



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE EL USO DEL  
VALPROATO Y TOPIRAMATO EN LA PROFILAXIS DE LA  
MIGRAÑA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**AUTORA: DRA. CINTHYA GPE. SALCEDO ALTAMIRANO**

**ASESOR DE TESIS: DR. JUAN HERNÁNDEZ AGUILAR.  
ASESOR METODOLÓGICO: MC ALFONSO REYES LÓPEZ.**

**2007-2010**

**TESIS DE PEDIATRIA**

**LLEVADA A CABO PARA EL ESTUDIO DE UNA DE LAS  
PATOLOGIAS NEUROLÓGICAS MAS FRECUENTES  
EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ,  
COMO ES LA MIGRAÑA PARA SU ADECUADO CONTROL Y MANEJO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Esta tesis va dedicada principalmente a mi madre que sin su apoyo constante e incondicional no hubiera logrado mis metas.

A mi padre que a pesar de todo, estuvo conmigo.

A mis hermanas que a pesar de que no entendían porque estudiaba tanto estuvieron ahí.

A mi novio que aunque no lo sabía explicar, siempre me presionó para terminar a tiempo mi tesis.

A mis tutores clínicos y metodológico que sin su apoyo y orientación todo hubiera sido más difícil de lograr.

## INDICE DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

<b>Índice</b>	<b>Página</b>
Portada.....	1
Índice.....	2
Introducción.....	3
I. ANTECEDENTES.....	5
1.1 Generalidades de Cefaleas .....	5
1.2 Migraña .....	9
Definición.....	9
Epidemiología.....	10
Fisiopatología.....	12
Clasificación.....	14
Abordaje Diagnóstico.....	27
Tratamiento.....	29
Tratamiento Profiláctico.....	34
OBJETIVOS.....	43
METODOLOGÍA.....	43
PLAN ANÁLISIS.....	44
RESULTADOS.....	45
DISCUSIÓN.....	59
CONCLUSIONES.....	61
ANEXO.....	62
BIBLIOGRAFÍA.....	63

# **ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE EL USO DEL VALPROATO Y TOPIRAMATO EN LA PROFILAXIS DE LA MIGRAÑA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **INTRODUCCIÓN.**

La cefalea es uno de los síntomas de mayor prevalencia y una de las principales causas de consulta, se estima que a nivel mundial se presenta hasta en el 90% de la población.<sup>1,2</sup>

La cefalea se ha clasificado en cefaleas primarias y secundarias, según la Sociedad Internacional de cefalea en su Clasificación Internacional de Cefalea 2004 <sup>1</sup>: siendo la migraña la principal causa de cefaleas primarias.

En el niño, la migraña se caracteriza por episodios recurrentes de cefalea con intensidad, frecuencia y duración variables de tipo pulsátil, opresivo, unilateral o bilateral de 1 a 48hrs respectivamente.<sup>3,4</sup>

El manejo de la migraña consiste en tratamiento abortivo y profiláctico con el fin de disminuir la incapacidad que condiciona.

Existen diversos tratamientos profilácticos, los cuales se han estudiado principalmente en adultos, existiendo poca literatura en el manejo profiláctico en niños. Los manejos profilácticos en niños aún no han sido aprobados por la FDA en menores de 18 años, ya que los estudios clínicos controlados del manejo profiláctico en niños son limitados.

Dentro de los medicamentos profilácticos se encuentran: Beta Bloqueadores (Propranolol), Bloqueadores de los Canales de Calcio (Flunarizina), Anticonvulsivos (Topiramato y Ácido Valpróico) ó Valproato de Magnesio disponible en México, siendo éstos el motivo de nuestro estudio.<sup>5</sup>

## I. ANTECEDENTES.

### 1.1 Generalidades de Cefaleas.

Desde 1962 un número creciente de estudios sobre cefaleas en niños han sido publicados y se ha logrado registrar su prevalencia. Tal es el caso del primer estudio epidemiológico por Billes en Suiza en 1950 realizado en una escuela con 6000 niños encontraron una prevalencia de dolor de cabeza de 37 a 51% en niños de 7 años y gradualmente fue incrementando de 57 a 82% en la adolescencia. Presentándose la migraña en 2.5% a los 7 años y en 15% a los 15 años.<sup>6</sup>

En otro estudio realizado en Bursa, Turkey por Akyol et al en adolescentes entre 12 y 17 se observó que la prevalencia de persistir con cefalea a través de los años fue de 52.2%, con un incremento a los 12 años de 42.2% a 60.7% a los 17 años. En el sexo femenino 87.1% y masculino del 79.6%, con cefalea tensional presente en el 25.9% y migraña en el 14.5%.<sup>7,8</sup>

La causa más frecuente son las infecciones de vías aéreas superiores virales (39%), sinusitis (9%), meningitis viral (7%). Ocupando la **migraña** de un (20 al 70%), tumores de fosa posterior (2.5%), disfunción de válvula de derivación ventrículo-peritoneal (2%), hemorragia intracraneana (1.5%), epilepsia (1.5%), posterior a punción lumbar (1%), posterior a crisis convulsivas (1%), causa indeterminada (7%).<sup>9</sup>

La cefalea a lo largo de su estudio ha sido clasificada de acuerdo a su *etiología* en primaria ó secundaria. <sup>1</sup>La cefalea *primaria* es aquella que no se encuentra asociada a alguna causa subyacente, con indemnidad anatómica de las estructuras intracraneales y extracraneales, incluyéndose en este grupo la “**migraña**” y la cefalea tensional ; mientras que la cefalea *secundaria* es debida a una causa patológica, con anormalidad de las estructuras intra y extracraneas asociadas al origen del dolor incluyéndose en este grupo infecciones, hemorragias, hipertensión, tumoraciones, etc. Por lo que es de vital importancia el reconocimiento de los signos de alarma, que permiten diferenciar un trastorno primario de uno secundario.

Por su forma de *inicio y evolución* la cefalea clínicamente de acuerdo a la clasificación de Rothner de 1983 la podemos dividir en:<sup>10</sup>

*Aguda:* Se caracterizan por ser de inicio súbito, aislado sin historia de eventos similares, puede ser el **inicio de migraña**. Si éstas son localizadas pensamos en causas infecciosas como otitis, sinusitis, neuralgias, trauma, etc. Si éstas son difusas o generalizadas consideramos entre las etiologías posibles las infecciones sistémicas o de sistema nervioso central meningitis, intoxicaciones, eventos cerebrovasculares (trombosis, embolia, hemorragia) o de diversas etiologías como: post convulsión, post punción lumbar, post ejercicio o asociada a causas metabólicas ó hipertensión arterial.

*Aguda Recurrente:* Este patrón de cefalea implica episodios de cefalea separados por periodos asintomáticos. Las causas **más frecuentes** de cefalea aguda recurrente en niños y adolescentes es la **migraña**; menos frecuentes son la cefalea en racimos, neuralgias, hipertensión, abuso de sustancias, variantes de epilepsia, etc.

*Crónica Progresiva:* Este tipo de cefalea presenta un incremento gradual tanto en frecuencia como en intensidad con relación al tiempo; se asocia a síntomas y signos neurológicos de incremento de la presión intracraneana ocasionada por masa ocupante (tumor, absceso, hematoma o alteraciones vasculares). La cefalea matutina ó cefalea que despiertan al niño de gran intensidad, localizado, el vómito matutino ó nocturno, menos de 6 meses de evolución, confusión, ausencia de historia familiar de cefalea y examen neurológico anormal son síntomas clásicos de lesiones intracraneanas o edema, que se presentan particularmente en tumores originados cerca del piso del 4º ventrículo.

*Crónica No Progresiva:* Representada principalmente por la cefalea de tipo tensional crónica. Los eventos de cefalea presentan un patrón constante a lo largo de 3 a 4 meses, más de 15 eventos al mes y duran más de 4hrs. Son de causa diversa, se observan en trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, postraumática, por abuso de analgésicos,etc.

*Mixta:* Patrón de cefalea que superpone cefalea aguda recurrente (migraña) con un patrón de cefalea crónica no progresiva.

La Sociedad Internacional de Cefaleas 2004, clasifica a las cefaleas con sus diferentes subclasificaciones de la siguiente forma: <sup>1</sup>

Enfermedades de Cefalea Primaria:

1. Migraña.
2. Tensional.
3. Cefalea en racimo.
4. Otras cefaleas primarias.

Cefaleas Secundarias:

5. Cefalea atribuida a trauma craneal ó de cuello.
6. Cefalea atribuida a enfermedad vascular cerebral ó cervical.
7. Cefalea atribuida a una enfermedad intracraneal no vascular.
8. Cefalea atribuida a sustancias ó derivados de éstas.
9. Cefaleas atribuidas a infección.
10. Cefaleas atribuidas a alteraciones de la homeostasis.
11. Cefalea atribuida a enfermedades del cráneo, cuello, ojos, nariz, senos paranasales, dientes ó las estructuras craneofaciales.
12. Cefalea atribuida a desordenes psiquiátricos.
13. Neuralgia craneal y central causada por dolor facial.
14. Otras cefaleas, neuralgia craneal, dolor facial primario ó central.

*Parámetros a evaluar en el niño con cefalea en general: <sup>11</sup>*

- Forma de inicio, tiempo de evolución.
- Frecuencia.
- Intensidad.
- Duración.
- Síntomas premonitorios.
- Localización.
- Calidad del dolor (punzante, opresivo, etc).
- Síntomas acompañantes (nausea, vómito, fosfenos, debilidad, etc).

- Factores precipitantes (comida, actividad, medicamentos), ó atenuantes (reposo).
- Es incapacitante.
- Momento y tiempo en particular en que sucede la cefalea.
- Síntomas presentes entre los eventos de cefalea.
- Medicamentos ingeridos.
- Comorbilidad.
- Antecedentes Heredofamiliares de cefalea.
- Valorar causas posibles de la cefalea.

Existe aún controversia acerca si se requieren estudios de laboratorio ó gabinete que apoyen el diagnóstico, ya que depende del caso en particular. La Academia Americana de Neurología y el Comité de la Sociedad de Neurología de Niños desarrolló parámetros y estrategias para el manejo de la cefalea recurrente en niños y adolescentes basados en la evidencia, concluyendo que no existe un soporte literario que recomiende estudios de laboratorio de rutina.<sup>11</sup> El Electroencefalograma de rutina no está indicado ni tiene utilidad para diferenciar el tipo de cefalea.<sup>11</sup> La Neuroimagen no se utiliza para tener un estudio basal, ni en cefaleas recurrentes con una exploración neurológica normal, se recomienda únicamente en los siguientes casos: inicio reciente con intensidad severa, cambios en el patrón habitual de presentación, disfunción neurológica, exploración neurológica anormal, ante la sospecha de una masa ocupante cuyas variables presentes serían: cefalea de menos de un mes de duración, ausencia de historia familiar de migraña, exploración neurológica anormal, convulsiones, etc.<sup>11</sup>

El tratamiento específico de la cefalea se enfocará posterior a un adecuado abordaje diagnóstico, de acuerdo a la etiología de ésta y al patrón (frecuencia, intensidad y duración) en que se presente.

Debido a que en el servicio de neurología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez se reporta a la migraña con una frecuencia del 62% como etiología de la cefalea, correspondiendo a un 4.7% de la consulta neurológica, será la base de nuestro estudio valorar su adecuada prevención y manejo.<sup>12</sup>

## **1.2 Migraña.**

### **Definición.**

Se define a la Migraña como episodios recurrentes de cefalea de intensidad, frecuencia y duración variables de tipo pulsátil, unilateral con foto-fonofobia, náusea y/o vómito, durante 4 a 72hrs. En niños el dolor es por lo general bilateral, ataques cortos de 1 a 48hrs y la foto-fonofobia puede ser inferida por su comportamiento de acuerdo a la Clasificación Internacional de Desordenes de Cefalea.<sup>1,4</sup>

### **Epidemiología.**

Se han realizado diferentes estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia de migraña que aumenta a lo largo de la infancia, presentándose más frecuentemente en la adolescencia. Dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados la prevalencia incrementa de un 3% en los preescolares, 4 a 11% en los escolares y de 8 a 23% en la adolescencia.<sup>13</sup>

La prevalencia de migraña antes de la pubertad es mayor en el sexo masculino, invirtiéndose la relación de género al iniciar la adolescencia.<sup>14,15</sup> La media de edad de inicio de migraña para los niños es de 7.2 años y de 10.9 años para las niñas. En un estudio de Stewart y colaboradores reportaron la incidencia mayor de migraña con aura en el sexo femenino, se presentó de 12 a 13 años y sin aura de 14 a 17 años ; y

en el sexo masculino con aura fue de 5 a 6 años y sin aura de 10 a 11 años, concluyéndose que la migraña se presenta a edad más temprana en el sexo masculino y que la migraña con aura se presenta a una edad más temprana en ambos sexos.<sup>15,16</sup>

Se llevó a cabo un estudio prospectivo y longitudinal por Hernández et al. a lo largo de diez años de 181 pacientes pediátricos con migraña con sólo significancia estadística como marcador pronóstico la edad de inicio de la migraña siendo no favorable si se presentaba antes de los 6 años de edad.<sup>14</sup>

En un metanálisis se encontró una baja prevalencia en África y Asia, y una mayor prevalencia en Europa Central y Sudamérica. Y la más alta se dio en Norte América.<sup>17</sup>

La migraña sin aura es la forma de migraña más frecuente en los niños y adolescentes (60-85%).<sup>18</sup>

En la migraña con aura en niños y adolescentes, aproximadamente de 15 a 30% presentan alteraciones visuales antes ó al momento de la cefalea. La forma más frecuente es visión doble y escotoma (77%), distorsión y alucinación (16%), y visión monocular y escotoma (7%). Otras alteraciones menos frecuentes son manchas, colores, etc. La migraña basilar representa del 3 al 19% de las migrañas en niños de inicio antes de los 7 años.<sup>18</sup>

Algunas comorbilidades observadas de la migraña, han sido estudiadas principalmente en adultos presentándose en metanálisis : problemas psiquiátricos (depresión ,ansiedad, etc.), alteraciones neurológicas (epilepsia) con una prevalencia del 28.1 %, vasculares (Isquemia, fenómeno de Raynaud) , apneas del sueño, asma alergias,<sup>19,20</sup> cardiacos (cardiopatías congénitas ó adquiridas ,como el foramen oval persistente, estudiada en pacientes pediátricos con diagnóstico de migraña atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período comprendido entre noviembre de 2005 y junio de 2006. Posterior a la identificación del tipo de migraña, se realizó un estudio de ecocardiografía bidimensional Doppler color en búsqueda de la persistencia de foramen oval. Se estudiaron 40 pacientes, 57% de sexo femenino; con un límite de 5 a 17 años de edad;

42% (n =17) tuvieron diagnóstico de migraña con aura y el resto migraña sin aura. De acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad, 35.5% de los menores tenía 1 año, 25%, 2 años, 17%, 3 años y sólo 7%, 5 años. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el sexo del paciente y algún tipo de migraña. El foramen oval permeable se presentó en 10 pacientes, 5 fueron varones. Hubo persistencia del foramen oval en 8 pacientes con migraña y aura, y en 2 pacientes con migraña sin aura. Dado que la persistencia del foramen oval en pacientes adultos con migraña se ha asociado a eventos vasculares, es de suma importancia detectar esta anomalía en niños con este diagnóstico para evitar complicaciones secundarias en forma temprana.<sup>62</sup>

### **Fisiopatología.**

Evolución de las teorías:

Teoría vascular: es la teoría más antigua, de 1660 cuando Thomas Willis expuso la idea de que la migraña podría ser producida por la vasodilatación de vasos cerebrales, que provocaría una activación de fibras nociceptivas de las arterias intracraneales. Se consideraba que la vasoconstricción posterior era la responsable de los síntomas que ocurren durante el aura.

Teoría neural: Leao en 1944 observa un fenómeno en animales de experimentación y lo denomina “depresión propagada” como posible explicación para el aura. Se trata de la existencia de unas ondas de excitación que se propagaban a lo largo de la corteza cerebral a razón de 3 mm por segundo.

Teoría neurovascular: surge ya que ninguna de las dos teorías anteriores logra explicar todos los fenómenos de la crisis de migraña. En esta teoría el desencadenante inicial sería neuronal: hipometabolismo- hipoperfusión del hemisferio ipsilateral al dolor. Posteriormente, se produciría la liberación de algunos neuropéptidos vasoactivos, como la sustancia P. Estas sustancias liberadas pueden dar lugar a la inflamación neurógena induciendo vasodilatación y posterior extravasación de proteínas plasmáticas.

Papel de la proteína C-fos: ésta es una fosfoproteína que regula la expresión de diversos genes neuronales. Los antagonistas de receptores de serotonina parecen disminuir el número de células receptoras para C-fos, sugiriendo que la principal señal generadora del dolor en la migraña es algún tipo de molécula receptora del impulso doloroso, que se libera a partir de la corteza cerebral, se acumula en el intersticio y el espacio perivascular y activa las fibras dolorosas trigémino vasculares.

La serotonina (5- hidroxitriptamina) se ha considerado como el mediador principal en esta cascada de eventos. Se ha comprobado una marcada depleción de la concentración de serotonina en plaquetas, lo que sugiere que ésta fuera la causa de la migraña.

Las teorías vascular y neuronal han contribuido al conocimiento de la enfermedad, pero son incompletas. Proponen que la migraña es el resultado de interacciones entre el cerebro y el sistema circulatorio sobre un terreno genéticamente predispuesto.

Mecanismos con participación de sistemas de neurotransmisores se proponen actualmente para explicar la génesis de la Migraña.

Por muchos años se creyó que la migraña era consecuencia de cambios en los vasos sanguíneos por vasodilatación. Pero ahora se sabe que es un proceso neuronal primario que tiene un componente genético con hiperexcitabilidad de la corteza cerebral y despolarización neuronal con depresión propagada, dilatación vascular, extravasación de las proteínas del plasma, por los canales iónicos (calcio) permitiendo un umbral bajo para factores internos y externos, que provocan el aura y activan las vías del cerebro encargadas del dolor del trigémino vascular, con inflamación neurogénica de los vasos meníngeos y sensibilización central y periférica de las vías trigeminales aferentes.<sup>21</sup>

Las fibras aferentes primarias dentro del nervio trigémino acarrean información nociceptiva que es llevada al ganglio trigeminal y termina en el núcleo caudado trigeminal, un área de dolor localizada en el cerebro. Un proceso paralelo puede perpetuar e intensificar el dolor, con la despolarización de las neuronas nociceptivas

trigeminovasculares y la salida de neuropéptidos de las terminales nerviosas activadas. Estos neuropéptidos incluyen sustancia P, nerokinina A y el gen de la calcitonina disparador de péptidos, que son fragmentos de proteínas asociados a una respuesta inflamatoria neurogénica, con vasodilatación, extravasación y activación de una respuesta inmune celular local. Estos eventos pueden asociarse con un umbral bajo de reactivación que crea un estímulo positivo, que puede incrementar ó perpetuar el dolor.<sup>22</sup>

### **Clasificación.**

Los últimos cambios de ésta nueva clasificación del 2004 respecto a la de 1988 son los siguientes: se enfatizan puntos específicos aplicables a la migraña en niños (es breve desde una hora, de localización bilateral, y la fotofonofobia se puede inferir); la mayoría de las variantes de migraña se englobaron en la categoría de migraña con aura; el vómito cíclico y la migraña abdominal se incluyen dentro de los síndromes premigrañosos; la migraña oftalmopléjica se reclasifico dentro de las neuralgias craneales; se eliminaron hemiparesia alternante de la infancia y Alicia en el país de las maravillas por ser términos obsoletos.<sup>1</sup>

Clasificación de la Migraña de acuerdo a la Sociedad Internacional de Cefalea y a la OMS:<sup>1,4</sup>

- 1.1 Migraña sin aura.
- 1.2 Migraña con aura.
  - 1.2.1 Aura típica con cefalea migrañosa.
  - 1.2.2 Aura típica con cefalea no migrañosa.
  - 1.2.3 Aura típica sin cefalea.
  - 1.2.4 Migraña hemipléjica familiar.
  - 1.2.5 Migraña hemipléjica esporádica.
  - 1.2.6 Migraña de tipo basilar.
- 1.3 Síndromes periódicos en la infancia que frecuentemente son precursores de migraña.
  - 1.3.1 Vómitos cíclicos.
  - 1.3.2 Migraña abdominal.

- 1.3.3Vértigo paroxístico benigno de la infancia.
- 1.4 Migraña retiniana.
- 1.5 Complicaciones de la migraña.
  - 1.5.1 Migraña crónica.
  - 1.5.2 Estado migrañoso.
  - 1.5.3 Aura persistente sin infarto.
  - 1.5.4 Infarto migrañoso.
  - 1.5.5Crisis epiléptica desencadenada por migraña.
- 1.6 Migraña probable.
  - 1.6.1 Migraña sin aura probable.
  - 1.6.2 Migraña con aura probable.
- 1.6.5 Migraña crónica probable.

### *1.1 Migraña sin aura (migraña común)*

Los criterios diagnósticos muestran 3 modificaciones: breve duración (1-48 a 72 hrs), localización bilateral ó bifrontal (menores de 15 años) y la inferencia de fotofobia y fonofobia por respuesta al comportamiento es mejor que por reporte verbal.

La característica clave de la migraña con aura en niños son episodios de dolor de cabeza incapacitante separados de intervalos libres de dolor. Los criterios requieren al menos 5 diferentes ataques durante 1 a 72 hrs que son más breves que en adultos (4 – 72hrs). La localización del dolor puede ser unilateral ó en niños menores de 15 años bilateral (bifrontal/bitemporal).La forma de dolor generalmente es pulsátil ó latente. Por definición el dolor es de moderado a intenso y agravado por la actividad física como caminar ó subir escaleras. Las características autonómicas acompañantes (náusea, vómito, fotofobia, y fonofobia) pueden ser tan incapacitantes como el dolor. El dolor no debe ser atribuido a otra enfermedad.

Criterios diagnósticos para migraña sin aura en niños:

A. Mínimo cinco ataques que cumplan los criterios B a D.

B. Cefalea que dure entre 1 a 72 horas (\*)

C. Cefalea con al menos dos de las siguientes cuatro características:

1. Localización bilateral o unilateral (frontal/ temporal) (no occipital) (\*)

2. Calidad de Pulsátil.
3. Intensidad moderada a grave.
4. Agravada por la actividad física.

D. Acompañada por al menos uno de los siguientes síntomas durante el dolor:

1. Náuseas y/o vómito.
2. Fotofobia y fonofobia (\*) que puede ser inferido por la conducta del niño.

E. No atribuida a otra causa.

(\*) A diferencia de los adultos, tiene menor duración, localización bilateral y foto ó fonofobia.

### *1.2 Migraña con aura (migraña clásica)*

Los desordenes de migraña con aura abarcan síntomas focales como alteraciones visuales, hemiparesia, y afasia, que son manifestaciones de despolarización neuronal regional y oligoemia causada por depresión cortical diseminadas, siendo un desorden recurrente manifestado por ataques con síntomas neurológicos focales que se desarrollan gradualmente en 5 a 20 minutos y duran menos de 60 minutos. Con los signos posteriores clásicos.

Criterios diagnósticos para migraña con aura en niños:

A. Mínimo 2 ataques que cumplan los criterios B-D.

B. Aura que cumpla al menos uno de los siguientes, sin debilidad motora:

1. Síntomas visuales reversibles incluyendo fenómenos positivos (por ejemplo, destellos luminosos, escotomas o líneas) ó negativos (pérdida de la visión).
2. Síntomas sensoriales reversibles (por ejemplo parestesia) o negativos (hipoestesia).
3. Alteraciones del lenguaje reversibles.

C. Al menos dos de los siguientes:

1. Síntomas de visión homónima de características positivas (fosfenos, manchas, líneas) ó negativas (pérdida de la visión) y ó síntomas sensoriales unilaterales de características positivas ó negativas.

2. Al menos uno de los síntomas del aura se desarrolla gradualmente durante 5 minutos o diferentes síntomas del aura ocurren sucesivamente.

3. Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos.

D. La cefalea que cumpla con los criterios b y d para la migraña sin aura comienza durante el aura o en los siguientes 60 minutos.

E. No atribuida a otra enfermedad.

#### *1.2.1 Aura típica con cefalea migrañosa.*

Aura típica que consiste en síntomas visuales, sensoriales ó del lenguaje. Desarrollo gradual duración no mayor a una hora, una mezcla de características positivas y negativas completamente reversibles, la cual es asociada a una cefalea que cumple los criterios para migraña sin aura.

#### Criterios Diagnósticos:

A. Al menos 2 ataques que cumplan los criterios B –D.

B. Aura que consiste en al menos uno de los siguientes pero sin debilidad muscular:

2. Síntomas visuales reversibles de características positivas (fosfenos, manchas) ó negativas (perdida de la visión).

3. Alteración del lenguaje

C. Al menos dos de los siguientes:

1. Síntomas visuales homónimos ó síntomas sensoriales unilaterales.

2. Al menos un síntoma de aura que se desarrolla gradualmente en 5 minutos ó síntomas de aura sucesivamente.

3. Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos.

D. Dolor de cabeza que cumple con los criterios 1.1 de migraña sin aura que empieza durante el aura ó en los siguientes 60 minutos.

E. No atribuido a otra enfermedad.

#### *1.2.2 Aura típica con cefalea no migrañosa.*

Aura típica que consiste en síntomas visuales, sensoriales ó del lenguaje. Se desarrollan gradualmente con duración no mayor a una hora, una mezcla de características positivas y negativas, características del aura completamente reversibles, las cuales son asociadas a cefalea.

Criterios Diagnósticos:

- A. Al menos 2 criterios que cumplan B y D.
- B. Aura que consiste en al menos uno de los siguientes pero sin debilidad muscular:
  - 1. Síntomas visuales reversibles de características positivas (fosfenos, manchas) ó negativas (perdida de la visión).
  - 2. Alteración del lenguaje.
- C. Al menos dos de los siguientes:
  - 1. Síntomas visuales homónimos ó síntomas sensoriales unilaterales.
  - 2. Al menos un síntoma de aura que se desarrolla gradualmente en 5 minutos ó sucesivamente.
  - 3. Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos.
- D. Dolor de cabeza que no cumple con los criterios 1.1 de migraña sin aura que empieza durante el aura ó en los siguientes 60 minutos.
- E. No atribuido a otra enfermedad.

*1.2.3 Aura típica sin cefalea.*

La típica aura consiste en síntomas visuales o sensoriales con ó sin alteraciones del lenguaje. Desarrollo gradual, no mayor a una hora, una mezcla de características positivas y negativas, con características de aura reversible no asociados a cefalea.

Criterios Diagnósticos:

- A. Al menos 2 criterios que cumplan B y D.
- B. Aura que consiste en al menos uno de los siguientes pero no debilidad muscular:
  - 1. Síntomas visuales reversibles de características positivas (fosfenos, manchas) ó negativas (perdida de la visión).
  - 2. Síntomas sensoriales que incluyan características positivas y ó características negativas.
- C. Al menos dos de los siguientes:

1. Síntomas visuales homónimos ó síntomas sensoriales unilaterales.
  2. Al menos un síntoma de aura que se desarrolla gradualmente en 5 minutos ó sucesivamente.
  3. Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos.
- D. Dolor de cabeza que no cumple con los criterios 1.1 de migraña sin aura que empieza durante el aura ó en los siguientes 60 minutos.
- E. No atribuido a otra enfermedad.

#### *1.2.4 Migraña Familiar Hemipléjica.*

Migraña con aura que clínicamente tiene características similares a un infarto acompañándose de hemiparesia. Al menos la refiere un familiar de primero ó segundo grado. Los episodios transitorios de síntomas focales preceden a la cefalea por 30 a 60 minutos, pero ocasionalmente se prolongan paralelos a la cefalea. La localización del dolor de cabeza generalmente es contraria al déficit focal. Algunos niños y adolescentes reportan síntomas somatosensoriales con parestesias focales sin debilidad.

#### Criterios Diagnósticos:

- A. Al menos 2 ataques que cumplan B y D.
- B. Aura que consiste en debilidad muscular reversible y al menos uno de los siguientes:
1. Síntomas visuales reversibles incluyendo características positivas (fosfenos, manchas o líneas) ó características negativas (perdida de la visión).
  2. Síntomas sensoriales reversibles incluyendo características positivas (parestesias).
  3. Alteraciones del lenguaje reversibles.
- C. Al menos dos de los siguientes:
1. Al menos un síntoma de aura se desarrolla gradualmente por más de 5 minutos
  2. Cada síntoma de aura dura entre 5 minutos a 1 hora. y menos de 24 horas.

3. Dolor de cabeza que cumple los criterios para migraña sin aura, empieza durante el aura ó en los siguientes 60 minutos.

D. Al menos un familiar de primero ó segundo grado tiene ataques que cumplen los criterios A-E.

E. No atribuido a otra enfermedad (orgánico).

#### *1.2.5 Migraña hemipléjica esporádica.*

Migraña con aura incluyendo debilidad muscular pero sin familiar de primero o segundo grado que tenga aura con debilidad muscular.

#### Criterios Diagnósticos:

A. Al menos 2 ataques que cumplan B y D.

B. Aura que consiste en debilidad muscular reversible y al menos uno de los siguientes:

1. Síntomas visuales reversibles incluyendo características positivas (fosfenos, manchas o líneas) ó negativas (perdida de la visión).

2. Síntomas sensoriales reversibles incluyendo características positivas y negativas.

3. Alteraciones del lenguaje reversibles.

C. Al menos dos de los siguientes:

1. Al menos un síntoma de aura se desarrolla gradualmente por 5 minutos ó diferentes a lo largo de 5 minutos o más.

2. Cada síntoma de aura dura entre 5 minutos a 1 hora.

3. Dolor de cabeza cumple los criterios B.D para migraña sin aura o que comienza en los siguientes 60 minutos.

D. No hay familiares de primero ó segundo grado tiene ataques que cumplen los criterios A-E.

E. No atribuido a otra enfermedad.

#### *1.2.6 Migraña de tipo Basilar.*

Migraña con aura que presenta síntomas claramente originados en el tallo cerebral y/o en ambos hemisferios, pero sin debilidad muscular.

Los ataques son caracterizados por episodios de mareo, vértigo, alteraciones visuales, ataxia, o diplopía como parte del aura, seguidos de cefalea, la cual puede ser de localización occipital.

Los criterios diagnósticos requieren 2 o más síntomas y se presentan con mayor frecuencia alteraciones bulbares y sensitivomotoras bilaterales.

#### Criterios Diagnósticos:

A. Al menos dos ataques que cumplan los criterios B-D.

B. Aura que consiste en al menos dos de los siguientes síntomas reversibles, pero sin debilidad muscular:

1. Disartria.
2. Vértigo.
3. Tinnitus.
4. Hipoacusia.
5. Diplopia.
6. Fenómenos Visuales.
7. Ataxia.
8. Disminución del nivel de conciencia.
9. Disminución de la audición.
10. Visión Doble.
11. Parestesias bilaterales simultáneas.

C. Al menos uno de los siguientes:

1. Al menos un síntoma de aura se desarrolla durante 5 minutos ó más, y diferentes síntomas de aura que ocurren sucesivamente por 5 minutos ó más.

2. Cada síntoma de aura dura de 5 a 60 minutos.

D. Dolor de cabeza que llena los criterios B-D para migraña sin aura que empieza durante el aura ó en los siguientes 60 minutos.

E. No atribuido a otra enfermedad.

*1.3 Síndromes periódicos de la infancia que son comúnmente precursores de migraña.*

1.3.1 Vómito cíclico.

1.3.2 Migraña Abdominal.

1.3.3 Vértigo paroxístico iniciado en la niñez .

*1.3.1 Vómito Cíclico*

Ataques recurrentes, cada 2 a 4 semanas durante uno a dos días característicos de cada paciente por vómito y náusea intensa, acompañados de palidez y letargia, generalmente durante las mañanas, con completa resolución de los síntomas entre los ataques.

Criterios Diagnósticos:

- A. Al menos 5 ataques que cumplan los criterios B y C.
- B. Ataques episódicos característicos en cada paciente por intensa náusea y vómito durante 1 a 5 días.
- C. Vómitos durante el ataque que ocurren al menos 5 veces, por al menos una hora.
- D. Libre de síntomas entre los ataques.
- E. No atribuido a otra enfermedad, historia clínica que descarta principalmente enfermedades gastrointestinales.

*1.3.2 Migraña abdominal.*

Un desorden idiopático crónico recurrente que se presenta principalmente en niños caracterizado por episodios de dolor abdominal manifestado por ataques durante 1 a 72hrs alternado con periodos asintomáticos. El dolor es de moderada a severa intensidad y asociado con síntomas vasomotores, náusea y vómito.

Criterios Diagnósticos:

- A. Al menos 5 ataques que cumplan los criterios B–D.
- B. Ataques de dolor abdominal de 1 -72hrs (no tratado o tratado sin éxito).
- C. Dolor abdominal caracterizado por:
  - 1. Localización media, periumbilical ó difuso.
  - 2. Distensión.
  - 3. Moderada a severa intensidad.
- D. Acompañado al menos de 2 de los siguientes:
  - 1. Anorexia.
  - 2. Nausea.
  - 3. Vómito.
  - 4. Palidez.
- E. No atribuido a otra enfermedad.

*1.3.3 Vértigo paroxístico benigno de la infancia.*

Es un desorden heterogéneo caracterizado por episodios de vértigo recurrente súbito, breve y que resuelve espontáneamente en niños sanos. Pueden acompañarse de nistagmus, palidez, mareo y náusea.

Criterios Diagnósticos:

- A. Al menos 5 ataques que cumplan los criterios de B.
- B. Múltiples episodios de vértigo severo, ocurriendo súbitos y que se resuelven espontáneamente después de minutos a horas.

C. Examinación neurológica audiométrica y funciones vestibulares normales entre los ataques.

D. Electroencefalograma Normal.

Deben descartarse alteraciones como epilepsia, enfermedades óticas, de fosa posterior, de columna cervical ó alteraciones metabólicas.

#### *1.4 Migraña retinal.*

Ataques repetidos de alteraciones visuales monoculares incluyendo fosfenos, manchas ó amaurosis, asociados con cefalea migrañosa.

Criterios Diagnósticos:

A. Al menos 2 ataques que cumplan los criterios B y C.

B. Fenómenos visuales positivos ó negativos monoculares reversibles. (fosfenos, manchas ó escotomas) confirmados por examen ó alteración de campos monoculares durante el ataque.

C. Dolor de cabeza que cumple los criterios B-D para 1.1 Migraña sin aura que empieza durante los síntomas visuales ó en los siguientes 60 minutos.

D. Examen oftalmológico normal entre los ataques.

E. No atribuido a otra enfermedad.

Las alteraciones visuales son típicas en dos terceras partes de cualquier forma de migraña. Sin embargo no tan específicas como en la migraña retinal y basilar.

#### *1.5.3 Migraña con aura persistente sin infarto.*

Síntomas de aura persistente por más de una semana sin evidencia radiográfica de infarto.

Criterios Diagnósticos:

A. El presente ataque en un paciente con 1.2 migraña con aura es típico de ataques previos acompañado de uno o más síntomas de aura que persistan por más de una semana.

B. No atribuido a otra enfermedad.

Síntomas de aura son raros pero bien documentados. Son bilaterales y pueden durar meses ó años.

### *1.6 Probable migraña.*

Ataques y ó dolores de cabeza que no cumplen con los criterios completos para codificar en algún desorden migrañoso.

#### *1.6.2 Probable migraña con aura.*

Criterios Diagnósticos:

A. Ataques que cumplen con algunos de los criterios A-D para migraña con aura ó cualquiera de sus subformas.

B. No atribuido a otra enfermedad.

Otros subtipos aún no incluidos en la clasificación son tortícolis paroxística, que es como una variante temprana de la migraña basilar, pero el diagnóstico diferencial debe incluir enfermedad por reflujo gastroesofágico (síndrome de Sandifer), distonia idiopática, epilepsia parcial compleja, alteraciones de la fosa posterior ó uniones cervicocraneales, sin embargo las lesiones congénitas ó adquiridas pueden producir tortícolis. Una vez confirmado el diagnóstico debe iniciarse manejo.

## **Abordaje Diagnóstico.**

La migraña es definida y diagnosticada por hallazgos clínicos, sin embargo el diagnóstico de migraña en niños es un real desafío, debido a que los niños no pueden expresar directamente sus síntomas, si no es una interpretación generalmente de los padres, además de que las manifestaciones pueden ser variables ó incompletas, por ejemplo algunos hallazgos clínicos cambian con el tiempo: los ataques pueden ser progresivamente más intensos en el sexo femenino, la localización puede variar de bifrontal a hemicraneal, presentan periodos de remisión de los síntomas que ocurren entre los 9 y 18 años, que tiende a persistir pasando los 20 años.<sup>5</sup>

La segunda edición de la Clasificación Internacional de Desordenes de Cefalea basada en la sintomatología, es usada para el diagnóstico de migraña en niños.

Lo primero es hacer una historia detallada y orientada a caracterizar el dolor de cabeza. Así, preguntamos respecto del dolor de cabeza: <sup>11</sup>

### *Semiología:*

- *Calidad:* si es pulsátil, opresivo, como punzada, clavadas o si presenta características diferentes a éstas, como ocurre en los dolores urentes de tipo neuríticos que siguen trayectos específicos craneanos. La cefalea *pulsátil* se asocia más comúnmente a migraña, y la opresiva a cefaleas no migrañosas.
- *Inicio y evolución:* intentamos definir el perfil temporal del dolor, correlacionándolo con la ubicación.
- *Frecuencia:* preguntamos cuántos episodios por semana, mes o año ha tenido el niño y desde que edad. Si este dato es difícil de obtener o no es confiable puede surgir en futuras entrevistas con el niño y su familia luego de solicitar que se lleve un registro mensual o calendario de cefaleas. Este registro servirá no sólo para definir la frecuencia,

los desencadenantes o factores asociados al dolor, sino también para evaluar la respuesta a las terapias a través del tiempo.

- *Duración y horario*: El principal objetivo es investigar si aparece cefalea en la madrugada o si despierta al niño en la noche, ya que esto se asocia a la cefalea secundaria a hipertensión intracraneana.

- *Intensidad del dolor*: interrogando acerca de la repercusión en las actividades de la vida diaria o limitaciones que presenta el niño cuando tiene cefalea, ya que puede limitar su calidad de vida.

- *Síntomas iniciales, aura y desencadenantes*: los más frecuentes son de tipo visual (escotomas, fosfenos) pueden ser difíciles de describir para un niño. Solicitar que dibuje los elementos que ve al inicio de la cefalea pueden permitir al examinador objetivar la presencia (en el caso de migraña clásica) o ausencia de aura (en la migraña común).

- *Síntomas asociados*: náuseas, vómitos, fono y /o fotofobia, asociados más frecuentemente a migraña.

- *Agravantes y atenuantes*: investigando acerca de un sin número de circunstancias: alimentos que se describen asociados a migraña (chocolate, cafeína, quesos maduros, alimentos con alto contenido en glutamato, etc.), alteraciones del sueño, actividad física. Un elemento importante es investigar el uso excesivo de medicamentos.

Finalmente completamos la anamnesis registrando:

- *Síntomas neurológicos específicos*: déficit o síntomas positivos sensoriales, motores o sensitivos.

- *Antecedentes familiares de cefalea y de cualquier otra morbilidad familiar* que pudiera o no estar relacionada a cefalea.

• *Historia médica y pediátrica* con un interrogatorio y exploración física general y neurológica completas que permitan integrar un adecuado diagnóstico ó comorbilidades.

Los diagnósticos diferenciales son con las otras causas de cefalea ya mencionadas, y los estudios complementarios con las mismas indicaciones ya referidas, en el apartado de cefaleas.

### **Tratamiento.**

La migraña es una enfermedad crónica, que puede ser progresiva y debilitante con gran impacto en millones de individuos. Un diagnóstico temprano y manejo agresivo durante la niñez y adolescencia son esenciales para prevenir la persistencia de eventos en la edad adulta y mejorar la calidad de vida.

Una vez establecido el diagnóstico de migraña debe iniciarse un plan de manejo individualizado. Es importante una explicación clara del padecimiento a la familia del paciente.<sup>23</sup>

Las principales metas del tratamiento deben ser:<sup>23</sup>

1. Disminuir la frecuencia de la cefalea, intensidad, duración y limitaciones.
2. Disminuir las terapias agudas que no logran controlar la cefalea.
3. Mejorar la calidad de vida.
4. Educación a los pacientes de su patología para su control.
5. Disminuir los síntomas psicológicos y relacionados a estrés.

Para lograr éstas metas, debe haber un balance entre:

-Cambios de estilo de vida.

-Manejo abortivo.

-Manejo profiláctico (en caso necesario).

Medidas no farmacológicas en las que se incluyen: retroalimentación biológica, manejo del estrés, medidas higiénicas del sueño, ejercicio y modificaciones en la dieta principalmente, sin embargo, debido a que los estudios se han llevado a cabo en pequeños grupos la evidencia es limitada, siendo mayor la eficacia con tratamientos combinados.<sup>24</sup>

Retroalimentación biológica ha demostrado efectividad en el tratamiento, las bases psicológicas de estos efectos no son claras, se sugiere que los niveles de betaendorfinas se pueden alterar por esta terapia, la técnica más usada en pediatría es la térmica.<sup>24</sup>

El estrés se maneja por técnicas de relajación hipnosis, ó de imaginación, tres estudios compararon la relajación con placebo, en los cuales la mejoría de cefalea fue significativa comparada con el placebo, no hubo diferencia significativa en cuanto a la frecuencia, pero los estudios se hicieron en grupos de 10 a 15 personas, por lo que la evidencia es limitada.<sup>5,25</sup>

Los trastornos del sueño ocurrieron en un 25 a 40% de los niños con migraña, el bruxismo en 29% y ronquidos en un 23%, en un estudio que se llevo a cabo en 118 pacientes, en donde se comparó con un estudio control, con diferencias estadísticamente significativas en la duración del sueño, ansiedad al dormir, despertares nocturnos, parasomnias, etc. por lo que son recomendables las medidas higiénicas del sueño.<sup>24,26</sup>

El ejercicio es recomendado para pacientes con migrañas frecuentes, evaluándose el efecto de la liberación de los niveles de betaendorfinas mejoran los eventos de migraña.<sup>27</sup>

La Dieta ha sido controversial, pero se han relacionado como alimentos disparadores de migraña: frutas cítricas, quesos, chocolates, aspartame, bebidas alcohólicas, glutamato, yogurth, alimentos fritos ó procesados, cafeína. De acuerdo al estudio realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 295 pacientes menores de 15 años, con diagnóstico de migraña, registrados por un periodo de 2 años, con un seguimiento mínimo de 3 meses, se observó que en el 7% de los casos se pueden controlar con estas medidas sin requerir otro tratamiento.<sup>12</sup>

No abusar de los analgésicos (más de 5 veces por semana) ya que puede agravar la cronicidad de los ataques.

Dentro del manejo farmacológico abortivo, los objetivos de un adecuado medicamento son controlar los ataques rápida y adecuadamente sin recurrencia, restaurar a los pacientes a su actividad cotidiana, y minimizar el uso de tratamientos de rescate, mejorar el cuidado y disminuir el uso de recursos, adecuado costo-efectividad y tener efectos adversos mínimos.<sup>23</sup>

Los medicamentos más estudiados han sido los antiinflamatorios no esteroideos como: ibuprofeno y acetaminofén, además de antimigrañosos específicos como los triptanos, sin embargo, estos últimos (como grupo) no han sido aprobados por la FDA para su uso en niños a pesar de los múltiples estudios que muestran su seguridad.<sup>28</sup>

Dentro de los anti-inflamatorios no esteroideos, que son inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el primer estudio que comparó ibuprofeno (10mg/kg) con acetaminofén a 15mg/kg y placebo, a la 1 y 2hrs posteriores, tanto ibuprofeno y acetaminofén fueron significativamente más efectivos que placebo, y permitieron controlar el dolor, a las 2hrs con ibuprofeno desapareció la cefalea en 56% comparados con el 53% de acetaminofén y 36% del placebo.<sup>29</sup> No se encontraron diferencias significativas entre el ibuprofeno y el acetaminofén. Se resolvió por completo la cefalea en el 60% de los tratados con ibuprofeno y 39% con acetaminofén y 28% del grupo placebo. La reducción de moderada a severa en al menos 2 grados a las dos horas fue de 2 veces con acetaminofén y 3 veces con ibuprofeno respecto a placebo. Acetaminofén se consideró efectivo y bien tolerado, y con efecto de acción más rápido que ibuprofeno. Ambos se consideraron con adecuada eficacia y seguridad, únicamente con efectos gastrointestinales leves.

El segundo estudio de ibuprofeno se llevó a cabo prospectivo doble ciego con grupo control al azar en 84 niños de 6 a 12 años a una dosis de (7.5mg/kg), se observó una significativa reducción de la severidad de la cefalea en un 76% respecto al 53% del grupo placebo a las 2hrs de ingesta (p.0006). La reducción de la duración del dolor, náusea y la necesidad de medicamento fueron estadísticamente significativas.

Sin embargo, el mejor efecto observado fue en niños en un 84% vs placebo, considerando que en las niñas la reducción en la severidad con ibuprofeno fue de un 65% vs 67% placebo.<sup>61</sup> No se reportaron efectos adversos estadísticamente significativos en ambos medicamentos.

Los triptanos son agonistas de los receptores 5-Hidroxitriptamina.5-HT<sub>2</sub>, que actúan modulando la extravasación del plasma, la modulación aminérgica central y la estabilización de membrana en los canales sensibles a voltaje.

Sumatriptán, disponible en spray nasal, subcutáneo y vía oral, ha sido objeto de varios estudios doble ciego, con ensayos con control de placebo. Tres ensayos controlados (clase I) han demostrado eficacia y seguridad del sumatriptán en spray nasal en el manejo de la migraña de los adolescentes. El primer estudio clase I encontró mejoría significativa a las 2 hrs en el 85.7% vs 42.9% con el grupo placebo (p=.03). Los síntomas asociados a la cefalea mejoraron en el grupo de sumatriptán disminuyendo en un 36% la náusea y 57% la fonofobia.<sup>30</sup>

El segundo estudio fue multicéntrico, doble ciego y con control de placebo que incluyó 510 adolescentes de 12 a 17 años comparando 5, 10 y 20mg de sumatriptán nasal vs placebo. A la segunda hora la tasa de respuesta fue de 66% para 5mg (p<.05), 63% para la dosis de 20mg (p=.059) y 53% para placebo. Mejoría significativa se observó a la hora con dosis de 5 y 20mg. Se observó significancia estadística en el control de la cefalea total con una dosis de spray nasal de 20mg (p<.05) y también en la presencia de foto/fonofobia, el único efecto adverso fue trastorno del gusto (26%).<sup>31</sup>

El tercer estudio doble ciego, con control de placebo, se designó incluyendo niños de 8 a 17 años con dosis de spray nasal de 10mg para pesos de 20 a 39kg y de 20mg para mayores de 40kg. A las dos horas la mejoría se observó en 64% en el grupo de sumatriptán y 39% en el grupo placebo p=.003 y a la hora fue del 51% y 29% respectivamente (p=.014) y nuevamente la alteración del gusto fue el efecto adverso más frecuente en un 29%.<sup>32</sup>

El sumatriptán subcutáneo ha sido estudiado en dos estudios abiertos (clase IV), el primer estudio en niños de 6 a 16 años con 6 mg/do en niños mayores de 30kg y

3mg en menores. La inyección fue efectiva en 64% reportando los siguientes efectos adversos: opresión torácica, tensión muscular, zumbido de oídos durante 15 minutos en 15 de los 17 pacientes.<sup>33</sup>

El segundo estudio subcutáneo en 50 pacientes, de 6 a 18 años, usando una dosis de 0.06 mg/kg, encontrando una eficacia del 78% ; 26% respondieron a los 30 minutos, 46% a los 60 minutos y 6% dentro de 1 a 2 horas. La recurrencia de cefalea fue menor al 6%, 99% fueron hombres y 68% niñas. 80% presentaron efectos adversos: con opresión de tórax, tensión y opresión en cabeza.<sup>34</sup>

Los estudios con Rizatriptán en niños son limitados, un estudio simple clase I no demostró diferencia con el placebo en mejoría del dolor en niños de 12 a 17 años a las 2 horas de ingerirlo (66% vs 56%  $p=0.7940$ ), con adecuada seguridad, con efectos adversos como astenia, xialorrea.<sup>35</sup> Se llevó a cabo un estudio multicéntrico con Zolmitriptán vía oral (2.5 a 5mg) en adolescentes de 12 a 17 años con mejoría de la cefalea a las 2 hrs del 88% con 2.5mg ,70% con 5mg, libre de dolor en el 66%. Los principales efectos adversos fueron vértigo y somnolencia.<sup>36</sup>

En conclusión para el tratamiento abortivo de la migraña en niños y adolescentes el ibuprofeno a dosis de 7.5 a 10mg/kg y acetaminofén a 15 mg/kg han mostrado seguridad y eficacia (clase I). Sumatriptán es el único 5HT1 agonista que ha mostrado eficacia para la migraña en niños y adolescentes como spray nasal a una dosis de 5 y 20mg (clase I).<sup>31,32,37</sup> Sólo hay evidencia clase IV de la eficacia del sumatriptán subcutáneo, y en vía oral tampoco hay estudios clase I.

### **Tratamiento Profiláctico.**

La migraña crea incapacidad significativa en aproximadamente 30% de los adolescentes, por lo que se requiere un manejo profiláctico.<sup>38</sup>

Los manejos profilácticos en niños aún no han sido aprobados por la FDA en menores de 18 años, ya que los estudios clínicos controlados del manejo profiláctico en niños es limitado.<sup>39, 40</sup>

El manejo profiláctico se recomienda en niños que presentan de 3 a 4 ataques de migraña al mes ó con menos episodios, sí éstos son prolongados, incapacitantes, sí no responden bien al tratamiento abortivo o éste no es bien tolerado, o sí la migraña afecta su calidad de vida.<sup>39, 41, 42</sup>

El objetivo del manejo profiláctico es disminuir la frecuencia, intensidad y duración de los ataques, mejorar la función y calidad de vida, la sensibilidad al tratamiento de ataques agudos; con la meta de mantener una reducción aceptable a pesar de discontinuar el manejo profiláctico y mantenerse con medidas higiénicas. Dentro del manejo profiláctico se encuentran los betabloqueadores (propranolol), bloqueadores de los canales de calcio (flunarizina), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), antiepilépticos (topiramato y valproato), entre los principales.

*Antidepresivos tricíclicos*, dentro de éstos se encuentra la *amitriptilina* que ha sido estudiada y bien tolerada para la prevención de cefalea en niños y adolescentes, su mecanismo es a base de inhibir la recaptura en la membrana neuronal presináptica, elevando la concentración sináptica de serotonina y noradrenalina, sus efectos adversos se relacionan a sus efectos anticolinérgicos y alteraciones en el ritmo cardiaco. El más frecuente es sedación. Por lo que para minimizar efectos adversos se utiliza a dosis de 0.25mg/kg (5 a 10mg) y se incrementa paulatinamente 0.25mg cada 2 a 3 semanas, hasta una dosis de 1mg/kg (10 a 25mg), cuyas dosis se han visto toleradas en diferentes estudios.<sup>39</sup>

En un estudio clase IV de 192 niños con cefalea frecuente, 70% tuvieron migraña y fueron tratados con amitriptilina a 1mg/kg/d. El promedio de edad fue de 12 años y los pacientes presentaron más de tres cefaleas por mes, más del 80% reportaron disminución de la frecuencia e intensidad pero no de la duración. Los efectos adversos fueron mínimos pero no especificados.

Un estudio retrospectivo clase IV del uso de agentes preventivos para niños y adolescentes dentro de la práctica neurológica encontró que la amitriptilina producía una tasa de mejoría del 89%. La tasa de mejoría se definió como una disminución total en la frecuencia e intensidad de la cefalea, y la aceptación del medicamento. La frecuencia de la cefalea fue disminuyendo del basal de número de eventos al mes de 11 a 4.1 eventos por mes. El principal efecto adverso fue la sedación.<sup>43</sup>

Los *Beta Bloqueadores* no selectivos como el *propranolol* actúan al bloquear de manera competitiva la respuesta a la estimulación adrenérgica beta1 y beta 2, antagoniza los receptores 5-HT<sub>2</sub>, ha sido evaluado en estudios clase III con resultados controversiales.

Un estudio doble ciego en niños de 7 a 16 años (n=28) usando de 60 a 120mg al día se encontró que 20 de 28 (71%) han tenido total remisión de los dolores de cabeza y otros 3 pacientes (10%) presentaron una reducción del 66% en la frecuencia entre el propranolol y el grupo placebo (p<0.001). En el grupo placebo 3/28 han tenido remisión completa y 1 de los 28 experimentaron un 66% de mejoría.<sup>44</sup> Un segundo estudio n=39 falló al demostrar la eficacia preventiva a dosis de 80 y 120mg y hubo un incremento significativo en el grupo del propranolol.<sup>45</sup>

El propranolol fue el primer medicamento aprobado para la prevención de la migraña en adultos, pero en los niños aún no se ha autorizado, los efectos adversos observados han sido generalmente transitorios: gastrointestinales, letargia, insomnio problemas de memoria, vértigo y se ha presentado depresión en los adolescentes. La dosis de inicio recomendada es de 10 a 20mg/d, ó 1mg/kg/día en dos dosis con incrementos graduales cada 2 a 4 semanas hasta 3 a 4mg/kg/día observándose durante 12 a 16 semanas. Está contraindicado en niños con hiperreactividad bronquial, diabetes ó arritmia cardiaca.<sup>46</sup>

*Bloqueadores de los canales de calcio.* Son vasodilatadores que bloquean los canales de calcio, dificultando el paso del ión al compartimento intracelular, que indirectamente interviene con la liberación de serotonina.

*Nimodipina* . Un estudio controlado incluyo niños de 7 a 18 años (n=37) encontró efectos inconsistentes con nimodipino a 10 y 20mg, comparada con placebo

en las dos fases de tratamiento (clase I). Durante el primer periodo de tratamiento no hubo diferencia entre el activo y el placebo. La frecuencia de cefalea al mes disminuyó de 3.3 a 2.8 en el grupo activo y de 3 a 2.5 en el grupo placebo. Durante la segunda fase de tratamiento hubo una reducción significativa en la frecuencia de la cefalea en el grupo del nimodipino, pero no efectos en la duración de la cefalea. Los efectos adversos fueron limitados a dolor abdominal leve en un 0.08%.<sup>47</sup>

*Flunarizina* con propiedades calcio antagonistas selectivas, previene la sobrecarga celular de calcio mediante la reducción del excesivo flujo de calcio a través de la membrana, no posee efectos sobre la contractilidad o sobre la conducción cardíaca, se ha demostrado en diferentes estudios controlados su eficacia en la migraña con y sin aura, ya ha sido aprobada en Europa para la profilaxis de migraña en niños. Un estudio doble ciego, con placebo, cruzado (clase I) uso dosis de 5mg d de flunarizina (n=63) demostró una reducción significativa en la frecuencia de la cefalea ( $p<0.001$ ) y una disminución promedio de la duración de la cefalea ( $p<0.001$ ) comparada con el grupo placebo. Los principales efectos adversos fueron somnolencia (9.5%) y ganancia de peso (22.2%).<sup>48</sup>

Un estudio abierto (clase IV) de 12 pacientes mostró una disminución de la frecuencia de cefalea con 8/12 experimentaron una reducción del 75 al 100% en la frecuencia de la cefalea en los 6 meses de seguimiento.<sup>43- 47</sup> Otro estudio randomizado comparó flunarizina, dimetotiazina y placebo y demostraron una mejoría del 80 al 93% de los pacientes sin significancia estadística entre los tres grupos.<sup>49</sup>

Un estudio clase II comparó flunarizina con propranolol y la disminución de la frecuencia de cefalea disminuyó en ambos grupos pero no hubo diferencia significativa entre los agentes estudiados.<sup>50</sup>

Sólo 2 de los estudios presentaron efectos adversos, que incluyeron sedación (9.5%) y ganancia de peso (22%).

La flunarizina es la primera en estudiarse con un control riguroso y ha demostrado su eficacia en la profilaxis de migraña en niños, empezando con dosis de 5mg/día e incremento paulatino a 10mg. En un estudio abierto de 101 pacientes

manejados en el Hospital infantil de México se observó una mejoría del 80% de los pacientes en un seguimiento de 3 meses, encontrando como efectos secundarios el sobrepeso en 21 pacientes y datos de depresión y vértigo en un paciente.<sup>63</sup>

*Antiepilépticos.* Aprobándose en el 2004 el *topiramato* y *ácido valpróico* para su uso en la profilaxis de la migraña en adultos, que se empezaron a usar desde 1970.

El *Topiramato* en cuanto a su mecanismo se habla de un bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje, potenciación del ácido gammaminobutírico (GABA), y activación de los canales de potasio con antagonismo de la activación de los receptores de tipo glutamato por el kainato, bloqueo de los canales de calcio e inhibe la anhidrasa carbónica y probable inhibición de la excitabilidad cortical. Fue aprobado para profilaxis de migraña en adultos desde el 2003 en Europa y en Estados Unidos en agosto del 2004.<sup>52</sup>

En un estudio retrospectivo clase IV determinó la eficacia del uso del topiramato en niños para el control de la cefalea, se llevo a cabo en 75 pacientes de los cuales 41 fueron evaluados en una segunda visita de seguimiento. Una dosis de 1.4mg/kg/día se alcanzó y se redujo la frecuencia de cefalea de 16.5 a 11.5 eventos al mes ( $p < 0.001$ ). La severidad, duración y limitación de actividades también se redujeron. Los efectos adversos se incluyeron cambios cognitivos (12.5%), pérdida de peso (5.6%) y síntomas sensoriales (2.8%).<sup>53</sup>

Se realizaron 3 ensayos controlados doble ciego randomizados que involucraron pacientes entre 12 y 65 años con topiramato a dosis de 100mg/día y 200mg/día, resultando efectivos y bien tolerados. Por lo que a partir de éstos se transpolaron 51 pacientes de entre 12 y 17 años para medir la eficacia y seguridad en este grupo etario obteniéndose como resultados que el manejo diario con topiramato 50, 100 y 200mg por 26 semanas redujo la frecuencia mensual base 46% ( $P = .07$ ), 63% ( $P = .02$ ) y 65% ( $P = .04$ ), respectivamente, comparada con placebo (16%). Paralelamente el topiramato redujo el número de días con migraña (1,4 y 5 días para topiramato 50, 100 y 200mg/día, respectivamente contra un día para placebo) y el porcentaje de días durante el cual se utilizo abortivo o manejo agudo 59%, 54% y 67% para topiramato 50, 100 y 200mg respectivamente y 42% para placebo, las diferencias del tratamiento

no mostraron significancia estadística. El topiramato 200mg/día no fue más eficaz que 100mg/día. El tratamiento fue bien tolerado, y la frecuencia de eventos adversos siendo los más frecuentes parestesias, infecciones respiratorias, pérdida de peso y alteraciones cognitivas. Concluyendo que el topiramato a 100 y 200mg/día y posiblemente 50mg/día administrados profilácticamente por 26 semanas puede reducir los ataques de migraña en adolescentes.<sup>54, 55</sup>

Otro estudio doble ciego con placebo controlado evaluó la eficacia y seguridad del topiramato en la profilaxis de la migraña en niños. Un total de 44 niños se distribuyeron al azar y n=22 recibieron topiramato, n=22 placebo, durante 4 meses, incluyendo un periodo basal en que se incrementó el topiramato semanalmente 25mg hasta 100mg/día en 2 dosis, se dio un seguimiento de 12 semanas, los principales resultados fueron la reducción de la frecuencia e intensidad de la migraña, observándose disminución en la necesidad del uso de analgésicos y de la limitación de actividades. La incapacidad funcional se midió comparando el ausentismo escolar y el cuestionario de evaluación de la incapacidad que produce la migraña en los niños (PedMIDAS). La disminución de la frecuencia mensual de la migraña fue de 16.14 (+9.35) de base a 4.27 (+1.95) al final del estudio en el grupo de topiramato fue significativamente mayor comparado con la disminución de 13.38 (+7.78) a 7.48 (+5.94) al final del estudio en el grupo placebo (p=.059). Se vio una diferencia estadísticamente significativa en la disminución del conteo en el PedMIDAS de 50.66 (+32.1) a 10.42 (+6.39) al final del estudio en el grupo de topiramato comparado con la disminución de 42.66 (+27.5) a 23.7 (+19.1) al final de los 4 meses en el grupo placebo (p=.003). La disminución del ausentismo escolar fue significativa con topiramato comparada con el grupo placebo (p=.002). Los efectos adversos observados con topiramato fueron pérdida de peso, disminución en la concentración, sedación y parestesias principalmente, pero que no provocaron la salida del estudio. En éste estudio la escala para determinar la intensidad de la migraña utilizó una escala de 4 puntos (0, sin cefalea); (1, cefalea leve), (2, cefalea moderada), (3, cefalea severa). En conclusión, en este estudio se dio una disminución significativa en la frecuencia de los eventos y una mejoría en la calidad de vida.<sup>56</sup>

El *ácido valpróico*, es el antiepiléptico más estudiado en la profilaxis de migraña desde 1988 actúa aumentando la disponibilidad del ácido gammaaminobutírico

(GABA), un neurotransmisor inhibitor para las neuronas centrales, o intensifica la acción del GABA o semeja su acción en receptores posinápticos, suprime los eventos corticales, la actividad perivascular parasimpática y la actividad del núcleo trigeminal, es efectivo y aprobado para la prevención de la migraña en adultos.

En un estudio (clase IV) de 42 pacientes entre 7 y 16 años encontraron que en promedio 80% fueron capaces de discontinuar el manejo abortivo cuando se trataron con ácido valpróico (15 a 45mg/kg/día). Después de 4 meses de tratamiento, se observó una reducción significativa del 50% en 78.5% de los pacientes reportados, en 14.2% hubo una reducción del 75% y en 9.5% no se volvió a presentar la cefalea, por lo que se valoró que es eficaz y seguro para la profilaxis de la migraña en niños y adolescentes. Los efectos adversos fueron trastornos gastrointestinales, ganancia de peso, somnolencia, vértigo y temblor.<sup>57</sup>

Dos estudios abiertos y uno de revisión sustentaron el uso del ácido valpróico para la prevención de la migraña en niños y adolescentes. Con mejoría significativa en la frecuencia de cefalea en los tres estudios: 65% a 100% presentaron al menos una reducción del 50% en los eventos de cefalea mensuales-, 10 a 70% quedaron libres de cefalea. Adicionalmente un estudio reportó significancia estadística en la severidad y duración de la cefalea.<sup>58</sup>

Se llevó a cabo un estudio que comparó la eficacia del topiramato con el ácido valpróico para la prevención de la migraña en niños, retrospectivamente. La media mensual de eventos, intensidad y duración en los 28 pacientes tratados con topiramato disminuyó de 15.3 +-10.1 a 4.4+-5.5 los eventos, de 6.8 +-1 a 3.2+-1 la intensidad y de 10.2+-9.4 a 2.4+3.1 horas de duración. La incapacidad que provocaba la cefalea mejoró con la reducción en el valor de la escala de PedMIDAS de 36+-29.5 a 4.6+-6.5 (P<.005). Igualmente los 20 pacientes manejados con ácido valpróico presentaron una disminución en la frecuencia de cefalea de 20.1+-10.2 a 6.6+-8.6 , la intensidad de 7.1+-1 a 3.4+-2.1 , la duración de 7+-12 a 1.4+- 2.5 horas, y la escala del PedMIDAS de 20.5+-16.1 a 5.5+-9.2(P<.05). En conclusión, el ácido valpróico y el topiramato mostraron ser capaces de manejar adecuadamente la migraña en niños sin diferencias significativas en la eficacia.<sup>59</sup>

Es importante tener en cuenta que al utilizar el Ácido Valproico es necesario vigilar el desarrollo de pancreatitis, hepatotoxicidad, pancitopenia y elevación de amonio. Se comienza con dosis de 5 a 25mg/kgd incrementándose paulatinamente cada semana. Considerándose niveles entre 50 a 80mc/ml adecuados para controlar la migraña.<sup>46</sup>

*Valproato de Magnesio:* El ácido valproico existe en forma libre y como sal sódica y magnésica. La sal magnésica es farmacológicamente equiparable al valproato de sodio o al propio ácido valproico, puesto que se descompone en ácido valproico e ión magnesio cuando ha penetrado en el torrente circulatorio. Sin embargo, presenta algunas ventajas adicionales con respecto a los otros 2 compuestos como ser una absorción más lenta y regular, lo cual, sumado a los beneficios adicionales del magnesio, evita las oscilaciones en las concentraciones plasmáticas. El efecto GABAérgico y su acción sobre los receptores GABA, incluyendo aquéllos del rafe dorsal, provoca una disminución de la descarga de las neuronas serotoninérgicas, previniendo posiblemente la vasodilatación observada en las crisis de migraña, la presencia del ión Mg en la sal magnésica tiene un efecto directo que puede complementar, y por lo tanto potenciar, el efecto del fármaco base, provocando una disminución de la hiperexcitabilidad ocasionada por glutamato.

En una comparación de las propiedades farmacocinéticas de distintas sales de ácido valproico, valproato de magnesio y valproato sódico, se ha observado que las dos formulaciones son bioequivalentes en términos de biodisponibilidad, determinada mediante un método de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en fase inversa, pero valproato de magnesio presentó menos variabilidad interindividual, por lo que ofrece ventajas adicionales respecto a sales de sodio.

Los efectos adversos de valproato de magnesio se deben al ácido valproico y no a magnesio, con lo que son superponibles a los observados con ácido valproico o valproato sódico. La potencia superior del valproato magnésico respecto del sódico y su mejor perfil de seguridad, permiten reducir las dosis de otros fármacos administrados simultáneamente, lo que mejora todavía más la tolerabilidad del tratamiento. El ácido valproico se une fuertemente a las proteínas, por lo que puede desplazar a otros fármacos que tienen la misma propiedad y deberá tomarse en cuenta en pacientes con

alteraciones hepáticas, hematológicas y en diabéticos. Al igual que el ácido valpróico debe vigilarse pruebas de función hepática, amonio, pruebas hematológicas como trombocitopenia.

Las que más comúnmente se han observado, sobre todo al inicio del tratamiento, son náuseas, vómito, sedación; estos efectos son leves y transitorios.

Levetiracetam. Con acción también sobre los neurotransmisores, bloqueo de la transmisión inhibitoria GABAérgica. Un estudio retrospectivo (clase IV) determinó la eficacia y seguridad del levetiracetam para migraña en niños con dosis de 125 a 250mg al día y se incluyeron 19 pacientes (media de 12a) manejados durante 4.1 meses. La frecuencia media de cefalea de 6.3 mes y después del tratamiento de 1.7 al mes ( $p<.0.0001$ ), 52% de los pacientes ya no volvieron a presentar eventos de migraña durante el tratamiento. No se reportó ningún efecto adverso en el 82.4%, pero 10.5% discontinuó el tratamiento por efectos adversos como somnolencia, vértigo e irritabilidad.<sup>60</sup>

## **OBJETIVOS:**

Revisar la experiencia al tratamiento profiláctico de la migraña con Topiramato y Valproato de Magnesio en niños y adolescentes, en la Consulta de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con énfasis en la comparación de la eficacia de ambos medicamentos.

## **METODOLOGIA**

**DISEÑO:** OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO, RETROSPECTIVO.

**MUESTRA:** Pacientes de la Consulta Externa de Neurología con diagnóstico de migraña en base a la Clasificación Internacional de Cefaleas y haber recibido tratamiento profiláctico con Valproato de Magnesio ó Topiramato en el periodo comprendido entre el 2004 y el 2008.

**FUENTES:** Se revisaron los expedientes clínicos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

*Diseño:* Se formaron 2 grupos con tratamiento profiláctico. Grupo 1 Topiramato y Grupo 2 Valproato de Magnesio. Se compararon los siguientes datos, Demográficos: Edad, Género, Antecedentes Heredo Familiares (AHF); Clínicos: Tipo de migraña, Localización, Calidad del dolor, Tiempo de evolución, Factores precipitantes y atenuantes, Respuesta al tratamiento en relación a: frecuencia (número de eventos por mes), intensidad (leve, moderada, severa), duración de los eventos (minutos por día), tiempo de respuesta (meses), efectos adversos.

En el caso de no tener completo los datos se contactó telefónicamente al familiar para completar los parámetros a revisar.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** a) Edad: 6 a 18 años, ambos géneros. b) Diagnóstico de migraña por Criterios de la Clasificación Internacional de Cefaleas. c) Haber recibido Valproato de Magnesio ó Topiramato mínimo 2 meses y tener por lo menos 2 consultas al servicio.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** a) Datos incompletos en el expediente clínico. b) Abandono de tratamiento antes de los 2 meses establecidos.

VARIABLES: INDEPENDIENTES: a) Medicamentos Profilácticos (Valproato de Magnesio y Topiramato).

VARIABLES DEPENDIENTES: a) Frecuencia, Intensidad y Duración de los Eventos de Migraña. b) Efectos Adversos del Tratamiento.

CRITERIO DE EFICACIA:- Disminución de frecuencia, intensidad y duración del los eventos de migraña al recibir el tratamiento profiláctico.

### **PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.**

Análisis Descriptivo de las Variables mediante tablas y medidas de tendencia central. Para valorar respuesta al tratamiento profiláctico pruebas no paramétricas (Chi cuadrada), Mann Whitney, Wilcoxon. Paramétricas t Student, en el caso del grupo de edad.

## RESULTADOS.

Se revisaron 179 expedientes de pacientes con cefalea de los cuales 89 fueron del sexo femenino (49%) y 90 del sexo masculino (51%), de los cuales 46 (25.7%) presentaron antecedentes heredofamiliares y 133 (74.3%) no refirieron antecedentes heredofamiliares.(TABLA1).

TABLA 1.DEMOGRAFIA DE CEFALEA. AHF (antecedentes Heredofamiliares, + positivos,- negativos).

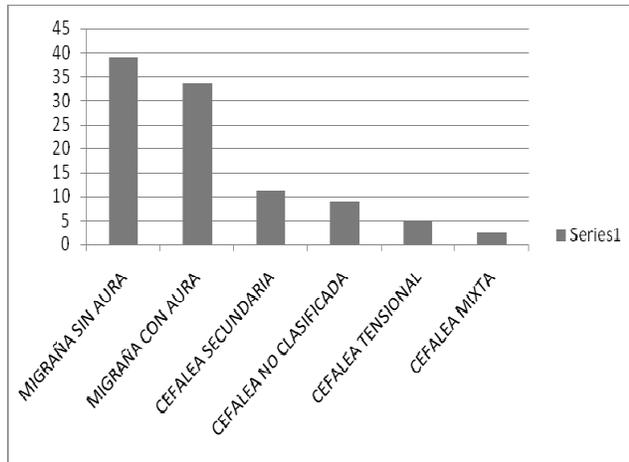
<i>PACIENTES</i>	<i>FEMENINO</i>	<i>MASCULINO</i>	<i>AHF(+)</i>	<i>AHF(-)</i>
179	89(49%)	90(51%)	46(25.7%)	133(74.3%)

Dentro de las 179 pacientes con cefalea, la frecuencia fue la siguiente: migraña sin aura fue la más frecuente en un total de 70 pacientes (39.1%), siguiéndole migraña con aura en 60 pacientes (33.6%), cefalea mixta en 4 pacientes (2.2%), cefalea secundaria en 20 pacientes (11.1%), cefalea no clasificada en 16 pacientes (8.9%), cefalea tensional en 9 pacientes (5%) y siendo la migraña el objetivo de nuestro estudio.(TABLA 2,GRÁFICA 1).

TABLA 2. TIPO DE CEFALEA.

<i>TIPO DE CEFALEA</i>	<i>TOTAL DE PACIENTES</i> <i>n /%</i>
<i>MIGRAÑA SIN AURA</i>	n=70 (39.1%)
<i>MIGRAÑA CON AURA</i>	n=60 (33.6%)
<i>CEFALEA SECUNDARIA</i>	n=20 (11.1%)
<i>CEFALEA NO CLASIFICADA</i>	n=16 (8.9%)
<i>CEFALEA TENSIONAL</i>	n=9 (5%)
<i>CEFALEA MIXTA</i>	n=4 (2.3%)

GRÁFICA 1.TIPO DE CEFALEA.



Hablando de migraña en general, se refirió en 134 pacientes (75.4%), 70 con migraña sin aura, 60 con migraña con aura y se incluyo dentro del grupo de migrañas a la cefalea mixta presentada en 4 pacientes, de los cuales 67 (50%) fueron del sexo femenino y 67(50%) del sexo masculino, encontrándose una media de edad de 10 años.

(TABLA 3)

TABLA 3.GÉNERO EN MIGRAÑA.

**SEXO EN MIGRAÑA GENERAL**

	Frecuencia( n)	Porcentaje (%)
Masculino	67	50.0
Femenino	67	50.0
	134	100.0

En cuanto a los antecedentes familiares de migraña positivos se encontró en 41 pacientes (30.6%) y en 93 pacientes no tuvieron familiares con migraña (69.4%). (TABLA 4)

TABLA 4.ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES.

**ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES(AHF)**

	Frecuencia	Porcentaje
AHF +	41	30.6
AHF -	93	69.4
Total	134	100.0

AHF(antecedentes Heredofamiliares, + positivos,- negativos).

Se revisaron 179 expedientes de pacientes con diagnóstico de cefalea, durante el periodo del 2004 al 2008, atendidos en la consulta externa de neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, seleccionando 134 que tenían el diagnóstico de migraña, de los cuales sólo se analizaron 76 que recibieron tratamiento profiláctico, dividiéndose en: Grupo 1 Topiramato con 48 pacientes, Grupo 2 Valproato con 28 pacientes.

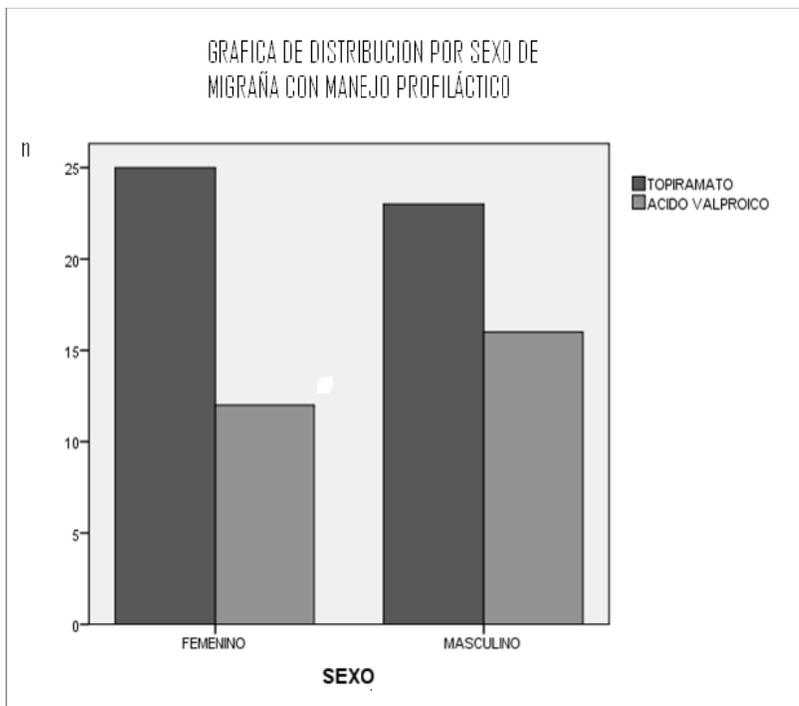
En relación al sexo hubo 25 mujeres (52.1%), 23 hombres (47.9%) en el grupo del topiramato; 12 mujeres (42.9%) y 16 hombres (57.1%) en el grupo del valproato

(TABLA 5,GRÁFICA 2).

TABLA 5. GÉNERO DE MIGRAÑA CON PROFILAXIS.

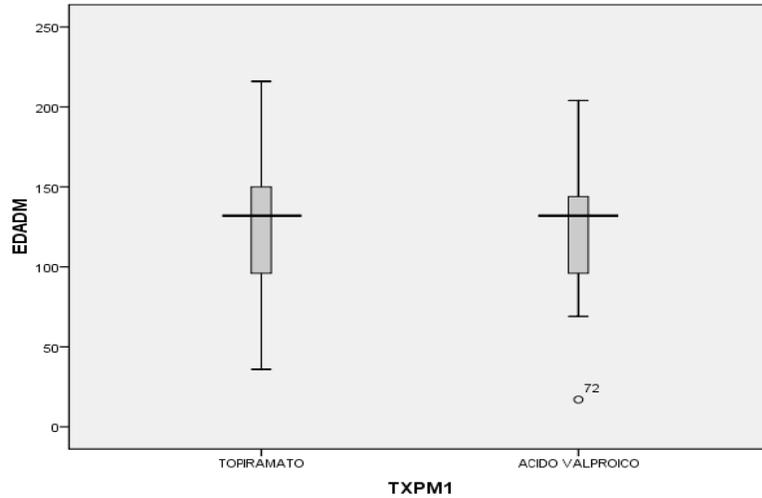
			PROFILÁCTICO		Total
			TOPIRAMATO	VALPROATO	
n	SEXO	FEMENINO	25	12	37
		MASCULINO	23	16	39
		Total	48	28	76
%	SEXO	FEMENINO	52.1%	42.9%	48.7%
		MASCULINO	47.9%	57.1%	51.3%
		Total	100.0%	100.0%	100.0%

GRÁFICA 2.GÉNERO DE MIGRAÑA CON PROFILAXIS.



La media de edad fue de 10.4 años en el grupo del topiramato y de 10.6 años en el grupo del valproato. (GRÁFICA 3).

GRÁFICA 3.DISTRIBUCIÓN POR EDAD ,CON PROFILAXIS.

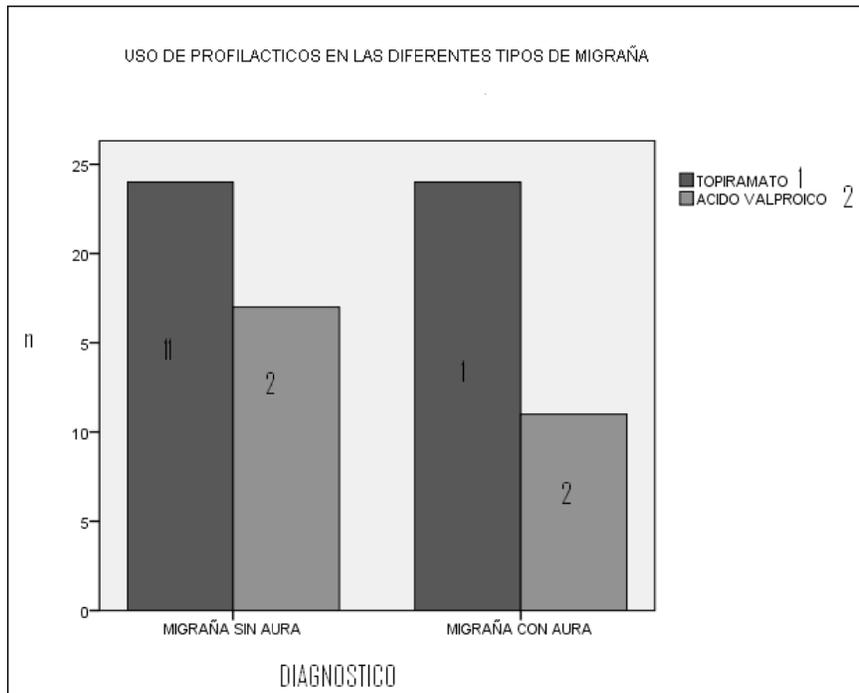


El tipo de migraña con y sin aura, en que se uso el topiramato como manejo profiláctico fue del 50% para cada uno, y en el valproato predominó su uso en migraña sin aura en un 60.7%. (TABLA 6,GRÁFICA 4)

TABLA 6.TIPO DE MIGRAÑA.

			PROFILAXIS		Total
			TOPIRAMATO	VALPROATO	
n	DX	MIGRAÑA SIN AURA	24	17	41
		MIGRAÑA CON AURA	24	11	35
	Total		48	28	76
%	DX	MIGRAÑA SIN AURA	50.0%	60.7%	53.9%
		MIGRAÑA CON AURA	50.0%	39.3%	46.1%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

GRÁFICA 4.TIPO DE MIGRAÑA.

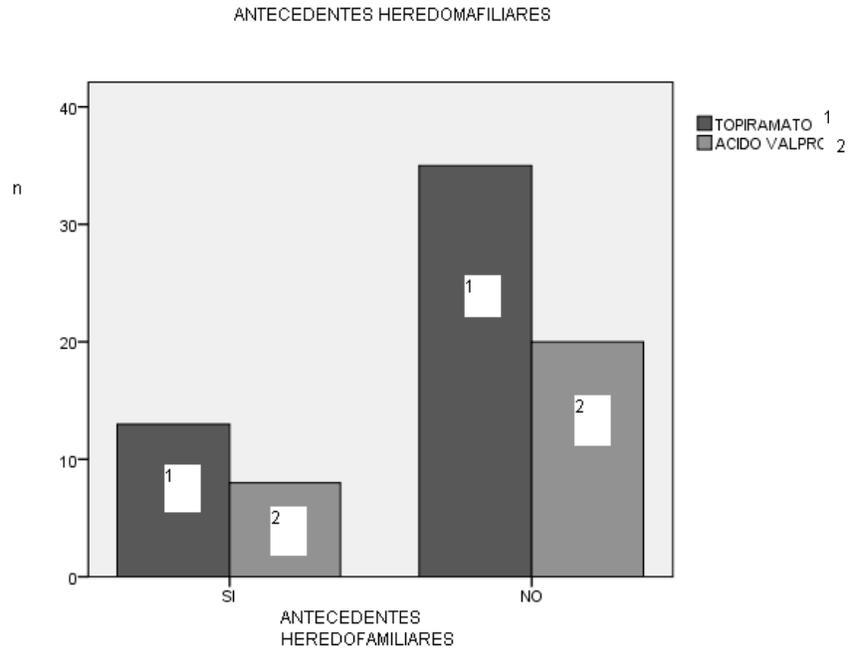


En los grupos de pacientes con migraña que utilizaron manejo profiláctico, con topiramato se observó antecedentes familiares positivos en 13 pacientes que abarcan el 27.1% y en grupo del valproato en 8 pacientes en el 28.6% de los casos (TABLA 7 ,GRÁFICA 5).

TABLA 7.ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES.

				PROFILACTICO		Total
				TOPIRAMATO	VALPROATO	
N	AHF	SI		13	8	21
		NO		35	20	55
	Total			48	28	76
%	AHF	SI		27.1%	28.6%	27.6%
		NO		72.9%	71.4%	72.4%
	Total			100.0%	100.0%	100.0%

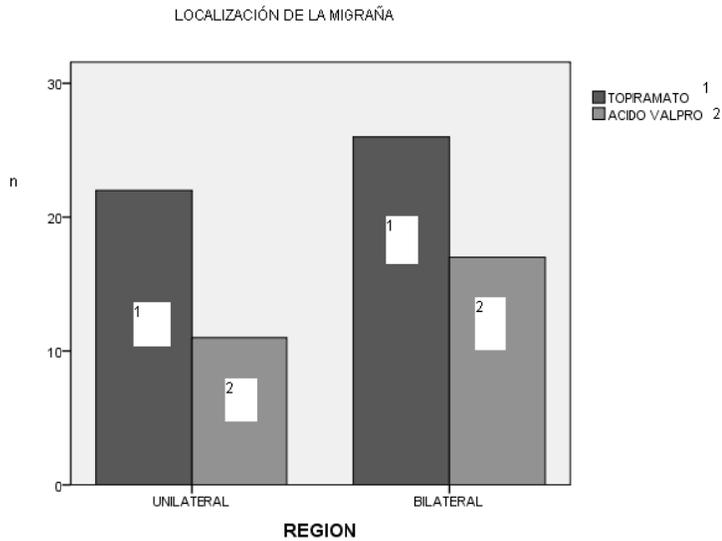
GRÁFICA 5. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES.



En cuanto a la localización de la cefalea, se observó en el grupo del topiramato unilateral en 22 pacientes (45.8%) y bilateral en 26 (54.2%); en el grupo del valproato en 11 pacientes (39.3%) fue unilateral y en 17 (60.7%) fue bilateral, predominando en el grupo etario bilateral en un 56.5% .(TABLA 8, GRÁFICA 6).

TABLA 8. LOCALIZACIÓN DE MIGRAÑA.

			PROFILACTICO		Total
			TOPIRAMATO	VALPROATO	
N	REGION	UNILATERAL	22	11	33
		BILATERAL	26	17	43
	Total		48	28	76
%	REGION	UNILATERAL	45.8%	39.3%	43.4%
		BILATERAL	54.2%	60.7%	56.6%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%



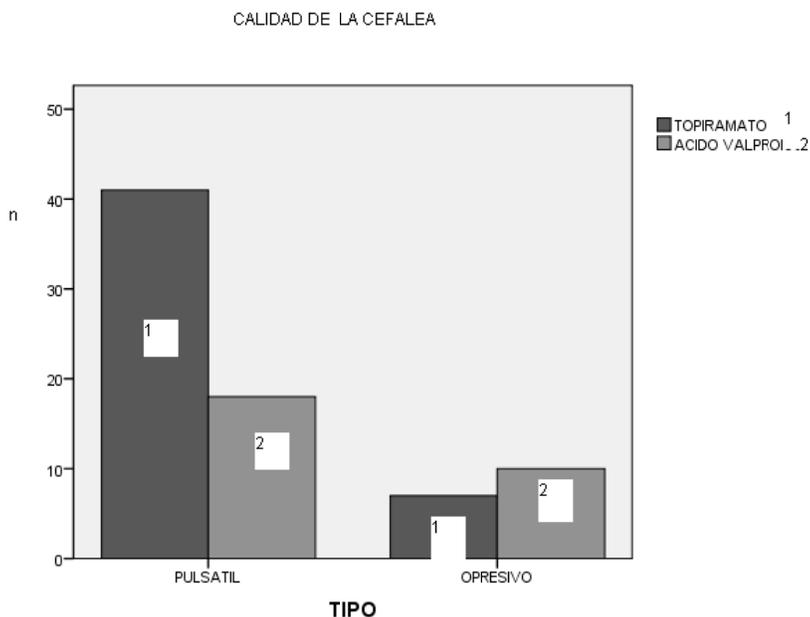
GRAFICA 6.LOCALIZACIÓN DE LA MIGRAÑA.

La calidad de la cefalea en el grupo del topiramato se presentó de tipo pulsátil en 41 pacientes (85.4%), opresivo en 7 pacientes (14.6%); en el grupo del valproato fue pulsátil en 59 pacientes (77.6%) y opresiva en 17 pacientes (22.4%). (TABLA 9, GRÁFICA 7)

TABLA 9. CALIDAD DE LA CEFALEA.

			PROFILACTICO		Total
			TOPIRAMATO	ACIDO VALPROICO	
N	TIPO	PULSATIL	41	18	59
		OPRESIVO	7	10	17
		Total	48	28	76
%	TIPO	PULSATIL	85.4%	64.3%	77.6%
		OPRESIVO	14.6%	35.7%	22.4%
		Total	100.0%	100.0%	100.0%

GRÁFICA 7 CALIDAD DE LA CEFALEA.



La evolución observada de la cefalea en el grupo del topiramato, antes del inicio del manejo fue de 19.1 meses, y para el valproato de 14.7 meses.

En cuanto a los síntomas observados en la migraña del grupo del topiramato, fueron los siguientes: náusea (83.3%), vómito (54.2%), fotofobia (93.8%), fonofobia (72.9%); en el grupo del valproato: náusea (89.3%), vómito (53.6%), fotofobia (85.7%), fonofobia (67.9%).

Dentro de los síntomas de aura predominaron los síntomas visuales en el grupo del topiramato presentándose en el 63.8%, y en el valproato 36.8%.

Los principales factores precipitantes observados en la migraña de los grupos profilácticos fueron la luz en un 69.7% y el ruido en el 50% en general. Observándose entre otros: estrés, actividad y alimentos. El principal factor atenuante observado en el 31.5% en general de los pacientes con migraña con manejo profiláctico fue el reposo, entre otros analgésicos, vómito. En cuanto a la comorbilidad presentada en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, como se esperaba, fueron por mencionar, principalmente enfermedades crónicas en 13 pacientes (17.1%), epilepsia en 7 pacientes (9.2%), procesos alérgicos en 7 pacientes (9.2%), y entre otras: trastorno por déficit de atención, trastornos emocionales, infecciones, ó alteraciones en la refracción. (TABLA10)

En cuanto al manejo profiláctico ambos medicamentos mostraron una eficacia significativa, con un tiempo de respuesta de 3.4 meses para el topiramato, y de 3.8 meses para el valproato. (GRÁFICA 8).

GRÁFICA 8. TIEMPO DE RESPUESTA DE PROFILAXIS.

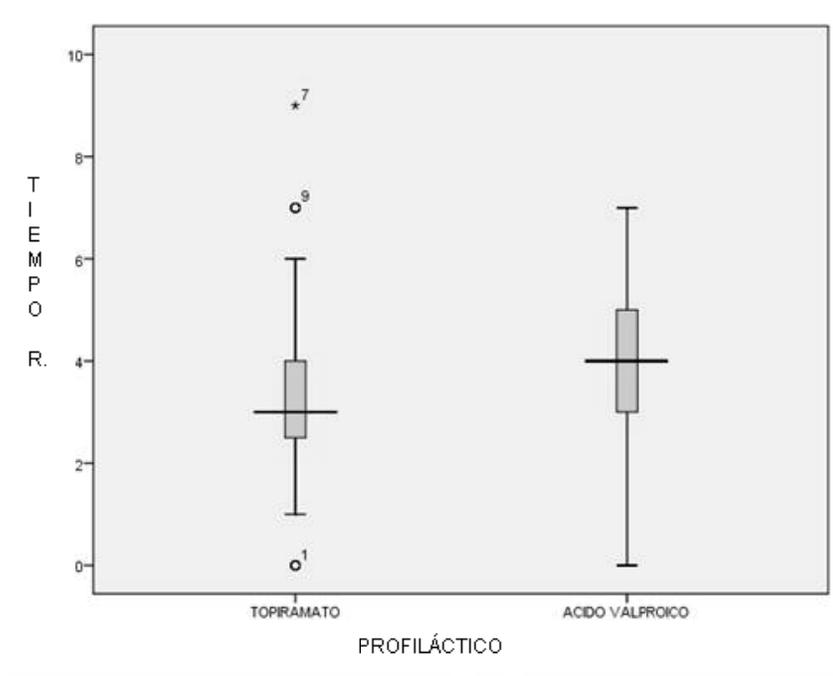


TABLA 10.DEMOGRAFIA DE LA MIGRAÑA CON USO PROFILÁCTICO.

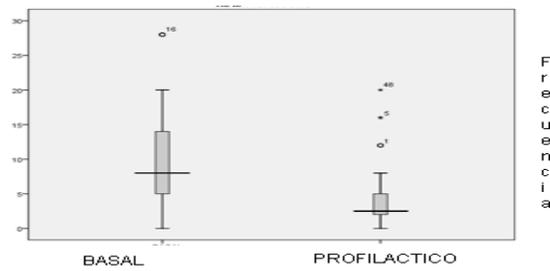
VARIABLE	TOPIRAMATO	VALPROATO	PROFILAXIS
N	48 pacientes	28 pacientes	76 pacientes
EDAD	Media=10.4 años	Media=10.6 años	10.5 años
SEXO	Femenino 25(52.1%) Masculino23(47.9%)	Femenino12 (42.9%) Masculino16(57.1%)	Femenino 48.7% Masculino 51.3%
ANTECEDENTES H.FAMILIARES	+13(27.1%) -35(72.9%)	+8(28.6%) -20(71.4%)	+27.6% -72.4%
TIPO DE DOLOR	Pulsátil.....41(85.4) Opresivo....7(14.6)	Pulsátil.....59(77.6) Opresivo....17(22.)	Pulsátil.....77.6% Opresivo...22.4%
LOCALIZACIÓN	Unilateral(22)...45% Bilateral(26).....54%	Unilateral(11).....39/ /3% Bilateral(17).....60. 7%	Unilateral 43.4% Bilateral 56.6%
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	Media 18meses	Media 14.7meses	Media 16.3meses
NAUSEA	83.3%	89.3%	85.5%
VOMITO	54.2%	53.6%	53.9%
FOTOFOBIA	93.8%	85.7%	90.8%
FONOFOBIA	72.9%	67.9%	71.1%
SX VISUALES	63.8%	36.8%	50%
FACTORES PRECIPITANTES	Luz 39(83.3%) Ruido 27(56.2%)	Luz 14 (50%) Ruido 11 (39.2%)	Luz 53 (69.7%) Ruido 38 (50%)
FACTORES ATENUANTES	Reposo 19 (39.5%)	Reposo 5 (17.8%)	Reposo 24(31.5%)
COMORBILIDAD	Enfermedades Crónicas 8(16.7%) Epilepsia 5 (10.4%) Alergias 5 (10.4%)	Enfermedades Crónicas 5 (17.9%) Epilepsia 2 (7.1%) Alergias 2 (7.1%)	Enfermedades Crónicas 13(17.1%) Epilepsia7 (9.2%) Alergias 7 (9.2%)

AHF(antecedentes Heredofamiliares, + positivos,- negativos).

La eficacia, que fue medida de acuerdo a la frecuencia (número de veces por mes), presentó mejoría en ambos grupos profilácticos, disminuyendo de una presentación de 11.2 veces por mes a 4.4 veces por mes para el topiramato (GRÁFICA 9), y de 10.4 veces por mes a 3.6 veces por mes para el valproato (GRÁFICA 10).

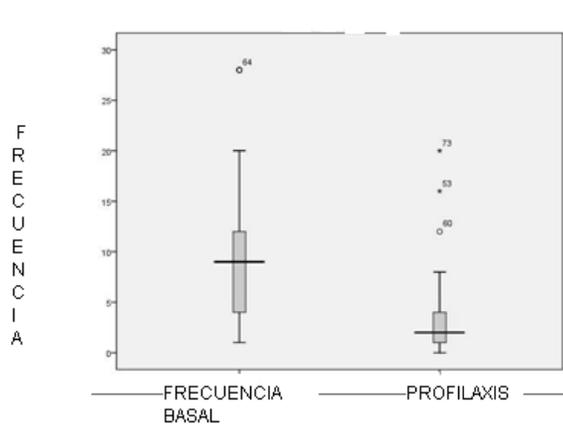
GRÁFICA 9.FRECUENCIA DE MIGRAÑA CON USO DEL TOPIRAMATO.

Topiramato



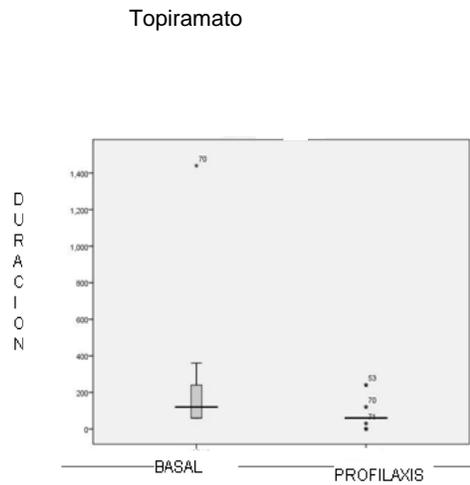
GRÁFICA10.FRECUENCIA DE MIGRAÑA CON USO DEL VALPROATO

Valproato



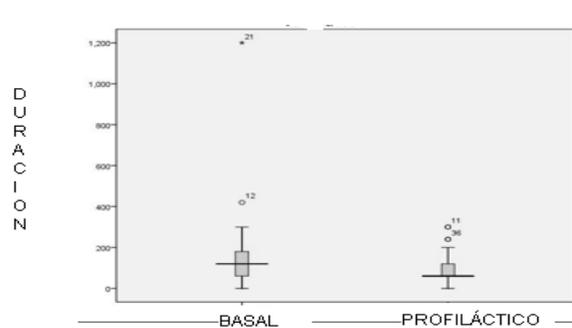
La eficacia en cuanto a la duración se presentó en ambos grupos de tratamiento, con una disminución en la duración con topiramato de 152.5 minutos (2.5horas) a 84.79 minutos (1.4horas); y para el valproato de 192 minutos (3.2horas) a 72.8 minutos (1.2horas). (GRÁFICA 11,12).

GRÁFICA11. DURACIÓN MIGRAÑA CON USO DE TOPIRAMATO.



GRÁFICA 12. DURACIÓN MIGRAÑA USO VALPROATO.

Valproato



En cuanto a la intensidad de la cefalea no se contó con una escala adecuada para valorar la eficacia en la mejoría antes y después del profiláctico, aunque se observó basalmente en el grupo del topiramato una intensidad leve en 1 paciente, moderada en 15 pacientes (31.2%) y severa en 32 pacientes (66.7%), y posterior al uso del profiláctico se observó en 2 (4.2%) pacientes libres de cefalea, leve en 12 pacientes (25%), moderada en 26 pacientes (54.2%), persistiendo severa en 8 pacientes (16.7%). En el grupo del valproato basalmente se observó en 9 (32.1%) pacientes cefalea moderada, y en 19 pacientes (67.8%) severa, y posterior al valproato sin cefalea 4 pacientes (14.3%), cefalea leve en 4 pacientes (14.3%), cefalea moderada en 14 pacientes (50%), y persistió severa en 6 pacientes (21.4%).

TABLA 11. EFICACIA CON PROFILAXIS.

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>DURACIÓN</b>
	<b>(veces x mes)</b>	<b>(minutos/día)</b>
<b><u>TOPIRAMATO</u></b>		
<b>BASAL</b>	11.2	152.5(2.5h)
<b>DESPUES DE LA TERAPIA</b>	4.4	84.7(1.4h)
<b><u>VALPROATO</u></b>		
<b>BASAL</b>	10.4	192(3.2h)
<b>DESPUES DE LA TERAPIA</b>	3.6	72.8(1.2h)

No se observaron efectos adversos significativos. En el grupo del valproato no se presentó ninguno, y en el grupo del topiramato se presentó en el 18.8%, sin ser de importancia: alteraciones cognitivas en el 6.3%, y entre otros: insomnio, parestesias, mareo, hiporexia, náusea, vómito, ansiedad y somnolencia.

TABLA 12. EFECTOS ADVERSOS, TIEMPO DE RESPUESTA CON PROFILAXIS.

	TOPIRAMATO	VALPROATO
TIEMPO DE RESPUESTA (meses)	3.4	3.8
EFFECTOS ADVERSOS	18.8%	0%

## DISCUSIÓN.

El tratamiento de la migraña en el niño, es similar al adulto, existiendo tratamiento abortivo, con diversos medicamentos, para el control en la fase aguda de la cefalea además de antimigrañosos específicos.

Cuando la migraña es frecuente o bien es lo suficientemente intensa para incapacitar al paciente, en el niño se han utilizado diversos medicamentos como profilácticos de la migraña. En el niño se tiene menos estudios controladas en los medicamentos profilácticos. En los últimos años se han comenzado a utilizar antiepilépticos como el Topiramato y el Valproato de Sodio o Magnesio en México, sin tener estudios bien controlados particularmente en nuestro país.

En la presente revisión de la experiencia de la utilización de topiramato y valproato de magnesio en el Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México, se muestra que tanto el Topiramato como el Valproato de Magnesio son eficaces en la disminución en la frecuencia, duración e intensidad de la migraña como ha sido reportada en la literatura.

La revisión que se realizó fue retrospectiva y abierta, sin embargo, se puede evidenciar el beneficio de estos antiepilépticos en el control de la migraña.

Se analizaron las características del patrón de cefalea en 76 pacientes con migraña que recibieron tratamiento profiláctico agrupándolo en 2 grupos: grupo de topiramato con 48 y valproato con 28 pacientes respectivamente.

En ambos grupos de tratamiento no hubo diferencia en relación a los aspectos demográficos como lo demuestra la edad, con una media de 10 años 4 meses para el grupo del topiramato, y 10 años 6 meses para el grupo del valproato; antecedentes familiares, tipo de migraña, así como a las características clínicas de los ataques de migraña, por lo que los grupos estudiados son comparables. Incluso el tiempo de evolución fue similar con promedio fue de 18 meses para el grupo del topiramato, y de 14.7 meses para el grupo del valproato, al inicio del tratamiento profiláctico.

El presente estudio en relación a la frecuencia, intensidad, duración de los ataques de migraña, así como el tiempo de respuesta, fueron similares posterior al uso de ambos profilácticos, quedando evidenciado mediante el análisis estadístico realizado, al no encontrar una diferencia significativa, de acuerdo a las pruebas no paramétricas de Mann Whitney, Chi cuadrada y Wilcoxon, entre la respuesta al tratamiento entre ambos grupos, evaluada de acuerdo a la frecuencia (número de eventos por mes), duración de los eventos (minutos por día), tiempo de respuesta (meses) e intensidad (leve, moderada, severa). La intensidad se presentó, de la siguiente manera para el grupo del topiramato; severa en el 66.7%, moderada 31.2%, leve 2% antes del inicio del tratamiento y posterior al uso de topiramato sin cefalea en un 2% leve en un 4.2%, moderada en un 54.2% y persistiendo severa en un 16.7%. Para el grupo del valproato la intensidad se presentó antes del inicio del tratamiento en moderada en un 32.1%, severa en un 67.8% respecto al posterior uso del valproato, sin cefalea en el 14.3%, cefalea leve en el 14.3%, cefalea moderada en el 50% y persistiendo severa en el 21.4%.

De los efectos adversos presentados fueron sin llegar a ser significativos, en el grupo del topiramato en el 18.8% siendo el más significativo alteraciones cognitivas en un 6.3%, y sin describirse efectos adversos en el grupo del valproato.

Con ambos tratamientos observamos disminución tanto en la frecuencia, duración como en la intensidad de los eventos al comparar estos parámetros antes y después del

tratamiento, mostrando una eficacia significativa con una  $p < 0.05$  cuando se compararon sus respuestas a los 3 meses de tratamiento.

## **CONCLUSIONES:**

Tanto el Topiramato como el Valproato de magnesio son igualmente de efectivos en el manejo profiláctico de la migraña en niños al administrarlo por 3 meses, sin efectos adversos importantes a las dosis establecidas para la migraña que son menores que para el manejo de epilepsia y por otra parte no fue necesario modificar su administración por los efectos reportados.

Es necesario realizar estudios prospectivos controlados, para apoyar estas conclusiones.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

- Expedientes incompletos.
- Es Retrospectivo.

## ANEXO 1.

<i>Grado de manejo</i>	<i>Grado de recomendación</i>	<i>Transpolación de evidencia a recomendación</i>
Clase I: Prospectivo, randomizado, ensayo clínico controlado en una población representativa: resultado principal claramente definido, criterios de inclusión y exclusión, grupos adecuados.	Nivel A: Establece su eficacia y seguridad en una población específica.	Nivel A: Requiere al menos 2 estudios clase I.
Clase II. Estudios prospectivos de cohorte en una población representativa.	Nivel B: Probable eficacia y seguridad.	Nivel B: requiere un estudio clase I y dos clase II.
Clase III. Estudios controlados en una población representativa, donde el resultado es independientemente del objetivo.	Nivel C: Probable eficacia y seguridad.	Nivel C un estudio clase II y 2 clase III.
Clase IV. Estudios no controlados, serie de casos, opinión de expertos.	Nivel U: No probado, criterios controversiales.	Estudios que no cumplen criterios.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. Second edition. *Cephalalgia* 2004;24(1):1-160.
2. Timothy R. Smith MD, RPh. Epidemiology and impact of headache an overview. *Prin Care Clin Office Pract* 2004 (31):237-241.
3. Al Jumah M, Awada A, Al Azzam S. Headache syndromes amongst schoolchildren in Riyadh, Saudi Arabia. *Headache* 2002; 42:281–286.
4. Hershey A, MD. Winner P. SO, Kabbouche M. MD. Use of the ICHS-II Criteria in the Diagnoses of Pediatric Migraine. *Headache* 2005:1288-1297.
5. Lewis D. Pediatric Migraine. *Neurol Clin.* 2009; 27: 481-501.
6. Bille B. Migraine in school children. *Acta Pediatr* 1962;136(51):1-151.
7. Akyol A, Kiylioglu N, Aydin I et al. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. *Cephalalgia* 2007; 27: 781-787.
8. Winer P. Pediatric Headache. *Curr Opin Neurol* 2008;21:316-322.
9. Forsyth R, Farrell K. Headache in childhood. *Pediatrics in Review* 1999; 20(2):41-46.
10. Jack Gladstein. Headache. *The Medical Clinics of North America* 2006; 90:275-290.

11. Lewis D, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, Jarjour I. Practice parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 59(4): 490-498.
12. Garza Morales S, Hernández-Aguilar J, Acuña-Dávila I. et al. *Migraña en niños, Análisis de 295 casos*. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 2000;57(9):497-501.
13. Deubner DC. An epidemiological study of migraine and other headache in 10-20 years. *Headache* 1977; 17:173-80.
14. Hernández-Latorre & Roig M. Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia* 2000;20: 573-579.
15. Richard B. Lipton MD. Bigal M. The Epidemiology of migraine. *The American Journal of Medicine* 2005;118(1):35-105.
16. Stewart WF, Linet MS, Calentano DD, et al. Age and sex specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 2005; 161(11):1066-73.
17. Stewart WF, Simon D, Achechter et al. Population variation in migraine prevalence: a meta- analysis. *J Clin Epidemiology* 1995; 48(2):269-80.
18. Mirja L. Hamalainen. *Migraine in Children and Adolescents*. 2006; 20(10):813-820.
19. Bigal M, Lipton R, et al. *The Epidemiology Burden and Comorbidities of Migraine*. *Neurol Clin* 2009;27:321-334.
20. Patel NV, Bigal ME, Kolodner KV et al. Prevalence and impact migraine and depression: probable migraine in a health plan. *Neurology* 2004; 63(8):1432-8.

21. Pietrobon D, Striessing J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev* 2003; 4:386.
22. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004; 24:2-7.
23. Silberstein SD. Practice Parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache. *Neurology* 2000;55:754-62.
24. Damen L, Bruijin J, Koes BW et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part A systematic review of non pharmacological trials. *Cephalalgia* 2005;(26):373-383.
25. Traumenn E, Lackschewitz H et al. Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents-a meta-analysis. *Cephalalgia* 2006;26(12):1411-26.
26. V.A. Miller, MA; T.M. Palermo, PhD; S.W. Powers. Migraine Headaches and Sleep Disturbances in Children. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2003;43(4): 362 – 368.
27. Kosegule E., Kboyraz A., Soyuer A., Ersoy A. O. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migraines headache without aura. *Cephalalgia* 2003, 23 (10) :972-976.
28. Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of pediatric migraine; a metanalysis of efficacy. *J Pediatr Child Health* 2008;44:3-9.
29. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double blind, randomized, placebo controlled, crossover study. *Neurology* 2000;55:754-762.

30. Ueberall MA. Intranasal sumatriptán for the acute treatment for migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507-1510.
31. Lewis DW, Winer P, Hershey et al. Efficacy of zolmitriptán nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007;120:390-396.
32. Ahonen K, Rantala H. et al. A randomized trial of rizatriptán in migraine attacks in children. *Neurology* 2006;67:1135-40.
33. Mac Donald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptán. *Headache* 1994;34:581-582.
34. Linder SL. Subcutaneous sumatriptán in the clinical setting: The first 50 consecutive patients with acute migraine in the pediatric neurology office practice. *Headache* 1996;36:419-422.
35. Winner P, Lewis D, Visser WH, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Headache* 2002; 42:49-55.
36. Linder SL, Dowson AJ. Zolmitriptán provides effective migraine relief in adolescents. *Int J Clin Pract* 2000;54: 466-469.
37. Ahonen K, Hamailen MI, et al. Nasal sumatriptán is effective in the treatment of migraine attacks in children. *Neurology* 2004;62:883-7.
38. Frare M, Axia G, Battistella PA. Quality of life, coping strategies and family routines in children with headache. *Headache*. 2002;42:953-962.

39. Lewis D, Ashwal S ,Hershey A et al. Practice parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: Report of the American Academy of Neurology Quality Standard a Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63:2215-2224.
40. Victor S Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*2003.(4).
41. Hershey AD, Powers SW,Vockel AL,Le Cates S et al. PedMIDAS: Development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology* 2001;57:2034-2039.
42. V. Snow, K. Weiss. Pharmacologic Management of Acute Attacks of Migraine and Prevention of Migraine Headache. *Ann Intern Med* 2002; 137: 840-851.
43. Lewis D, Diamond S, Scott D, et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004; 44:230–237.
44. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol* 1974; 50:109–115.
45. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (Inderal) in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:737–741.
46. Warren W.Wasuewski, MD. Preventive Therapy in pediatric Migraine.*J Child Neurology* 2001;16:71-78.
47. Battistella PA, Ruffilli R, Moro R, et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990;30:264–268.

48. Sorge F, DeSimone R, Marano E, et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 1988;8:1–6.
49. Machin V, Valtuena J, Aparicio M. Evaluation of flunarizine dimethothiazine and placebo in the preventive management of migraine in infancy. *Revista Espanola de Pediatria* 1987;43:37–43.
50. Lutschg J, Vassella F. The treatment of juvenile migraine using flunarizine or propranolol. *J Suisse Med* 1990;120:1731–1736.
51. Guidetti V, Moscato D, Ottaviano S, et al. Flunarizine and migraine in childhood: an evaluation of endocrine function. *Cephalalgia* 1987;7:263–266.
52. Brandes JL, Saper JR, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-973.
53. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headache. *Headache* 2002;42:810–818.
54. Paul W., Gendolla A, Stayer C, et al. Topiramate for Migraine Prevention in Adolescents: A Pooled Analysis of Efficacy and Safety. *Headache* 2006:1503-09.
55. Lewis D, Winner P, Saper J et al. A randomized ,double bind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Headache* 2008;48 (sup11):S8-9.
56. Lakshmi C.V.s,Pratibba S. MD, Prahbjot M. MD,Munni Ray MD. Topiramate in the Prophylaxis of Pediatric Migraine : A Double -Blind Placebo-Controlled Trial. *Journal of Neurology* 2007;22:829-835.

57. Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000;40:672–676.
58. Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul, et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache* 2002;42:819–822.
59. Ayçan U MD, Nedret U MD, Aysel O MD, Comparison of the Effectiveness of Topiramate and Sodium Valproate in Pediatric Migraine, *Journal of Child Neurology* 2008;23:1377-1381.
60. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004;44:238–243.
61. Lewis D. Kellstein D. Dahl G. et al. Children's Ibuprofen Suspension for the Acute Treatment of Pediatric Migraine. *Research Submissions Headache* 2002. 42(8):780-786.
62. Urrutia-Torres F, Barragán-Pérez E, Hernández-Aguilar J, Garza-Morales et al. Foramen oval persistente en pacientes pediátricos con migraña. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006; 63 (6): 389-394.
63. Tolerante and Efficacy of Flunarizine Prophylaxis in Children with Migraine. Presentado como póster en el XVII World Congress of Neurology London 17-22 June 2001.