



## 10. Complicaciones de la migraña

Manuel Gracia-Naya, Rogelio Leira

Según la clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas CIH-04<sup>1</sup>, las complicaciones atribuidas a la migraña suelen tener relación con el grupo de migraña con aura<sup>1</sup>, salvo la migraña crónica (MC), la más frecuente de ellas y una de las causas más habituales de consulta en nuestro medio<sup>2</sup>. La MC se acompaña con frecuencia de abuso de fármacos y puede crearse confusión con la cefalea secundaria por abuso de fármacos reconocida en la clasificación en el epígrafe 8.2. Es motivo actual de debate y todavía no se conoce si el abuso de fármacos es causa o consecuencia de la cronificación de la migraña.

La migraña con aura es menos frecuente que la migraña sin aura pero, aun así, se considera que afecta al 3%-5% de la población adulta de los países industrializados<sup>3</sup>. Según dicha clasificación<sup>1</sup>, la migraña con aura se caracteriza por síntomas focales neurológicos (visuales, sensitivos o trastor-

nos del habla y, con menor frecuencia, déficit motor) de menos de una hora de duración y seguidos de cefalea. Estos síntomas focales son de instauración lenta y progresiva y revierten totalmente en una hora, sin quedar ningún déficit neurológico. Aunque generalmente la migraña con aura es un proceso benigno, en raras ocasiones puede ser causa de importantes complicaciones neurológicas. La más severa sería el infarto migrañoso, que se define como un déficit neurológico persistente que sigue al fenómeno de aura y en el que se confirma, mediante neuroimagen, la presencia de un infarto cerebral isquémico en la zona que correspondería al aura.

Otras complicaciones de la migraña con aura serían las crisis epilépticas relacionadas con el aura y las auras persistentes sin infarto cerebral. Estas complicaciones de la migraña con aura son difíciles de explicar pero pueden ayudarnos a conocer mejor el mecanismo patogénico de la migraña con aura.

Las complicaciones de la migraña según la Clasificación Internacional de Cefaleas publicada en 2004 pueden verse en la tabla I.

## MIGRAÑA CRÓNICA (1.5.1)

### Evolución del concepto de migraña crónica

Aproximadamente un 50% de los pacientes que sufren migraña presentan crisis una vez al mes o incluso con menor frecuencia, independientemente de la severidad de la crisis<sup>4</sup>. Sin embargo un 30% de los pacientes con migraña episódica pueden sufrir un aumento de la frecuencia de sus crisis por diferentes causas<sup>5</sup>. Conforme las cefaleas aumentan en frecuencia suelen disminuir en severidad, lo cual recuerda las características de la cefalea tensional, y los otros síntomas característicos que acompañan a la crisis de migraña (náuseas, vómitos, foto- y fonofobia) se observan cada vez con menos frecuencia. Esta situación fue definida por Mathew *et al.*<sup>6</sup> como migraña transformada; se produce predominantemente en la mujer y con frecuencia suele asociarse a abuso de fármacos y, aunque es motivo frecuente de consulta por parte de los pacientes, no está reconocida en la CIH-04<sup>1</sup>.

Posteriormente, Silberstein y Lipton<sup>7,8</sup> definieron el término “cefalea crónica diaria” (CDH) refiriéndose a un grupo de cefa-

leas con una frecuencia igual o mayor de 15 días al mes, incluyendo aquellas cefaleas asociadas a abuso de fármacos. Estos autores establecieron dos grupos de cefaleas según fuesen secundarias o primarias; a su vez, subdividieron el grupo de cefaleas primarias en función de si su duración era menor o mayor de cuatro horas. Este último grupo de cefaleas de más de cuatro horas de duración comprende la MC, la cefalea de tensión crónica, la hemicránea continua y la nueva cefalea crónica de inicio reciente. Existen estudios epidemiológicos en los cuales se ha observado que la CDH es frecuente, pues puede llegar a afectar al 4%-5% de la población general<sup>9</sup> y, sin embargo, tampoco está recogida por la CIH-04<sup>1</sup>.

La denominación de MC fue incorporada a la CIH-04<sup>1</sup> como una complicación de la migraña y se definió como una cefalea que cumplía los criterios de migraña sin aura, presente más de 15 días al mes en los últimos tres meses, sin abuso de fármacos y no pudiendo ser atribuida a otro proceso. Debido a la dificultad de poder seleccionar grupos de estos pacientes en la clínica diaria, sus criterios han sido revisados recientemente y publicados en un apéndice (ICH-2) en el año 2006<sup>10</sup> (tabla II).

### Definición

El paciente que cumple estos nuevos criterios aceptados<sup>11</sup> debería tener historia de migraña y presentar cefalea más de 15

Tabla I. Complicaciones de la migraña según la clasificación del IHS

#### 1.5. Complicaciones de la migraña:

- 1.5.1. Migraña crónica.
- 1.5.2. Estado de mal migrañoso.
- 1.5.3. Aura persistente sin infarto.
- 1.5.4. Infarto migrañoso.
- 1.5.5. Crisis comiciales desencadenadas por migraña.

**Tabla II. Criterios diagnósticos de migraña crónica. ICHD-2 (Appd. 2006)**

- A. Cefalea (tipo tensión y/o migrañosa)  $\geq 15$  días al mes al menos tres meses.
- B. Ocurre en pacientes que han tenido al menos cinco crisis de MSA.
- C. Durante  $\geq 8$  días al mes en los últimos tres meses la cefalea ha cumplido criterios 1 y/o 2, esto es, tiene todos los criterios del dolor y síntomas asociados de MSA.
1. Al menos dos de:
    - Dolor localizado unilateral.
    - Dolor pulsátil.
    - Dolor moderado o intenso.
    - Dolor agravado con la actividad física rutinaria.

Y al menos uno de:

    - Náuseas y/o vómitos.
    - Foto- y fonofobia.
  2. Tratado y mejorado con triptanes o ergóticos ante la sospecha de desarrollar migraña.
- D. No abuso de medicación y no atribuido a otro proceso.

días al mes en los últimos tres meses. La mitad de esos días, la cefalea debería cumplir los criterios de migraña sin aura o haber respondido al tratamiento con triptanes o ergóticos y no haber llegado a desarrollar una crisis completa de migraña. En estos criterios también se admite que la mitad de los días que el paciente presenta cefalea ésta no debe cumplir necesariamente los criterios de migraña, sino que puede asemejarse a una cefalea tensional. El aumento de la frecuencia de las cefaleas no debería ser atribuido a abuso de fármacos ni a otra causa (tabla III).

La MC es frecuente y se considera que afecta a un 1%-2% de la población, siendo motivo habitual de consulta neurológica del 5,6% de los nuevos pacientes en nuestro medio<sup>3</sup>. Se ha observado que la progresión de la migraña episódica a crónica se produce en meses o años. En un gran estudio poblacional con 11.000 migrañosos se observó una evolución a MC del 3,2% al cabo de un año, e incluso hay estu-

dios con tasas más altas<sup>5</sup>. En la MC, al principio se produce un aumento de la frecuencia de las crisis, que pueden llegar a ser casi diarias y poco a poco van perdiendo las características de la migraña hasta transformarse en cefalea casi diaria y recordando en muchas ocasiones a la cefalea de tensión<sup>7-11</sup>.

El fenotipo de la MC cambia en función de la edad y la duración de la enfermedad<sup>12</sup>; así, la MC en adolescentes suele caracterizarse por crisis de migraña más de 15 días al mes, a diferencia de la MC en adultos, que padecen menos crisis y más días de cefalea con características semejantes a las de la cefalea de tensión.

### **Factores que favorecen la cronificación de la migraña**

Con frecuencia, la cronificación de la migraña está asociada con el abuso de fármacos<sup>5,13,14</sup> (tabla IV); así, en el 50% de las MC en adolescentes se produce abuso de

**Tabla III. Cefalea por exceso de medicación (Apéndice).***Cephalalgia. 2006; 26: 742-6*

## Criterios diagnósticos:

- A. Cefalea presente más de 15 días al mes.
- B. Uso continuado durante  $\geq 3$  meses de uno o más fármacos para el tratamiento agudo o sintomático:
  1. Ergotamina, triptanes, opioides o combinación de analgésicos más de diez días/mes a lo largo de tres meses.
  2. Analgésicos simples o alguna combinación de ergóticos, triptanes, opioides  $\geq 15$  días al mes  $> 3$  tres meses sin abuso de una sola clase de fármacos.
- C. La cefalea aparece o empeora marcadamente durante el periodo de exceso de medicación.

medicación, mientras que en la MC del adulto este porcentaje aumenta hasta un 84%<sup>15</sup>. En el 50% de los casos existen otros factores de riesgo que favorecen la MC y que también pueden aumentar la frecuencia de crisis en pacientes con migraña episódica. Identificar e intentar evitar alguno de estos factores será fundamental para prevenir la cronificación de la migraña<sup>16,17</sup>.

**Mecanismos que pueden generar la cronificación de la migraña**

Si sobre una predisposición genética a sufrir crisis de migraña inciden una serie de factores exógenos o endógenos que favorecen el aumento de la frecuencia de las crisis, la repetición de éstas podría alterar el funcionamiento de los centros encargados

**Tabla IV. Factores de riesgo que favorecen la migraña crónica**

- Aumento de la frecuencia de las migrañas.
- Sexo femenino.
- Obesidad.
- Roncar.
- Vida estresante.
- Abuso de cafeína.
- Abuso de medicación.
- Depresión.
- Trauma craneal previo.
- Historia de migraña.
- Bajo nivel cultural.
- Fibromialgia

Bigal ME, Lipton RB. Modifiable Risk Factors for Migraine Progression (or for Chronic Daily Headaches)—Clinical Lessons. *Headache*. 2006 Oct; 46 (Suppl. 3): S144-6.

del control del dolor, como la sustancia gris periacueductal, y causar la cronificación de la migraña. Esta hipótesis se vería refrendada porque en pacientes con frecuentes cefaleas se han observado depósitos de hierro en la sustancia gris periacueductal que, al parecer, interviene modulando los ataques de migraña y controlando el dolor. El aumento de la frecuencia de las crisis podría generar una afectación de esa zona y la pérdida de la función moduladora de la sustancia gris periacueductal, lo cual produciría una cronificación de la migraña<sup>18</sup>.

Asimismo, el fenómeno de alodinia cutánea descrito por Burstein<sup>19</sup> se relacionaría con un fenómeno de sensibilización central y episodios repetidos de migraña podrían producir un daño permanente en la sustancia gris periacueductal o cerca de ella. El fenómeno de sensibilización central es un marcador funcional de progresión y se produce con mayor frecuencia en la MC que en la migraña episódica.

En un estudio realizado por Kruit MC et al.<sup>20</sup> se observó que los hombres con migraña con aura y las mujeres con aura o sin ella tienen mayor riesgo de presentar lesiones en la sustancia blanca profunda que los controles, aunque no se conoce la naturaleza de dichas lesiones. Su número estaría relacionado con la mayor frecuencia de las crisis, e indicaría una progresión de la enfermedad.

### Actitud terapéutica

Los pacientes con MC pueden ser difíciles de tratar, especialmente aquellos que asocian trastornos psiquiátricos y/o abuso de fármacos, o cuando el paciente lleva muchos años con dicho abuso<sup>17-21</sup>. Por ello es importante identificar aquellos factores de riesgo de MC que pueden modificarse (trastornos del sueño, obesidad, estrés, trastornos del humor como ansiedad o depresión, y abuso de fármacos).

El abuso de fármacos es el factor de riesgo más frecuente, como se ha comentado previamente<sup>5,13,14,16</sup>. Saper y Lake<sup>22,23</sup> dividen a los pacientes con abuso de fármacos en dos grupos:

- **Tipo I:** aquellos pacientes con MC y abuso de fármacos de menos de un año de evolución en quienes la supresión del fármaco o fármacos que favorecen la cronificación de la cefalea suele ser fácil.
- **Tipo II:** correspondería a pacientes con abuso de fármacos durante años, que han sufrido varias recaídas a pesar de intentos de supresión, y/o asociados frecuentemente a otras comorbilidades como patología psiquiátrica, en estos pacientes el tratamiento es muy difícil y puede ser necesario el ingreso hospitalario para intentar la supresión del fármaco.

En el caso de la MC con abuso de fármacos, siempre hay que intentar explicar al paciente esta situación sin generarle sentimiento de culpabilidad.

En un paciente con MC y sin abuso de fármacos, el tratamiento se hará en función de la severidad de las crisis, buscando la máxima efectividad con triptanes y/o AINE, procurando no tomarlos más de diez días al mes, y además se establecerá un tratamiento preventivo de la migraña. Los tratamientos preventivos más utilizados son los que se usan habitualmente para tratar la migraña episódica y que también han demostrado ser eficaces en la migraña transformada y en la cefalea crónica diaria<sup>24-26</sup>. Se desconoce su mecanismo de acción y existen pocos estudios con grupos de pacientes con MC según los últimos criterios de (ICHD-2) de 2006<sup>10</sup>, salvo en el caso del topiramato, que en estudios recientes y bien diseñados ha mostrado eficacia no sólo en la migraña episódica sino también en la MC<sup>27-29</sup>.

En el caso de pacientes con MC y abuso de fármacos, el tratamiento consistirá en

retirar el fármaco del que se está abusando, tratar las crisis de migraña con la máxima efectividad con triptanos y/o AINE, tratar la cefalea y otros síntomas que pueden aparecer tras la privación, e instaurar un tratamiento preventivo. Existen diferentes tendencias sobre cuándo asociar un tratamiento preventivo: hay quienes basan el tratamiento únicamente en la supresión del fármaco causante del abuso<sup>24</sup>, quienes inician el tratamiento preventivo a los 8-10 días de la retirada del fármaco del que estaba abusando el paciente, por considerar que el abuso de fármacos limita la eficacia del tratamiento preventivo<sup>25</sup>, y quienes asocian un tratamiento preventivo desde el principio del tratamiento.

En el caso de pacientes de tipo II según Saper y Lake, es decir, aquellos con MC y abuso de fármacos de años de evolución, el tratamiento puede ser muy difícil.

En primer lugar, habrá que valorar si existe comorbilidad psiquiátrica, muy frecuente en estos pacientes, y tratarla a ser posible con ayuda del psiquiatra.

La supresión del abuso del fármaco, que en estos casos pueden ser varios, puede intentarse de forma ambulatoria, informando al paciente de la aparición de probables síntomas de privación tras la supresión brusca del fármaco (cefalea, náuseas, vómitos, inquietud, trastornos del sueño) y que dichos síntomas pueden durar hasta diez días, o incluso más cuando se está abusando de fármacos que llevan en su composición codeína o barbitúricos. En caso de que no haya respuesta se puede plantear la supresión mediante ingreso hospitalario y tratamiento de choque con sustancias como la dihidroergotamina iv<sup>30</sup>, neurolepticos como la clorpromazina iv<sup>31</sup>, corticoides<sup>32,33</sup> o valproato sódico<sup>34</sup> y, superada la fase aguda, seguir con un tratamiento preventivo y vigilancia para evitar recaídas.

Las recaídas en estos pacientes no suelen ser infrecuentes; así, Katsarava *et al.*<sup>35</sup>,

en un seguimiento a los cuatro años, encuentran un 71% de recaídas en cefalea por abuso de analgésicos, un 27% por abuso de ergóticos y un 21% por abuso de triptanes; combinando todos los fármacos la tasa de recaída fue del 45%. Grazi *et al.*<sup>36</sup>, en una revisión realizada a los tres años, encontraron una tasa similar de recaídas del 42% en pacientes que habían sido ingresados para tratar MC y abuso de fármacos.

En la MC refractaria al tratamiento médico en pacientes seleccionados, se ha comenzado a utilizar la neuroestimulación del nervio occipital con resultados esperanzadores<sup>37</sup>. La técnica de implantación es bastante sencilla, poco traumática, invasiva y reversible. El mecanismo de acción estaría basado en enviar estímulos no dolorosos a través de fibras nerviosas mielinizadas que inhibirían la transmisión dolorosa realizada por fibras amielínicas de menor diámetro. No obstante, faltan ensayos clínicos sobre grupos importantes de pacientes bien seleccionados que confirmen la posible efectividad de este tratamiento.

## ESTADO DE MAL MIGRAÑOSO (1.5.2)

### Introducción

El estado migrañoso está incluido en la Clasificación Internacional de Cefaleas<sup>1</sup> como una complicación de los pacientes con migraña.

Se trata de una situación clínica que puede surgir a lo largo de la vida de un paciente con migraña y que se caracteriza por una crisis muy severa de más de 72 horas de duración, aun con tratamiento, y que incapacita totalmente al paciente (tabla V).

Existen pacientes que nunca presentan un cuadro clínico compatible con un estado migrañoso y, por el contrario, existen otros pacientes que periódica o frecuentemente

**Tabla V. Criterios diagnósticos de estado migrañoso (IHS-II)**

- A. El ataque actual del paciente que padece migraña sin aura (1.1) es típico como en otras ocasiones, excepto por su duración.
- B. La cefalea posee ambas características:
  1. Persistente durante más de 72 horas.
  2. Dolor intenso.
- C. No atribuible a otras enfermedades.

desarrollan la sintomatología clínica completa del estado migrañoso, o cuadros muy próximos a dicha definición.

### Características clínicas

Los criterios que definen el estado migrañoso son clínicos:

- Se trata realmente de una crisis migraña.
- El dolor es muy severo y se suele acompañar del resto de síntomas que acompañan a la migraña.
- El paciente se encuentra totalmente incapacitado.
- La clínica se prolonga más de 72 horas<sup>38</sup>.

### **Se trata realmente de una crisis de migraña**

Es muy raro que un paciente debute con un estado migrañoso. Lo más frecuente es que suceda en pacientes que presentan crisis frecuentes y severas y que responden poco o mal tanto a los tratamientos sintomáticos de sus crisis como a los preventivos. Entre las causas que podrían desencadenar esta complicación está el estrés, la ansiedad/ depresión, una infección reciente, la menstruación y el abuso de fármacos para el dolor<sup>39</sup>. En esta última situación, la Clasificación Internacional de Cefaleas aconseja diagnosticar una probable cefalea por abuso de fármacos.

No hay que olvidar que un paciente con migraña puede tener una cefalea aguda secundaria a otra causa. Por ello, si hay sospecha de cefalea secundaria estaría indicada la realización de neuroimagen (resonancia magnética nuclear [RMN] o tomografía axial computarizada [TAC] cerebral) aunque el paciente no presente focalidad neurológica, y punción lumbar si hubiese sospecha de proceso infeccioso, hemorragia subaracnoidea o pseudomigraña con pleocitosis.

### **Dolor muy severo y acompañado del resto de síntomas de las crisis de migraña**

El paciente define el dolor como mucho más intenso que el que presenta en otras crisis.

Habitualmente, el dolor se acompaña de náuseas y vómitos aunque el paciente no los tenga en otras crisis. Los vómitos pueden ser frecuentes y copiosos, generando en ocasiones cuadros de deshidratación y dificultando notablemente la administración de fármacos por vía oral.

### **El paciente se encuentra totalmente incapacitado**

La severidad del dolor, que aumenta con los movimientos cefálicos, las náuseas y los vómitos frecuentes, la foto- y fonofobia

intensa y los frecuentes mareos al incorporarse, hace que este paciente permanezca totalmente incapacitado y frecuentemente precise permanecer en reposo.

Hay que destacar que se admite que el dolor no tiene que ser de la misma intensidad a lo largo del estado migrañoso y que puede presentar oscilaciones en función del tratamiento o del sueño.

### ***La clínica se prolonga durante más de 72 horas***

Si a pesar de seguir un tratamiento adecuado, y descartada otra causa, el cuadro persiste durante más de 72 horas, efectivamente estaríamos ante un estado migrañoso.

Si la crisis migrañosa con dolor severo dura más de 24 horas pero menos de 72 a pesar del tratamiento, suele definirse como migraña refractaria<sup>38</sup>, aunque el término no está reconocido en la clasificación. Su tratamiento sería similar al del estado migrañoso<sup>40</sup>.

Si el dolor no es muy severo e incapacitante, aunque persista más de 72 horas no se consideraría un estado migrañoso y, según la clasificación, habría que definirlo como probable migraña sin aura.

### **Factores desencadenantes**

Todos los factores que favorecen la producción de crisis de migraña pueden desencadenar un estado migrañoso. Así, la ansiedad/depresión, algún alimento, el estado hormonal y el abuso de fármacos serían las causas más frecuentes. En la mujer, el estado perimenstrual o menstrual puede ser un momento de alto riesgo de sufrir un estado migrañoso. La cefalea por abuso de fármacos y la cefalea por supresión brusca de los mismos también es uno de los motivos más frecuentes de esta complicación.

### **Abordaje terapéutico del estado migrañoso**

No existe un consenso general de actuación frente a este cuadro, aunque sí unos aspectos generales en los que coinciden los expertos y las guías de actuación<sup>41</sup>. También existen diferentes fármacos que han mostrado efectividad en este proceso y que deberían utilizarse según las características de cada caso.

### **Aspectos generales**

El tratamiento de un estado migrañoso debería realizarse en un medio hospitalario.

El paciente debería permanecer en reposo, en un ambiente sin ruidos y con poca luz. No se debe administrar medicación por vía oral mientras el paciente no la tolere, y se instaurará fluidoterapia intravenosa para evitar la deshidratación y administrar el tratamiento. La necesidad de utilizar antieméticos como la metoclopramida<sup>42,43</sup> por vía endovenosa cada 6-8 horas, y sedantes si el paciente está muy nervioso o presenta trastorno del sueño, es casi constante.

### **Tratamiento farmacológico**

- **Neurolépticos:** pueden ser útiles por su efecto sedante y antiemético. Además de la metoclopramida, ya comentada anteriormente, en ocasiones 6-12 mg de clorpromazina iv pueden ser útiles, aunque pueden generar cuadros de hipotensión<sup>44</sup>.
- **Analgésicos:** habitualmente, cuando valoramos al paciente éste ya se ha automedicado con varios analgésicos, quizás por ello no serían los fármacos más adecuados. No obstante, el metamizol<sup>45</sup> (2 g/diluidos en 100 cc de suero fisiológico cada 6-8 horas), el ketocolato<sup>46</sup> (30 mg diluidos en 100 cc de suero fisiológico cada 6-8 horas) o el dexketoprofeno trometamol (50 mg diluidos en 100 cc de

suero fisiológico cada 8 horas) administrados iv pueden ser útiles.

- **Antiinflamatorios:** igual que ocurre con los analgésicos, muchos pacientes ya los han tomado previamente y no han sido efectivos; además, pueden aumentar los vómitos. No obstante, el diclofenaco en dosis de 75 mg im puede ser útil.
- **Triptanes:** los triptanes serían los fármacos de primera elección si el paciente no los hubiese tomado previamente; la presencia muy frecuente de náuseas y vómitos limita la utilización de la mayoría de ellos, de ahí que el sumatriptan sc pueda ser el fármaco de elección<sup>47</sup>.
- **Corticoides:** utilizados habitualmente para el tratamiento del estado migrañoso, pues un trabajo reciente así lo confirma<sup>48</sup>. La dexametasona en dosis de 4-8 mg/8 horas iv puede ser efectiva, y se podrá ir reduciendo la dosis paulatinamente en el momento en que se controle el estatus. En el caso de que el estado migrañoso haya sido producido por abuso de fármacos o por su supresión, pueden utilizarse prednisona o prednisolona<sup>49</sup>.
- **Dihidroergotamina:** fármaco no comercializado en España pero al parecer bastante efectivo en su presentación intravenosa de 0,5 mg, que se administrarán cada 8 horas si la cefalea no ha cedido<sup>50</sup>. Hay que asociar metoclopramida para evitar náuseas y/o vómitos como complicación frecuente.
- **Valproato:** en alguna serie de pacientes ha mostrado ser efectivo para tratar tanto las crisis como el estado migrañoso, se utiliza por vía intravenosa en dosis de 400 mg/6-8 horas<sup>51,52</sup>.

Una vez superado el estado migrañoso y desaparecidas las náuseas y los vómitos, si el paciente previamente presentaba crisis frecuentes, iniciaremos tratamiento preventivo según las características del paciente con alguno de los siguientes fármacos: topi-

ramato, flunarizina, betabloqueantes o amitriptilina).

En el caso de que el paciente presente crisis episódicas pero severas aconsejaremos triptanes asociados a AINE y antieméticos, en función de la respuesta.

Informaremos al paciente para que evite el abuso de fármacos y realizaremos un seguimiento del paciente.

En conclusión, podemos afirmar que el estado migrañoso es una complicación de la migraña. Por la severidad del cuadro hay que considerarlo y tratarlo como una urgencia médica; el paciente requiere ingreso hospitalario hasta su remisión. Hay que confirmar el diagnóstico, excluyendo otros procesos, sedar y rehidratar al paciente y establecer el tratamiento oportuno con alguno de los fármacos señalados para suprimir lo antes posible su cefalea y los síntomas acompañantes.

### AURA PERSISTENTE SIN INFARTO (1.5.3)

Considerada como una complicación de la migraña, figura en la clasificación de la IHS con los siguientes criterios diagnósticos (tabla VI):

- La crisis actual en un paciente con migraña con aura 1.2 es idéntica a las crisis previas, excepto porque uno o más síntomas del aura persisten más de una semana.
- No atribuible a otro trastorno.

Las auras persistentes son clínicamente poco frecuentes. En la literatura médica se han descrito casos aislados<sup>53</sup>. Generalmente suelen ser auras visuales y pueden durar incluso meses. Debe excluirse la existencia de cualquier lesión cerebral, en especial un infarto migrañoso<sup>54</sup>, epilepsia o una leucoencefalopatía posterior, mediante RMN de difusión<sup>55</sup> o tomografía computarizada por emi-

**Tabla VI. 1.5.3. Aura persistente sin infarto según la clasificación de la IHS**

- A. La crisis actual en un paciente con migraña con aura 1.2 es idéntica a las crisis previas, excepto porque uno o más síntomas del aura persisten más de una semana.
- B. No atribuible a otro trastorno.

sión de fotón simple (SPECT), que pueden mostrar un área de hipoperfusión cortical. Estudios realizados con espectrometría indicarían que existen cambios en el metabolismo cerebral cortical y, cuando se produce una crisis de migraña según el metabolismo cortical, en ese momento se produciría un tipo u otro de aura<sup>56</sup>.

Esta complicación no tiene tratamiento específico, y puede remitir espontáneamente con el tiempo. En ocasiones se han ensayado tratamientos con acetazolamida, ácido valproico o, más recientemente, lamotrigina<sup>57,58</sup>.

#### **INFARTO MIGRAÑOSO (1.5.4)**

En el contexto de una crisis de migraña con aura puede producirse un infarto cerebral y ser considerado una complicación de ésta. Así se recoge en la clasificación de la IHS en el epígrafe 1.5.4 (tabla VII).

Tanto la migraña con aura como el infarto cerebral isquémico son frecuentes en la clínica diaria. La clasificación de la IHS es restrictiva a la hora de considerar un infarto cerebral como una complicación de la migraña con aura, y no se admite el infarto cerebral como una complicación de una crisis de migraña sin aura. De ahí que en primer lugar el paciente debería cumplir los criterios de migraña con aura 1.2.

El aura del paciente tendría que ser prolongada, como en el epígrafe 1.5.3, y la realización de TAC/RMN debería mostrar un infarto isquémico en un área cerebral que se correspondiera con la sintomatología del

aura y dicho infarto no debería ser causado por ninguna otra causa conocida.

#### **Introducción**

La migraña tiene una prevalencia aproximada del 12% en la población general, afecta predominantemente a jóvenes adultos y se acompaña de aura en un tercio de los pacientes. Por otro lado, un 12,3% de los pacientes que sufren un primer infarto cerebral son menores de 45 años y, de éstos, entre un 5% y un 25% se atribuyen a un infarto migrañoso, según el *Laussane Stroke Register*<sup>59</sup>. Si la migraña con aura constituyese un factor de riesgo vascular y la crisis de migraña con aura pudiese producir una isquemia cerebral, un amplio grupo de población estaría expuesto a una complicación con elevada morbilidad como es el infarto cerebral. Sin embargo, cuando se analizan series de infartos cerebrales en personas jóvenes, la incidencia de migraña con aura como factor patógeno del proceso isquémico es baja; así, se considera que la presencia de antecedentes migrañosos en la población que ha sufrido un infarto cerebral es del 2,6%, menor que el de la población general (6%-15%). Esta misma cifra se registra en un estudio realizado en nuestro medio<sup>60</sup>. Por ello debería existir un subgrupo de pacientes con migraña con aura con mayor tendencia a desarrollar esta complicación isquémica.

Existen varias situaciones clínicas que relacionan ambos procesos según Welch y Levine<sup>61</sup>:

Tabla VII. 1.5.4. Infarto migrañoso

## Criterios diagnósticos:

- A. La crisis actual en un paciente con migrañas con aura 1.2 es idéntica a las crisis previas, excepto por la duración de uno o más síntomas del aura, que persiste más de 60 minutos.
- B. La neuroimagen muestra un infarto isquémico en un área congruente con la sintomatología del aura.
- C. El infarto no es atribuible a otro trastorno.

- Un infarto cerebral puede ocurrir independientemente en un paciente con historia de migraña con aura. Existen enfermedades que asocian ambos procesos, tales como la arteriopatía cerebral de pequeño vaso autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), que clínicamente cursa con pequeños infartos múltiples subcorticales, migraña con aura, trastorno de ánimo y demencia<sup>62</sup>. Otro proceso sería la encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica e infartos (MELAS). Esta enfermedad cursa con crisis de migraña con aura y sin ella, infartos isquémicos y crisis convulsivas, y alteraciones genéticas<sup>63</sup>. Existe la hipótesis de que algunas mutaciones en el ADN mitocondrial podrían jugar un papel importante en la migraña con aura y no se descartan otras posibles mutaciones.
- También puede darse el caso de que un paciente presente un infarto cerebral isquémico y la clínica de cefalea sea similar a una crisis de migraña con aura por primera vez, en este caso deberíamos considerarla una cefalea secundaria.
- Sólo se considerará que el infarto cerebral isquémico es una complicación de la migraña cuando éste se produzca en un paciente con historia de crisis de migraña con aura, el infarto se origine durante el desarrollo de una de estas crisis y su diag-

nóstico se confirme mediante una prueba complementaria.

La cefalea puede estar presente en la fase aguda del ictus<sup>64</sup> con una frecuencia variable. Es un síntoma constante en la hemorragia subaracnoidea muy frecuente en la hemorragia cerebral intraparenquimatosa, y está presente en un 24%-36% de los infartos cerebrales isquémicos. La presencia de cefalea en el infarto cerebral parece relacionarse con un mayor deterioro clínico y progresión del ictus<sup>65,66</sup>. Al parecer, los infartos más extensos corticales y los del territorio vertebrobasilar se acompañarían con mayor frecuencia de cefalea, siendo más frecuentemente de características migrañosas las localizadas en este último territorio, como así se describe en la serie de Arboix *et al.*<sup>67</sup>. Los mecanismos de producción de la cefalea en el ictus isquémico estarían relacionados con la presencia precoz de edema e isquemia cerebrales y con la producción de marcadores bioquímicos de excitotoxicidad (glutamato, óxido nítrico) y de inflamación (IL-6)<sup>66</sup>.

Algunos de los pacientes con isquemia cerebral presentan cefalea que cumple los criterios de migraña, bien sea como una primera crisis, en cuyo caso se consideraría como una cefalea secundaria a su patología vascular cerebral, o en el contexto de una nueva crisis con aura en un paciente migra-

ñoso, donde el infarto cerebral se consideraría una complicación de la crisis de migraña, si bien este último supuesto es más infrecuente. Estas dos situaciones clínicas, claramente definidas en la clasificación de las cefaleas de la IHS, son difíciles de diferenciar en ocasiones tanto en la clínica diaria como en estudios epidemiológicos o de casos clínicos realizados sobre este tema<sup>65</sup>.

Hay que destacar que la asociación de migraña con ictus hemorrágico no es habitual, ni se ha encontrado una asociación entre estas dos entidades<sup>68-69</sup>.

Varios estudios han intentado establecer si la migraña, por sí misma, constituye un factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular, o si precisa estar asociada a otros factores de riesgo vascular como consumo de anticonceptivos, tabaquismo, foramen oval permeable o presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Tzourio *et al.*<sup>70,71</sup> observaron que la prevalencia de la migraña no era diferente entre pacientes con infarto cerebral y controles, excepto en mujeres menores de 45 años, en las cuales migraña e infarto cerebral se asociaban significativamente, sobre todo si existía algún otro factor de riesgo vascular añadido, como fumar o tomar anticonceptivos. En esa línea estaría un reciente estudio<sup>72</sup> de 386 mujeres entre 15 y 49 años en el que las pacientes con probable migraña con aura visual se asociaban a un aumento del riesgo de ictus al compararlas con aquellas sin otros factores de riesgo vascular como hipertensión arterial, diabetes o enfermedad coronaria, aunque los factores como el tabaco y los anticonceptivos orales aumentaban notablemente el riesgo de migraña con aura visual y de ictus en el último año. Henrich y Horwitz<sup>73</sup> observaron una asociación significativa entre migraña con aura e infarto, y en aquellos casos en los que no existía ningún otro factor de riesgo vascular asociado. El registro de ictus de la comunidad de Oxfordshire mostró una incidencia del pri-

mer infarto migrañoso de 3,36/100.000 habitantes/año, pero el antecedente de migraña con aura o sin ella no fue más frecuente en pacientes con ictus isquémico o hemorrágico<sup>74</sup>.

La asociación a otros factores potenciales de riesgo vascular tampoco ha demostrado resultados concluyentes. Así, el prolapso de la válvula mitral aparece en el 4,1% de los pacientes con infarto migrañoso, cifra similar a la registrada en la población general<sup>75</sup>.

Los anticuerpos antifosfolípido se han asociado con ictus isquémico, accidentes isquémicos transitorios y déficits neurológicos migrañosos. Los datos obtenidos en estudios prospectivos en pacientes con infarto cerebral sugieren que esta relación no es casual<sup>76-77</sup>; sin embargo, no se ha demostrado la relación entre anticuerpos anticardiolipina y migraña<sup>78</sup>.

El consumo de anticonceptivos hormonales se ha relacionado con un aumento del riesgo de isquemia cerebral. Este riesgo aumenta hasta cuatro veces en mujeres fumadoras mayores de 35 años<sup>79,80</sup>.

El tabaquismo es un factor de riesgo vascular aceptado en varones menores de 65 años, y diversas series han confirmado dicha relación. Tzourio *et al.*<sup>71,72</sup> encontraron que la relación entre tabaquismo y migraña estaba relacionada con el desarrollo de ictus isquémico en el subgrupo de mujeres menores de 45 años.

En la migraña sin aura no se ha encontrado un aumento del riesgo de patología cardiovascular. Sin embargo, la migraña con aura se ha asociado con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, incluida la patología coronaria, y también con un peor pronóstico, al encontrarse más elevados factores protrombóticos como el C677T en el gen de la enzima metileno-tetrahidrofolato-reductasa que ha sido asociado a un aumento de los niveles de homocisteína. Otros trabajos no encuentran una fuerte

relación entre los biomarcadores de enfermedad cardiovascular y migraña, migraña con aura o infarto migrañoso<sup>81</sup>.

Existen diversos estudios que muestran una mayor prevalencia de foramen oval permeable (FOP) en la población con migraña con aura con respecto a la población general<sup>82</sup>. Todavía no se conoce si existe una relación causal entre migraña con aura y FOP, o si se trata de una asociación no relacionada patológicamente. Carod-Artal *et al.*<sup>83</sup> estudiaron la presencia de FOP en 141 pacientes con migraña y en 330 pacientes con ictus (130 en pacientes jóvenes y 200 en ancianos). La prevalencia de FOP fue del 51,7% en pacientes con migraña con aura, del 33,7% en pacientes con migraña sin aura, del 33,8% en pacientes jóvenes con infarto y del 20,5% en pacientes mayores con infarto. Aunque la persistencia de FOP fue significativamente mayor en la migraña con aura que en la migraña sin aura, no se han encontrado diferencias entre la magnitud del *shunt* y la frecuencia de las crisis<sup>84</sup>.

En resumen, la presencia de migraña con aura en una mujer joven aumenta *per se* el riesgo de infarto cerebral si las crisis son frecuentes y prolongadas, si toma anticonceptivos o si existe tabaquismo asociado; también estaría aumentado el riesgo y faltaría por concretar si la presencia de otros factores de riesgo vascular ya citados previamente aumentan el riesgo de infarto cerebral al asociarse a la migraña con aura.

### Patogenia

No está aclarado el mecanismo de producción de la cefalea, aunque podría asociarse a la existencia de signos precoces de isquemia y edema cerebral, y a una elevación de los marcadores bioquímicos de excitotoxicidad (glutamato y óxido nítrico) y de inflamación (interleucina 6) en la zona de penumbra isquémica. Tampoco se conoce por qué una crisis de migraña puede produ-

cir daño y déficit cerebrales permanentes. Se considera importante el papel que juega la depresión cortical propagada de Leao. Ésta se acompaña de un corto aumento del flujo sanguíneo cerebral<sup>85</sup> seguido de una oligemia más profunda y un aumento de la resistencia vascular intraparenquimatosa<sup>86,87</sup>. Posiblemente esta depresión propagada está asociada a una despolarización neuronal y a una vasoconstricción activa, con la consiguiente reducción de flujo cerebral en grandes vasos que podría aumentar la resistencia vascular en los vasos pequeños. Cuando se asocian factores predisponentes a la coagulación, como deshidratación o hiperviscosidad, podría ocurrir que la migraña indujera un infarto cerebral. Además, la liberación de péptidos vasoactivos (óxido nítrico, citocinas) producidos en la inflamación neurogénica también predisponen a la trombosis intravascular<sup>88</sup>. Asimismo, el aura frecuente acompañada de depresión cortical propagada podría inducir un daño celular citotóxico producido por la liberación y el exceso de glutamato y por la acumulación intracelular de calcio, con la consiguiente necrosis neuronal selectiva. Así, repetidos ataques de migraña con aura incrementarían el riesgo de infarto.

### Clínica

El perfil clínico del paciente con infarto migrañoso se corresponde con una mujer joven (menor de 45 años) con crisis frecuentes de migraña con aura asociadas a la toma de anticonceptivos hormonales y al tabaquismo<sup>89-92</sup>. El infarto migrañoso se presentaría como un déficit neurológico persistente y similar al aura en el curso de una migraña con aura prolongada. La TAC o la RMN confirmarían el hallazgo de un infarto cerebral y descartarían alguna otra causa de infarto.

Al igual que ocurre en el aura, las manifestaciones clínicas más frecuentes son

visuales, sensitivas y motoras (30%-60%), mientras que los trastornos del lenguaje, los síntomas cerebelosos y las alteraciones del nivel de conciencia son menos frecuentes (5%-20%). El infarto migrañoso suele ser una lesión de pequeño o moderado tamaño y normalmente tienen una buena recuperación funcional y no suelen repetirse, estando la tasa de recurrencia entre el 1% y el 9%. La localización vertebrobasilar predomina sobre la carotidea (65% frente a 35%). Los lóbulos occipitales y temporales se afectan más que los frontales y los parietales (40%-60% frente a un 20%) y el tálamo y cerebelo son dos localizaciones frecuentes del infarto migrañoso<sup>93-96</sup>.

### Tratamiento

El infarto migrañoso se produce como una complicación de la migraña con aura. Por lo tanto, el principal objetivo del tratamiento será la prevención de las crisis intentando reducir tanto la frecuencia como la duración de las mismas. Otro aspecto importante de la prevención sería el control de los posibles factores de riesgo vascular (anticonceptivos orales, tabaquismo, foramen oval permeable, estados de hipercoagulabilidad), aunque no está confirmado que su corrección conlleve una reducción de la frecuencia de migraña con aura y, por consiguiente, de sus posibles complicaciones.

El control y la supresión rápida de la crisis evitando su prolongación y, en consecuencia, el riesgo de infarto es uno de los objetivos del tratamiento. De ahí que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los triptanes sean los fármacos de primera opción. Existe controversia sobre el uso de triptanes en la fase de aura, por su efecto vasoconstrictor y su riesgo de producir un infarto. Este hecho no ha sido confirmado en la práctica clínica<sup>97</sup>, además su administración en la fase de aura no suprime ni dismi-

nuye la cefalea migrañosa posterior; no obstante, se sigue aconsejando no utilizar triptanes durante el tiempo que dure el aura.

El tratamiento con ergóticos no estaría indicado en la migraña con aura, debido a su mayor efecto vasoconstrictor, así como tampoco en la migraña con aura prolongada o si el paciente tiene trastornos cardiovasculares.

Diversos AINE han demostrado efectividad en el control de las crisis de migraña tanto con aura como sin ella. Entre ellos, los más utilizados son el ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno, el naproxeno, el diclofenaco y el ácido tolfenámico. La asociación de ácido acetilsalicílico y metoclopramida ha demostrado ser tan eficaz como el sumatriptán en el tratamiento de una crisis migrañosa, aunque con mayores efectos adversos y recurrencia de crisis<sup>98</sup>. No obstante, en esta situación, el ácido acetilsalicílico tomado en la fase de aura podría ser el tratamiento de elección.

Al intentar reducir la frecuencia de las crisis, el tratamiento preventivo estaría limitando el riesgo de infarto migrañoso. Entre los diversos grupos farmacológicos, los neuromoduladores, los AINE y los antagonistas del calcio representarían las mejores opciones de tratamiento.

En series cortas y comunicaciones aisladas, el propanolol se ha asociado a la presencia de infarto migrañoso, deduciéndose que en pacientes con aura podría aumentar el riesgo de infarto migrañoso, de ahí que su uso no esté aconsejado y, por extensión, el del resto de betabloqueantes<sup>99,100</sup>.

Todos los neuromoduladores recientes han sido investigados en el tratamiento de la migraña, aunque solamente estén reconocidos el ácido valproico y el topiramato. La lamotrigina parece ser especialmente efectiva en el tratamiento del aura migrañosa<sup>101,102</sup>. Según un estudio reciente con un grupo reducido de pacientes, parece que el levetiracetam también puede ser eficaz en

el control de pacientes con migraña con aura<sup>103</sup>.

Dado que la prevención del infarto migrañoso no ha sido estudiada, parece recomendable emplear las medidas terapéuticas de prevención del infarto cerebral tromboembólico, sobre todo en aquellos pacientes con migraña con aura y alto riesgo (mujeres menores de 45 años, con migrañas con auras frecuentes y/o prolongadas, fumadoras y que toman anticonceptivos), el ácido acetilsalicílico en dosis de 300 mg/día podría utilizarse a título profiláctico, además de intentar controlar los factores de riesgo vascular asociados.

### CRISIS COMICIALES DESENCADENADAS POR MIGRAÑA (1.5.5)

Para que una crisis epiléptica se considere una complicación de una crisis de migraña con aura según la Clasificación Internacional de Cefaleas debe cumplir unos criterios (tabla VIII).

#### Introducción

La relación entre migraña y epilepsia es compleja<sup>104</sup>. Tanto la migraña como la epilepsia son trastornos neurológicos crónicos que cursan con manifestaciones episódicas caracterizadas por ataques recurrentes de disfunción del sistema nervioso central y retorno a la normalidad entre los ataques. La

migraña se caracteriza por ataques recurrentes de cefalea, en ocasiones asociada a otros síntomas neurológicos, y la epilepsia se caracteriza por ataques recurrentes de síntomas positivos neurológicos, a menudo acompañados de alteración del nivel de conciencia y convulsiones, y en ocasiones puede asociar cefalea<sup>105</sup>.

Existen diferentes clasificaciones para las dos entidades. La epilepsia se puede clasificar según el tipo de crisis como parcial, con generalización posterior o sin ella, o generalizada<sup>106</sup>, según la localización como locales o generalizadas, y según la causa como idiopáticas, criptogénicas o sintomáticas. Las formas idiopáticas de epilepsia se corresponderían con las denominadas cefaleas primarias, según la clasificación de cefaleas<sup>107</sup>, donde la migraña sería la representante más genuina. En estos dos grupos, epilepsias idiopáticas y cefaleas primarias, los ataques recurrentes se producirían sin causa aparente, aunque en ambas entidades podría existir un fondo genético.

#### Aspectos epidemiológicos

La migraña es más frecuente que la epilepsia; así, la prevalencia de la migraña en países industrializados de nuestro entorno sería un 12% de la población, aproximadamente el doble que la de epilepsia<sup>108</sup>. Las dos entidades son frecuentes en las consultas externas neurológicas, y en un estudio en nuestro medio entre las dos entidades supondrían un 15% de los pacientes<sup>109</sup>.

**Tabla VIII. 1.5.5. Crisis comiciales desencadenadas por migraña**

Criterios diagnósticos:

- A. Migraña con criterios de 1.2. Migraña con aura.
- B. Una crisis comicial que cumple criterios para un tipo de crisis epiléptica y que ocurre durante un aura migrañosa o en la hora siguiente a la misma.

La migraña es mucho más frecuente en el sexo femenino (proporción 3:1), mientras que en la epilepsia la influencia del sexo no es tan marcada. Los cambios cíclicos hormonales son un factor de riesgo evidente en la migraña (por ejemplo, migraña menstrual), no existiendo una relación tan estrecha en la epilepsia, aunque también existe una epilepsia catamenial.

La incidencia de la epilepsia es de 25-50 por 100.000 personas/año en edades medias, y mucho mayor en edades extremas, tanto en niños como en ancianos (100-200 por 100.000 habitantes/año)<sup>110</sup>. Mientras que en la migraña la máxima incidencia sería en edades medias.

La migraña es más frecuente en la raza blanca y en países desarrollados, mientras que la epilepsia estaría distribuída por igual en todas las zonas geográficas, aunque hay que destacar que las formas secundarias a infecciones como la cisticercosis o la malaria se producirían con mayor frecuencia en países no desarrollados.

### Comorbilidad

La frecuencia de epilepsia en pacientes con migraña, y de migraña en aquellos con epilepsia, parece ser más alta de lo que se podría esperar. Esto sugiere que puede existir comorbilidad entre ambas entidades<sup>111</sup>. Sin embargo, existen estudios epidemiológicos contradictorios en cuanto a intentar demostrar si la asociación de ambos procesos es casual o motivada por una afectación cerebral común a ambas. Así, la frecuencia de migraña en epilépticos varía entre el 8,4% y el 23%, y la de epilepsia en una población de migrañosos oscila entre el 1% y el 17%. En otro estudio de un grupo de adultos con convulsiones, un 3% las tuvo durante un ataque de migraña o inmediatamente después de acaecido.

Existen situaciones en las que pueden coincidir ambas entidades. En la reciente

clasificación de las cefaleas se acepta que en ocasiones la migraña y la epilepsia pueden coexistir sin ser factores de riesgo recíprocos y el paciente puede sufrir ambos trastornos sin proximidad temporal entre ambos. Esto sucede en algunas encefalopatías mitocondriales, MELAS y lupus eritematoso.

Otra situación aceptada sería la producida por una lesión estructural cerebral que se manifieste clínicamente con crisis de migraña con aura y convulsiones acompañadas de cefaleas. Un ejemplo típico sería la malformación arteriovenosa cerebral, donde la migraña tiene una probabilidad de surgir de cuatro a ocho veces mayor que en la población general.

La migraña con aura es difícil de diferenciar de la epilepsia occipital benigna que ocurre en niños y adolescentes. Asimismo, las convulsiones occipitales<sup>112</sup>, la epilepsia rolándica benigna<sup>113</sup> y la epilepsia del lóbulo temporal pueden recordar aspectos del aura migrañosa, e igualmente la cefalea que puede surgir tras una crisis epiléptica puede cumplir los criterios de migraña, siendo entonces muy difícil establecer un diagnóstico. En estas patologías los estudios genéticos pueden aportar datos importantes.

Finalmente, estaría la llamada migralepsia,<sup>114</sup> término utilizado para describir aquellas crisis epilépticas que ocurren entre el aura migrañosa y la fase de cefalea de la migraña. Estos casos son muy infrecuentes a pesar de la frecuencia de ambas entidades.

### Aspectos fisiopatológicos

Ambas entidades podrían compartir aspectos fisiopatológicos que estarían basados en la existencia de una hiperexcitabilidad cerebral motivada por un aumento de glutamato y por alteraciones de los canales de sodio, potasio y calcio de origen genético. En la migraña, esta hiperexcitabilidad daría lugar al fenómeno de depresión propagada, que juega un papel importante en la

generación de los síntomas del aura<sup>115,116</sup>; y en la epilepsia causaría la activación de una convulsión. Aunque no se sabe si los episodios repetidos de migraña con aura inducen en el cerebro una situación epileptógena<sup>117</sup>, sería razonable pensar que la base de la coexistencia de convulsiones y migraña en un mismo paciente estaría motivada por un estado encefálico alterado con un fundamento común para ambos procesos. Un ejemplo sería la reciente publicación de una alteración genética ligada al cromosoma 9q en una amplia familia belga con epilepsia del lóbulo occipitotemporal y migraña con aura visual<sup>118</sup>.

La utilización de algunos fármacos neuromoduladores en el tratamiento preventivo de las crisis de migraña sería otro aspecto que apoyaría esta hipótesis de que tanto la migraña como la epilepsia comparten mecanismos fisiopatológicos. El mecanismo de acción de los fármacos neuromoduladores no es del todo conocido, pero sí se conoce que el valproato, el topiramato y la gabapentina modulan el ácido gammabutírico GABA y la neurotransmisión mediada por el glutamato. Los tres fármacos modulan la actividad de los canales de calcio, y el valproato y el topiramato también producen inhibición de los canales de sodio. De ahí que los fármacos neuromoduladores puedan ser útiles en la prevención de la migraña, tanto por su acción sobre los mecanismos que intervienen en el fenómeno del aura como por actuar sobre el sistema nociceptivo.

### Aspectos clínicos

Tanto la epilepsia como la migraña comparten algunos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que un individuo presente uno u otro proceso; dichos factores son una historia familiar positiva, la presencia de depresión y la presencia de alguna otra enfermedad. También comparten algunos factores desencadenantes:

cambios hormonales, alimentos o bebidas, cambios climáticos y alteraciones del sueño pueden aumentar la probabilidad de presentar un ataque. Por eso el conocimiento de los desencadenantes por los pacientes que sufren migraña o epilepsia es fundamental para intentar evitarlos y poder reducir el número de crisis.

Ya se ha comentado anteriormente que existen situaciones clínicas donde es difícil diferenciar ambas entidades. La epilepsia occipital benigna, las convulsiones occipitales y la epilepsia rolándica pueden recordar aspectos del aura migrañosa y presentar cefalea postictal que cumpla los criterios de migraña.

### Tratamiento

Tanto los pacientes con migraña como aquellos con epilepsia disponen de tratamientos para las crisis agudas, así como de tratamientos preventivos para reducir o suprimir la frecuencia de los ataques. La presencia de ambas entidades en un mismo paciente empeora el pronóstico<sup>119</sup>.

El tratamiento del paciente epiléptico pretende la supresión de todas las crisis, ya que cada crisis epiléptica puede tener una repercusión importante en la salud y la calidad de vida del paciente con los menores efectos secundarios producidos por los fármacos. En la migraña, generalmente la repercusión de las crisis no va a ser tan importante como en la epilepsia, aunque el número frecuente de crisis está asociado a una peor calidad de vida y, además, difícilmente se van a poder controlar todas sus crisis.

En la epilepsia las crisis suelen ser de breve duración (2 ó 3 minutos) y autolimitadas, mientras que en la migraña pueden durar entre 4 y 72 horas. El tratamiento de las crisis va a ser diferente en ambas entidades: benzodiazepinas para la crisis epiléptica y AINE y/o triptanes para el tratamiento

de la migraña. Una excepción sería la situación de estatus epiléptico o migrañoso, en donde la utilización del ácido valproico por vía intravenosa podría ser útil para ambas situaciones.

Como se ha comentado anteriormente, la epilepsia y la migraña pueden considerarse un proceso de hiperexcitabilidad neuronal; además, en la migraña se asociaría una inflamación neurovascular trigeminal. Se han propuesto varias causas que explicarían la hiperexcitabilidad cerebral en la migraña: bajas concentraciones de GABA y magnesio, altas concentraciones de glutamato, anomalías mitocondriales, disfunción relacionada con el óxido nítrico o alteraciones de los canales de sodio, potasio y calcio. La hiperexcitabilidad puede considerarse el punto de convergencia de ambas entidades, pues los fármacos neuromoduladores eficaces en modelos animales de epilepsia han demostrado ser también eficaces en la migraña.

Dos fármacos utilizados para la profilaxis de la epilepsia, el ácido valproico y el topiramato, han sido aprobados también para la profilaxis de la migraña. Otros fármacos neuromoduladores, la gabapentina, el levetiracepan, la tiagabina y la zonisamida,

han mostrado eficacia en la epilepsia, pero son necesarios más estudios controlados en el tratamiento de la migraña, y alguno como lamotrigina ha mostrado eficacia en el aura migrañosa pero no en la migraña sin aura<sup>120</sup>.

### Conclusión

La migraña y la epilepsia son dos procesos crónicos que cursan con ataques recurrentes de disfunción del sistema nervioso. Ambos procesos son frecuentes en la población general y representan un 15% de todos los pacientes de las consultas neurológicas. Aunque ambas entidades son distintas, comparten aspectos genéticos, epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos, y en algunas ocasiones pueden estar presentes en un mismo individuo de forma independiente o de forma conjunta, pudiendo ser la migraña un acompañante de la crisis epiléptica, o bien apareciendo ésta en el contexto de una crisis de migraña con aura, en cuyo caso se considerará una complicación de la crisis de migraña. Que ambos procesos compartan algunos mecanismos fisiopatológicos también permite que existan fármacos útiles comunes en la prevención de ambas entidades.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2004; 24 (Suppl. 1): 1-160.
2. Gracia-Naya M, Alarcia-Alejos R, Modrego-Pardo PJ. The importance of chronic migraine in a general neurology service. *Rev Neurol*. 2008 May 16-31; 46 (10): 577-81.
3. 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*. 2001b; 41: 646-57.

4. Ferrari MD. Migraine. *Lancet*. 1998; 351: 1043-51.
5. 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.
6. Mathew NT, Reuveni U, Pérez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache*. 1987; 27: 102-6.
7. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near daily headaches: field trial of revised HIS criteria. *Neurology*. 1996; 47: 871-5.
8. Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol*. 2000; 13: 277-83.
9. Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*. 1999; 39: 190-6.
10. Olesen J, Bousser M-G, Diener H-C, 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.
11. Mathew NT, Reuveni U, Pérez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache*. 1987; 27: 102-6.
12. Bigal ME, Sheftell FD, Tepper SJ, Rapoport AM, Lipton RB. Migraine days decline with duration of illness in adolescents with transformed migraine. *Cephalalgia*. 2005; 25: 482-7.
13. Mathew NT. Drug-induced headache. *Neurol Clin*. 1990; 8: 903-12.
14. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-Clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004; 24: 483-90.
15. Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, et al. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology*. 2004; 63: 843-7.
16. Bigal ME, Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not for chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006; 67: 252-7.
17. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003; 6: 81-8.
18. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008; 48: 7-15.
19. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000; 47: 614-24.
20. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004; 291: 427-34.
21. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008; 48: 16-25.
22. Saper JR, Lake AE. Medication overuse headache: Type I and Type II. *Cephalalgia*. 2006; 26: 1262.
23. Lake AE. Screening and behavioral management: medication overuse headache-The complex case. *Headache*. 2008; 48: 26-31.
24. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache. *Neurology*. 2006; 66: 1894-8.
25. Mathew NT, Kurgan R, Pérez F. Drug induced refractory headache clinical features and management. *Headache*. 1990; 30: 634-8.
26. Mathew NT. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache*. 2006; 46: 1552-64.
27. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew NT, et al; on behalf of the topiramate chronic migraine study group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007; 47: 170-80.

28. Diener HC, Bussone G, Van Oene J, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby P. TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007; 27: 814-23.
29. Gracia-Naya M, Latorre-Jiménez AM, Ríos C, Díaz de Cerio L, Santos-Lasaosa S, et al. Effectiveness of topiramate and flunarizine for chronic migraine: a comparative case-series study. *Cephalalgia*. 2007; 27: 664.
30. Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. *Headache*. 1990; 30: 334-9.
31. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med*. 2002; 23: 141-8.
32. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prepnisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia*. 2000; 20: 107-13.
33. Diener HC. How to treat medication overuse headache. Prednisolone or no prednisolone? *Neurology*. 2007; 69: 14-5.
34. Schwartz TH, Karpitskiy VV, Sohn RS. Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. *Headache*. 2002; 42: 519-22.
35. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: Rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005; 25: 12-5.
36. Grazi L, Andrasik F, D'Amico D, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: Outcome at 3 years. *Headache*. 2002; 42: 483-90.
37. Popeney CA, Alo KM. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. *Headache*. 2003; 43: 369-75.
38. Wang SJ, Silberstein SD, Young WB. Droperidol treatment of status migrainosus and refractory migraine. *Headache*. 1997; 37: 377-82.
39. Couch JR, Diamond S. Status migrainosus: causative and therapeutic aspects. *Headache*. 1983; 23: 94-101.
40. Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. *Headache*. 1990; 30: 334-9.
41. Mateos Marco V y Comité ad hoc del Grupo de Estudios de la cefalea de la SEN (eds.). Guía para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas, 1.ª ed. Barcelona: Prous Science; 2006.
42. Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004; 329: 1369-73.
43. Loder EW. Review: intravenous metoclopramide is better than placebo for reducing pain in acute migraine in the emergency department. *ACP J Club*. 2005; 142: 77.
44. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med*. 2002; 23: 141-8.
45. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache*. 2002; 42: 862-71.
46. Meredith JT, Wait S, Brewer KL. A prospective double-blind study of nasal sumatriptan versus IV ketorolac in migraine. *Am J Emerg Med*. 2003; 21: 173-5.
47. Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, Volinsky FG, Brickman K, Davis RL, et al. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 464-9.

48. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008; 28: 152-6.
49. Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C, et al. Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology*. 2007; 69: 2038-44.
50. Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. Repetitive intravenous DHE in the treatment of refractory headache. *Headache*. 1990; 30: 334-9.
51. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L, Chermyshev O, Gentry P. Intravenous valproate sodium aborts migraine rapidly: a preliminary report. *Headache*. 2000; 40: 720-3.
52. Norton J. Use of intravenous valproate sodium in status migraine. *Headache*. 2000; 40: 755-7.
53. San-Juan OD, Zermeño PF. Migraine with persistent aura in a Mexican patient: case report and review of the literature. *Cephalalgia*. 2007; 27: 456-60.
54. Ertresvg JM, Stovner LJ, Kvavik LE, Johnsen HJ, Zwart JA, Helde G, Bovim G. Migraine aura or transient ischemic attacks? A five-year follow-up case-control study of women with transient central nervous system disorders in pregnancy. *BMC Med*. 2007; 5: 19.
55. Kunkel RS. Migraine aura without headache: benign, but a diagnosis of exclusion. *Cleve Clin J Med*. 2005; 72: 529-34.
56. Schulz UG, Blamire AM, Corkill RG, Davies P, Styles P, Rothwell PM. Association between cortical metabolite levels and clinical manifestations of migrainous aura: an MR-spectroscopy study. *Brain*. 2007 Dec; 130: 3102-10.
57. Rothrock JF. Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. *Neurology*. 1997; 48: 261-2.
58. Chen WT, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Persistent migrainous visual phenomena might be responsive to lamotrigine. *Headache*. 2001; 41: 823-5.
59. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin*. 1992; 10: 113-24.
60. Mejías MV, Díez Tejedor E, Jiménez MD, Leira R, Láinez JM, Liaño H, Pascual J, et al. Presencia de la migraña como antecedente del ictus. Estudio observacional. *Neurología*. 2002; 17 (Suppl. 6): 53-7.
61. Welch KMA, Levine SR. Migraine-related stroke in the context of the International Headache Society classification of head pain. *Arch Neurol*. 1990; 47: 458-62.
62. Tietjen GE. The risk of stroke in patients with migraine and implications for migraine management. *CNS Drugs*. 2005; 19: 683-92.
63. Gómez Seijo A, Castro Orjales MJ, Pastor Benavent JA. MELAS: diagnostic keys and treatment in the Intensive Care Unit. *Med Intensiva*. 2008; 32: 147-50.
64. Verdelho A, Ferro JM, Melo T, Canhão P, Falcão F. Headache in acute stroke. A prospective study in the first 8 days. *Cephalalgia*. 2008; 28: 346-54.
65. Láinez JM, Pascual AM. Infarto migrañoso. Situación en España. *Neurología*. 2002; 17 (Suppl. 6): 43-52.
66. Leira R, Castillo J. La cefalea en la enfermedad cerebrovascular isquémica. *Neurología* 2002; 17 (Suppl. 6): 25-31.
67. Arboix A, Masons J, Oliveras M, Arribas MP, Titus F. Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective study in 240 patients. *Cephalalgia*. 1994: 1621-4.
68. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*. 1999; 318: 13-8.
69. Donaghy M, Chang CL, Poulter N; European Collaborators of The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid

- Hormone Contraception. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 747-50.
70. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy JM, Alpérovitch A, Tehindrazanarivelo A, Biousse V, Woimant F, Bousser MG. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ*. 1993; 307: 289-92.
71. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alpérovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, Bousser MG. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995; 310: 830-3.
72. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, Kittner SJ. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 2007; 38: 2438-45.
73. Henrich JB, Horwitz RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42: 773-80.
74. Henrich JB, Sandercock PA, Warlow CP, Jones LN. Stroke and migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol*. 1986; 233: 257-62.
75. Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G, Payot M, Uske A. Migraine stroke. *Neurology*. 1988; 38 (2): 223-7.
76. Coroi M, Bontas E, Visan R, Defranceschi M, Cioranu CD. Ocular migraine and antiphospholipid antibodies—where we stand? *Oftalmologia*. 2007; 51: 8-15.
77. The antiphospholipid antibodies in stroke study group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke*. 1990; 21: 1268-73.
78. Montalbán J, Codina A, Ordi J, Vilardell M, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia. *Stroke*. 1991 Jun; 22: 750-3.
79. Weiner MG, Barnhart K, Xie D, Tannen RL. Hormone therapy and coronary heart disease in young women. *Menopause*. 2008; 15: 86-93.
80. Longstreht WT, Swanson PD. Oral contraceptives and stroke. 1984; 15: 747-750.
81. Kurth T, Ridker PM, Buring JE. Migraine and biomarkers of cardiovascular disease in women. *Cephalalgia*. 2008 Jan; 28: 49-56.
82. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, Le Floch-Rohr J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13: 102-6.
83. Carod-Artal FJ, da Silveira Ribeiro L, Braga H, Kummer W, Mesquita HM, Vargas AP. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. *Cephalalgia*. 2006 Aug; 26: 934-9.
84. Tembl-Ferrairó JI, Lago-Martín A, Sevilla T, Boscá-Blasco I, Fages EM, Vílchez-Padilla JJ. Migraine with aura, right-to-left shunt and frequency of seizures. *Rev Neurol*. 2007; 45: 144-6.
85. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol*. 1999; 56: 548-54.
86. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Río M, Lee EJ, Rosen BR, Moskowitz MA. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol*. 1998; 43: 25-31.
87. Jäger HR, Giffin NJ, Goadsby PJ. Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging in persistent migrainous visual disturbances. *Cephalalgia*. 2005; 25: 323-32.
88. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002; 8: 136-42.

89. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol*. 1997; 54: 362-8.
90. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Diener HC, Buring JE. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology*. 2005; 64: 1020-6.
91. Wingerchuk DM, Spencer B, Dodick DW, Demaerschalk BM. Migraine with aura is a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2007; 13: 231-3.
92. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr Opin Neurol*. 2007 Jun; 20: 310-9.
93. Leira R. Infarto migrañoso. *Neurología*. 1997; 12 (Suppl. 5): 817-24.
94. Brant T, Steinke W, Thie A, Pessin MS, Caplan LR. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct tomography, causes and outcome. Multicenter results and review of the literature. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10: 170-82.
95. Titus i Albareda F. Migraña e infarto cerebral (tesis doctoral). Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona.
96. Titus F, Montalbán J, Molins A, Gili J, López M, Codina A. Migraine-related stroke: brain infarction in superior cerebellar artery territory demonstrated by nuclear magnetic resonance. *Acta Neurol Scand*. 1989 May; 79 (5): 357-60.
97. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology*. 1994 Sep; 44: 1587-92.
98. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet*. 1995 Oct 7; 346 (8980): 923-6.
99. Prendes JL. Consideration on the use of propranolol in complicated migraine. *Headache*. 1987; 27: 381-3.
100. Álvarez Sabín J, Molins A, Turón A, Titus F, Codina A. Migraña-infarto en pacientes tratados con bloqueantes beta. *Rev Clin Esp*. 1993; 26: 128-33.
101. Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó C, Láinez MJ. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache*. 2004; 44: 1024-8.
102. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1730-2.
103. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29: 338-42.
104. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav*. 2003; 4 (Suppl. 2): S13-24.
105. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 148-57.
106. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46: 470-2.
107. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2004; 24: 1-160.
108. Bigal ME, Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology and impact of migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004; 4: 98-104.
109. Gracia-Naya M, Usón-Martín MM. Multicenter transverse study of the neu-

- rological ambulatory care in the Spanish Health System in Aragon: overall results. *Rev Neurol*. 1997; 25: 194-9.
110. Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP, Newmark ME, Roht L. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. *Epilepsia*. 1999; 40: 502-6.
  111. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994; 44: 2105-10.
  112. Andermann F. Migraine and the benign partial epilepsies of childhood: evidence for an association. *Epileptic Disord*. 2000; 2 (Suppl. 1): S37-9.
  113. Wirrell EC, Hamiwka LD. Do children with benign rolandic epilepsy have a higher prevalence of migraine than those with other partial epilepsies or nonepilepsy controls? *Epilepsia*. 2006; 47: 1674-81.
  114. Milligan TA, Bromfield E. A case of "migraine." *Epilepsia*. 2005; 46 (Suppl. 10): 2-6.
  115. Berger M, Speckmann E-J, Pape HC, Gorji A. Spreading depression enhances human neocortical excitability *in vitro*. *Cephalalgia*. 2008; 28 (5): 558-62.
  116. Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache*. 1999; 39: 469-76.
  117. Kruger H, Luhmann HJ, Heinemann U. Repetitive spreading depression causes selective suppression of GABAergic function. *Neuroreport*. 1996; 7: 2733-6.
  118. Deprez L, Peeters K, Van Paesschen W, et al. Familial occipitotemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura: linkage to chromosome 9q. *Neurology*. 2007; 68: 1995-2002.
  119. Velioglu SK, Boz C, Ozmenoglu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia*. 2005; 25: 528-35.
  120. Young WS, Siow HC, Silberstein SD. Anticonvulsants in migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2004; 8: 244-50.