



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
"CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"**

**PREVALENCIA DE CEFALEA EN PACIENTES CON EPILEPSIA Y SU RELACIÓN
CON EL USO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

NEUROLOGÍA

**P R E S E N T A:
RAÚL RODRÍGUEZ HUERTA**

ASESORAS DE TESIS:

**DRA. SANDRA QUIÑONES AGUILAR
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

**DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO
JEFA DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIONES

NO. DE REGISTRO: 288.2017

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO

JEFA DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA

DRA. SANDRA QUIÑONES AGUILAR

TUTOR DE TESIS

DR. RAÚL RODRÍGUEZ HUERTA

TESISTA

AGRADECIMIENTOS

A LOS QUE ME DIERON VIDA

A LOS QUE ME DIERON FUERZA

A LOS QUE ME DIERON SUS ENSEÑANZAS

A LOS QUE ESTÁN A MI LADO

A LOS QUE ME PERMITIERON SERVIRLES

ÍNDICE

	PAGINAS
AUTORIZACIONES	2
AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE	4
MARCO TEÓRICO	
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	5
A.- ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA CEFALEA	6
B.- MECANISMOS DE ENFERMEDAD: MIGRAÑA	8
C.- ASPECTOS GENÉTICOS	8
D.- CLASIFICACIÓN	8
E.- TRATAMIENTO	12
F.- MECANISMOS DE ACCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO EN LA CEFALEA	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	16
ASPECTOS ÉTICOS	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La cefalea es el trastorno neurológico con mayor prevalencia y es el síntoma más frecuente en la práctica médica general; aproximadamente 50-78% de la población general reportará un cuadro de cefalea en el transcurso de 1 año y el 90% durante su vida ⁽¹⁾. Es tan frecuente, que se consideran a 2 tipos de cefalea entre las 8 enfermedades que afectan a más del 10% de la población mundial: Migraña y Cefalea Tensional, equiparándose a enfermedades como anemia por deficiencia de hierro y ascariasis en su frecuencia ^(2,3). Es la cuarta causa de visitas a los servicios de urgencias en Estados Unidos ⁽⁴⁾, representando un costo financiero tan solo por el uso de los sistemas de salud, de 1000 millones de dólares anuales, sin contar con la pérdida económica por incapacidad laboral ⁽⁵⁾.

Al considerar únicamente a la migraña, un estudio europeo encontró que el costo oscila de 100 a 781 Euros por persona con costo acumulado de 111 billones de Euros anuales; estos cálculos indican que el costo de la migraña es mayor que el asignado a epilepsia, enfermedad de Parkinson, Enfermedad Vascul ar Cerebral y Esclerosis múltiple juntos ⁽⁶⁾ sin tomar en consideración la evidencia que indica que la migraña reduce la calidad de vida más que la diabetes o la osteoartritis, consideradas altamente incapacitantes.

ANTECEDENTES

La prevalencia de la migraña difiere a lo largo del mundo; el promedio mundial es de 11.5% ⁽⁷⁾, siendo más frecuente en personas con menores ingresos y en países en vías de desarrollo ⁽⁸⁾. La cefalea es considerada una de las causas más comunes de discapacidad y pérdida de días/vida, ocupando la migraña el 6º sitio entre los años 1990-2005 y la cefalea por abuso de fármacos el 22º ⁽¹⁰⁾; para el año 2015 retrocedió un lugar, ubicándose en 7º y 20º lugar para la migraña y cefalea por abuso de fármacos respectivamente ⁽¹¹⁾.

En México la prevalencia de la migraña se encuentra en un rango de 12.11 al 19% con un pico a las 40-44 años (20.4%); la migraña con aura representa el 14.1% y migraña sin aura 4.9% ^(12,13); afecta más a mujeres que a hombres en una proporción de 3:1 y es la 3ª causa de discapacidad en personas entre los 25-39 años y la 6ª en la población general.

Otro trastorno neurológico con una incidencia elevada es la epilepsia; se estima que existen 50 millones de personas en el mundo que la padecen ⁽⁹⁾, con una prevalencia del 0.5 al 1% en países industrializados de hasta 4.1%% en algunos países en vías de desarrollo. El riesgo de padecer epilepsia reportado en los Estados Unidos de Norteamérica a lo largo de la vida es del 2% ⁽⁸⁾. Los adultos con epilepsia tienen una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares, respiratorias, padecimientos inflamatorios y dolor.

La prevalencia de epilepsia en la población con migraña oscila entre 1 a 17%, con una media de 5.9% ^(15,16). En Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de migraña en mujeres es del 19.1% y en hombres del 9.0%, siendo más alta en mujeres entre los 18-44 años con 23.5%. En relación a otros tipos de cefalea en personas con epilepsia se ha observado una prevalencia de cefalea postictal del 19.1 al 70.31% ⁽¹⁷⁾; migraña entre 17 y 68.8% ^(18,19) considerándose por algunos autores que es 2.4 veces más frecuente en este grupo de personas ⁽²⁰⁾, cefalea tensional con una prevalencia entre 13 y 39% y cefalea por abuso de medicamentos del 7.8%. Estas diferencias estadísticas pueden estar influidas por la edad, mecanismo de recolección de datos, criterios diagnósticos, diseño metodológico de estudio, baja confiabilidad de los estudios retrospectivos ⁽²¹⁾ y al uso de fármacos

antiepilépticos, específicamente Acido Valproico y Topiramato, los cuales han mostrado una reducción de hasta 50% los ataques de migraña ⁽²²⁾, incluso reportándose su remisión.

Sin embargo, a pesar de ser un padecimiento frecuente y con un alto costo para la población, sólo el 10% de las personas con cefalea son tratados por neurólogos ⁽²³⁾ y únicamente el 20% de los pacientes que tienen criterios para migraña crónica tienen diagnóstico ⁽²⁴⁾. En nuestro país son limitados los estudios sobre cefalea que indiquen incidencia, prevalencia y sus comorbilidades.

Un estudio europeo determinó que sólo una tercera parte de los neurólogos reconocen que la cefalea es más frecuente en las personas con epilepsia, específicamente migraña ⁽²⁵⁾, hallazgo que muestra el potencial benéfico para la instauración de un tratamiento que ayude al control de ambas enfermedades cuando se interroga de manera dirigida sobre el padecimiento. Sin embargo, actualmente no existen estudios que comenten la relación existente entre el uso de fármacos antiepilépticos, específicamente ácido valproico y topiramato, usados en la práctica común para el control de epilepsia y su efecto sobre la cefalea en estos pacientes, predominantemente migraña y cefalea tensional, donde son altamente efectivos.

A.- ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA CEFALEA

El V nervio craneal (trigémino) es un nervio mixto encargado de transmitir la información somática sensitiva de la cabeza, rostro y duramadre del Sistema Nervioso central (SNC). El Complejo nuclear trigeminal del tallo cerebral está compuesto por el núcleo trigeminal principal y el núcleo trigeminal espinal (subdividido en núcleo oralis, subnuclear interpolaris y caudalis). El núcleo trigeminal espinal es el análogo a las astas posteriores de la médula espinal y el tracto trigémino talámico es el análogo al tracto espinotalámico. Neuronas de segundo orden provenientes del núcleo espinal trigeminal se proyectan a estructuras diencefálicas como el tálamo ⁽²⁶⁾.

Dolor en la Migraña

En la génesis del dolor por migraña se han determinado 3 componentes: 1.- Vasos sanguíneos craneales. 2.- Inervación de los vasos por el sistema trigeminal. 3.- Conexiones entre el sistema trigeminal y el sistema parasimpático craneal.

La fase cefalálgica de una crisis migrañosa está originada por la activación de nociceptores piales, aracnoideos y vasos sanguíneos duros. La activación de estas estructuras por estímulos mecánicos, eléctricos o químicos (inflamación neurogénica) ocurre a nivel del nervio terminal en fibras tipo C (amielínicas) y tipo A delta ⁽²⁷⁾. La activación aferente trigeminal origina liberación de neuropéptidos vasoactivos (Péptido relacionado al gen de la calcitonina PRGC, sustancia P, y neurokitina A), que producen activación de mastocitos, sensibilización de terminales nerviosas y extravasación de fluido en el espacio perivascular de los vasos duros. La estimulación neuronal induce C-FOS en el núcleo caudalis. La sustancia P y el PRGC amplifican la sensibilidad trigeminal terminal por liberación de bradisinina y otros mediadores inflamatorios de los mastocitos. La colaboración de Prostaglandinas y Óxido Nítrico (NO) es a nivel local a través de la sensibilización de nociceptores.

Se ha observado que neuronas hipotalámicas que responden a cambios en la homeostasis emocional o fisiológica pueden activar nociceptores meníngeos y alterar el balance entre el tono simpático y parasimpático en las meninges, basado en el hecho de que las neuronas hipotalámicas pueden regular el disparo de neuronas parasimpáticas preganglionares en el Núcleo Salivatorio Superior (NSS) y neuronas preganglionares simpáticas en el Núcleo

Intermedio lateral. El NSS puede estimular la liberación de acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo y óxido nítrico de las terminales parasimpáticas pos ganglionares meníngeas en el ganglio eseno palatino ^(14,26) originando una dilatación de los vasos intracraneales, extravasación de proteínas plasmáticas y liberación de moléculas pro inflamatorias. La activación de neuronas del NSS puede modular la actividad central de las neuronas trigémino vasculares en el núcleo espinal trigeminal y la activación de nociceptores meníngeos parece depender parcialmente de la actividad del Ganglio esfenopalatino, cuyo incremento de actividad se refleja en incremento del tono parasimpático manifestado por epifora y congestión nasal, lo cual puede ser corroborado experimentalmente por el bloqueo selectivo del ganglio, originando una disminución del dolor en la crisis migrañosa ⁽²⁸⁾.

Los estudios de la fisiopatología de la migraña con aura originaron el descubrimiento de un fenómeno denominado: Depresión Cortical Propagada (DCP), que consiste en una onda cortical de excitación seguida por una onda de inhibición que recorren la corteza a una velocidad de 3mm/min a través de territorios vasculares en las personas que padecen migraña. Estudios de flujo cerebral han demostrado ondas de oligoemia que se propagan a las regiones anteriores desde la zona occipital, la cual tiene relación temporal con el aura, fenómeno que precede a la fase cefalálgica. La DCP origina activación del sistema trigémino vascular (STV) el cual consiste en la liberación de moléculas pro inflamatorias y neurotransmisores que dan como resultado la presencia de dolor en el ataque de migraña ⁽²⁹⁾.

El compromiso de la división oftálmica del trigémino y la relación con los ramos C2 explican la distribución típica de la migraña a nivel fronto-temporal con irradiación a regiones parietal, occipital o cervical alta.

A nivel experimental se han propuesto muchos modelos para explicar la fisiopatología de la migraña, entre ellos el de extravasación dural, estimulación de seno sagital y el de infusión intravenosa de trinitrato de glicerina.

La alteración en los canales de sodio representa una relación entre la epilepsia y migraña; existe una hipótesis de desexcitabilidad que podría ser el principal mecanismo patológico subyacente de ambas enfermedades que probablemente está relacionado a la disfunción iónica o de neurotransmisores cerebrales y que podría representar un punto de análisis de los efectos de los FAEs en la migraña.

El factor común en relación a la patogenia entre la cefalea y la epilepsia es la hiperexcitabilidad cerebral. La presencia de una constelación de síntomas, signos y alteraciones autonómicas nos obliga a pensar que la cefalea es más que una manifestación de un complejo sindromático que de acuerdo a las características puede ser definido dentro de una enfermedad, comprometiendo la corteza, tallo cerebral e hipotálamo ⁽³⁰⁾.

Una de las cefaleas más estudiadas es la migraña, tanto por su elevada prevalencia como por la importante discapacidad que ocasiona. La migraña (con aura) y la epilepsia pueden ser divididas en 4 fases: 1.- fase premonitoria (prodrómica) que incluye fatiga, euforia, depresión, irritabilidad, alteraciones alimenticias, constipación, alteraciones en la sensibilidad a la luz, sonidos y olfato; 2.- Aura que incluye una variedad de síntomas neurológicos focales corticales, presentando una fase de excitación y otra de inhibición con sus correspondientes síntomas positivos y negativos como parestesias, escotomas, debilidad, temblor, afasia y síntomas autonómicos. 3.- Ictus hace referencia a la presencia de cefalea o de los fenómenos relacionados propiamente con las descargas epilépticas en

caso de Migraña y Epilepsia respectivamente. 4.- fase de resolución (Fase Postdrómica) relacionada con la fase de inhibición de funciones cerebrales que pueden manifestarse por síntomas autonómicos, afectivos, cognitivos y sensoriales.

B.- MECANISMOS DE ENFERMEDAD: MIGRAÑA

Pródromos: en el contexto de la migraña los pródromos son los síntomas que preceden a la cefalea por varias horas o días, siendo común que lo pacientes describan síntomas relacionados con afección hipotalámica (fatiga, depresión, irritabilidad), tallo cerebral (debilidad muscular, rigidez cervical), corteza (sensibilidad a la luz, sonidos u olores) y sistema Límbico (depresión, anhedonia).

Estudios recientes de resonancia funcional usando técnicas de difusión-perfusión demuestran en personas con migraña visual, la disminución del flujo cerebral del 15 al 53% y del volumen sanguíneo cerebral del 6 al 33% en la corteza occipital. La DCP es considerada la correlación neurofisiológica de la migraña con aura, la cual es caracterizada por un incremento masivo de iones de K⁺ extracelular y glutamato, así como de Na⁺ y Ca⁺ intracelular. Estos cambios iónicos originan un cambio en la corriente de los potenciales, enlenteciéndolos. Sin embargo, en pacientes con migraña sin aura no se encontraron alteraciones en la difusión.

C.- ASPECTOS GENÉTICOS

Datos recientes evidencian una susceptibilidad genética compartida entre la Epilepsia y Migraña, como la presencia de afección en la misma región cromosómica en algunas variantes familiares de epilepsia hemipléjica familiar (EHF) tipo 1 en el cromosoma 19p13 que codifica para el gen CACNA1A y la EHF tipo 2 para el gen ATP1A2 en el cromosoma 1q23; así como la relación estadística existente entre migraña y la epilepsia rolándica, presentándose hasta casi el doble de incidencia cuando se compara con la población general ⁽³⁰⁾.

Algunos hallazgos genéticos aislados han sido reportados, entre los que se incluyen mutaciones de SLC1A3, un miembro de la familia de transportadores de solutos que codifican aminoácidos transportadores excitatorios y cuyas manifestación clínica es epilepsia, migraña, hemiplejia alternante y ataxia ⁽³¹⁾.

D.- CLASIFICACIÓN

A pesar de que existe evidencia de la relación existente entre la epilepsia y cefalea la Liga internacional para la lucha de la Epilepsia (*The classification of the International League Against Epilepsy: ILAE*) no la contempla en su clasificación y la Sociedad Internacional para la cefalea (*International Headache Society: IHS*) a través de su comité para la Clasificación Internacional de Cefaleas versión Beta III (*The International Classification of Headache Disorders 3 Beta: ICHD IIIb*) divide a la cefalea en 3 grandes categorías: cefaleas primarias, secundarias y otros dolores faciales y cefaleas ⁽³²⁾.

Dentro de las cefaleas primarias encontramos las siguientes:

1. Migraña
2. Cefalea tensional
3. Cefaleas trigémino-autonómicas
4. Otras cefaleas primarias

La migraña ha sido clasificada en migraña con aura, sin aura, hemipléjica familiar o hemipléjica esporádica y basilar. Las complicaciones de la migraña incluyen migraña crónica, estado migrañoso, aura persistente sin infarto, infarto migrañoso y migraña con aura que desencadena crisis epilépticas (Migrালেপ্সিয়া).

La cefalea tensional, conocida también como cefalea por contracción muscular, cefalea psicomiogénica, cefalea por estrés, cefalea común, cefalea esencial o cefalea idiopática es muy frecuente, con una prevalencia a lo largo de la vida en la población general que oscila entre el 30% y el 78%.

A continuación, se detallan los criterios diagnósticos de las cefaleas más frecuentes de acuerdo al ICHD IIIb:

MIGRAÑA SIN AURA

Otras denominaciones

Migraña común; hemicránea simple.

Criterios diagnósticos:

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 1. Localización unilateral.
 2. Carácter pulsátil.
 3. Dolor de intensidad moderada o severa.
 4. Empeorada o que condiciona el abandono de la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).
- D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:
 1. Náuseas y/o vómitos.
 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

MIGRAÑA CON AURA

Otras denominaciones

Migraña clásica; migraña oftálmica, hemiparestésica, afásica o hemipléjica; migraña acompañada; migraña complicada.

Descripción

Episodios recurrentes de varios minutos de duración con síntomas sensitivos o del sistema nervioso central unilaterales, transitorios y visuales, que se desarrollan progresivamente y suelen preceder a una cefalea y a síntomas asociados a migraña.

Criterios diagnósticos:

- A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
- B. Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles:
 1. Visuales.
 2. Sensitivos.
 3. De habla o del lenguaje.
 4. Motores.
 5. Troncoencefálicos.
 6. Retinianos.
- C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:

1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente.
 2. Cada síntoma de aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos.
 3. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
 4. El aura se acompaña o sigue antes de 60 min de iniciada la cefalea.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III y se ha descartado un evento isquémico transitorio.

El aura visual es el tipo más común de aura, con una incidencia de un 90% en pacientes con Migraña con aura, éste escotoma frecuentemente se presenta en forma de espectro de fortificación.

CEFALEA TENSIONAL EPISÓDICA INFRECLENTE

Criterios diagnósticos:

- A. Al menos 10 episodios de cefalea que aparezcan con una media de menos de un día al mes (menos de 12 días al año) y que cumplen los criterios B-D.
- B. Cefalea con duración de 30 minutos a 7 días.
- C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
 1. Localización bilateral.
 2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil).
 3. Intensidad leve o moderada.
 4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
- D. Ambas características siguientes:
 1. Sin náuseas ni vómitos.
 2. Puede asociar fotofobia o fonofobia (no ambas).
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

CEFALEA TENSIONAL EPISÓDICA FRECUENTE

Criterios diagnósticos:

- A. Al menos 10 episodios de cefalea que ocurran con una media de 1-14 días al mes durante más de 3 meses (≥ 12 y < 180 días al año) y que cumplen los criterios B-D.
- B. Cefalea con duración de 30 minutos a 7 días.
- C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
 1. Localización bilateral.
 2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil).
 3. Intensidad leve o moderada.
 4. No empeora con la actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
- D. Ambas de las siguientes:
 1. Sin náuseas ni vómitos.
 2. Puede asociar fotofobia o fonofobia (no ambas).
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

LA IHS contempla la relación existente entre la Cefalea y Epilepsia a través de tres entidades ⁽³²⁾:

- 1.- Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa (Migralepsia).
- 2.- Cefalea atribuida a crisis epiléptica:
 - A.-Hemicránea epiléptica
 - B.-Cefalea posictal

CRISIS EPILÉPTICA DESENCADENADA POR AURA MIGRAÑOSA (Migralepsia)

Descripción:

Crisis epiléptica desencadenada por una crisis de migraña con aura.

Criterios diagnósticos

- A. Una crisis que cumple los criterios diagnósticos para un tipo de crisis epiléptica, así como al criterio B.
- B. Ocurre en un paciente con Migraña con aura de manera simultánea o en la hora posterior a una crisis de migraña con aura
- C. Sin mejor explicación por otro diagnóstico.

Comentario

Este extraño fenómeno, a veces denominado Migralepsia, ha sido descrito en pacientes con Migraña con aura (se carece de evidencia respecto a su asociación con Migraña sin aura) reportándose en nuestro centro una prevalencia de 22% ⁽³³⁾ con los criterios actuales establecidos por la IHS en ICHD II.

La Migralepsia ha generado controversia al considerarse una patología rara definida como aquellos paroxismos que pueden presentarse dentro de la primera hora después de una crisis de migraña con aura y que pueden mimetizar un cuadro de crisis occipital las cuales solo pueden ser diferenciadas por un estudio de EEG ⁽³⁴⁾.

Sin embargo, se han documentado casos donde fueron identificadas algunas entidades clínicas como la Cefalea Epiléptica o Cefalea Ictal epiléptica ⁽³⁵⁾.

Los criterios actuales propuestos para el diagnóstico de la entidad conocida como Cefalea Ictal epiléptica incluyen determinación de anomalías epilépticas por EEG asociados a un cuadro de cefalea y los cuales remiten después de la administración de FAE endovenosos ⁽³⁶⁾.

CEFALEA ATRIBUIDA A CRISIS EPILÉPTICA

Descripción

Cefalea causada por crisis epiléptica, que se manifiesta simultánea o posteriormente a una crisis epiléptica y remite de manera espontánea en un plazo que abarca entre unas horas y tres días.

Criterios diagnósticos:

- A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C.
- B. El paciente padece o ha padecido recientemente una crisis epiléptica.
- C. La causalidad queda demostrada mediante los dos criterios siguientes:
 - 1. La cefalea se desarrolla de forma simultánea al inicio de la crisis epiléptica.
 - 2. La cefalea se resuelve de manera espontánea después del final de la crisis epiléptica.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

HEMICRÁNEA EPILÉPTICA

Descripción

Cefalea que se manifiesta durante una crisis epiléptica parcial, homolateral a la descarga epiléptica y de remisión inmediata o poco después del final de la crisis.

Criterios diagnósticos:

- A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C.
- B. El paciente está sufriendo una crisis epiléptica parcial.
- C. La causalidad queda demostrada mediante los dos criterios siguientes:
 - 1. La cefalea se desarrolla de forma simultánea al inicio de la crisis parcial.

2. Uno o ambos de los siguientes:

a) La cefalea ha mejorado de manera significativa inmediatamente después del final de la crisis parcial.

b) Cefalea homolateral a la descarga ictal.

D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

CEFALEA POSTICTAL

Descripción

Cefalea causada por crisis epiléptica que se manifiesta dentro de las tres horas siguientes a la misma, de remisión espontánea en un plazo de 72 horas después del final del ataque.

Criterios diagnósticos:

A. Cualquier cefalea que cumple el criterio C.

B. El paciente ha sufrido recientemente una crisis epiléptica parcial o generalizada.

C. La causalidad queda demostrada mediante los dos criterios siguientes:

1. La cefalea se manifiesta dentro de las tres horas posteriores al final de la crisis epiléptica.

2. La cefalea se resuelve dentro de las 72 horas posteriores al final de la crisis epiléptica.

D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

E.- TRATAMIENTO

El tratamiento de la cefalea se puede dividir en farmacológico y no farmacológico⁽³⁷⁾; a su vez el primero puede ser abortivo y profiláctico; en la mayor parte de los casos el tratamiento abortivo se basa en el uso de Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)⁽³⁸⁾, tanto orales como endovenosos, metoclopramida, domperidona y en Migraña el uso de triptanos. En caso de ataques severos pueden ser útiles los esteroides⁽³⁹⁾ o dihidroergotamina. Como parte del arsenal terapéutico se cuenta con beta bloqueadores, antidepressivos tricíclicos⁽⁴⁰⁾ y particularmente de FAEs, los cuales son motivo de estudio por su relación con el tratamiento de la epilepsia⁽⁴¹⁾.

El uso de tratamiento con FAEs está justificado para el manejo de profiláctico de migraña^(42, 43, 44, 45).

Los criterios para inicio de tratamiento profiláctico son⁽⁴⁶⁾:

1.- Se debe iniciar siempre cuando: se presenten al menos 6 días con cefalea al mes, de las cuales 4 días presente discapacidad o padecer 3 días con discapacidad severa que conlleve postración en cama.

2.- Se debe considerar: si se presenta 4-5 días al mes sin afección en funcionalidad; si se presenta incapacidad leve de 2 a 3 días al mes o con incapacidad severa 2 días al mes.

3.- No está indicada si son menos de 4 días al mes con cefalea y no hay incapacidad.

El único medicamento aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la migraña en la edad pediátrica perteneciente al grupo de los FAEs es el topiramato.

El topiramato y el valproato son medicamentos que muestran beneficio para pacientes con migraña crónica en estudios aleatorizados controlados.

F.- MECANISMOS DE ACCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO EN LA CEFALEA

El topiramato bloquea los canales de sodio y potasio, inhibiendo a las receptores excitatorios glutamatérgicos e incrementando la actividad inhibitoria GABAérgica⁽⁴⁷⁾;

adicionalmente a nivel central inhibe la activación del núcleo caudalis trigeminal y el núcleo espinal superior.

El mecanismo de acción del valproato es a través del incremento del Ácido Gamma Amino Butírico (GABA) cerebral, suprimiendo el proceso de inflamación vía receptores A-GABA, atenuando la neurotransmisión nociceptiva. Bloquea los canales dependientes de voltaje de sodio y tipo T de Calcio. El Valproato modula la serotonina (5-Hidroxitriptamina: 5HT) por lo que suprime la regulación a nivel del tallo cerebral rostral. Se piensa que la DCP es suprimida por el valproato a través de la reducción de la actividad glutamatérgica.

A través de ensayos controlados se ha observado que la dosis óptima del topiramato para la prevención de migraña es de 50-100 mg/día, comparándose su efectividad para el control de la migraña con el propranolol y valproato. Entre los efectos colaterales más frecuentes del topiramato se encuentran parestesias, alteración en la memoria y concentración, glaucoma, acidosis hiperclorémica y nefrolitiasis.

La dosis del valproato que ha comprobado una reducción en la frecuencia, duración e intensidad de la migraña es de 400 mg/día, sus efectos secundarios incluyen somnolencia, pérdida de pelo, temblor, alteraciones intestinales e infrecuentemente pancreatitis, hepatitis y falla renal. El valproato de magnesio se ha asociado fuertemente con teratogenicidad y defectos del tubo neural.

Se ha demostrado el incremento de riesgo de hasta 10% de presentar síndrome de ovarios poliquísticos en mujeres en edad reproductiva cuando se someten a tratamiento con valproato por 1 año ^(48, 49).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de cefalea en la población es elevada y los cuadros cefalálgicos que condicionan mayor incapacidad a la población económicamente activa son: Migraña, Cefalea tensional y Cefalea crónica principalmente, las cuales son susceptibles de tratamiento con fármacos antiepilépticos; actualmente existe evidencia científica que respalda la eficacia del uso de algunos fármacos antiepilépticos (FAEs) para el control profiláctico de migraña y cefalea crónica. En nuestro medio es desconocida la prevalencia de cefalea en pacientes con epilepsia, siendo ésta considerada un evento comúnmente relacionado a los cuadros posictales (cefalea posictal), pero desconociéndose la prevalencia de otros subtipos de cefalea en esta población. A nivel internacional, se desconoce si el tratamiento con algunos FAEs origina un beneficio en los cuadros cefalálgicos de personas que padecen epilepsia.

El propósito del estudio es conocer la prevalencia y los subtipos de cefalea en personas con el diagnóstico de epilepsia, así como determinar si existe una disminución de los episodios cefalálgicos en personas con epilepsia que se encuentran sometidos a tratamiento farmacológico con FAEs, particularmente con el uso de ácido valproico y topiramato.

JUSTIFICACIÓN

La cefalea y la epilepsia son problemas muy frecuentes en la práctica médica y constituyen las primeras causas de consulta en los servicios de Neurología. Sin embargo, son escasos los estudios epidemiológicos sobre cefalea y su relación con epilepsia en nuestra población. A nivel internacional se desconoce si el tratamiento farmacológico en pacientes con epilepsia, particularmente aquellos que utilizan AVP y topiramato puedan contribuir al control de migraña (migraña con aura, sin aura, crónica) o cefalea tensional. El presente estudio tiene la finalidad de determinar la prevalencia de cefalea y sus variantes en pacientes con epilepsia en nuestro medio, así como determinar si el tratamiento con algunos fármacos antiepilépticos se asocia a una disminución en el número de eventos, intensidad o duración de los cuadros cefalálgicos, pudiendo intervenir de manera preventiva en el tratamiento y quizá con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes así como la funcionalidad, impactando de manera indirecta en su vida laboral con la consecuente disminución de carga económica para los sistemas de salud.

HIPÓTESIS

La prevalencia de cefalea es mayor en los pacientes con epilepsia que en la población general.

OBJETIVO GENERAL

Estimar la prevalencia de Cefalea en las personas con diagnóstico de Epilepsia

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los tipos de cefalea en pacientes con epilepsia de acuerdo a la Clasificación Internacional de Cefalea beta III
2. Identificar la variante de cefalea más común en las personas con Epilepsia.
3. Determinar si los pacientes que se encuentran sometidos a tratamiento con fármacos antiepilépticos (ácido valproico y topiramato) presentan una disminución en la frecuencia, intensidad y duración de los eventos de cefalea.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño y tipo de estudio

Descriptivo, transversal.

Población de estudio

Se realizará un cuestionario de manera presencial y directa a los pacientes vistos en la consulta externa de Neurología del Centro Médico Nacional (CMN) "20 de noviembre" que cuenten con el diagnóstico de Epilepsia, así como aquellos pacientes que pertenezcan al Grupo Aceptación de Epilepsia correspondiente al capítulo Mexicano del International Bureau for Epilepsy (IBE) que acepten colaborar con el presente estudio. El cuestionario se basará en los criterios diagnósticos de ICDHIIIb para identificar a paciente portadores de cefalea.

Criterios de inclusión

Se incluirán los pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

1. Pacientes de la consulta externa de Neurología Adultos que cuenten con diagnóstico de epilepsia.
2. Personas que acudan a la sesión mensual del GADEP y que cuenten con el diagnóstico de epilepsia.
3. Pacientes con el diagnóstico de epilepsia y que se encuentren bajo tratamiento con al menos un fármaco antiepiléptico.

Criterios de exclusión

1. Aquellas personas que por analfabetismo o discapacidad mental no puedan contestar el cuestionario.
2. Pacientes menores de 18 años

Criterios de eliminación

1. Se eliminarán aquellas personas que no hayan realizado el 100% del cuestionario.
2. Se eliminarán aquellas personas que no hayan firmado el consentimiento informado.
3. Se eliminarán aquellas personas que soliciten por escrito su salida del estudio a pesar de haber reunido los criterios de inclusión.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Basado en una prevalencia de migraña en pacientes con epilepsia de 14 a 24% por Tonini MC y cols ¹⁸. Los investigadores esperan que el 19% de los pacientes con epilepsia presenten migraña.

Precisión o ancho del intervalo de confianza= 0.10, es decir ± 0.05

Nivel de confianza del intervalo= IC 95%

Fórmula para el cálculo de la n para estimar un parámetro poblacional a partir de un estadístico muestral, cuando la variable es una proporción:

$$N = 4Z_{\alpha}^2 P(1-P) \div W^2$$

En donde:

Z_{α} =desviación estándar de α = 1.96

P=proporción esperada= 0.19

W=ancho del intervalo de confianza= 0.10

Entonces:

$$N = 4(1.96)^2 0.19(1-0.19) \div (0.10)^2$$

$$N= 4(3.84) 0.19(0.81) \div 0.01$$

$$N= 4(3.84)(0.15) \div 0.01$$

$$N= 4(0.576) \div 0.01$$

$$N= 2.304 \div 0.01$$

$$N=230$$

Se necesitan 230 individuos con epilepsia para detectar un 0.19 ± 0.05 pacientes con migraña con un IC 95%, de acuerdo a los reportado por Tonini MC y cols. en donde del 14 al 24% de los pacientes con epilepsia presentan migraña ¹⁸

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Epilepsia

Definición Conceptual: Desorden del cerebro caracterizado por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas ⁽⁵⁰⁾

Definición Operacional: Enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes condiciones: A.) Al menos 2 crisis no provocadas que ocurren en más de 24 horas.

B.) Una crisis no provocada y la probabilidad de crisis futuras similares con un riesgo de recurrencia general de al menos 60% después de 2 crisis no provocadas en los siguientes 10 años. C.) Diagnostico de un síndrome epiléptico.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Presencia de epilepsia

Crisis epilépticas

Definición Conceptual: Presencia de paroxismos episódicos que resultan en la afección súbita pero transitoria del comportamiento con signos o sistemas somato sensoriales, motores o visuales causados por una anormalmente excesiva actividad neuronal ⁽⁹⁾

Definición Operacional: cualquier crisis epiléptica recurrente (Es decir, dos o más crisis no provocadas que ocurren al menos 24 horas de diferencia) o una mayor predisposición hacia crisis recurrentes no provocadas (Es decir, un solo evento, acompañado de evidencia que incrementa el riesgo para la existencia de crisis futuras), o cuando un síndrome epiléptico sea diagnosticado

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Presencia de crisis epilépticas

VARIABLE DEPENDIENTE:

Cefalea

Definición Conceptual: Sensación molesta y aflictiva asociada a un daño hístico real o potencial, localizado por encima de la línea orbitomeatal ⁽³²⁾

Definición Operacional: Dolor localizado por encima de la línea orbitomeatal

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Presencia de Cefalea

Edad:

Definición conceptual: Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio

Definición operacional: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante el interrogatorio

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: Años

Sexo:

Definición conceptual: Hombre o mujer

Definición operacional: Se considerará femenino o masculino basados en las características fenotípicas del paciente

Tipo de variable: cualitativa binominal

Nivel de medición: Masculino o Femenino

Fármaco Antiepiléptico:

Definición conceptual: Productos químicos orgánicos o inorgánicos, que se administran con intención médica para el tratamiento, interrupción, prevención o el diagnóstico de epilepsia.

Definición operacional: Fármaco usado para el tratamiento de epilepsia

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Número de fármacos antiepilépticos

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como ha quedado establecido, el estudio se basa en la recolección de datos de pacientes vistos en la consulta externa del servicio de neurología del CMN 20 de noviembre o aquellos que acuden a la reunión mensual del grupo GADEP, considerándose un estudio descriptivo y transversal, cuya principal finalidad será identificar la prevalencia de Cefalea (en cualquiera de sus presentaciones) en pacientes con epilepsia e identificar si pacientes con algunos fármacos antiepilépticos (topiramato y valproato) tienen una menor prevalencia.

La información de interés para el presente estudio, se obtendrá al aplicar un cuestionario, cuyas preguntas están dirigidas para la obtención de datos que ayuden a clasificar el tipo de cefalea de acuerdo a la clasificación internacional de cefaleas en su versión beta III. Los valores de las variables consideradas, se guardarán en una cédula de datos, una por cada paciente. Posteriormente los datos recabados se vaciarán a una hoja electrónica de concentración de los mismos, para así obtener la base general para fines de análisis estadístico.

Se diseñó un plan de análisis estadístico (PAE), regido por el problema que se investiga, la hipótesis que se desea demostrar y objetivos que se propone alcanzar esta investigación. El PAE, consistirá en: 1) Un análisis univariado, es decir, variable por variable, para conocer la distribución de todas y cada una de las variables tanto, dependientes (Intensidad de la cefalea y número de eventos de cefalea por año) como independientes (Edad, género, tipo de cefaleas, migraña y tratamiento antiepiléptico empleado). De acuerdo a los objetivos, se buscará conocer la prevalencia de cefaleas y sus subtipos.

Para las variables numéricas como edad, intensidad del dolor por cefalea y número de eventos de cefalea por año, se calcularán medidas de resumen estadístico de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango, valor máximo y mínimo; percentiles, desviación estándar, etc) y para las variables nominales, se recurrirá a tablas de frecuencia y sus respectivos histogramas.

La administración de los datos y su preparación para el análisis estadístico se basará en el siguiente software: Excel 2016, Statistica Ver 10 y Minitab 16.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y Reglamentos Generales de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989.

Se realizará el consentimiento informado de manera verbal y escrita con el paciente y se recogerá la firma del mismo en caso de autorizar su participación en el estudio.

De conformidad con lo establecido por la Ley Federal de Datos en su artículo 17, fracción II se informará a todos los participantes sobre los derechos y alcance del Aviso de Privacidad.

Consentimiento informado

Anexo II: Consentimiento informado

Anexo III: Aviso de privacidad

RESULTADOS

Se realizó un estudio transversal de tipo descriptivo en el CMN 20 de noviembre, obteniéndose la información a través de un cuestionario impreso previamente diseñado con el fin de recabar información necesaria que ayudara a la clasificación del cuadro cefalálgico de cada uno de los entrevistados de acuerdo a los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de Cefaleas en su versión III beta.

Se obtuvieron 96 cuestionarios de los cuales fueron retirados 6, por encontrarse estos pacientes sin tratamiento farmacológico antiepiléptico.

De los 90 entrevistados que cumplieron con los criterios de inclusión, 52 (57.77%) fueron mujeres y 38 (42.22%) fueron hombres, de los cuales 70 (77.77%) contaban con el diagnóstico de epilepsia generalizada y en 20 (22.22%) con epilepsia focal. La edad promedio de los pacientes fue de 43.6 años (± 13.6 sd). En relación al uso de fármacos antiepilépticos, la media fue de 2 fármacos (± 0.79 sd). En ésta muestra de pacientes se encontró el uso de 9 fármacos antiepilépticos (**Gráfico 1**), siendo en más empleado el valproato semisódico/magnesio en 58 de los pacientes (64.44%). En relación al topiramato, otro fármaco antiepiléptico con potencial benéfico para el tratamiento de la migraña, se encontró que fue indicado en 14 pacientes (15.5%) y la administración conjunta de Topiramato/Valproato se observó en 6 pacientes (6.6%).

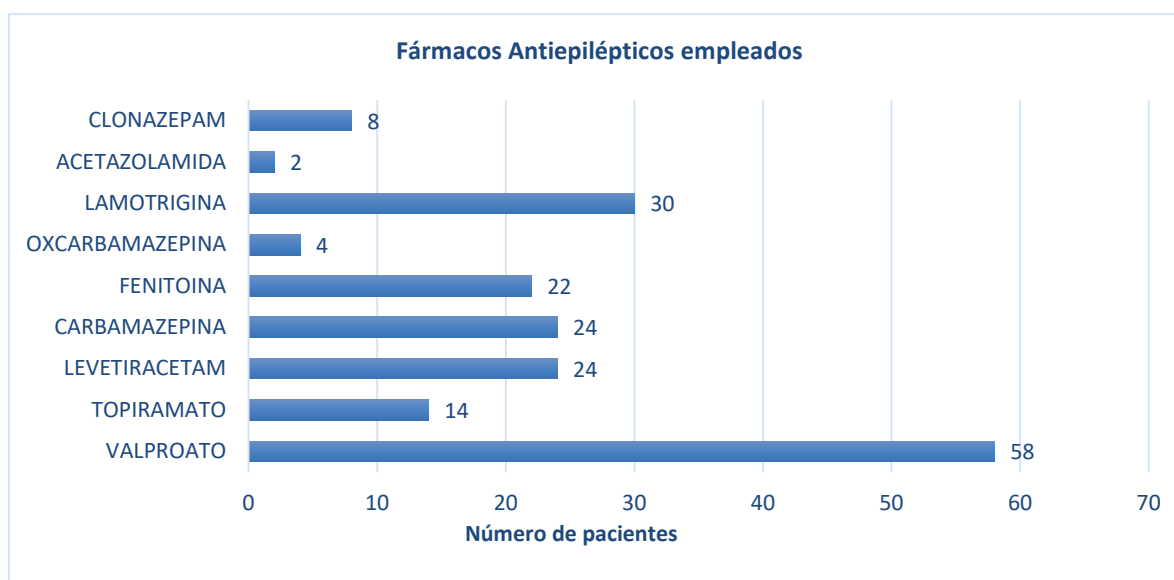


GRÁFICO 1: Fármacos antiepilépticos empleados

Siguiendo los criterios publicados por la Comité internacional para el estudio de la Cefalea se encontró que 70 (77.77%) de los encuestados refirieron alguna variante de cefalea, siendo las cefaleas primarias más frecuentes con 58.8% (53 pacientes) en la subclasificación se documentó a la cefalea tensional en 33.33% (30 pacientes) y migraña en 25.5% (23 pacientes); no se encontró en nuestra muestra otra variante de cefalea primaria. En relación a cefaleas secundarias se encontró que 11 pacientes contaban con criterios para cefalea postictal (12.22%). De los 90 pacientes, en 7 (6.66%) no pudo ser catalogada un tipo de cefalea. (**Gráfico 2**)

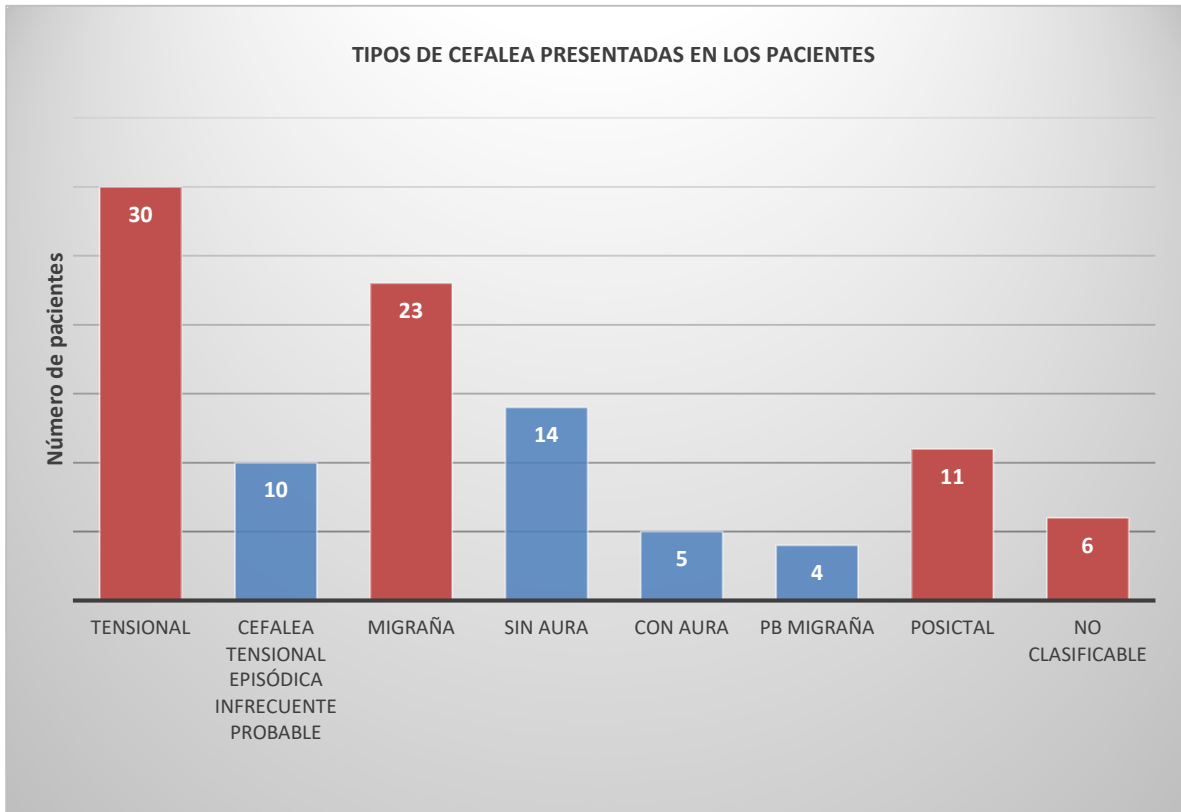


Gráfico 2: Tipos de Cefalea

De acuerdo a los objetivos primarios del presente estudio se determinaron las variantes de migraña presentes en los pacientes, siendo la migraña sin aura la más frecuente con 60.8% (14 pacientes), con aura 21.7% (5 pacientes) y probable migraña el 17.39% (4 pacientes) y la relación hombre:mujer fue de 1:3 (**Gráfico 3**); el 65.21% de los pacientes recibían valproato para el tratamiento de epilepsia; sólo 2 pacientes recibían topiramato y ningún paciente el tratamiento conjunto.

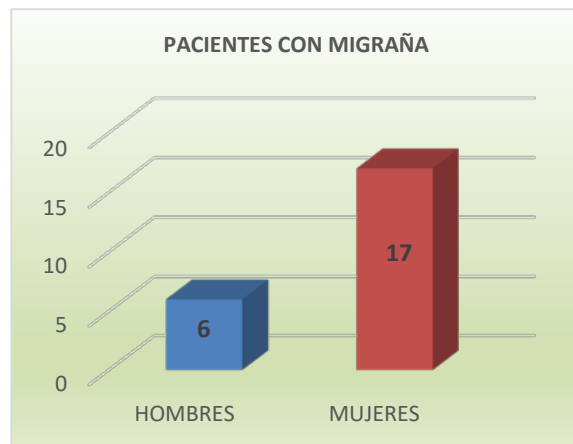


Gráfico 3: Total de pacientes portadores de migraña

La intensidad de las crisis de migraña en promedio fue de 5.65 (0-10), destacando que la intensidad promedio en pacientes con uso de valproato fue de 5.46 (0-10), otros antiepilépticos 6.8 (0-10) y en los 2 pacientes que usaban topiramato la intensidad reportada fue de 1 (0-10). **Gráfico 4**

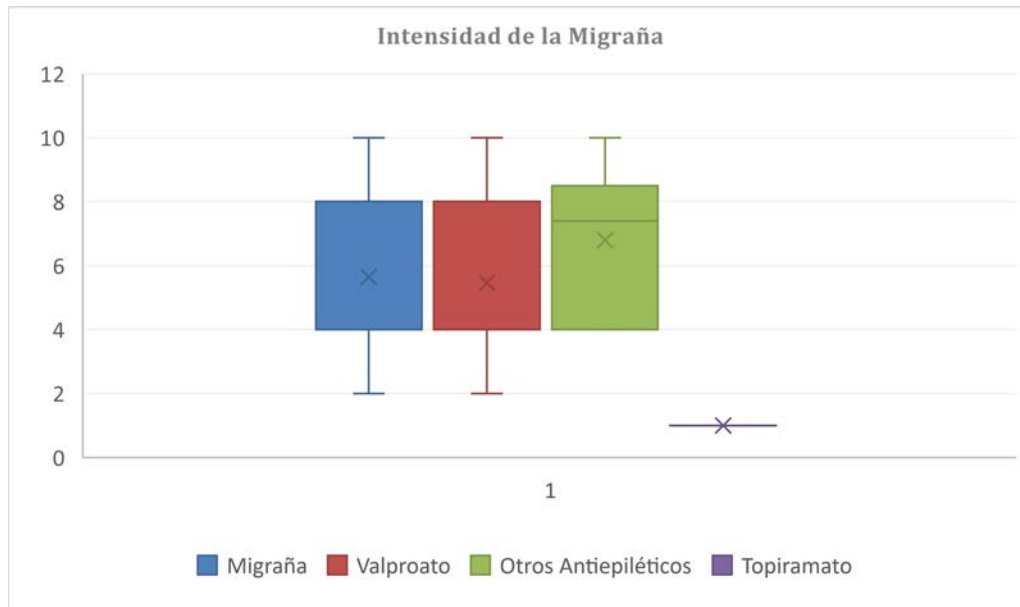


Gráfico 4: Comparación de la intensidad de la migraña y tratamiento antiepiléptico

Al analizarse el número de eventos cefalálgicos en los 23 pacientes con diagnóstico de migraña, el promedio mensual de eventos para todos los tratamientos fue de 3.75; de los cuales 15 pacientes recibieron valproato (65%), presentando un rango muy amplio en el número de eventos, desde 1 hasta 144 eventos al año (12 eventos al mes), observándose un promedio de 4.4 eventos/mes. En relación a los 6 pacientes que presentaron diagnóstico de migraña y que no recibieron topiramato o valproato, el promedio fue de 3.2 eventos/mes con un rango entre 12 y 60 eventos/año, siendo más homogéneo que el grupo previo. En nuestro grupo de estudio sólo se encontraron 2 pacientes con diagnóstico de migraña y uso de topiramato, siendo el grupo con menor frecuencia/año al presentar sólo 1 evento.

Como hallazgo es conveniente mencionar que los únicos 2 pacientes que recibieron tratamiento con topiramato y presentaban migraña, fueron los que refirieron la intensidad más baja reportada 1 (0-10) así como la frecuencia más baja de eventos, al solo registrarse 1 al año; por otro lado, de los 20 pacientes en donde no se documentó cefalea, fueron tratados con la combinación de valproato y/o /topiramato en 18 de ellos (**Tabla1**).

Sin embargo, es importante aclarar que el presente estudio no evaluó una variable que pudo haber sido condicionante de cambio en la respuesta al tratamiento, al no ser considerado el uso de tratamiento farmacológico no antiepiléptico para el control de enfermedades comorbidas como lo son hipertensión arterial sistémica y trastornos depresivos (entre otros) con el respectivo uso de betabloqueadores o antidepresivos tricíclicos como propranolol y amitriptilina, que también se usan para el tratamiento de la migraña.

TABLA 1: Características principales de la pacientes y tipos de cefalea

		CEFALEA (n=70)							
		SIN CEFALIA (n=20)	TENSIONAL (n=30)	CTEIP* (n=10)	MIGRAÑA CON AURA (n=5)	MIGRAÑA SIN AURA (n=14)	MIGRAÑA PROBABLE (n=4)	POSICTAL (n=11)	NO CLASIFICABLE (n=6)
GENERO	HOMBRE	10	10	4	3	4	0	7	4
	MUJER	10	20	6	2	10	4	4	2
EDAD	HOMBRE	44.4 (±9.0)	43.6 (±9.5)	51 (±7.5)	48.6 (±5.5)	36 (±15)	0	46.5 (±10.6)	43.5 (±5.5)
	MUJER	46.2 (±13.3)	50.4 (±12.3)	56 (±11.8)	28	41.4 (±18.7)	40.5 (±15.1)	39 (±18)	18
EPILEPSIA	FOCAL	2	12	2	0	4	0	0	2
	GENERALIZADA	18	18	8	5	10	4	11	4
DOLOR	1 AL 2	NA	10	2	0	4	0	2	0
	3 AL 4	NA	5	3	0	4	2	2	3
	5 AL 6	NA	9	3	2	0	2	3	0
	7 AL 8	NA	6	2	3	2	0	4	3
	8 AL 10	NA	0	0	0	4	0	0	0
No. FÁRMACOS		2.3 (±0.6)	2.1 (±0.8)	2 (±0.6)	2.2 (±0.9)	1.5 (±0.7)	2 (±1.0)	1.9 (±0.5)	2.3 (±0.4)
USO DE VALPROATO		14	16	2	5	8	2	9	4
USO DE TOPIRAMATO		4	2	2	0	2	0	2	4

*Cefalea Tensional Episódica Infrecuente Probable: CTEIP (Se considera parte de la clasificación de Cefalea Tensional)

DISCUSIÓN

La prevalencia de la migraña difiere a lo largo del mundo, con un promedio de 11.5%; en nuestro país son pocos los estudios realizados con este propósito. Sin embargo, conocemos por estudios internacionales una prevalencia del 12.11/3.9 (mujer/hombre), similar a la encontrada en Latinoamérica; esos mismos estudios indican que la forma de presentación más habitual de la migraña es con aura, representando el 14.1% y para la migraña sin aura 4.9% y a pesar de esta carencia de información, es más difícil encontrar datos que nos indiquen una prevalencia aproximada en pacientes con epilepsia. Este panorama nos brinda la oportunidad investigación nuestro medio; es innegable que el estudio de otras enfermedades neurológicas consumen gran parte de los recursos humanos y financieros, pero también es innegable el hecho de que el 2% de nuestra población padece epilepsia y de acuerdo a nuestro estudio observamos una incremento considerable en la prevalencia de migraña en este grupo de personas, alcanzando un 25.5%, de los cuales corresponden al 32.69/15.78% (Mujer/hombre) con una proporción cerca al 2:1 afectando mayormente a las mujeres.

En relación a los subtipos de cefalea encontramos que la prevalencia de la cefalea tensional es incluso mayor que la migraña, las cuales al combinarse afectan a casi 2 terceras partes de este grupo de pacientes, siendo importante señalar que también la cefalea tensional es susceptible de tratamiento farmacológico. Nos llama la atención la baja administración de topiramato en nuestro grupo de pacientes, al solo ser encontrado en 2 de 23 de los cuales se determinó el diagnóstico de Migraña. Es importante señalar que en el presente estudio no se documentó ningún caso de cefalea asociada a uso crónico de analgésicos, migralepsia o cualquier otro tipo de cefalea secundaria a excepción de la Postictal, considerando que el reducido tamaño de la muestra y la forma de recolección de datos pudo haber influido es esos hallazgos. Situación similar, es la presentada con aquellos pacientes que recibieron como tratamiento antiepiléptico topiramato, en donde no se documentó ningún tipo de cefalea. Un hallazgo importante en el presente estudio fue que no se encontró una disminución en el número de eventos/año en aquellos pacientes con diagnóstico de migraña y uso valproato, pudiendo estar influenciado este resultado por las características de la muestra y el número reducido de pacientes. Sin embargo, éstos hallazgos abren camino para la planeación de estudios que determinen si existe un efecto benéfico agregado al uso de Topiramato o Valproato en pacientes portadores de epilepsia y migraña, así como mejorar el diseño del mismo para evitar lo máximo posibles variables de confusión, como lo son el uso de fármacos no antiepiléptico para el control de migraña. Sin embargo, poca será la ayuda que brindemos a nuestros pacientes si no mostramos mayor interés en sus comorbilidades y si no realizamos el análisis detallado de las posibilidades terapéuticas que más los benefician.

CONCLUSIONES

Los resultados muestran que la cefalea es una enfermedad con alta prevalencia en las personas que padecen epilepsia, en concordancia con algunos estudios publicados, la cual debería ser interrogada e investigada de manera habitual por aquellos profesionales de la salud que se dedican a la atención de estos pacientes. Existe suficiente evidencia científica que nos indica el detrimento económico y en la calidad de vida de los pacientes que las padecen, siendo motivos suficientes para considerar en aquellos pacientes que no cuenten con alguna contraindicación, la administración de Valproato o Topiramato como parte integral del manejo de ambas patologías. Sin embargo, a pesar de que nuestros hallazgos indican una posibilidad de mejoría, existen limitantes del presente estudio que nos obligan a la planeación de futuros ensayos controlados, con una metodología más rigurosa para poder determinar de manera adecuada el beneficio del uso del Topiramato o Valproato en los pacientes con epilepsia y cefalea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Epidemiology of headache. Washington, DC: International Association for the Study of Pain; 2011.
- 2.- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 22, 386(9995): 743–800.
- 3.- Centers for Disease Control and Prevention. Comorbidity in Adults with Epilepsy — United States, 2010. *MMWR* 2013; 62: 849-850.
- 4.- Burch R, Loder S, Loder E, et al. The Prevalence and Burden of Migraine and Severe Headache in the United States: Updated Statistics From Government Health Surveillance Studies. *Headache* 2015; 55: 21-34).
- 5.- Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatric Disease and treatment* 2013; 9, 709-720.
- 6.- Merikangas K. Contributions of Epidemiology to Our Understanding of Migraine. *Headache* 2013;53:230-246
- 7.- Mameniškien R, Karmonait I, Zagorskis R. The burden of headache in people with epilepsy. *Seizure* 2016; 41, 120–126.
- 8.- Ottman R, Lipton B, Ettinger A.B, et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia* 2011; 52, 308—315.
- 9.- St. Louis E, Cascino G. Diagnosis of Epilepsy and Related Episodic Disorders. *Continuum (Minneap Minn)* 2016;22(1):15–37.
- 10.- Vos T, Flaxman AD, NaghaviM, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990Y2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380
- 11.- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–602.
- 12.- Arroyo C, Kurth T, Cantu C, Lopez R et al. Lifetime prevalence and under diagnosis of migraine in a population sample of Mexican women. *Cephalalgia*. 2014 Nov;34(13):1088-92.
- 13.- Morillo L, Alarcon F, Aranaga N, Aulet S et al. Prevalence of Migraine in Latin America. *Headache* 2005;45:106-117
- 14.- Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience* 2015; 29, 35 (17): 6619–6629

- 15.- Verrotti A, Striano P, Belcastro V et al. Migralepsy and related conditions: advances in pathophysiology and classification. *Seizure* 2011; 20, 271—275.
- 16.- Duchaczek B, Ghaeni L, Matzen J, et al. Interictal and periictal headache in patients with epilepsy. *Eur. J. Neurol* 2013; 20, 1360—1366.
- 17.- Xiang-qing Wang, Sen-yang Lang, Xu Zhang et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a Chinese epileptic center. *Epilepsy Research* 2014; 108, 535—541.
- 18.- Tonini M, Giordano L, Atzeni L, et al. Primary headache and epilepsy: A multicenter cross-sectional study. *Epilepsy & Behavior* 2012; 23, 342—347.
- 19.- Gameleira FT, Ataíde L Jr, Raposo MCF. Relations between epileptic seizures and headaches. *Seizure* 2013; 22: 622-626.
- 20.- M.E. Bigal, R.B. Lipton, J. Cohen, et al. Epilepsy and migraine. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4, S13—S24.
- 21.- Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, et al. Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *The Journal of Headache and Pain* (2015) 16:72
- 22.- Mulleners W, Mc Crory D, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: An updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015; 35(1) 51—62.
- 23.- Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Geneva: WHO; 2011.
- 24.- Starling A, Dodick D. Best Practices for Patients With Chronic Migraine: Burden, Diagnosis, and Management in Primary Care. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(3):408-414
- 25.- Hofstra W, Hageman G, Weerd A. Headache in epilepsy patients: The (un)awareness of this phenomenon among Dutch neurologists. *Seizure* 2015; 25, 37—39.
- 26.- Silberstein S, Stile M, Young W. Atlas of Migraine and Others Headaches. (2005), 2ND Ed. Abingdon, Oxon, UK. Taylor & Francis.
- 27.- Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain.* 2013 Dec; 154 Suppl 1:S44-53
- 28.- Ferrari M, Klever R, Terwindt G, Ayata C et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol* 2015; 14: 65—80
- 29.- Papetti L, Nicita F, Parisi P. Headache and epilepsy — How are they connected. *Epilepsy & Behavior* 2013; 26, 386—393.
- 30.- Winawer MR, Connors R. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 288-295.

- 31.- Jen JC, Wan J, Palos TP, Howard BD, Baloh RW. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology* 2005; 65: 529–34.
- 32.- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
- 33.- González R. Migralepsia en pacientes adultos con epilepsia. Tesis Posgrado. 2012. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- 34.- Sowell M and Youssef P. The Comorbidity of Migraine and Epilepsy in Children and Adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 23:83-91
- 35.- Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache/migraine: A review of types of association and terminology. *Seizure* 2013; 22, 679–685.
- 36.- Parisi P, Verrotti A, Costa P. Diagnostic criteria currently proposed for “ictal epileptic headache”: Perspectives on strengths, weaknesses and pitfalls. *Seizure* 2015; 31, 56–63.
- 37.- Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257–70
- 38.- Worthington I, Pringsheim T , Gawel M, Gladstone J et al .Gladstone Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Can J neurol Sci*. 2013; 40: Suppl. 3 - S1-S3
- 39.- Dodick D. Chronic Daily Headache. *N Engl J Med* 2006;354:158-65.
- 40.- Bendtsen L, Eversb S, Lindec M, Mitsikostas D, et al. EFNS guideline on the treatment of tension type headache – Report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1318–1325
- 41.- Epidemiology of headache. Washington, DC: International Association for the Study of Pain; 2011. Ubicación: <https://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/HeadacheFactSheets/1-Epidemiology.pdf>
- 42.- Mulleners W, McCrory D, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: An updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015, Vol. 35(1) 51–62
- 43.- Linde M, Mulleners W, Chronicle E, McCrory D. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24; (6):CD010611.
- 44.- Linde M, Mulleners W, Chronicle E, McCrory D. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24; (6):CD010610.

45.- Hale N, Paauw D. Diagnosis and Treatment of Headache in the Ambulatory Care Setting A Review of Classic Presentations and New Considerations in Diagnosis and Management. *Med Clin N Am* 98 (2014) 505–527.

46.- Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P, Krenik J, Liebow M, Linbo L, Myers C, Peterson S, Schmidt J, Swanson J. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache. <http://bit.ly/Headache0113>. Updated January 2013.

47.- Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001133

48.- Steiner T, Stovner L, Katsarava Z, Lainez J et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain* 2014, 15:31

49.- Forderreuther S, Henkel A, Noachtar S et al. Headache Associated with epileptic seizures: Epidemiology and clinical characteristics. *Headache*. 2002; 42: 649-655.

50.- Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014; 55(4):475–482.