

# Estudio comparativo sobre la eficacia profiláctica del topiramato en comparación con el valproato de magnesio en la migraña con y sin aura

Ricardo Flores-Hernández, Femando Zermeno-Pohls, Carlos A. Rodríguez-Alvarez, Rosalba Reyes Araujo

## RESUMEN

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), la cefalea constituye la segunda causa de preconsulta después de la epilepsia. La migraña es un padecimiento que ocupa la sexta causa de ausentismo laboral. Dentro de los medicamentos utilizados en el tratamiento profiláctico de la migraña se encuentran el topiramato y el valproato. *Objetivo:* comparar la eficacia profiláctica entre valproato y topiramato en los pacientes con diagnóstico de migraña con y sin aura (criterios de acuerdo a la clasificación internacional de cefaleas del 2004). *Material y métodos:* de enero a octubre de 2005; se estudiaron 90 pacientes consecutivos que acudieron a la preconsulta o al servicio de urgencias del INNN. Los pacientes no se encontraban tomando ningún medicamento profiláctico y aceptaron costear su tratamiento en forma voluntaria. Se asignaron los pacientes en forma alterna consecutiva por una enfermera a uno de dos grupos. Al primero se administró topiramato y al segundo valproato de magnesio. La dosis de topiramato fue de 25 mg y la de valproato de magnesio de 200 mg. Las dosis se incrementaron semanalmente hasta obtener profilaxis de las crisis migrañosas. Los cortes de seguimiento se hicieron al mes y a los 3 y 6 meses. *Resultados:* se evaluaron 90 pacientes de los cuales 75 completaron el estudio (40 topiramato y 35 valproato). La eficacia profiláctica a los 6 meses fue del 100% para el grupo de topiramato (32 con 25 mg y 8 con 50 mg) y del 85% para el grupo de valproato (17 con 200 mg y 18 con 400 mg), hubo 5 pacientes en quienes no se pudo aumentar la dosis de valproato debido a la presencia de efectos secundarios. *Conclusiones:* el topiramato tiene mayor eficacia profiláctica respecto del

valproato a menores dosis, además de que tiene menor incidencia de efectos adversos y lleva a remisión de las crisis migrañosas en menos tiempo (3 meses).

*Nota:* este estudio no fue patrocinado por la industria farmacéutica.

**Palabras clave:** migraña, topiramato, valproato, eficacia.

## COMPARATIVE STUDY ON THE PROPHILACTIC EFFICIENCY OF TOPIRAMATS AND VALPROATO IN MIGRAINE

### ABSTRACT

At the National Institute of Neurology and Neurosurgery the second cause of consultation is migraine. That also represents an important cause of laboral ausentism. We made a comparasion between two products the topiramato and valproato in 90 patients of our clinic. The profilactic action of the topiramato (32 patients with 25 mg and 8 with 50 mg) was 100% in 6 months and 85% with valproato (17 with 200 mg and 18 with 400 mg) so we conclude that topiramato is more efficient as profilaxis of migraine.

**Key words:** migrane, topiramato, valproato, efficient.

---

*Recibido: 4 enero 2008. Aceptado: 30 enero 2008.*

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suárez. Correspondencia: Ricardo Flores-Hernández Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877. Col. La Fama. 14269 México, D.F.

La migraña es un trastorno discapacitante, común y episódico que se presenta en el 7% de las mujeres, el 6% de los hombres y el 4% de los niños anualmente. En promedio el 53% de los pacientes con ataques migrañosos severos refieren que durante sus ataques es necesario el reposo en cama, aislamiento e incluso la suspensión laboral momentánea, llegando a estimar que el costo laboral puede ser estimado en 18 billones de dólares.

En la segunda mitad del siglo XX, el enfoque de la migraña fue principalmente del orden farmacológico y terapéutico. De acuerdo a la teoría vascular inicialmente aceptada como el mecanismo fisiopatológico de la migraña, el alivio del dolor mediante el efecto vasoconstrictor de los medicamentos ergotamínicos parecía confirmar la idea de que la cefalea era el resultado de la acidosis que inducía una vasodilatación intracraneal, además de que se asumía que la vasoconstricción y consecuentemente, la isquemia cerebral, eran las causantes del fenómeno del aura. El concepto contemporáneo, basado en el mecanismo farmacológico de los triptanos cuyo efecto es el de la vasoconstricción, ha podido soportar el concepto de vasodilatación como el principal mecanismo de la cefalea.

Los conceptos básicos de la patogénesis de la migraña son los siguientes: **a.** Hiperexcitabilidad neuronal durante el periodo interictal, **b.** Depresión diseminada a toda la corteza como la explicación del aura, **c.** Activación del nervio trigémino a nivel periférico y central como explicación de la cefalea y **d.** El concepto controversial respecto a que el daño progresivo a la sustancia gris periacueductal, explicaría algunos aspectos de la sensibilización central o el cambio en la expresión fenotípica del trastorno.

El estado interictal en la migraña, es un concepto que consiste en explicar que los ataques migrañosos son originados en el cerebro y pueden ser desencadenados bajo diversas condiciones que dependen de un umbral el cual determina la incidencia de los ataques. Desde este punto de vista, la exagerada excitabilidad, transitoria o persistente, de las neuronas de la corteza cerebral (en especial las de la corteza occipital), ha recibido particular consideración. La excitabilidad de las membranas celulares de las neuronas de la corteza occipital parecen ser fundamentales en la susceptibilidad cerebral a los ataques migrañosos. Aquellos factores que incrementan o disminuyen la excitabilidad neuronal pueden, de alguna manera, modular el umbral de disparo de los ataques.

Más del 20% de los migrañosos padecen experiencias aurales, predominantemente visuales, antes del

inicio de la cefalea. Los nuevos métodos de imagen disponible nos han permitido observar que durante la etapa del aura, existe una forma de depresión cortical diseminada que no es más que la expresión de un evento neuroeléctrico que ya había sido descrito por Leao. Aún no está del todo claro cuál es el mecanismo de inicio en la cefalea migrañosa no precedida de aura. Sin embargo, algunas evidencias apuntan hacia factores corticales, similares a los que inician el fenómeno aurale, como los responsables del cuadro cefalálgico. Woods, *et al* han observado que durante el ataque migrañoso, existe un estado de oligoemia de diseminación bilateral, que se inicia a nivel occipital y avanza hacia las regiones corticales anteriores en asociación con la cefalea espontánea, en un paciente que padecía de migraña sin aura. Cao, *et al* reportaron que existía una supresión en la diseminación de la actividad neuronal a nivel de corteza occipital antes del inicio de la cefalea en pacientes migrañosos con y sin aura<sup>9</sup>. Lo anterior sugiere que los eventos hemodinámicos neuronales primarios y secundarios pueden preceder a la iniciación de la cefalea en todos los pacientes, siendo clínicamente silenciosos en aquellos pacientes con migraña sin aura.

Como se ha descrito, la cefalea migrañosa puede originarse de la dilatación de los grandes vasos intracraneales y de la dura madre, que son inervados por el nervio trigémino como parte del sistema trigéminovascular. Los péptidos vasodilatadores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la sustancia P y la neurocinina A, se encuentran en los cuerpos celulares de las neuronas trigeminales y el CGRP ha sido implicado en la mayoría de las cefaleas migrañosas. Este péptido vasoactivo se encuentra presente en las fibras no mielinizadas del ganglio trigémino y la inmunoreactividad tipo CGRP ha sido identificada en regiones del núcleo del trigémino que se conoce reciben terminaciones aferentes primarias<sup>20</sup>. Aún no es del todo claro el papel sensitivo del CGRP en la porción del trigémino sensitivo, aunque podría involucrar la nocicepción vascular.

Existe evidencia de que algunos pacientes presentan sensibilidad central del sistema trigeminal durante los ataques de migraña. La sensibilización central puede deberse a la severidad y al dolor prolongado de la cefalea migrañosa. La evaluación de la alodinia por Burstein, *et al* durante un ataque migrañoso, ha confirmado la sensibilización del sistema trigeminal a un nivel neuronal de segundo o tercer orden. La importancia crítica de la sensibilización a nivel central ha sido nuevamente subrayada por Burstein, *et al* a través de un reporte en donde menciona que los

triptanos pueden disminuir la eficacia posterior al establecimiento de la alodinia con lo cual se enfatiza sobre la importancia del tratamiento agudo con éste tipo de medicamentos. El principal mecanismo involucrado en la sensibilización de la neurona de segundo orden a nivel del núcleo del trigémino, parece ser que es la movilización del magnesio de los receptores de NMDA, por lo que los tratamientos terapéuticos que actúan en estos niveles podrían explicar el alivio del dolor en los pacientes migrañosos.

El tratamiento del ataque agudo juega un papel importante en la migraña; sin embargo, el tratamiento profiláctico tiene un papel de mayor importancia ya que disminuye la frecuencia de los ataques migrañosos y todas las complicaciones directas e indirectas que estos conllevan. El tratamiento preventivo disminuye; frecuencia, duración y severidad de los ataques. El tratamiento preventivo puede ser episódico (subagudo) o crónico. El tratamiento preventivo episódico se utiliza cuando se conoce el disparador del dolor de cabeza como lo es el ejercicio o la actividad sexual. Sin embargo, el tratamiento preventivo crónico es utilizado en principio por aquellos pacientes que padecen con frecuencia de ataques migrañosos y el cual se determina en base al número de ataques que se presentan por mes, sin tomar en cuenta la respuesta del paciente al tratamiento abortivo, o las características de los ataques y preferencias o necesidades de los migrañosos. Aquellas circunstancias que determinan el inicio del tratamiento preventivo son: **a.** Recurrencia de los ataques migrañosos que interfieran con las actividades de la vida diaria a pesar del tratamiento abortivo (como dos o más ataques en un mes que produzcan discapacidad de por lo menos 3 o más días o que sean infrecuentes pero que produzcan profunda discapacidad); **b.** Falta de efectividad, contraindicaciones o efectos adversos importantes a los medicamentos utilizados en el tratamiento abortivo; **c.** Abuso de los medicamentos abortivos; **d.** Circunstancias especiales como la migraña hemipléjica o ataques con riesgo de déficit neurológico permanente; **e.** Cefaleas muy frecuentes (más de dos por semana) con el riesgo de desarrollar una cefalea de rebote; y **f.** Preferencias por parte del paciente respecto al deseo de tener el menor número de ataques posibles.

Dentro de los medicamentos que se utilizan en la prevención de la migraña se encuentran:

1. *Anticonvulsivantes*: valproato, gabapentina, topiramato, tiagabina.
2. *Antidepresivos*: antidepresivos tricíclicos (ADTC), inhibidores de la recaptura de serotonina (IRST),

inhibidores de la MAO (IMAO).

3. *Beta bloqueadores*: propranolol, nadolol, metoprolol, atenolol.
4. *Antagonistas de los canales de calcio*: verapamilo, nimodipino.
5. *Antagonistas de la serotonina*: metisergida, metergina.
6. *Otros*: AINEs, riboflavina, sulfato de magnesio, neurolépticos.

Dentro de los medicamentos profilácticos utilizados en la migraña existen los mencionados con antelación, aunque recién se ha documentado que el valproato tiene ciertas ventajas respecto a los beta bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, AINEs y bloqueadores de los canales de calcio.

El ácido valproico se conoce más por su efecto antiepiléptico, que por su efecto profiláctico como antimigrañoso. Su efecto como antimigrañoso ha sido difícil de determinar debido al amplio espectro de efectos bioquímicos y a la naturaleza compleja de la fisiopatología de la migraña. El valproato aumenta los niveles de GABA cerebral y por lo consiguiente puede suprimir los eventos que ocurren en la corteza durante un ataque de migraña; así como, los estímulos parasimpáticos perivasculares o al núcleo *caudalis* del trigémino. Existe evidencia experimental de que suprime la inflamación neurogénica y directamente atenúa la neurotransmisión nociceptiva. Asimismo, el valproato altera los niveles de los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios y ejerce efectos directos sobre las membranas neuronales *in vitro*. Los resultados de los estudios en los cuales se ha utilizado al valproato como profiláctico de la migraña, nos muestran que el porcentaje de reducción en la frecuencia de ataques es del rango de un 50%. Asimismo, en un estudio abierto realizado por Silberstein, *et al* mostraron que en contra de que el valproato podría presentar una alta proporción de efectos adversos, los resultados fueron lo contrario. La dosis promedio fue de 974 mg/día y los principales efectos adversos fueron: náuseas (42%), infecciones (39%), alopecia (31%), temblor (28%), astenia (25%), dispepsia (25%) y somnolencia (25%). Referente al mayor riesgo del valproato que es la hepatotoxicidad, se ha visto que el riesgo es mínimo y es menor del 1.5% el cual se incrementa en aquellos niños menores de 2 años, aquellos con politerapia (asociado a inductores enzimáticos como la DFH, el fenobarbital y la CBZ), trastornos metabólicos, hematológicos o propiamente hepáticos. Por lo que; el valproato puede utilizarse de manera segura en la profilaxis de la migraña.

Otro medicamento anticonvulsivante de reciente ingreso al mercado es el topiramato el cual es un anticonvulsivante de una estructura única que fue descubierto por casualidad al estar investigando análogos estructurales de la fructuosa 1,6-difosfato capaz de inhibir la enzima fructuosa 1-6 bifosfato con el fin de poder bloquear la gluconeogénesis, aunque no demostró tener actividad hipoglucemiante. El topiramato puede influir la actividad de ciertos tipos de canales de sodio y calcio activadores de voltaje, receptores GABAA y a un subtipo de receptores de glutamato (AMPA/kainato). El topiramato también inhibe algunas isoenzimas del tipo de la anhidrasa carbónica y muestra selectividad para la anhidrasa carbónica tipo II y IV.

Respecto al uso del topiramato en profilaxis de la migraña, aún no hay escrito mucho al respecto de su eficacia; sin embargo, algunos estudios refieren que aquella es un poco más alta con respecto al valproato. En 1999; Shuaib *et al*, estudiaron 37 pacientes con cuadros migrañosos de más de 10 episodios en un mes los cuales fueron tratados con topiramato (25-100 mg/día). Además de la migraña, la mayoría presentaba cefalea crónica diaria y todos habían tenido mala respuesta a los tratamientos profilácticos convencionales. Después de un seguimiento de 3 a 9 meses, 11 pacientes (30%) presentaron mejoría significativa de la migraña (disminución de más del 60%) y 11 pacientes presentaron una mejoría moderada en su severidad (40 al 60% de disminución. En otro estudio se menciona que el topiramato a dosis de 25-500 mg/día reduce significativamente la frecuencia e intensidad principalmente de la migraña moderada/severa<sup>33</sup>. Un estudio reciente nos muestra que la eficacia del topiramato en disminuir la frecuencia de migraña mensual fue del 35.9% en aquellos que consumieron dosis de topiramato de 50 mg/día, del 54% con dosis de 100 mg/día y de 52.3% con dosis de 200 mg/día, presentando efectos adversos como parésteas, fatiga, náuseas, anorexia y pervisión del sentido del gusto, estableciendo como dosis terapéuticas de 100 a 200 mg/día.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado, con valoraciones en estado basal, al primero, tercero y sexto mes después del inicio del tratamiento.

**Población y muestra:** se incluyó a pacientes que acudieran al servicio de urgencias o consulta externa del INNN por el diagnóstico de migraña con o sin aura y los cuales no se encuentren bajo ningún tratamiento establecido de profilaxis para la migraña.

El universo estuvo determinado por el número de pacientes que acuden a los mencionados servicios del INNN y a los cuales se les dará seguimiento durante este periodo con citas semanales durante el primer mes, posteriormente a los 3 y a los 6 meses.

El medicamento utilizado fue topiramato de 25 mg y valproato de magnesio de 200 mg. La asignación del medicamento (las primeras dosis fueron gratuitas) fue realizada de manera alterna consecutiva por una enfermera neurológica quien desconocía el diagnóstico del paciente. El incremento de las dosis se realizó de manera gradual.

### *Criterios de inclusión*<sup>48</sup>

1. Número de ataques migrañosos para iniciar profilaxis: más de 2 ataques migrañosos en un mes.  
Cefalea migrañosa con o sin aura que tenga una frecuencia de más de 2 ataques en un mes.

### *Migraña sin aura:*

**Definición:** cefalea idiopática, recurrente que se manifiesta en forma de ataques que duran de entre 4 a 72 hs, las características típicas de la cefalea es de localización unilateral, pulsátil, intensidad moderada a severa, que se agrava por la actividad física y se asocia con náuseas, foto y fotofobia.

### *Criterios diagnósticos:*

1. Por lo menos cinco ataques.
2. La duración de los ataques es de entre 4 a 72 hs (no tratados o tratados sin éxito. Si el paciente se duerme y se levanta sin dolor migrañoso, la duración del ataque inicia a partir del momento del despertarse.
3. La cefalea tiene por lo menos dos de las siguientes dos características Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
  - a. Localización unilateral.
  - b. Característica pulsátil.
  - c. Intensidad de moderada a severa (interfiere en las actividades de la vida diaria).
  - d. Se agrava al subir escaleras o al estar realizando una actividad física similar
4. Durante los ataques se presentan por lo menos uno de los siguientes síntomas:
  - a. náuseas y/o vómitos.
  - b. foto o fotofobia.
5. Se deben considerar por lo menos uno de los siguientes puntos:
  - a. Historia clínica, el examen físico general y neurológico si no sugieren alguno de los



trastornos en listados a continuación:

- \* Cefalea postraumática.
  - \* Cefalea asociada con trastornos vasculares.
  - \* Cefalea asociada con trastornos intracraneales no vasculares.
  - \* Cefalea asociada a sustancias (uso, abuso o supresión).
  - \* Cefalea asociada a infecciones no encefalíticas
  - \* Cefalea asociada a trastornos metabólicos
  - \* Cefalea o dolor facial asociada a trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dentadura, boca o algunas otras estructuras faciales o craneales.
- b.** Historia o examen físico o neurológico que sugieran dichos trastornos, pero se excluyen mediante los exámenes e indagaciones adecuadas.
- c.** Dicho trastorno se presenta pero; los ataques migrañosos, no se presentan en relación temporal con el trastorno.

#### *Migraña con aura:*

**Definición:** es un trastorno recurrente, idiopático, manifestado por ataques de índole neurológico, de localización inequívoca en la corteza o tallo cerebral: por lo general, se presenta en un lapso de 5 a 20 minutos y usualmente dura menos de 60 minutos. La cefalea, náuseas y la fotofobia por lo general siguen al síntoma neurológico del aura por lo general o posterior a un intervalo de menos de 1 hora. La cefalea usualmente dura de 4 a 72 hs, pero puede estar completamente ausente.

#### *Criterios diagnósticos:*

1. Por lo menos dos ataques de las características mencionadas en el apartado 2.
2. Por lo menos 3 de las siguientes 4 características
  - a.** Uno o más síntomas de aura completamente reversibles que indiquen disfunción focal cerebral a nivel cortical y/o en tallo cerebral.
  - b.** Por lo menos un síntoma de aura que se desarrolle de forma gradual en más de 4 minutos o, 2 o más síntomas que ocurran sucesivamente.
  - c.** Ningún síntoma de aura dura más de 60 minutos. Sí se presentán más de un síntoma aural, la duración aceptada se incrementa de manera proporcional.
  - d.** La cefalea sigue al síntoma aural con un intervalo libre de síntomas de menos de 60 minutos (también puede comenzar antes o simultáneamente con el aura).

#### **3.** Por lo menos uno de los siguientes criterios:

- a.** la historia física y neurológica no sugieren alguno de los trastornos mencionados a continuación:
- \* Cefalea postraumática.
  - \* Cefalea asociada con trastornos vasculares.
  - \* Cefalea asociada con trastornos intracraneales no vasculares.
  - \* Cefalea asociada a sustancias (uso, abuso o supresión).
  - \* Cefalea asociada a infecciones no encefalíticas.
  - \* Cefalea asociada a trastornos metabólicos.
  - \* Cefalea o dolor facial asociada a trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dentadura, boca o algunas otras estructuras faciales o craneales.
- b.** La historia y el examen físico neurológico sugieren dicho trastorno aunque se descarta mediante los exámenes apropiados.
- c.** Dichos trastornos están presentes, aunque los ataques migrañosos no ocurren primeramente en cercanía o con relación temporal al trastorno.

La evaluación de la eficacia del topiramato o valproato será evaluada en base a la mejoría del cuadro migrañoso en el transcurso del tiempo.

Se incluirán sólo aquellos pacientes que deseen participar y puedan costear su tratamiento con topiramato o valproato de magnesio previa autorización y firma de carta de consentimiento informado. La dosis inicial será de topiramato: 25 mg en dosis que serán incrementadas progresivamente cada 7 días hasta una dosis total de 100 mg al día. Respecto al valproato de magnesio, se iniciará con dosis de 200 mg y se incrementará cada 7 días hasta una dosis máxima al día de 1 g.

#### *Los criterios de exclusión son los siguientes:*

1. Cefalea secundaria:
  - \* Cefalea postraumática.
  - \* Cefalea asociada con trastornos vasculares.
  - \* Cefalea asociada con trastornos intracraneales no vasculares.
  - \* Cefalea asociada a sustancias (uso, abuso o supresión).
  - \* Cefalea asociada a infecciones no encefalíticas.
  - \* Cefalea asociada a trastornos metabólicos.
  - \* Cefalea o dolor facial asociada a trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dentadura, boca o algunas otras estructuras faciales o craneales.
2. Historia o examen físico o neurológico que sugieran dichos trastornos, pero se excluyen mediante los

exámenes e indagaciones adecuadas.

3. Dicho trastorno se presenta pero, los ataques migrañosos, no tienen una relación temporal con el trastorno.
4. Pacientes que no deseen participar en el estudio.
5. Pacientes que no puedan costear su tratamiento.
6. Pacientes que no acudan a sus citas semanales de reevaluación.
7. Pacientes que suspendan el tratamiento voluntariamente.
8. Pacientes que presenten reacciones adversas a alguno de los tratamientos utilizados en el presente estudio.
9. Abandono o mal apego al tratamiento con valproato de magnesio o topiramato.
10. Pacientes que abandonen el estudio voluntariamente.

#### Análisis estadístico

1. Estadística descriptiva.
  - a. Proporciones para describir variables nominales.
  - b. Mediciones y rangos (valor máximo y mínimo) para describir variables ordinales.
2. Estadística inferencial.
  - a. Pruebas no paramétricas (Chi cuadrada).
  - b. Análisis comparativo previo al inicio del tratamiento con topiramato o valproato, al mes a los 3 y 6 meses posteriores al inicio del tratamiento.

## RESULTADOS

Se evaluaron 90 pacientes desde enero hasta octubre del 2005, de los cuales 15 no completaron el estudio al no asistir a sus citas de seguimiento durante las primeras 4 semanas. El universo evaluado fue de 75 pacientes (50 femenino, 25 masculino; edad:  $33.01 \pm 5.99$ ; rango 18 a 47). La frecuencia del tipo de migraña fue de 45 (60%) pacientes sin aura y 30 (40%) con aura. En 14 pacientes (18.7%) existían antecedentes familiares de migraña. Las mujeres padecían migraña con aura en 20 (40%) de los casos y sin aura en 30 (60%). Los hombres padecían migraña con aura en 10 (40%) casos y sin aura en 15 (60%). El número de ataques por mes fue de  $3.05 \pm 1.17$  (moda 2; rango de 2 a 7) figura 1.

Se administró topiramato a 40 (53.3%) pacientes (27 mujeres y 13 hombres) y valproato de magnesio a 35 (46.7%) (23 mujeres y 12 hombres). La edad media de los pacientes a quienes se administró topiramato fue de  $32.08 \pm 5.83$  y la de los que recibieron valproato de magnesio de  $34.09 \pm 6.08$  (prueba t de Student,  $P=0.148$ ). De los pacientes a quienes se

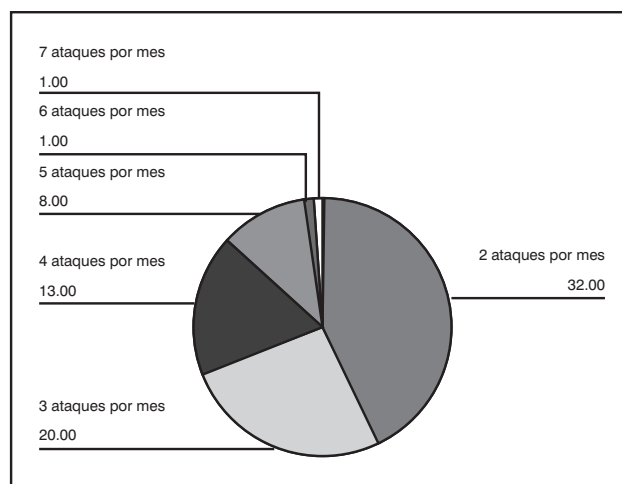
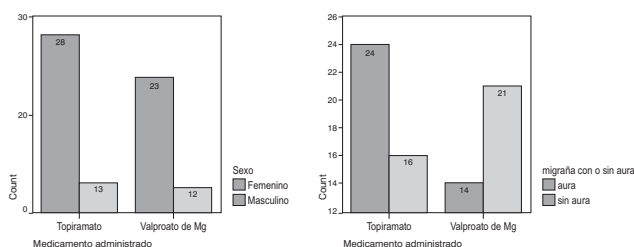


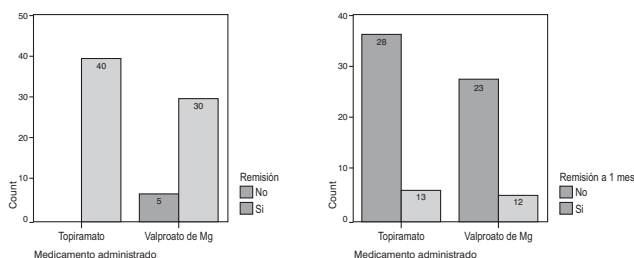
Figura 1. Número de ataques por mes.

administró topiramato (40), 16 tenían migraña con aura y 24 sin aura. De los pacientes a quienes se administró valproato de magnesio (35), 14 tenían migraña con aura y 21 no (gráfica 1.).



Gráfica 1. Administración por sexo y migraña con y sin aura.

De los 40 pacientes que tomaron topiramato, los 40 remitieron sus ataques migrañosos durante el seguimiento a 6 meses; a diferencia de los 35 que tomaron valproato de magnesio de los cuales 5 no presentaron remisión de la sintomatología (Chi-cuadrada  $P=0.019$ ; Mantel-Haenszel  $P=0.046$ ). (gráfica 2).



Gráfica 2. Remisión de sintomatología.

Durante el seguimiento a un mes, de los pacientes dentro del grupo de topiramato, 32 remitieron sus ataques y 8 no. Con respecto al grupo con valproato de magnesio; durante el mismo tiempo de seguimiento, 17 remitieron sus ataques mientras que 18 no lo

hicieron. A los 3 meses de seguimiento los 8 pacientes restantes dentro del grupo de topiramato ya habían remitido, a diferencia de 29 pacientes en el grupo de valproato y a los 6 meses remitieron sólo 30 pacientes en éste último grupo quedando sin remitir 5 pacientes. Al realizar el análisis estadístico comparando el topiramato y el valproato de magnesio, durante todo el periodo de seguimiento (hasta 6 meses), se observó que hubieron diferencias significativas entre el tiempo en que remiten los ataques de migraña y el medicamento administrado.

**Tabla 1.** Tiempo de remisión.

Tiempo de remisión		Cortes en el seguimiento		
Antimigrañoso		Remisión 1 mes	Remisión 3 meses	Remisión 6 meses
Topiramato (40 pacientes)	Con remisión	32	40	0
	sin remisión	8	0	0
Valproato (35 pacientes)	Con remisión	17	29	30
	sin remisión	18	6	5
		P=0.010	P= 0.022	P= 0.046

Chi-cuadrada y exacta de Fisher y Mantel-Haenszel

Igualmente al comparar la dosis de medicamento y la remisión o no de los ataques migrañosos durante el periodo de seguimiento se encontró que el momento en que remite la sintomatología está relacionado en ambos casos con la dosis del medicamento administrado:

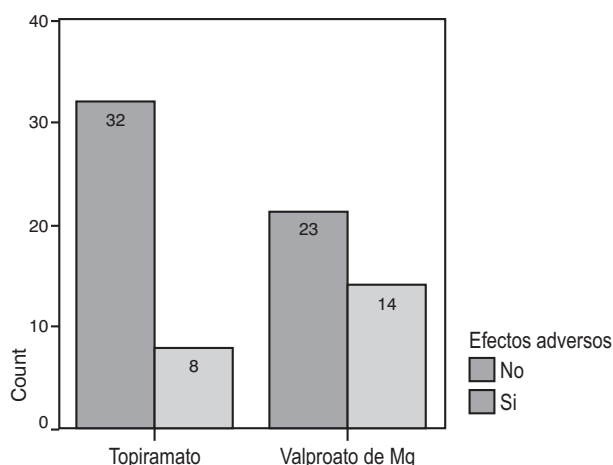
**Tabla 2.** Distribución por tiempo de remisión en relación a la dosis.

Tiempo de remisión en relación a la dosis		Periodo de seguimiento		
Antimigrañoso		1 mes (dosis mg)	3 meses (dosis mg)	6 meses (dosis mg)
Topiramato (40 pacientes)	Con remisión	32 (25)	8(50)	40 (25, 50)
	sin remisión	8 (25)	0	0
Valproato de Mg (35 pacientes)	Con remisión	17 (200)	12 (400)	30 (200, 400)
	sin remisión	18 (200)	6 (400)	5 (200, 400)
P		0.010	0.022	0.046

Chi-cuadrada y exacta de Fisher y Mantel-Haenszel

## DISCUSIÓN

Los resultados generales del presente estudio se correlacionan con lo mencionado en la literatura internacional en lo que respecta a la frecuencia de la migraña en la población general ( 6% hombres y 15% mujeres), siendo de 2 a 3 veces más frecuente en el sexo femenino. Asimismo, el tipo de migraña con más frecuencia encontrada fue la migraña sin aura, la edad fue la tercera década y su relación con antecedentes familiares.



**Gráfica 3.** Efectos adversos por medicamentos.

La asignación del valproato de magnesio o topiramato en el grupo de estudio fue homogénea al correlacionarlo con el sexo y tipo de cefalea migrañosa lo cual descartaría una distribución heterogénea que hubiese repercutido a favor o en contra de uno u otro medicamento.

En el seguimiento a 6 meses el medicamento que mostró mejor eficacia en lo que respecta a la disminución de ataques migrañosos fue el topiramato respecto al valproato de magnesio que, aunque sólo 5 pacientes fueron los que no remitieron de sus cuadros cefalálgicos dentro del grupo de valproato las diferencias entre uno y otro fármaco fueron significativas en el análisis global y durante el periodo de seguimiento, ya que al mes habían remitido el 80% de los pacientes con topiramato y sólo el 48% del grupo de valproato; porcentaje que se incremento a los 3 meses, siendo del 100% de remisión dentro del grupo de topiramato y sólo del 82% en el grupo de valproato quedando aún en éste grupo, 5 pacientes (16%) sin remitir al final del seguimiento.

Con respecto a la dosis de topiramato, ésta fue menor en comparación con otros estudios reportados en donde se utilizaron dosis entre 100 a 200 mg/día, con un promedio de ataques migrañosos entre 3-12 por mes. No obstante, la dosis utilizada en el presente estudio fue menor quizá debido al menor número en promedio de ataques migrañosos (3 al mes) representando estos el 52% del universo. Lo mismo sucede con el valproato del cual utilizamos menos dosis respecto a otros estudios donde el número de ataques migrañosos fue mayor y con sólo un 50% de disminución en la frecuencia de la cefalea a pesar de dosis altas. Sin embargo, los resultados del presente estudio parecen reflejar, a pesar de una población más

pequeña y dosis menores del medicamento, que el topiramato es más eficaz respecto al valproato en menor tiempo y a menores dosis. Igualmente, una de las dificultades entre uno y otro medicamento, son los efectos adversos que son más frecuentes con el valproato lo que impide incrementar las dosis en aquellos pacientes que así lo requieren por la frecuencia e intensidad de sus ataques migrañosos y lo cual también fue reflejado en el presente trabajo.

No obstante, en este estudio fue utilizado valproato de magnesio y quizás ésta presentación difiera de la del valproato de sodio; sin embargo, la mayoría de los estudios realizados lo han hecho con ésta última presentación e impresiona que no hay diferencias significativas respecto al valproato de magnesio

## CONCLUSIONES

El topiramato resultó ser más eficaz respecto al valproato en la disminución de la frecuencia de ataques migrañosos con o sin aura, en un lapso más corto de tiempo, a menores dosis y con menores efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- 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.
- Welch KMA, D'Andrea G, Tepley N, Barkley GL, Ramadan NM. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Headache* 1990; 8: 817-28.
- Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eight-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16: 239-45.
- Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 612-8.
- Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996;119:355-61.
- Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-90.
- Leao AAP. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944 ; 7:391-6.
- Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report : bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331:1689-92.
- Cao Y, Welch KMA, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56: 548-54.
- Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford University Press, 2001; 57-72.
- Feindel W, Penfield W, McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurol* 1960;10:555-63.
- Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J Anat* 1997; 190: 367-75.
- Hoskin KL, Zagami AS, Goadsby PJ. Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat. *J Anat* 1999;194:579-88.
- My A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes and the neural influences on the cerebral circulation. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1999; 19: 115-27.
- Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 1985;62:131-6.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-7.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33:48-56.
- Alvarez FJ, Monis HR, Priestley JV. Sub-populations of smaller diameter trigeminal primary afferent neurons defined by expression of calcitonin gene-related peptide and the cell surface oligosaccharide recognized by monoclonal antibody LA4. *J Neurocytol* 1991; 20:716-31.
- Sugimoto T, Fujiyoshi Y, Xiao C, He YF, Ichikawa H. Central projection of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P (SP) - immunoreactive trigeminal primary neurons in the rat. *J Comp Neurol* 1997; 378:425-42.
- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614-24.
- Burstein R, Collins B, Bajwa Z, Jakubowski M. Triptan therapy can abort migraine attacks if given before the establishment or in the absence of cutaneous allodynia and central sensitization : clinical and preclinical evidence. *Headache* 2002; 42:390.
- Stephen D, Silberstein. FACP. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache ( an evidence- based review ). *Neurol* 2000; 55: 754-63.
- Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanism of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17:93-100.
- Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurol* 1994; 44:647-51.
- Mathew NT, Saper RJ, Silberstein SD, et al. Migraine Prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995;52:281-6.
- Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalalgia* 1997; 17:67-72.
- Rothrock JF. Clinical studies of valproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17:81-3.
- Kaplan J. on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis : a dose - controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103-8.
- Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: An open label long-term study. *Headache* 1999;39:633-43.
- Dreifuss Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. *Neurology* 1989; 39: 201-7.
- Dogson SJ, Shank RP, Mayanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000; 41:35-9.
- Shank RP, JF Gardocki, JL Vaught, et al. Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia* 1994; 35:450-60.



33. Shuaib A, Ahmed F, Muratoglu M. Topiramato in migraine prophylaxis : a pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19: 379-80.
34. Von Seggern RL, Mannix LK, Adelman JU. Efficacy of topiramate in migraine prophylaxis: a retrospective chart analysis. *Headache* 2002; 42: 804-9.
35. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention. *Arch Neurol* 2004; 61:490-5.
36. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Henriksen L, Larsen B. The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischaemia. *Lancet* 1981; ii 433-40.
37. Amery WK. Brain hypoxia: the turning-point in the genesis of the migraine attack? *Cephalalgia* 1982; 2:83-109.
38. Blau JN. Migraine patogenesis the neural hipotesis reexamined. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:437-42.
39. Lance JW, Lamber GA, Godsley PJ, Ducksworth JW. Brainstem influences on the cephalic circulation : experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache* 1983;23:258-65.
40. Weiller C, May A, Limmroth V. Brain steam activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:858-60.
41. Moskowitz MA: The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-68.
42. Silberstein SD: review Serotonin (5HT ) and migraine. *Headache* 1994;34:408-17.
43. Vreugdenhil M, Wadman WJ. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis. *Epilepsia* 1999;40:1512-22.
44. Coulter D, Sombati S, Delorenzo R. Topiramate effects on excitatory amino acid-mediated responses in cultured hippocampal neurons: selective blockade of kainite currents. *Epilepsia* 1995;36:S40.
45. White H, Brown S, Skeen G, Wolf H, Twymann R. The anticonvulsant Topiramate displays unique ability to potentiate GABA-evoked chloride currents. *Epilepsia* 1995; 36:39-40.
46. Dogson S, Shank R, Maryanoff B. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000;41:35-9.
47. Young WB, Hopkins MM, Shechter AL, Silberstein SD. Topiramate: a case series study in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2002;22:659-63.
48. Headache Classification Committee of the International Headache Society Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia* 2004; 24 (supl. 1).