Mauri-Llerda, M. José García-Gómara, Jorge Artal-Roy

**Introducción.** El topiramato con nivel A y el nadolol con nivel C de evidencia científica estarían indicados como tratamientos preventivos de la migraña. Sólo existe un estudio de satisfacción que compare ambos fármacos.

**Objetivo.** Comparar los parámetros de efectividad en grupos independientes de pacientes tratados preventivamente con uno de los fármacos del estudio.

**Pacientes y métodos.** De una base de datos de 700 pacientes con migraña, se seleccionaron aquéllos con migraña episódica y que habían llevado tratamiento preventivo, por primera vez, con topiramato o nadolol. Se analizaron las variables de efectividad (reducción del número de crisis al cuarto mes de tratamiento preventivo y tasa de respondedores).

**Resultados.** Fueron incluidos 208 pacientes con intención de tratar; 140 con topiramato (77,8% mujeres; edad media: 37,9 años) y 68 con nadolol (69% mujeres; edad media: 36,9 años). La media de crisis en el mes previo al tratamiento fue: grupo con topiramato,  $6,3 \pm 2,6$ ; grupo con nadolol,  $5,3 \pm 2,0$  ( $p = 0,0066$ ). Al cuarto mes de tratamiento: grupo con topiramato,  $2,69 \pm 2,6$ ; grupo con nadolol,  $2,6 \pm 2,2$  (NS). El porcentaje de reducción de migrañas fue del 56,6% con topiramato y del 51,6% con nadolol (NS). La tasa de respondedores (reducción en la frecuencia de crisis al menos del 50%) fue del 71,3% con topiramato y del 69% con nadolol (NS). La tasa de respuesta excelente (reducción de las crisis al menos un 75%) fue del 53,3% con topiramato y del 32,2% con nadolol ( $p = 0,0077$ ). El 54% de los pacientes tratados con topiramato y el 30,8% de los pacientes tratados con nadolol presentaron efectos adversos ( $p = 0,0015$ ). La tasa de satisfacción fue del 61% en el grupo de topiramato y del 71% en el grupo de nadolol (NS).

**Conclusión.** El topiramato y el nadolol mostraron ser efectivos en el tratamiento preventivo de la migraña episódica. El topiramato mostró mayor efectividad y se utilizó en pacientes con mayor frecuencia de crisis, pero se toleró peor que el nadolol.

**Palabras clave.** Migraña. Nadolol. Satisfacción del paciente. Topiramato. Tratamiento preventivo de la migraña.

## Introducción

La migraña es un proceso con una alta prevalencia en la población general (12%) [1]. La frecuencia media de ataques de migraña en pacientes no seleccionados es de 1,5 al mes, pero éstos pueden ser más frecuentes y/o incapacitantes. Un 25% de los pacientes describe al menos un ataque por semana, y el 50% presenta un deterioro funcional grave, lo que le obliga a hacer reposo en cama durante el ataque de migraña [1,2].

La intensidad y/o el aumento de frecuencia de las crisis determinan que estos pacientes acudan frecuentemente a las consultas de atención primaria, neurología y servicios de urgencia [3,4]. Por todo ello, la migraña genera importantes costes directos, pero, sobre todo, unos costes indirectos mucho más elevados (pérdida de horas de trabajo, bajo

rendimiento laboral) [5,6] así como mala calidad de vida en muchos de los pacientes que la sufren [7]. De ahí que la migraña esté considerada entre los 20 procesos más incapacitantes según la Organización Mundial de la Salud.

Un 30% de los pacientes con migraña episódica sufre un aumento de frecuencia de sus crisis por diferentes causas [8]. Esta situación fue definida por Mathew et al [9] como migraña transformada, y puede llegar a establecerse una migraña crónica, según los criterios de la Clasificación Internacional de Cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) [10], revisados en un apéndice en el 2006 [11].

Para evitar la cronificación de la migraña, reducir costes y mejorar la calidad de vida de los pacientes, en todas aquellas situaciones en que el paciente comienza con mayor frecuencia de crisis o éstas son más incapacitantes y de mayor dificultad

Hospital Universitario Miguel Servet; Zaragoza (M. Gracia-Naya, J. Artal-Roy). Hospital de Viladecans; Viladecans, Barcelona (M. Huerta-Villanueva). Hospital Comarcal de Barbastro; Barbastro, Huesca (C. Ríos-Gómez). Hospital San Jorge; Huesca (A.M. Latorre-Jiménez). Hospital Royo Villanova; Zaragoza (S. Sánchez-Valiente). Hospital Clínico Universitario; Zaragoza (S. Santos-Lasaosa, J.A. Mauri-Llerda). Hospital Comarcal de Calatayud; Calatayud, Zaragoza, España (M.J. García-Gómara).

### Correspondencia:

Dr. Manuel Gracia Naya.  
Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Isabel la Católica, s/n. E-50009 Zaragoza.

### Fax:

+34 976 351 893.

### E-mail:

gracia.naya@meditex.es

Trabajo presentado parcialmente como comunicación oral en la LXI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Barcelona, 17-21 de noviembre de 2009).

### Aceptado tras revisión externa:

25.03.10.

### Cómo citar este artículo:

Gracia-Naya M, Huerta-Villanueva M, Ríos-Gómez C, Latorre-Jiménez AM, Sánchez-Valiente S, Santos-Lasaosa S, et al. Estudio comparativo de la efectividad del topiramato y del nadolol en el tratamiento preventivo de la migraña episódica en series independientes de pacientes. Rev Neurol 2010; 50: 513-9.

© 2010 Revista de Neurología

de control, es importante instaurar un tratamiento preventivo con alguno de los fármacos de que disponemos en la actualidad.

Existen diferentes grupos farmacológicos (betabloqueantes, antagonistas del calcio, antidepresivos, neuromoduladores) utilizados en primera línea como tratamiento preventivo de la migraña. No todos los fármacos pertenecientes a estos grupos han mostrado poseer la misma eficacia. Los fármacos con nivel A de evidencia científica en el tratamiento preventivo de la migraña serían: propranolol, flunaricina, amitriptilina, topiramato y ácido valproico [12,13].

Las indicaciones concretas del uso de un fármaco u otro estarían marcadas más por las características del paciente, del fármaco y su tolerancia, que por su eficacia, ya que se han realizado pocos estudios comparativos y no se han encontrados importantes diferencias entre ellos en cuanto a su eficacia [14-16]. Tampoco se conoce claramente ni la fisiopatología de la migraña ni dónde actuarían los fármacos preventivos. Se considera que la migraña podría deberse a un estado de hiperexcitabilidad cerebral, como sugiere la existencia de una depresión propagada cortical, y los tratamientos preventivos han demostrado que inhiben dicha depresión propagada en ratas; esto indicaría que podrían actuar disminuyendo la situación de hiperexcitabilidad cortical, aunque también podrían actuar restaurando la modulación nociceptiva cerebral, que puede estar alterada en la migraña [17].

Los betabloqueantes se utilizan en el tratamiento preventivo de la migraña desde hace más de 40 años, con un nivel A de evidencia científica. No todos los betabloqueantes han demostrado la misma eficacia, ni se han estudiado con el mismo rigor científico. Propranolol, metoprolol y atenolol serían los fármacos mejor estudiados, y destacaría el propranolol como el fármaco más utilizado de este grupo.

El nadolol, con un nivel C de evidencia científica en el tratamiento preventivo de la migraña y de acuerdo con la *Guía para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas*, de la Sociedad Española de Neurología [18], se utiliza frecuentemente en nuestro medio en la clínica diaria por su fácil manejo (generalmente, una dosis de 40-80 mg/día suele ser suficiente) y por presentar un bajo perfil de efectos adversos [19].

El topiramato es el fármaco más recientemente indicado para el tratamiento preventivo de la migraña. Posee un nivel A de evidencia científica y los estudios doble ciego y frente a placebo, llevados a cabo para demostrar su eficacia, son los mejor diseñados en cuanto a criterios de selección y en cantidad de pacientes incluidos [20-26]. Uno de estos estudios comparó topiramato 100 mg/día con pro-

pranolol 160 mg/día, y mostró una eficacia similar, sin encontrar diferencias significativas entre ambos [27]. También la asociación de topiramato con betabloqueantes, principalmente propranolol o nadolol, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de un grupo de pacientes con migraña refractaria [28].

En la revisión que hemos realizado sólo encontramos una referencia que compara la satisfacción de un grupo de pacientes con migraña tratados con topiramato o nadolol [29]. Por eso encontramos interesante comparar la efectividad de ambos fármacos, dada la frecuente situación que se produce en las consultas de neurología de tener que seleccionar entre los diversos fármacos preventivos cuál es el más adecuado para un determinado paciente con migraña.

## Pacientes y métodos

De una base de datos de 700 pacientes con migraña, se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieran criterios de migraña episódica según la Clasificación Internacional de Cefaleas de la IHS 2004, y a quienes se les había puesto tratamiento preventivo por primera vez, con topiramato o nadolol, según las características del paciente y la práctica clínica habitual.

La dosis alcanzada con topiramato fue de 100 mg/día, repartida en dos tomas, y en ningún paciente se superó esa dosis. Se establecieron dos subgrupos según que el inicio de la dosificación fuese con 15 o 25 mg/día y escalado semanal con 15 o 25 mg, hasta alcanzar los 100 mg/día en dos tomas. Ambos subgrupos se compararon con el grupo con nadolol.

En los pacientes del grupo con nadolol se inició el tratamiento con 20 o 40 mg en una dosis diaria, siendo estas dosis las utilizadas habitualmente, aunque en algún paciente con poca respuesta y buena tolerancia se pudo alcanzar hasta 80 mg/día.

Los pacientes que no iniciaron el tratamiento preventivo con topiramato o nadolol o los abandonaron por problemas de mala tolerancia o falta de efectividad también se incluyeron en los análisis de efectividad y tolerabilidad realizados a los cuatro meses.

Tras un período de cuatro meses de tratamiento, se valoró nuevamente a los pacientes. En ambos grupos analizamos varios parámetros de efectividad: la reducción del número de crisis durante el cuarto mes de tratamiento, comparándolo con el número de crisis en el mes previo a la toma del fármaco; el porcentaje de reducción de crisis conseguidas con cada fármaco, comparando sus resultados; la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción del 50% de sus crisis); y el porcentaje de pacientes que consiguieron

al cuarto mes de tratamiento una reducción del 75% o más de sus crisis, que se define como el porcentaje de respuestas excelentes al fármaco.

La satisfacción de los pacientes con el tratamiento se midió mediante una escala tipo Likert de 7 puntos (7: mejor imposible; 6: muy satisfecho; 5: bastante satisfecho; 4: indiferente; 3: poco satisfecho; 2: bastante insatisfecho; y 1: muy insatisfecho). Para simplificar y facilitar el análisis de los resultados de satisfacción con el fármaco, se reagruparon en tres grupos: aquellos que presentaron algún grado de satisfacción con el fármaco (comprendería los subgrupos 7, 6 y 5 de la escala Likert); el grupo 4, que correspondería a los pacientes indiferentes; y los que presentaron algún grado de insatisfacción con el fármaco (comprendería los subgrupos 3, 2 y 1 de dicha escala).

Las diferentes variables se incluyeron en una base de datos del programa estadístico Starview 4.02. Se realizó estadística básica de todas las variables en estudio. Los resultados se muestran por su media y desviación estándar para las variables continuas y como porcentajes para las variables nominales. Las variables continuas (número de crisis de migraña en el último mes del estudio) fueron analizadas mediante test *t* pareado para medias e intervalo de confianza al 95% para grupos independientes. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ . Las variables nominales se analizaron mediante test no paramétricos y la prueba de  $\chi^2$  para valorar el grado de significación estadística, y mediante la prueba exacta de Fisher cuando fue necesaria. Las comparaciones entre variables continuas y nominales se analizaron mediante el test de ANOVA.

## Resultados

Se incluyó a un total de 208 pacientes con intención de tratar: con topiramato, 140 pacientes (77,8% mujeres; edad media:  $37,9 \pm 11,6$  años); con nadolol, 68 pacientes (69% mujeres; edad media:  $36,9 \pm 11,5$  años). Los resultados comparativos del grupo con topiramato y del grupo con nadolol se muestran en la tabla I.

En las tablas II y III se muestran los subgrupos con topiramato, según comenzasen el tratamiento con 15 o 25 mg/día, y se comparan sus resultados con el grupo con nadolol.

Los resultados de satisfacción también figuran en las tablas correspondientes.

El porcentaje de pacientes que trataron las crisis de migraña con triptanes, AINE o analgésicos fue similar en ambos grupos, como puede apreciarse en la figura.

**Tabla I.** Comparación de resultados de ambos grupos (significación estadística:  $p < 0,05$ ).

	Topiramato (n = 140)	Nadolol (n = 68)	<i>p</i>
Mujeres	77,8%	69,1%	0,1770
Edad media (años)	$37,9 \pm 11,6$	$36,9 \pm 11,5$	0,5726
Media de crisis intensas previas al tratamiento	$6,3 \pm 2,6$	$5,3 \pm 2,0$	0,0066
Media de crisis al cuarto mes de tratamiento	$2,69 \pm 2,6$	$2,61 \pm 2,2$	0,8417
Reducción de crisis	56,6%	51,6%	0,3537
Tasa de respondedores $\geq 50\%$	71,3%	69%	0,1154
Tasa de respondedores $\geq 75\%$	53,3%	32,2%	0,0077
Pacientes con efectos adversos	54%	30,8%	0,0015
Abandono del tratamiento preventivo	24,2%	14,7%	0,1125
Algún grado de satisfacción	61%	71%	0,5450
Indiferente	9%	6%	
Algún grado de insatisfacción	30%	23%	

**Tabla II.** Comparación de resultados del grupo con topiramato que inició el tratamiento con 15 mg/día y el grupo con nadolol (significación estadística:  $p < 0,05$ ).

	Topiramato, inicio con 15 mg/día (n = 71)	Nadolol (n = 68)	<i>p</i>
Mujeres	77,4%	69,1%	0,1187
Edad media (años)	$39,8 \pm 10,7$	$36,9 \pm 11,5$	0,3644
Media de crisis intensas previas al tratamiento	$6,8 \pm 2,6$	$5,3 \pm 2,0$	$< 0,0001$
Media de crisis al cuarto mes de tratamiento	$2,8 \pm 2,9$	$2,61 \pm 2,2$	0,7430
Reducción de crisis	59,1%	51,6%	0,1438
Tasa de respondedores $\geq 50\%$	76%	69%	0,2468
Tasa de respondedores $\geq 75\%$	55%	38%	0,0134
Pacientes con efectos adversos	52,1%	30,8%	0,0015
Abandono del tratamiento preventivo	19,7%	14,7%	0,4758
Algún grado de satisfacción	69%	71%	0,6903
Indiferente	6%	6%	
Algún grado de insatisfacción	25%	23%	

**Tabla III.** Comparación de resultados del grupo con topiramato que inició el tratamiento con 25 mg/día y el grupo con nadolol (significación estadística:  $p < 0,05$ ).

	Topiramato, inicio con 25 mg/día ( $n = 69$ )	Nadolol ( $n = 68$ )	$p$
Mujeres	78,2%	69,1%	0,0980
Edad media (años)	35,9 $\pm$ 12,1	36,9 $\pm$ 11,5	0,3385
Media de crisis intensas previas al tratamiento	5,8 $\pm$ 2,4	5,3 $\pm$ 2,0	0,0066
Media de crisis al cuarto mes de tratamiento	2,5 $\pm$ 2,4	2,61 $\pm$ 2,2	0,8417
Reducción de crisis	54,1%	51,6%	0,5247
Tasa de respondedores $\geq 50\%$	67%	69%	0,2468
Tasa de respondedores $\geq 75\%$	52%	38%	0,0380
Pacientes con efectos adversos	56,5%	30,8%	0,0003
Abandono del tratamiento preventivo	29%	14,7%	0,0629
Algún grado de satisfacción	68%	71%	0,3389
Indiferente	8%	6%	
Algún grado de insatisfacción	24%	23%	

## Discusión

Existen pocos estudios comparativos, o éstos son de baja potencia, que hayan demostrado diferencias significativas en cuanto a eficacia entre los diferentes fármacos preventivos [14-16,27]. Y en la revisión que hemos realizado buscando estudios comparativos entre topiramato y nadolol sólo encontramos una referencia que compara la satisfacción de un grupo de pacientes con migraña tratados con topiramato o nadolol [29].

Nuestro estudio analiza y compara parámetros de efectividad, tolerancia y satisfacción de grupos independientes de pacientes con migraña episódica que fueron tratados con topiramato o nadolol para la prevención de sus migrañas. Los resultados del estudio nos pueden ayudar y facilitar la decisión a la hora de seleccionar uno de los dos fármacos.

El análisis del parámetro de efectividad, reducción del número de crisis en el cuarto mes de tratamiento cuando se comparó con el mes previo a llevar tratamiento, demostró que ambos fármacos fueron efectivos: el grupo con topiramato, con una

media de 6,3  $\pm$  2,6 crisis en el mes previo al tratamiento, redujo a 2,69  $\pm$  2,6 la media de crisis en el cuarto mes con medicación; y el grupo tratado con nadolol, hubo una reducción de 5,3  $\pm$  2,0 a 2,6  $\pm$  2,2 crisis en el cuarto mes. Hay que destacar que la media de crisis del grupo con topiramato en el mes previo al tratamiento fue mayor que la media de crisis del grupo con nadolol, con diferencias significativas ( $p = 0,0066$ ). Esto indicaría una tendencia en la práctica clínica a seleccionar los pacientes e incluir en el grupo con topiramato a aquéllos con mayor frecuencia de crisis. No obstante, no hubo diferencias significativas entre ambos fármacos, en cuanto a la media de crisis, durante el cuarto mes de tratamiento ( $p = 0,8417$ ).

Freitag et al [30] analizaron el resultado de dos grandes estudios aleatorizados y doble ciego de topiramato frente a placebo [20,21]. Entre los dos estudios, 245 pacientes tomaron 100 mg/día de topiramato y la tasa de reducción de crisis fue del 52% frente al 20% del placebo ( $p < 0,0001$ ). En nuestro estudio la tasa de reducción de crisis fue del 56,6% en el grupo con topiramato y del 51,6% en los pacientes con nadolol, sin diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,3537$ ).

El otro parámetro de efectividad valorado fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del 50% o más del número de crisis en el cuarto mes de tratamiento). Igualmente, ambos fármacos mostraron ser efectivos (el 71,3% en el grupo con topiramato y el 69% en el grupo con nadolol), sin diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,1154$ ); aunque al analizar el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción del 75% o más de crisis en el cuarto mes de tratamiento sí que encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (el 53,3% en el grupo con topiramato y el 38,2% en el grupo con nadolol ( $p = 0,0077$ )) (Tabla I).

Los parámetros de efectividad valorados en los subgrupos de pacientes con topiramato según que la dosis de inicio fuesen 15 o 25 mg/día mostraron resultados similares al valorarlos al cuarto mes de tratamiento y al compararlos con el grupo con nadolol. En los dos subgrupos se establecieron diferencias significativas al comparar las tasas de respondedores ( $\geq 75\%$ ) con el grupo con nadolol. Estos resultados nos indicarían que la efectividad del topiramato al cuarto mes de tratamiento sería independiente de la dosis de inicio (Tablas II y III).

El 54% de los pacientes en tratamiento con topiramato refirió algún efecto adverso. Los más frecuentes (sensaciones de hormigueos en manos y pies) fueron bien tolerados, mientras que somnolencia, confusión mental y dificultad para articular la pala-

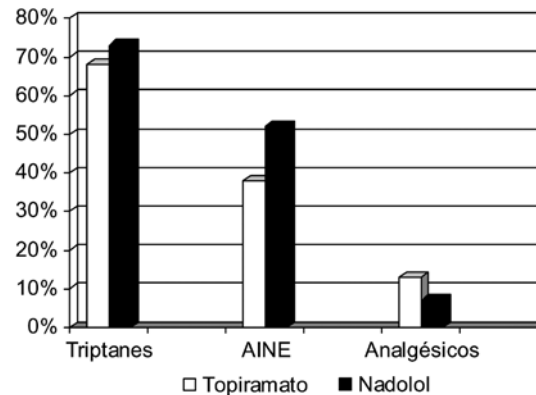
bra, que aparecieron al principio del tratamiento, con dosis bajas, motivaron el abandono de la medicación en un 24,2%. En el grupo con nadolol, un menor número de pacientes (30,8%) refirió algún efecto adverso; los más frecuentes fueron: mareos, hipotensión, bradicardia y cansancio, que motivaron la suspensión del fármaco en el 14,7% de los pacientes. Hubo diferencias significativas ( $p = 0,0015$ ) en el número de pacientes que refirieron efectos adversos con topiramato en relación con el grupo con nadolol (Tabla I).

Destacamos que en nuestro estudio el porcentaje de abandonos de topiramato (24,2%) es similar a la revisión sobre seguridad y tolerabilidad de topiramato llevada a cabo por Láinez et al [31] en tres grandes ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y con placebo, en donde los pacientes recibieron 100 mg/día de topiramato durante 26 semanas. En dicho estudio fueron tratados 386 pacientes con topiramato y 372 con placebo. El 24,9% de los pacientes con topiramato abandonó por efectos adversos frente al 11% del grupo placebo ( $p < 0,001$ ). En otro estudio realizado por Rapoport et al [32] sobre consistencia de la efectividad y seguridad del topiramato a lo largo de 26 semanas, el porcentaje de abandonos por efectos adversos en la fase doble ciego fue del 22,2% en los pacientes que tomaron topiramato y del 11% en el grupo placebo. Durante la fase de extensión abierta en el grupo de pacientes que ya habían tomado topiramato, el porcentaje de abandonos fue del 8,6%, y del 20,9% en el grupo de pacientes que previamente había tomado placebo.

Existen datos que indicarían que el tratamiento con topiramato con dosis menores [33,34] o escalado más lento hasta alcanzar la dosis óptima de 100 mg/día [35] mejora su tolerabilidad (menos efectos adversos) y reduce el porcentaje de abandonos, sin disminuir su efectividad. En el análisis de subgrupos con topiramato, según la dosis de inicio, que realizamos en este estudio, apreciamos un menor número de efectos adversos y, sobre todo, de abandonos en el subgrupo con topiramato con inicio de dosis de 15 mg/día comparado con el subgrupo de pacientes que inició el tratamiento con 25 mg/día. No obstante, en ambos subgrupos persistieron mayor número de efectos adversos, con diferencias significativas, al compararlos con el grupo con nadolol. Según este estudio, el inicio con dosis más bajas de topiramato mejoraría la tolerabilidad del fármaco.

El grado de satisfacción de los pacientes con el fármaco recibido no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, aunque un porcentaje mayor de pacientes con nadolol mostró algún gra-

**Figura.** Tratamiento de las crisis de migraña en ambos grupos durante la fase de seguimiento. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.



do de satisfacción (71%) que con topiramato (61%) ( $p = 0,5450$ ) (Tabla I). Estos resultados pueden parecer contradictorios si tenemos en cuenta la mayor efectividad del topiramato sobre nadolol apreciada en nuestro estudio. Al comparar el subgrupo con topiramato que inició el tratamiento con dosis de 15 mg/día, esta diferencia en el grado de satisfacción desaparece, y es muy similar a la del grupo con nadolol. Estos resultados nos llevarían a deducir que los mejores resultados en cuanto a eficacia del topiramato sobre el nadolol serían neutralizados por una peor tolerancia del fármaco.

En conclusión, a pesar de las limitaciones de nuestro estudio, al ser un estudio abierto y no aleatorizado, nuestro trabajo indicaría que topiramato y nadolol son efectivos en el tratamiento de pacientes con migraña episódica. El topiramato se mostraría más efectivo que el nadolol al comparar alguno de los parámetros de efectividad analizados en ambos. Este resultado se vería reflejado en la clínica diaria por una tendencia a usar topiramato como fármaco de primera elección en migrañas y, de acuerdo con las recomendaciones de las guías, en aquellas con gran número de crisis y/o más incapacitantes [18,35]. Sin embargo, los resultados de satisfacción de aquéllos que tomaron topiramato mostraron una menor satisfacción que los tratados con nadolol, quizá por una peor tolerancia y un mayor número de abandonos en el grupo con topiramato. Estos peores resultados de satisfacción de los pacientes con topiramato no se produjeron cuando se inició el tratamiento con dosis de 15 mg/día. El inicio del to-

piramato en dosis más bajas y escalado lento como fórmula para mejorar su tolerabilidad y reducir el número de abandonos requeriría más estudios con diseño más específico [36].

También se confirma en este trabajo la efectividad y buena tolerancia del nadolol, que, unido a su fácil dosificación, hace que represente una buena alternativa en la clínica diaria.

### Bibliografía

- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-57.
- Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351: 1043-51.
- Gracia-Naya M, Latorre-Jiménez AM. Diferencias entre los pacientes con migraña enviados a una unidad de cefaleas o a una consulta general de neurología. *Rev Neurol* 2003; 37: 521-4.
- Morgenstern LB, Huber JC, Luna-Gonzales H, Saldin HR, Grotta JC. Headache in the Emergency Department. *Headache* 2001; 41: 537-41.
- Láinez JM, Monzón MJ, and the Spanish Occupational Migraine Study Group. The socio-economic impact of migraine in Spain. In Olesen J, Steiner TJ, Lipton RB, eds. *Reducing the burden of headache. Frontiers of Headache Research*, vol. 11. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 255-9.
- Fishman P, Black L. Indirect costs of migraine in a managed care population. *Cephalalgia* 1999; 19: 50-7.
- Fernández-Concepción O, Canuet-Delís L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: factores determinantes. *Rev Neurol* 2003; 36: 1105-12.
- Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62: 788-90.
- Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache* 1987; 27: 102-6.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): S1-S160.
- Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742-6.
- Pascual J. Migraña: tratamiento preventivo. In Mateos V, Pareja JA, Pascual J, eds. *Tratado de cefaleas*. Madrid: Luzán; 2009. p. 131-50.
- Pascual-Gómez J. Papel de los neuromoduladores en el tratamiento preventivo de la migraña. *Rev Neurol* 2009; 49: 25-32.
- Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, et al; CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009; 31: 542-59.
- 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.
- Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 301-5.
- Casucci G, Villani V, Frediani F. Central mechanism of action of antimigraine prophylactic drugs. *Neurol Sci* 2008; 29 (Suppl 1): S123-6.
- Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. *Guía para el tratamiento de las cefaleas*. Barcelona: Prous Science; 2006.
- Shimizu T. Beta blockers in migraine prophylaxis. *Brain Nerve* 2009; 61: 1125-30.
- Brandes J, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965-73.
- Silberstein SD, Neto W, Schmitt JJ, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 490-5.
- Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Barufaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 820-4.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170-80.
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, TIPMAT-MIG 201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814-23.
- Pascual J, Sánchez del Río M, Mateos V, Láinez JM, Hernández-Gallego J, Leira R, et al. Topiramate for patients with refractory migraine: an observational, multicenter study in Spain. *Neurología* 2004; 18: 364-7.
- Gracia-Naya M, Latorre-Jiménez AM, Ríos-Gómez C, Santos-Lasaosa S, Mauri JA, Sánchez-Valiente S, et al. Topiramato en la cefalea crónica diaria por migraña. *Rev Neurol* 2007; 45: 456-9.
- Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Láinez JM, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis. Results from a placebo controlled trial with propranolol as active control. *J Neurol* 2004; 251: 943-50.
- Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 81-3.
- García-Moncó JC, Foncea N, Bilbao A, Ruiz de Velasco I, Gómez-Beldarrain M. Impact of preventive therapy with nadolol and topiramate on the quality of life of migraine patients. *Cephalalgia* 2007; 27: 920-8.
- Freitag FG, Forde G, Neto W, Wang DZ, Schmitt J, Wu SC, et al. Analysis of pooled data from two pivotal controlled trials on the efficacy of topiramate in the prevention of migraine. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107: 251-8.
- Láinez JM, Freitag FG, Pfeil J, Ascher S, Olson WH, Schwalen S. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. *Eur J Neurol* 2007; 14: 900-6.
- Rapoport A, Mausekopp A, Diener HC, Schwalen S, Pfeil J. Long-term migraine prevention with topiramate: open-label extension of pivotal trials. *Headache* 2006; 46: 1151-60.
- Nelles G, Delbrück A, Schulze L, Kademann B, TOPMAT-MIG-4009 investigators. Topiramate for migraine prevention in a naturalistic setting: results from an open label, flexible dose study. *Headache* 2009; 49: 1454-65.
- Cacabelos P, El Berdei Y, Rivas MT, Rivera C, Conde A, Pascual J. Dosis bajas frente a dosis altas de topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña. *Neurología* 2009; 24: 808-10.
- Gracia-Naya M, Latorre-Jiménez A, Mauri JA, Sánchez-Valiente S, Santos-Lasaosa S, López E. Efectividad de topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña según dosis de inicio. *Kranion* 2006; 6: 6-12.
- 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: 968-81.

## Comparative study of the effectiveness of topiramate and nadolol in the preventive treatment of episodic migraine in independent series of patients

**Introduction.** Topiramate and nadolol with levels A and C of scientific evidence, respectively, would be indicated as preventive treatments of migraine. To date only one study of satisfaction has been carried out to compare the two pharmaceuticals.

**Aim.** To compare the effectiveness parameters in independent groups of patients treated preventively with one of the pharmaceuticals from the study.

**Patients and methods.** From a database of 700 patients with migraine, those with episodic migraine and who had followed a course of preventive treatment, for the first time, with topiramate or nadolol were selected for the study. The effectiveness variables (reduction in the number of crises at four months of preventive treatment and responder rates) were analysed.

**Results.** Altogether 208 patients with were included for treatment: 140 with topiramate (77.8% females; mean age, 37.9) and 68 with nadolol (69% females; mean age, 36.9). The mean number of crises in the month prior to treatment was: topiramate group,  $6.3 \pm 2.6$ ; nadolol group  $5.3 \pm 2.0$  ( $p = 0.0066$ ). At four months after starting treatment: topiramate group,  $2.69 \pm 2.6$ ; nadolol group  $2.6 \pm 2.2$  (NS). The percentage of reduction in the number of migraines was 56.6% with topiramate and 51.6% with nadolol (NS). The responder rate (reduction in the frequency of crises by at least 50%) was 71.3% with topiramate versus 69% with nadolol (NS). The excellent response rate (reduction in crises by at least 75%) was 53.3% with topiramate versus 32.2% with nadolol ( $p = 0.0077$ ). Adverse side effects were reported by 54% of patients treated with topiramate versus 30.8% of those treated with nadolol ( $p = 0.0015$ ). The rate of satisfaction was 61% for the topiramate group and 71% for the group with nadolol (NS).

**Conclusions.** Both topiramate and nadolol proved to be effective in the preventive treatment of episodic migraine. Topiramate was found to be more effective than nadolol, although it was used in patients with a higher frequency of crises, and was not tolerated so well.

**Key words.** Migraine. Nadolol. Patient satisfaction. Preventive treatment of migraine. Topiramate.