



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO. CURSO 2016-2017.

MIGRAÑA Y EPILEPSIA. LA HIPÓTESIS DE LA “MIGRALEPSIA”.

MIGRAINE AND EPILEPSY.

THE “MIGRALEPSY” HYPOTHESIS.



AUTOR/A: PILAR HERNÁNDEZ ALFONSO.

DIRECTOR/A: M^º LOURDES SANTOLARIA MARTÍNEZ.

GRADO EN MEDICINA. 6^ºCURSO. GRUPO 2.
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA.
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	3
1.1. RESUMEN.....	3
1.2. ABSTRACT.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. CASO CLÍNICO.....	7
4. COMORBILIDAD.....	9
4.1. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE COMORBILIDAD.....	9
4.2. COMORBILIDAD CON PATOLOGÍA DE BASE YA CONOCIDA.....	11
5. FORMAS DE RELACIÓN TEMPORAL DE CEFALEA Y EPILEPSIA.....	14
5.1. CEFALEA INTERICTAL.....	14
5.2. CEFALEA PERIICTAL.....	14
5.2.1. CEFALEA EPILÉPTICA ICTAL / HEMICRÁNEA EPILÉPTICA.....	15
5.2.2. CEFALEA POSTICTAL.....	17
5.2.3. CEFALEA PREICTAL.....	19
6. "MIGRALEPSIA".....	20
7. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS.....	23
7.1. AURA MIGRAÑOSA Y DEPRESIÓN CORTICAL PROPAGADA	23
7.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA CRISIS EPILÉPTICA.....	25
7.3. RELACIÓN ENTRE DCP Y CRISIS EPILÉPTICA.....	26
8. ASPECTOS GENÉTICOS.....	27
9. ASPECTOS CLÍNICOS.....	29
10. ASPECTOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS.....	30
11. ASPECTOS TERAPEÚTICOS.....	32
12. CONCLUSIONES.....	34
13. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. RESUMEN / ABSTRACT

1.1. RESUMEN

El punto de partida de este trabajo es el caso clínico de una paciente que presenta una crisis epiléptica generalizada en relación con un fenómeno de probable aura migrañosa.

Las relaciones migraña-epilepsia han despertado gran interés en las últimas décadas, aunque su verdadera naturaleza y alcance no se conoce bien todavía.

Revisamos en primer lugar los datos epidemiológicos publicados sobre comorbilidad entre ambas patologías.

Por otra parte, hemos descrito los diferentes patrones temporales entre crisis migrañosas y epilépticas (cefalea interictal, preictal, ictal y postictal), y la manera en la que se ven clasificadas por la ICHD (The International Classification of Headache Disorders). También hemos valorado las relaciones clínicas entre ellas, y las posibles confusiones diagnósticas.

La aparición de elevada comorbilidad, se ha interpretado como la probable existencia de factores comunes de predisposición a un estado de hiperexcitabilidad neuronal, que podría manifestarse como crisis de migraña y/o de epilepsia.

El hallazgo de mutaciones genéticas en relación con canales iónicos o con el metabolismo de neurotransmisores en algunos síndromes que asocian migraña y epilepsia, apoya esta hipótesis. Igualmente, lo hacen las anomalías electroencefalográficas descritas en cefalea ictal, y también, durante el aura migrañosa.

En el mismo sentido, tenemos en consideración, la acción de varios fármacos que han demostrado eficacia, tanto antiepiléptica, como en la profilaxis de las crisis de migraña.

El concepto de "Migralepsia", entendido como una secuencia en la que una crisis migrañosa induce la aparición inmediata de una crisis epiléptica, es controvertido. Se han publicado algunos casos en la literatura sobre el

tema, y la ICHD lo recoge como una complicación de la migraña, aunque, no utiliza el término “Migralepsia”. Sin embargo, el fenómeno de Depresión Cortical Propagada (DCP), que subyace en el aura migrañosa, tiene puntos en común con las descargas neuronales de la crisis epiléptica, y es muy probable que, ciertamente, pueda favorecer su aparición.

Palabras clave: *Migraña; Epilepsia; Aura migrañosa; Cefalea; Crisis epilépticas; Crisis migrañosas; Hiperexcitabilidad neuronal; Depresión Cortical Propagada.*

1.2. ABSTRACT

The starting point of this work, is the case report of a patient who presents a generalized epileptic seizure, in relation to a probable migraine aura phenomenon.

Relations between migraine and epilepsy have aroused great interest among last decades, although its real nature and scope is still unknown.

First of all, we have checked the epidemiologic information published on comorbidity between both pathologies.

Additionally, the different temporary patterns between migraine attacks and epileptic seizures (interictal, preictal, ictal and postictal migraine), and the way they are classified on the ICHD, as well as the clinical interrelations and possible confusions while the diagnosis time, have been described.

The presence of high comorbidity, has been interpreted as the probable existence of common predisposing factors to develop a neuronal hyperexcitability state, that could be found in appearance as migraine attacks and/or epileptic seizures.

The finding of genetic mutations associated with ionic channels such as the neurotransmitters metabolism pathway, in some syndromes that include

migraine and epilepsy, supports this entire hypothesis; as well as the electroencephalographic anomalies found in ictal migraine, and also the ones during the migraine aura, provide support.

In the same direction, we bear in mind the action of several medicines that have shown anti-epileptic efficacy as well as positive effect in migraine preventive mechanism.

The "Migralepsy" concept, a sequence in which a migraine attack induces the immediate appearance of an epileptic seizure, is still controversial. Some cases have been reported in literature, and the ICHD includes it as a migraine complication, even though it does not use the term "Migralepsy".

Nevertheless, the Cortical Spreading Depression phenomenon (CSD), that sublies in the migraine aura, has common points with neuronal discharges of epileptic seizures, what is actually likely to favour their development.

Keywords: Migraine; Epilepsy; Migraine Aura; Cephalaea; Epileptic seizures; Migraine attacks; Neuronal Hyperexcitability; Cortical Spreading Depression.

2. INTRODUCCIÓN

Desde el siglo XIX y hasta la actualidad la comunidad científica ha manifestado interés por la posible existencia de una relación entre dos entidades nosológicas de gran importancia en el ámbito neurológico, hablamos de la migraña y la epilepsia. A pesar de que numerosos estudios aportan datos al respecto, no hay por el momento una verdadera comprensión de la naturaleza ni del alcance de dicha relación.

En este trabajo he llevado a cabo una revisión del tema, valorándolo desde diferentes ámbitos de estudio: Epidemiológico, fisiopatológico, clínico y terapéutico.

La elección del tema surge del interés que me despertó un caso clínico aportado por la Dra. Santolaria, en su consulta de Neurología.

Aunque se presenta con más detalle más adelante, se trata en resumen, de una mujer que experimenta un episodio de crisis comicial generalizada, precedida de forma inmediata, por una alteración visual idéntica a la que otras veces había precedido un dolor de cabeza de características migrañosas.

Este caso clínico me ha llevado a objetivar preguntas como :

Los pacientes con migraña, ¿Tienen más riesgo de tener crisis epilépticas?

Y si es así, ¿Porqué? ¿Esto sucede sólo con la migraña con aura, o también en la migraña común?

¿La diferencia entre una crisis de migraña y una crisis comicial, siempre es absolutamente clara?

¿Hay mecanismos patogénicos comunes en ambas patologías?

¿Porqué determinados tratamientos anticonvulsivantes son eficaces como preventivos en la migraña?

He intentado ir dando respuesta a estas preguntas, si bien en muchas ocasiones la conclusión es sólo parcial, pues persisten todavía muchas lagunas.

El tema se complica más todavía cuándo planteamos esta otra cuestión:

¿Existe la posibilidad de que una crisis migrañosa pudiera desencadenar una crisis epiléptica?

En este caso, entramos a valorar el concepto de "Migralepsia", bastante discutido en la actualidad.

3. CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 49 años, sin antecedentes de interés, salvo Hipotiroidismo en tratamiento con Eutirox y mastectomía preventiva. También recibía tratamiento hormonal debido a un mioma uterino. Con frecuencia tomaba Orfidal para mejorar el sueño.

Acude a la consulta en 2016 por haber presentado un único episodio de crisis convulsiva generalizada tónico-clónica, con una sintomatología típica, incluyendo un estado estuporoso posterior. No había coincidido con ningún cambio de medicación, ni fiebre, tampoco falta de sueño, ni otros desencadenantes aparentes.

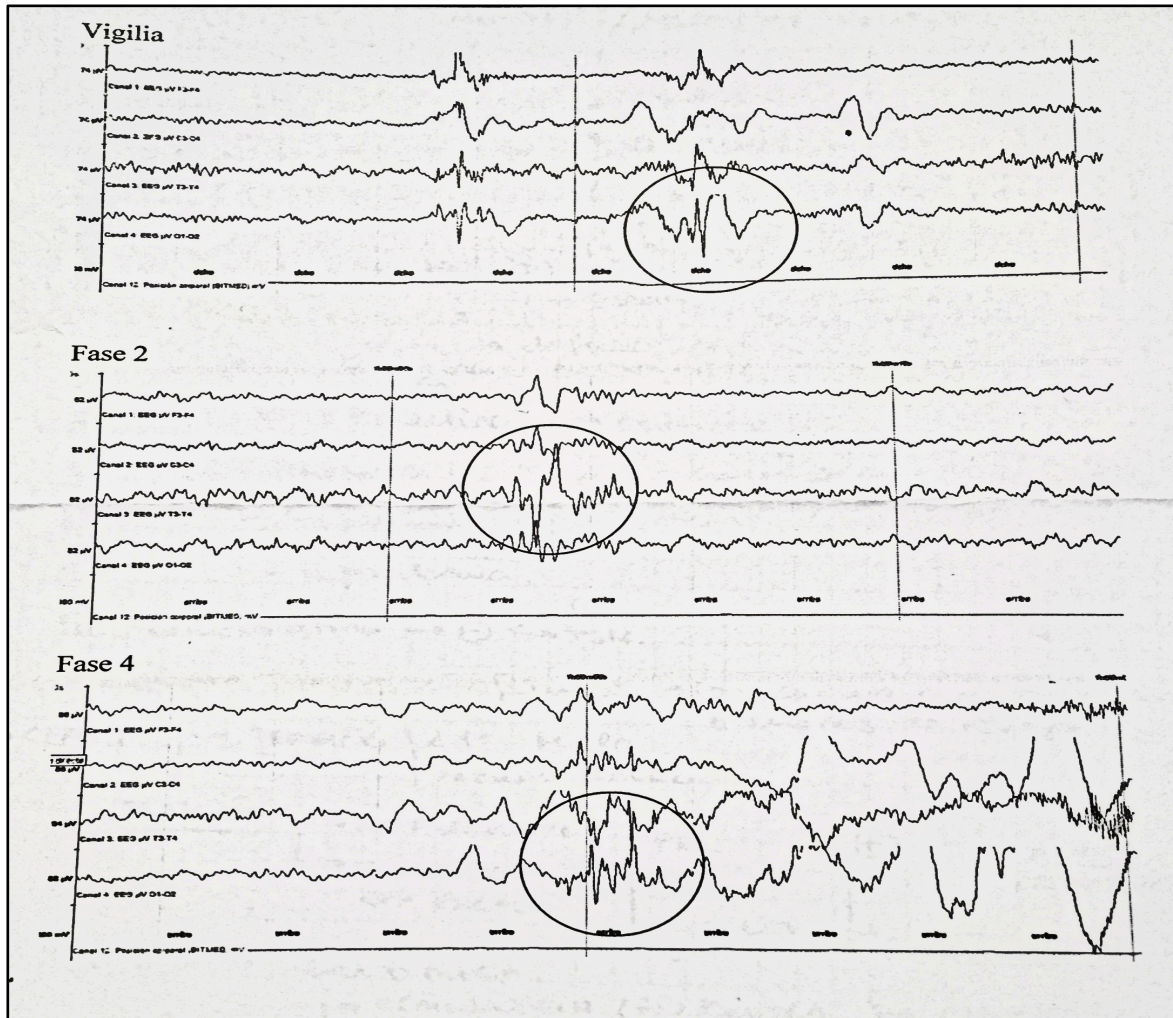
En la anamnesis se indaga sobre si hubo síntomas iniciales previos a la pérdida de conciencia, para valorar si se trataba de una crisis de inicio generalizado o bien una crisis de inicio parcial que se generalizó posteriormente. La paciente recuerda con claridad haber experimentado en los momentos inmediatamente anteriores a la pérdida de conciencia, aunque de forma muy breve, una alteración visual que describe como "sensación de distorsión" en hemicampo visual derecho, "como si la imagen se ondulara", refiere.

Esta alteración visual ya la había experimentado otras veces (cree que 4-5 en total), con una duración de 15 a 60 minutos, a veces seguida de cefalea, otras veces no.

Preguntando específicamente, la paciente refiere presentar cefaleas ocasionales con fotofobia, sin náuseas, muchas de ellas con relación menstrual. Su madre había padecido migraña común típica.

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: *RMN cerebral y Angio-RMN cerebral, informadas ambas como no patológicas. El EEG basal tampoco presenta anomalías.*

En el EEG realizado durante el sueño se muestra una arquitectura del sueño normal, pero se detectan de manera aislada, grafo-elementos epileptiformes de tipo punta-onda, en región témporo-occipital izquierda.



Estudio del sueño de la paciente realizado el 17/08/2016, en el que se aprecian grafo-elementos epileptiformes de tipo **punta-onda**.

La paciente se encuentra desde hace un año en tratamiento con Levetiracetam 500 mg/12 h.

No ha vuelto a presentar crisis generalizadas, pero refiere una única ocasión de alteración visual semejante a la de otras ocasiones, de 15 minutos de duración, con sensación posterior de opresión cefálica sin clara cefalea.

4. COMORBILIDAD

4.1. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE COMORBILIDAD

En las últimas décadas, varios estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que la coexistencia en un mismo paciente de migraña y epilepsia es mayor de lo que sería esperable sólo por azar. Ésta situación de comorbilidad supone que el riesgo relativo de padecer una de ellas es mayor cuando se presenta la otra, en éste caso, sucedería de manera bidireccional, sin implicación causal de la una sobre la otra. ⁽¹⁾⁽²⁾

Por una parte, encontramos estudios sobre la prevalencia de cefalea en general y de cefalea migrañosa en una población de pacientes diagnosticados de epilepsia :

- El estudio de Ottman y Lipton, basado en una encuesta estructurada, dio como resultado, una incidencia acumulada de migraña en los sujetos con epilepsia, del 24%. Preguntando por sus parientes con epilepsia, el 23% también padecía historia de migraña, frente al 12% de los parientes que padecían migraña sin epilepsia. Por lo que se concluyó que la epilepsia incrementaba el riesgo relativo de padecer migraña en una proporción de hasta 2'4.⁽³⁾
- En el estudio de Mainieri G. et al. un 26,3% de los 388 pacientes adultos en seguimiento en un centro terciario por epilepsia, padecían migraña.⁽⁴⁾

En el sentido opuesto, hay varios estudios que valoran la prevalencia de epilepsia en pacientes migrañosos:

- Un estudio italiano encuentra eventos comiciales (incluyendo crisis febriles, crisis aisladas y epilepsia) en un 13 % de niños con migraña con aura.⁽⁵⁾

- Para Ludvigsson et al. la migraña multiplica por un factor de hasta 3,7 el riesgo de desarrollar crisis comiciales no provocadas.⁽⁶⁾
- Toldo et al.⁽⁷⁾ estudiaron la prevalencia de epilepsia en 1800 niños con cefalea (incluyendo migraña), con un resultado de un 3,1%, y determinaron que el riesgo de padecer epilepsia era 3,2 veces mayor en niños con migraña que en niños con cefalea tensional. También destacó la frecuente existencia de fotosensibilidad y antecedentes familiares de epilepsia en casos de comorbilidad.

Por el contrario, un estudio noruego reciente, no pudo demostrar asociación significativa entre migraña y epilepsia, sí bien, comprobó mayor prevalencia de migraña entre pacientes con epilepsia activa que entre aquellos con epilepsia controlada clínicamente.⁽⁸⁾

Se considera a modo de resumen, según ciertos estudios, que la frecuencia de epilepsia en la población migrañosa oscila entre el 1 y el 17%, con una mediana de 5,9%, la cual es significativamente mayor que la frecuencia de epilepsia en la población general (0,5-1%). La frecuencia de migraña en la población epiléptica es también elevada, oscilando entre el 8,4 y el 23%, siendo la prevalencia de la migraña en la población general, aproximadamente 6% en el hombre y 17% en la mujer.^{(1) (9) (10)}

» Es cierto que una alta tasa de comorbilidad no supone causalidad, pero probablemente implique la existencia de factores comunes en su etiopatogenia, o existir un solapamiento clínico.

Salas Puig et al. propone posibles causas de esta asociación epidemiológica⁽²⁾ :

- *La migraña es un factor de riesgo para la epilepsia a través de un mecanismo de isquemia cortical, por lo tanto, de daño cerebral, que sería el facilitador de las crisis epilépticas.*
- *La epilepsia es un factor de riesgo para la migraña a través de la activación del sistema trigémino vascular.*
- *La migraña y la epilepsia comparten el mismo mecanismo patogénico, genético o adquirido. Esta situación puede suceder como consecuencia del padecimiento de un síndrome que origine tanto una como otra manifestación clínica en el mismo paciente, o bien tratarse de la coexistencia de ambas sin que exista una patología de base .*

4.2. COMORBILIDAD CON PATOLOGÍA DE BASE YA CONOCIDA

Existen varios trastornos neurológicos que suelen producir, dentro de su espectro sintomático, tanto crisis epilépticas como cefaleas de características migrañosas. Los más importantes se recogen en la *Tabla 1*.

En éste contexto, podemos diferenciar tres situaciones diferentes:

Por un lado, existen determinados **síndromes epilépticos idiopáticos** que presentan una especial comorbilidad con migraña, mayor que la que encontramos en los estudios generales, ya comentados en el apartado anterior⁽¹⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Dentro de ellos destacamos:

- Epilepsias focales idiopáticas:

En la Epilepsia focal idiopática con paroxismos centro temporales, conocida también como Epilepsia Rolándica Benigna de la Infancia, término acuñado debido a su excelente pronóstico, se observa una prevalencia elevada de cefalea incluso en familiares de niños con este tipo de epilepsia, sugiriendo una relación a través de un mecanismo genético todavía no identificado⁽¹¹⁾.

En la Epilepsia Focal Idiopática Occipital Infantil Tardía descrita por Gastaut en la década de 1980, el 50% de los pacientes tiene cefalea de características migrañosas, que ocurre tras una crisis con semiología occipital, muchas veces acompañada de náuseas y vómitos, la cual suele empezar a los 5-10 minutos de las alucinaciones visuales características de este tipo de crisis occipitales.⁽¹¹⁾⁽¹³⁾

- Epilepsias generalizadas idiopáticas:

Tanto en la epilepsia tipo Ausencias Infantiles como en la Epilepsia Mioclónica Juvenil, se ha descrito una prevalencia elevada de migraña. En el grupo de epilepsias con crisis reflejas visuales, los pacientes tienen crisis provocadas por un estímulo visual, como un patrón geométrico, un flash, la televisión o ciertos videojuegos. En estos casos, es frecuente la cefalea con características migrañosas, incluso provocada al realizar la prueba de estimulación luminosa intermitente.⁽¹¹⁾

Por otro lado, existe algún síndrome fundamentalmente **migrañoso** que asocia epilepsia con especial frecuencia, como la Migraña Hemipléjica Familiar, en la que los episodios de cefalea con déficit motor dominan la sintomatología. En estas familias la prevalencia de epilepsia está elevada, poniendo de manifiesto la relación genética de estas entidades, al menos, en este tipo de pacientes.⁽¹⁾⁽¹⁴⁾

Por último, epilepsia y cefalea de tipo migraña podrían ser ambos secundarios a una **alteración cerebral de base**.

Esto, puede suceder en algunos casos de *malformaciones arterio-venosas, encefalitis, hidrocefalia, tumores, alteraciones metabólicas, etc.*

Algo semejante ocurre en síndromes como el de *Sturge Weber, Esclerosis Tuberosa o el Síndrome de Alexander*.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

En este grupo incluiríamos algunos casos de *encefalopatía mitocondrial* (en el contexto de una enfermedad mitocondrial, con un curso habitualmente no benigno), dónde el ejemplo más significativo es la denominada Mitochondrial Encephalopathy, Lactic acidosis, and Stroke-like episodes (MELAS).

Los pacientes con esta enfermedad suelen tener episodios de cefalea grave, crisis epilépticas muchas veces caracterizadas como estado de mal epiléptico focal y disfunción neurológica similar a un ictus, que en realidad corresponde a un fracaso mitocondrial (Ictus metabólico).

En muchos casos existe un factor metabólico o infeccioso, la mayoría de las veces con fiebre, que es capaz de provocar una acidosis láctica, la cual desencadena una serie de fenómenos que provocan la disfunción neurológica que suele ser grave.⁽²⁾⁽¹²⁾⁽¹⁵⁾

Tabla 1 Patologías que pueden presentarse con cefalea y epilepsia	
<input type="checkbox"/> Trastornos metabólicos	<input type="checkbox"/> Tumores cerebrales
<input type="checkbox"/> Enfermedad de Alexander	<input type="checkbox"/> Traumatismo craneoencefálico
<input type="checkbox"/> Síndromes neurocutáneos	<input type="checkbox"/> Síndromes postraumáticos
<input type="checkbox"/> Síndrome de Sturge-Weber	<input type="checkbox"/> MELAS
<input type="checkbox"/> Complejo de esclerosis tuberosa	<input type="checkbox"/> Epilepsia occipital idiopática (variante de Gastaut)
<input type="checkbox"/> Malformaciones vasculares (MAV, cavernomas)	<input type="checkbox"/> Epilepsia occipital idiopática fotosensible
<input type="checkbox"/> Infección	<input type="checkbox"/> Epilepsia idiopática con paroxismos centrotemporales
<input type="checkbox"/> Encefalitis	<input type="checkbox"/> Migraña hemipléjica familiar
<input type="checkbox"/> Abscesos cerebrales	<input type="checkbox"/> Ataxia episódica tipo 2
<input type="checkbox"/> Síndromes posmeningitis	
<input type="checkbox"/> Hidrocefalia	

Tabla 1. Tomada del Artículo: Caminero, A, Manso-calderón, R. Vínculos existentes entre cefalea y epilepsia: terminología y conceptos actuales. *Neurología*. 2014;29(8):453-463

5. FORMAS DE RELACIÓN TEMPORAL DE CEFALEA Y EPILEPSIA

Cuando existe comorbilidad, hay diferentes tipos de relación temporal entre las crisis de migraña y las comiciales.⁽¹⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Diferenciamos:

5.1. CEFALEA INTERICTAL :

Este tipo de relación se establece en aquellos casos en que cefalea -que cumple criterios de migraña en un 87% de los casos- y epilepsia, coexisten en un mismo paciente por azar, o por presentar una etiología subyacente común. El paciente padece ambos trastornos, pero sus brotes o crisis se presentan sin relación temporal, y en su mayoría, con diferencias temporales amplias.

5.2. CEFALEA PERIICTAL:

Implica una relación temporal entre crisis de cefalea y crisis comicial. Un 40-60% de los pacientes con epilepsia presenta cefalea periictal en algún momento evolutivo. Éstas se subdividen en **preictal, ictal y postictal**, siendo estas últimas las más frecuentes⁽¹⁷⁾. Sin embargo, no son excluyentes entre sí, y un mismo paciente puede presentar más de un tipo de cefalea periictal e incluso cefaleas interictales (Fig.1).

Según el estudio de Verrotti et al ⁽⁹⁾, el 93% de las cefaleas preictales, y el 81,4% de las postictales, tienen características migrañosas.

Describiremos a continuación cada una de ellas con mayor detalle.

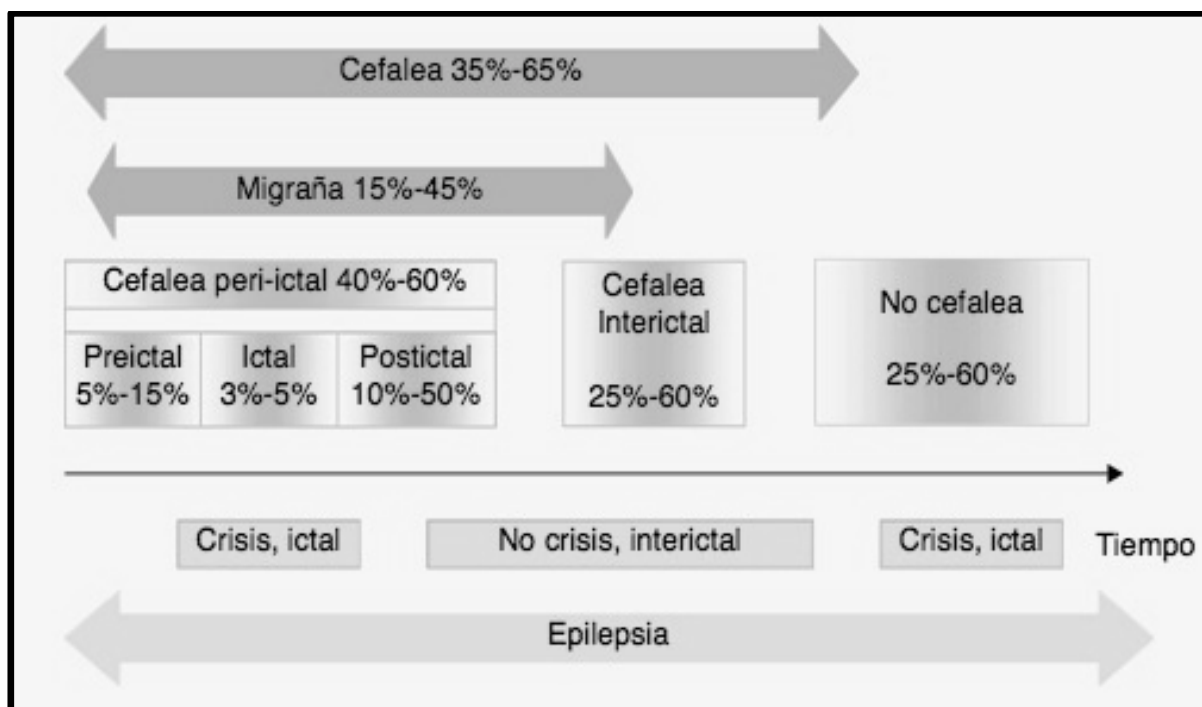


Fig.1. Tomada del Artículo : Caminero, A, Manso-calderón, R. Vínculos existentes entre cefalea y epilepsia: terminología y conceptos actuales. *Neurología*. 2014;29(8):453-463

5.2.1. CEFALEA EPILÉPTICA ICTAL / HEMICRÁNEA EPILÉPTICA

Es la cefalea que aparece como manifestación clínica de una crisis epiléptica. Es la menos frecuente de todas las cefaleas periictales, en lo que puede influir el hecho de que, al coincidir con la crisis, la cefalea pase desapercibida (sobre todo en pacientes con alteraciones cognitivas o del nivel de conciencia). Solo ha sido documentada en un 5% de los pacientes que padecen epilepsia.

La cefalea suele iniciarse de manera brusca al inicio de la crisis y es de escasa duración, alrededor de un minuto. El dolor cumple algún criterio característico de migraña, pero no puede clasificarse como migraña propiamente definida. Puede describirse como sensación opresiva bifrontal, dolor cefálico vago, dolor retroorbitario punzante o sensación eléctrica de intensidad y localización variables.

Habitualmente va acompañada de otras manifestaciones epilépticas ictales, sobre todo visuales o sensitivas, en ocasiones estas manifestaciones si que ayudan a localizar el inicio de la crisis.

Es excepcional su aparición como síntoma único de la crisis, o formando parte de un estado epiléptico focal.

Se ha descrito en crisis parietales, temporales (hipocampo, amígdala) y frontales.

Dentro de las cefaleas ictales, la ICHD-III ⁽¹⁹⁾ solo describe la «Hemicránea Epiléptica», incluida en el epígrafe 7 («Cefalea atribuida a trastorno intracraneal no vascular»), apartado 7.6 («Cefalea atribuida a crisis epiléptica») (Tabla 2).

Es rara, y cuando se da, es improbable que cumpla todos los criterios diagnósticos propuestos.

El dolor es hemicraneal e ipsilateral al foco epileptógeno. En pacientes estudiados mediante electrodos profundos, el dolor coincide con el inicio de la actividad epileptiforme, la mayoría de las veces a nivel de la amígdala.

En la clasificación de la ILAE (International League Against Epilepsy), la cefalea ictal se considera exclusivamente como un posible fenómeno semiológico incluido dentro de los "no motores", en el apartado 2.2.1.7.

No se clasifica entre los síntomas sensitivos ni entre los autonómicos, considerándose una "sensación cefálica".

Sin embargo, para muchos autores se trataría de un síntoma autonómico, y excepcionalmente, podría constituir la única manifestación clínica de una crisis comicial.⁽¹⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²³⁾

7. CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO INTRACRANEAL NO VASCULAR	
7.1	Cefalea atribuida a hipertensión del líquido cefalorraquídeo
7.1.1	Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal idiopática
7.1.2	Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a trastornos metabólicos, tóxicos u hormonales
7.1.3	Cefalea atribuida a hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia
7.2	Cefalea atribuida a hipotensión del líquido cefalorraquídeo
7.2.1	Cefalea tras punción dural
7.2.2	Cefalea por fistula del líquido cefalorraquídeo
7.2.3	Cefalea atribuida a hipotensión intracraneal espontánea
7.3	Cefalea atribuida a enfermedad intracraneal inflamatoria no infecciosa
7.3.1	Cefalea atribuida a neurosarcoidosis
7.3.2	Cefalea atribuida a meningitis aséptica (no infecciosa)
7.3.3	Cefalea atribuida a otro trastorno intracraneal inflamatorio no infeccioso
7.3.4	Cefalea atribuida a hipofisitis linfocítica
7.3.5	Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con pleocitosis linfocitaria
7.4	Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal
7.4.1	Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal
7.4.1.1	Cefalea atribuida a quiste coloidal del tercer ventrículo
7.4.2	Cefalea atribuida a meningitis carcinomatosa
7.4.3	Cefalea atribuida a hipersecreción o hiposecreción hipofisaria o hipotalámica
7.5	Cefalea atribuida a inyección intratecal
7.6	Cefalea atribuida a ataque epiléptico
7.6.1	Hemicránea epiléptica
7.6.2	Cefalea postcomicial
7.7	Cefalea atribuida a malformación de Chiari tipo I (CM1)
7.8	Cefalea atribuida a otro trastorno intracraneal no vascular

Tabla 2. Tomada de : *Headache Classification Subcommittee of The International Headache Society. The international classification of headache disorders. 3rd ed. Cephalalgia. 20013;1:42*

5.2.2. CEFALEA POSTICTAL

Este tipo de cefalea, incluida también en el apartado 7.6 de la ICHD-III (Tabla 2), es el que se da cuando su aparición es posterior a una crisis epiléptica, entre 3-15 min después. Su duración es variable, en general inferior a las 12 h, y su intensidad es moderada, por lo que hay indicación de dar analgesia si es necesario.

Este tipo es el más frecuentemente asociado a crisis epilépticas, y se presenta en general hasta en el 50% de los pacientes con epilepsia generalizada, y hasta en el 26 % de los pacientes con crisis focales.⁽¹⁾⁽²⁰⁾

La presentación de este tipo de cefalea suele tener características de tipo migrañoso, un dolor pulsátil, a veces hemicraneal, con náuseas, vómitos, fonofobia y fotofobia, que mejora con el reposo y el sueño, y se incrementa con el movimiento cefálico. Suele acompañarse de dolorimiento muscular.

El mecanismo probablemente sea mediado por el STV (Sistema Trigémico Vascular). En general, es infraestimada e infratratada ya que desde el punto de vista sintomatológico es mucho más llamativa la manifestación epiléptica que el dolor posterior.

Ito et al.⁽²⁴⁾ llevaron a cabo un estudio en el que encontraron que los pacientes que presentaban cefaleas postictales, se asociaban en un 40% a las epilepsias frontales, en un 59% a las occipitales, a través de un mecanismo de depresión cortical, inicialmente occipital, que se ha descrito perfectamente en la migraña, y en un 41%, a epilepsias del lóbulo temporal, sobre todo en este caso, tras crisis parciales complejas, argumentándose un mecanismo debido a la activación de estructuras del Tronco cerebral, ya que la cefalea ocurre en crisis que cursan con alteración de la conciencia, y no tanto en las crisis parciales simples.

En los casos asociados a dolor de tipo migrañoso, las manifestaciones epilépticas como las que ocurren en la Epilepsia benigna de la infancia u otro tipo de crisis, como las de foco occipital o temporal, podrían simular el aura de una migraña típica o una migraña basilar, por ello, es importante hacer un buen diagnóstico diferencial.

Una serie de circunstancias actúan como *factores de riesgo o favorecedores* de su presentación: pacientes que inician sus crisis epilépticas a una edad temprana; pacientes que llevan mayor tiempo de evolución de la epilepsia;

epilepsia fármaco-resistente; crisis epilépticas generalizadas tónico clónicas y epilepsias occipitales. Y especialmente en adultos jóvenes previamente migrañosos. En ellos, la frecuencia de cefalea postictal, es claramente mayor (50%, frente al 20 % de los pacientes sin migraña previa), y las características de la cefalea, semejantes a los episodios que sufren de forma independiente de la crisis epiléptica.⁽¹⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

5.2.3. CEFALEA PREICTAL

Este tipo de cefalea se define como aquella que precede a una crisis epiléptica sin ser parte propiamente de la misma, es decir, aparece más de 5 minutos antes del inicio de la crisis. Esta cefalea se relaciona de forma más directa con el concepto de "Migralepsia", que desarrollaremos más adelante en profundidad.

Los estudios sistemáticos sobre este tipo de cefalea son escasos, pero en los existentes, se ha descrito que aparece en una proporción del 5-15% de los pacientes con epilepsia.⁽¹⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

En uno de estos estudios, dirigido por Yankovsky et al. (25), se seleccionó un grupo de 100 pacientes que padecían Epilepsia Parcial refractaria al tratamiento, y de éstos, 11 padecían cefalea de tipo preictal. Dentro de este grupo, en 7 de ellos, la cefalea aparecía en los 30 min previos al desarrollo de la crisis, denominada como *cefalea preictal temprana*; y en los otros 4, la cefalea aparecía entre 30 min y 24 h antes de la crisis, manteniéndose de manera irregular a lo largo de ese período, este tipo de cefalea se denominó *Prodrómica*. Todos los pacientes sufrían epilepsia temporal, excepto uno que tenía epilepsia frontal. En la mayoría de los casos de epilepsia temporal, el dolor era ipsilateral al foco epileptógeno en que se originaba la crisis sucesiva.

También se describió, analizando la relación existente entre las características de la cefalea y las crisis, que un 75% de las crisis epilépticas de

estos pacientes, estaban precedidas por cefalea, y que en el 36% de los casos, esa cefalea presentaba características de migraña. Aunque se refiere que en estos pacientes, que ya que presentaban comorbilidad sufriendo ataques de epilepsia y migraña por separado, las migrañas preictales eran de intensidad moderadamente menor a las presentadas de manera aislada.

Sin embargo, la ICHD-III⁽¹⁹⁾ no incluye la cefalea preictal dentro de su clasificación de cefaleas atribuidas a crisis epilépticas (Apartado 7.6), aunque hace referencia a la misma, sugiriendo que son necesarios más estudios para dilucidar su existencia, su incidencia y sus características clínicas.⁽¹⁾⁽²⁰⁾

6. “MIGRALEPSIA”

El término “Migralepsia” hace referencia a la posibilidad de que una crisis migrañosa, con o sin aura *-principalmente con-* induzca la aparición de una crisis epiléptica, de forma simultánea o en la hora siguiente.

Este término fue acuñado en la época de 1960 por los investigadores Lennox & Lennox⁽²⁶⁾, como «*migraña oftálmica con náuseas y vómitos, seguida de síntomas característicos de epilepsia*», y plantearon la hipótesis de que el mecanismo que la produce, pueda deberse a la disminución de flujo sanguíneo cerebral que se observa durante el aura, que disminuiría el umbral epileptógeno en algunos pacientes, favoreciendo el inicio de una crisis epiléptica en ese momento.

La “Migralepsia” es una entidad controvertida y actualmente se pone en duda su existencia como entidad nosológica⁽¹⁾⁽²⁷⁾. A nivel de reconocimiento veraz, en la ICHD-III⁽¹⁹⁾, la incluye entre las complicaciones de la migraña (epígrafe 1.4.4) (Tabla 3), estableciendo criterios diagnósticos para ella; en cambio, este término no aparece en la clasificación de la ILAE ⁽²³⁾ .

La principal crítica viene dada desde un punto de vista *epileptológico*, ya que probablemente en muchos de los casos publicados, el episodio de

migraña con aura visual, es en realidad, una crisis parcial simple occipital, entrando aquí a valorar, si en vez de “Migralepsia”, no ocurra como en los pacientes que padecen Epilepsia Occipital Idiopática Tardía tipo Gastaut o como en los de Epilepsia Occipital Idiopática Fotosensible, comentadas ya antes, y encasilladas como una epilepsia (de tipo occipital), a la que le sigue un episodio de migraña, es decir una cefalea postictal en todo caso.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Pensamos que éste también es el caso de la paciente que hemos presentado, y que ha motivado esta revisión. Los episodios visuales que había padecido previamente, algunos de ellos seguidos de cefalea, se habrían interpretado como migraña con aura, siendo en realidad crisis parciales de tipo occipital.

1. MIGRAÑA	
1.1	Migraña sin aura
1.2	Migraña con aura
1.2.1	Migraña con aura típica
1.2.1.1	Aura típica con cefalea
1.2.1.2	Aura típica sin cefalea
1.2.2	Migraña con aura atípica
1.2.3	Migraña hemipléjica
1.2.3.1	Migraña hemipléjica familiar
1.2.3.1.1	Migraña hemipléjica familiar de tipo 1
1.2.3.1.2	Migraña hemipléjica familiar de tipo 2
1.2.3.1.3	Migraña hemipléjica familiar de tipo 3
1.2.3.1.4	Otros tipos de migraña hemipléjica familiar
1.2.3.2	Migraña hemipléjica esporádica
1.2.4	Migraña retiniana
1.3	Migraña crónica
1.4	Complicaciones de la migraña
1.4.1	Estado migrañoso
1.4.2	Aura persistente sin infarto
1.4.3	Infarto migrañoso
1.4.4	Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa
1.5	Migraña probable
1.5.1	Migraña sin aura probable
1.5.2	Migraña con aura probable
1.6	Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña
1.6.1	Trastorno gastrointestinal recurrente
1.6.1.1	Síndrome de vómitos cíclicos
1.6.1.2	Migraña abdominal
1.6.2	Vértigo paroxístico benigno
1.6.3	Tortícolis paroxística benigna

Tabla 3. Tomada de: *Headache Classification Subcommittee of The International Headache Society. The international classification of headache disorders. 3rd ed. Cephalalgia. 20013;1:42*

Hoy en día se considera muy improbable la existencia de una secuencia clínica como la que propone la "Migralepsia".

Hasta el año 2010, hay registrados en la literatura en torno a 50 casos sobre "Migralepsia", y en la mayoría de ellos, no se puede afirmar un diagnóstico claro con seguridad, de hecho, casi ninguno cumple de manera estricta e inequívoca la secuencia migraña-epilepsia propuesta. Solo 2 pacientes de los 50, es decir un 4% del total, cumplen en sentido más estricto los criterios admitidos para pertenecer a esta entidad recogida en ICHD-III.

En el resto, los principales errores diagnósticos, recaen en que la mayoría, son en realidad, crisis occipitales con cefalea postictal, o bien, una cefalea ictal que desarrolla posteriormente otros síntomas epilépticos, incluyendo crisis tónico-clónicas generalizadas.⁽¹⁾⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾

Referente a las pruebas complementarias, se analizaron datos electroencefalograficos del 32% de los 50 pacientes comentados anteriormente, y aunque fueran solo una pequeña proporción del total, se pudo observar que la mayoría de ellos, presentaban ya previamente trastornos puramente epilépticos.

Respecto a las pruebas de RM cerebral, se vieron en algunos pacientes con "Migralepsia" (6%), alteraciones transitorias, como hiperintensidad en las secuencias de FLAIR (fluid attenuated inversión recovery), T2-weighted y densidad protónica.

Las hipótesis propuestas explican que dicho fenómeno, probablemente, se deba a la interrupción de la barrera hematoencefálica, hiperperfusión parenquimatosa y meníngea, edema, y vasoespasmo. Explicando así, que estas alteraciones provocadas a consecuencia de la disfunción neuronal que aparecen durante las crisis ictales, duren unos días (1-3 semanas), y se

reviertan. Nunca deberán confundirse con falsas lesiones del parénquima cerebral.

Desde el punto de vista farmacológico, varios de estos pacientes, tuvieron una respuesta rápida a la administración de diazepam por vía intravenosa, y cesaron tanto las manifestaciones clínicas, como electroencefalograficas.⁽¹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾

7. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Desde el punto de vista fisiopatológico, la conexión entre ambas entidades, se considera basada en la hiperexcitabilidad cortical, que depende, fundamentalmente, de la función de los canales iónicos transmembrana, aunque podrían intervenir otros factores, como el metabolismo del magnesio, de neurotransmisores, o defectos mitocondriales.⁽⁹⁾

El fenómeno migrañoso fundamental en esta interconexión con la epilepsia sería la llamada **Depresión Cortical Propagada (DCP)**, que es la base de los síntomas que constituyen el aura migrañosa, y que pasamos a describir.⁽¹⁾

7.1. AURA MIGRAÑOSA Y DEPRESIÓN CORTICAL PROPAGADA

El aura migrañosa consiste en un conjunto de síntomas neurológicos transitorios, habitualmente alteraciones de la visión (los más frecuentes), de la sensibilidad, o del lenguaje; que pueden aparecer de forma independiente o combinados entre sí. Su aparición suele preceder en minutos el inicio de la cefalea, aunque también las hay sin un dolor migrañoso posterior asociado.

Hoy en día se sabe que el aura es secundaria al fenómeno conocido como *Depresión Cortical Propagada*:⁽¹⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

- Este fenómeno consiste en una *onda de despolarización* neuronal y glial que va seguida de una *depresión de la actividad* neuronal cortical, que se va a iniciar en la parte posterior (corteza occipital), y que se propaga hacia las regiones corticales anteriores, con una velocidad de entre 2-5 mm/min.
- Durante esta despolarización se van a liberar mediadores químicos al espacio extra y perivascular del tipo aminoácidos excitadores, y sus receptores (glutamato y receptores NMDA); se va a producir una pérdida transitoria de los gradientes iónicos de membrana, un aumento de potasio extracelular, y aumento de calcio intracelular. Estas alteraciones neuroquímicas son fundamentales, ya que van a crear un estado de *hiperexcitabilidad local*.
- La fase de despolarización conlleva un aumento del flujo sanguíneo a nivel regional, mientras que la fase siguiente de depresión neuronal, se asocia a una disminución del flujo.

Por otro lado, la DCP también va a activar el STV, induciendo la liberación de péptidos vasoactivos como CGRP y sustancia P, en el área leptomeníngea. Esto va a provocar una vasodilatación y una inflamación que van a ser causantes del *dolor migrañoso -cefalea-* y la sensibilización a estímulos externos.⁽¹⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

- Esta sensibilización puede ser de manera *periférica*, es decir, que debido a la inflamación haya una situación de hiperexcitabilidad en las neuronas sensitivas periféricas del nervio trigémino, encargadas de transmitir el impulso nociceptivo, que presenten una respuesta aumentada ante estímulos externos, lo que podría explicar el aumento de dolor de cabeza que sufren algunos pacientes durante el ataque de migraña, cuando hacen esfuerzo, tosen, o llevan a cabo movimientos cefálicos.

- También aparece una sensibilización *central*, es decir, el mismo concepto de hipersensibilidad, pero en zonas localizadas a nivel del núcleo del trigémino, en el troncoencéfalo, donde reciben mensajes de las neuronas periféricas, e interpretan de manera exagerada los estímulos, explicando así, el dolor atípico o alodinia, que presentan algunos migrañosos (dolor ocasionado por un estímulo que no debería ser doloroso). ⁽¹⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Así transcurre la secuencia de una **migraña con aura**. Para muchos autores, la migraña sin aura tendría un mecanismo equivalente, en el que la DCP es subclínica. De hecho, la mayor parte de los pacientes, tienen siempre migraña sin aura, o combinan crisis migrañosas con y sin ella.

7.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA CRISIS EPILÉPTICA

“Una crisis epiléptica es un fenómeno paroxístico, ocasional e involuntario, precipitado por descargas neuronales anormales de alto voltaje, simultáneamente e hipersincronas, circunscritas a un área específica de la corteza y/o con extensión a toda la superficie” (OMS).⁽³⁵⁾

“Expresada clínicamente con trastornos bruscos transitorios de la consciencia, motores, sensoriales, autonómicos y psicológicos percibidos a veces por el paciente o el observador “ (ILAE).⁽²³⁾

El inicio de la crisis se debe a los siguientes eventos concurrentes:

- Brotes de potenciales de acción de alta frecuencia.
- Hipersincronización de una población neuronal que constituye el foco epiléptico.

Los brotes sincronizados de un número suficiente de neuronas producen descargas de puntas o espigas en el electroencefalograma (EEG), y pueden posteriormente extenderse al resto de la corteza cerebral (crisis generalizadas) o no (crisis focales).

En situaciones concretas, puede darse predisposición a un estado de hiperexcitación neuronal cuando se ve afectada la integridad de la corteza cerebral por procesos patológicos como traumatismos, tumores, infecciones o síndromes febriles que provocan una lesión glial, lo cual, contribuiría a desarrollar crisis epilépticas.

Igualmente, determinadas alteraciones metabólicas como: Hipoxia, hipoglucemia, hiponatremia, hipocalcemia o alcalosis.⁽³⁷⁾

También es importante destacar como factor precipitante de las crisis, el **desequilibrio** que se produce entre el exceso de activación llevada a cabo por sistemas activadores neuronales -*Sistema reticular activador*- (Basados en aminoácidos como el glutamato, y receptores del tipo NMDA y similares) que provocan alteraciones en iones y neurotransmisores del ambiente cerebral, junto con la *mala compensación del sistema inhibitorio* llevado a cabo principalmente por el neurotransmisor GABA, que en este caso estará en cantidad insuficiente para promover un equilibrio, contribuyendo así, a un estado de hiperexcitabilidad neuronal. ⁽²³⁾⁽³⁶⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

7.3. RELACIÓN ENTRE DCP Y CRISIS EPILÉPTICA.

La verdadera naturaleza de la relación entre la DCP y la epilepsia no está clara, pero es posible que cada una de ellas favorezca la aparición de la otra. Por una parte, la DCP crearía un ambiente neuronal propicio para la actividad epiléptica; por otra parte, la actividad epiléptica desarrolla ondas de DCP.

Se cree que el umbral de excitabilidad neuronal está disminuido en individuos migrañosos con respecto a los que no lo son. Además, el umbral necesario para desencadenar una crisis migrañosa es menor que el necesario para desencadenar una crisis epiléptica, por lo que la secuencia epilepsia-migraña sería más frecuente que la secuencia migraña-epilepsia, característica de la "Migralepsia".

Varios estudios sostienen la hipótesis de que existe una “continuidad clínica” entre algunos tipos de migraña y algunos tipos de epilepsia, e incluso un solapamiento completo. Varios factores etiopatológicos, genéticos y/o adquiridos, convergerían en un *resultado común*: **hiperexcitabilidad neuronal**, manifestándose en ocasiones sólo como crisis migrañosas, sólo como crisis epilépticas, o bien, como ambas.⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽⁴⁰⁾

8. ASPECTOS GENÉTICOS

Parece razonable que las relaciones fisiopatológicas entre migraña y epilepsia, en aquellos casos no secundarios a lesión cerebral estructural o metabólica conocida, se sustenten en mutaciones y variantes genéticas que puedan predisponer tanto a una como a otra.

Se han descrito algunas mutaciones en familias en las que había una agregación de ciertos síndromes migrañosos junto con epilepsia.

Dichas mutaciones provocan en mayor medida *canalopatías*, las cuales alteran la homeostasis iónica neuronal o glial. También pueden repercutir en los *sistemas GABAérgico o glutamatérgico*, e incluso, de manera importante, afectar *funciones mitocondriales*.⁽¹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾

Citaremos las principales:

- Migraña hemipléjica familiar (MHF). Es una forma autosómica dominante de migraña con aura, en la que se ha descrito una coexistencia de migraña y epilepsia en sus *tres subtipos genéticos*, explicables por :
 - *Mutación en el gen MHF1CACNA1A (Cr.19p)*, que codifica para una subunidad formadora de poros en los canales de calcio. Ésta podría influir en la DCP, ya que los canales de calcio a los que se asocia esta mutación se encargan de mediar la liberación de *glutamato* en las neuronas corticales.

- *Mutación en el gen **MHF2 ATP1A2** (Cr.1q), que codifica una subunidad de la NA/K-ATPasa, que produce una alteración en el balance de NA/K y podría desencadenar DCP.*
- *Mutación en el gen **MHF3 SCN1A** (Cr. 2q24), que se asocia con epilepsia genética y convulsiones febriles, Síndrome de Dravet y otros síndromes epilépticos.*
- *Mutaciones en el gen **SLC1A3**. Miembro de la familia portadora de solutos que codifica el transportador 1 de *aminoácidos excitatorios* .*
- *Mutaciones en los genes **POLG62** y **C10orf263**. Codifican la *DNA polimerasa mitocondrial* y la *helicasa Twinkle*, respectivamente.*

Encontramos un estudio de cohortes⁽⁴¹⁾ llamado “**Epilepsy Phenome/ Genome Project (EPGP)**”, que muestra como migraña y epilepsia pueden ser vinculados a una misma región cromosómica entre los individuos de una misma familia. La vinculación de migraña y epilepsia o el fenotipo combinado ha sido descrito en los lugares 9q21-q22, 12q24.2-24.3 y en 14q12-q23.

Hay que aclarar que estas asociaciones genéticas se restringen a pacientes pertenecientes a familias concretas, o que padecen síndromes epilépticos o migrañosos específicos.

*En oposición a este estudio, encontramos otro⁽⁴¹⁾, llamado “**Epilepsy Family Study of Columbia University**” (EFSCU), el cual no apoya la opción de que puedan compartir causas genéticas. En este estudio, el riesgo de padecer migraña, en individuos con una historia familiar de epilepsia en parientes de primer grado, en comparación con otros sin antecedentes familiares, no se ve incrementado. De esta manera, apoya un estudio anterior de casos y controles, llevado a cabo por Andermann & Andermann en 1987, que ya negó con sus resultados una relación genética .*

Aun así el grado en el que podrían participar unos factores genéticos comunes subyacentes a ambas entidades para explicar su comorbilidad es todavía **incierto**.

9. ASPECTOS CLÍNICOS

Como hemos visto, durante el aura migrañosa aparecen síntomas neurológicos transitorios, autolimitados, que suelen tener carácter dinámico, progresando gradualmente los primeros 5 a 15 minutos, para luego retroceder hasta desaparecer en menos de 60 minutos. Habitualmente van seguidos de cefalea de características migrañosas (hemicraneal, pulsátil, con náuseas y fono-fotofobia), en otros casos, sin cefalea posterior *-aura sin migraña-*.

En ocasiones, la clínica de la migraña, especialmente la del aura, y la de determinados tipos de crisis parciales, puede ofrecer muchas similitudes, hasta el punto de que puedan llevar a **confusión diagnóstica**.

Sería el caso, por ejemplo, de un paciente con crisis epilépticas occipitales. Podría ser complicado diferenciar los síntomas visuales de la crisis con los de un aura migrañosa de tipo visual.

También en el aura se pueden dar síntomas sensoriales, con hipoestesia y parestesias, semejando crisis focales parietales; o signos vegetativos floridos, de tipo epigástrico, por ejemplo, como en algunas crisis focales temporales.

Una migraña basilar puede manifestar un cuadro clínico parecido al de algunas crisis parciales, que cursan incluso, con alteración del nivel de conciencia, y anomalías electroencefalográficas de focalidad y morfología semejante.

Como *factores importantes* para el **diagnóstico diferencial**⁽⁴²⁾ en estos casos destacamos:

- A. La *duración de los síntomas*. Los fenómenos del aura migrañosa duran un periodo de tiempo más largo (15-60 min.), mientras que un ataque epiléptico es mucho más breve (< 1 min.).
- B. Respecto a los *trastornos visuales* que suelen producir, y que podrían dar lugar a confusión, en el aura migrañosa se presentan habitualmente

imágenes en blanco y negro con formas de zig-zag, y localizadas en el centro del campo visual. Mientras, en las crisis epilépticas de repercusión visual, es frecuente que aparezcan colores y formas circulares de estructuras más complejas, amaurosis, con inicio en la periferia del campo e incluso pueden pasar al campo visual contrario.

- C. En ambas entidades se pueden *presentar parestesias* con la misma frecuencia, pero mucho más característico, en las crisis epilépticas, la aparición de *disfasia, dejá-vù, automatismos, síntomas olfativos, alteraciones de la conciencia y relajación de esfínteres*, que por el contrario, son de frecuencia escasa o nula, en las crisis migrañosas.
- D. Otro dato que puede ayudar, es la *frecuencia con la que aparecen las propias crisis*. En la migraña suelen ser espaciadas en el tiempo, y en la epilepsia, a veces se pueden dar varias crisis agrupadas en poco tiempo, incluso en el mismo día.

10. ASPECTOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

El EEG no se realiza en la evaluación rutinaria de la cefalea, pero se han llevado a cabo algunos estudios que muestran anomalías en el registro electroencefalográfico durante el aura migrañosa de pacientes con migraña y epilepsia. No son muy numerosos, ya que el diagnóstico EEG de estos casos es *complejo*, teniendo en cuenta además, que sería de elección el uso de electrodos profundos, ya que mejoran mucho la sensibilidad diagnóstica en EEG, tratándose de una técnica invasiva.⁽¹⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾

Marks y Ehrenberg llevaron a cabo un estudio observacional de dos pacientes con "Migralepsia" en los que implantaban *un video EEG de 24 h*. Detectaron cambios atípicos para epilepsia durante el aura migrañosa, consistente en una actividad de salva de puntas con aumento y disminución progresiva de frecuencia y amplitud, semejante a ciertos EEG de algunas crisis epilépticas, pero la mayoría, no mostraban la evolución temporal epileptiforme típica.

El EEG durante el aura migrañosa puede presentar, en ocasiones, patrones “alternantes” separados entre sí por una actividad completamente normal, a pesar de la persistencia de síntomas clínicos.

Un estudio que busca *relación entre las crisis convulsivas y la migraña*, analiza un grupo de 412 pacientes epilépticos, de éstos, 59 padecían también migraña.

Tan solo 7 (1.7% de los 412), demostraron relación directa entre crisis epilépticas y ataques de migraña, ocurriendo las convulsiones durante, o al final del aura migrañosa.

En los periodos *interictales*, se recogió el EEG con registros de complejos unilaterales o bilaterales en 5 de estos pacientes, y ninguna anormalidad en 2. De los 7 pacientes, durante el *ataque de migraña*, el EEG mostraba descargas epileptiforme lateralizadas de manera periódica en 4 de ellos, mientras que otros estudios de neuroimagen descartaron cualquier otra patología estructural.

No se hallaron anormalidades en 2 de ellos, y en uno, se halló actividad delta arrítmica de carácter bilateral occipital .

Más allá de estudios que relacionen la propia migraña con aura con la epilepsia, también hay que nombrar que se ha recogido en la literatura la relación entre algunos pacientes que padecían epilepsia junto a cefalea ictal. En los estudios se recoge que la mayoría en el EEG llevado a cabo durante la cefalea no ha mostrado un patrón específico.

Las alteraciones observadas podrían encuadrarse bien en una actividad rítmica a 11-12 Hz de alto voltaje, con puntas intercaladas propias de Epilepsia de la región ténporo-occipital derecha, bien en forma de actividad *Theta* de alto voltaje intercalada con ondas agudas en la región occipital o en descargas de puntas y ondas lentas continuas bilaterales.

Y en muchas ocasiones, podemos no encontrar anomalías en un EEG de superficie durante una cefalea ictal.

Se sometió también a una población migrañosos a *estimulación fótica* intermitente, evocándose respuestas foto-paroxísticas junto con cefalea pulsátil de intensidad leve. Este hecho es frecuente en ciertos tipos de epilepsias, como en aquellas que se originan en un foco epiléptico profundo, por ejemplo, de la región frontal órbito-mesial o en síndromes epilépticos con manifestaciones autonómicas, como el Síndrome de Panayiotopoulos.⁽¹⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾

11. ASPECTOS TERAPEÚTICOS

En el tratamiento de la migraña diferenciamos dos tipos de estrategias. Por un parte, el **tratamiento del dolor** en la crisis migrañosa, y por otro lado, el tratamiento empleado para evitar que se desarrollen estas crisis, llamado **tratamiento preventivo o profiláctico**.⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Este último, es el que más interés tiene para el trabajo, en concreto los fármacos Antiepilépticos, por su mayor relevancia en la comorbilidad con epilepsia.

Los fármacos Antiepilépticos, junto con otros grupos farmacológicos como **Betabloqueantes, Antagonistas del Calcio, Agonistas Serotonérgicos o Antidepresivos**, se focalizan en la prevención de las crisis.

Los *nuevos Antiepilépticos* fueron introducidos a principio de la década de los 90, revolucionando el campo terapéutico. Actualmente, son muy utilizados, han demostrado mejor tolerancia, menor interacción y nuevos mecanismos de acción con respecto a los otros fármacos comentados .

Por el momento, el único aprobado con indicación profiláctica en España es el **Topiramato**, y por la FDA, en ámbito global, junto al Topiramato, está aprobado el uso del **Valproato**. Sin embargo, siguen investigándose otros como: **Lamotrigina, Gabapentina o Zonisamida**, que también parecen tener un efecto positivo, pero todavía requieren estudios más amplios.⁽⁴⁷⁾

Es evidente que serán los fármacos de elección en aquellos casos de comorbilidad con epilepsia, ya que pueden ayudar a controlar ambas

patologías. Por el contrario, no es conveniente el uso de antidepresivos o neurolépticos como profilaxis de la migraña en esta situación, ya que podrían favorecer el desarrollo de crisis comiciales.

El mecanismo por el cuál algunos fármacos Antiepilépticos tienen capacidad de disminuir tanto crisis epilépticas, como migrañosas, se basa en su capacidad de disminuir la hiperexcitabilidad neuronal, que como hemos visto, subyace en ambas patologías. Esta disminución parece llevarse a cabo por varios mecanismos de manera sinérgica. Por ejemplo, en el caso del **Topiramato** se describen las siguientes acciones:

1. *Bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje.*
2. *Potenciar la neurotransmisión gabaérgica (a través del receptor GABA-A) incrementando el paso de iones cloruro.*
3. *Modular negativamente la transmisión glutamatérgica, (unión a los receptores no NMDA AMPA y kainato). Carece acción sobre el receptor NMDA.*
4. *Reducir la actividad de los canales de calcio tipo L.*
5. *Inhibir la anhidrasa carbónica (no está claro si este efecto está implicado en una acción antiepiléptica o antimigrañosa).*

Y en el caso del **Valproato**, que fue el primer Antiepiléptico usado en la prevención de crisis migrañosas, su acción se fundamenta en *incrementar la concentración de GABA* en las neuronas y células gliales, posiblemente mediante el *bloqueo de su degradación enzimática*.

Desde otro punto de vista, se ha explorado en varios trabajos la posible actividad antiepiléptica de algunos fármacos que se usan de forma habitual en migraña. En concreto se ha demostrado dicho efecto, aunque todavía con poca fortaleza, en la **Flunaricina** (antagonista del calcio) que es uno de los tratamientos clásicos en la profilaxis de las crisis migrañosas.⁽⁴⁸⁾

12. CONCLUSIONES

Podemos decir que la mayoría de los estudios epidemiológicos consultados muestran una comorbilidad migraña-epilepsia de tipo bidireccional, que apoyaría la existencia de interconexiones entre ambas, pero sin conocer su alcance total .

Desde un *punto de vista fisiopatológico*, la base común entre ambas, sería la **hiperexcitabilidad neuronal** cortical, que a su vez, pueda ser resultado de la disfunción de canales iónicos transmembrana y presencia de un desequilibrio entre neurotransmisores excitatorios e inhibidores.

Encontramos dichos factores fisiopatológicos y la manifestación de ambas entidades, en enfermedades de *base es genética*, en las que esta concurrencia se debe a las mutaciones que asocia la enfermedad. Por ejemplo, dentro de este tipo, encontramos la *Migraña Hemipléjica Familiar (MHF)*.

El fenómeno migrañoso fundamental en esta interconexión con la epilepsia sería la llamada **Depresión Cortical Propagada (DCP)**, que es la base de aparición de síntomas durante la fase de aura en la migraña.

Probablemente este fenómeno se produzca también en la migraña sin aura, pero de manera subclínica, de forma que no llegamos a ser conscientes de su aparición.

Se ha sugerido que el fenómeno de DPC y las descargas epilépticas se podrían *favorecer mutuamente o que podrán ser manifestaciones comunes* de una predisposición a la hiperexcitación neuronal común.

Una de las partes *más controvertidas* que se recogen sobre esta posible vinculación viene de la mano de la llamada **“Migralepsia”**, definida como la existencia de crisis epilépticas desencadenadas por crisis migrañosas, en su mayoría, con fenómeno de aura, y de la cual no podemos decir ni siquiera que se considere una entidad nosológica.

Respecto a la paciente que presentamos en el caso clínico, podría ser valorada la presencia de “Migralepsia”, pero no se puede descartar que lo que se ha interpretado como episodios de aura migrañosa, sean en realidad, crisis parciales con foco occipital, con o sin, cefalea postictal. Esto pone de manifiesto la *dificultad para llevar a cabo el diagnóstico diferencial*. Las alteraciones en los registros de EEG durante la cefalea ictal tampoco contribuyen en concluir un diagnóstico.

Por último, la existencia de *fármacos usados* en la prevención de crisis migrañosas y tratamiento de la epilepsia con **mecanismos de acción comunes**, serían un fuerte punto de apoyo para las hipótesis que se plantean sobre las posibles relaciones entre estas entidades.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Caminero, A, Manso-calderón, R. Vínculos existentes entre cefalea y epilepsia: terminología y conceptos actuales. *Neurología*. 2014;29(8):453-463
2. Salas-Puig, J, Salvadó, M, Pozo-rosich, P. Epilepsia y migraña. *Kranion*. 2011;8(1): 5-7.
3. Ruth Ottman R., Lipton R. B. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994;44(112105)
4. Mainieri G, Cevoli S, Giannini G, Zummo L, Leta C, Broli M et al. Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *Journal of Headache and Pain*. 2015 Dec 7; 16(1). 72. Disponible en: DOI: 10.1186/s10194-015-0556-y
5. Piccinelli P., Borgati R., Nicoli F. et al: Relationship between migraine and epilepsy in pediatric age. *Headache* 46,: 413-421 (2006)
6. Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, Kjartansson O, Hauser WA. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann Neurol*. 2006;59:210—3.
7. Toldo, I, Perissinotto, E, Menegazzo, F, Bonvier, C, Sartori, S, Salviati L, Clementi M, Montagna P, Battistella PA. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain*. 2010;11(3): 235-240.
8. Schön F, Blau JN. Post-epileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:1148—52
9. Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Matricardi S, Villa MP, Parisi P. Migraine and related conditions: advances in pathophysiology and classification. *Seizure*. 2011;20:271—5
10. Primer congreso virtual iberoamericano de neurología. Migraña y epilepsia. Conferencia-10 Area de cefaleas. Weblog. [Online] Disponible en: <http://www.uninet.edu/neurocon/neurologia/index.html> [Revisado 3 Mar 2017].
11. Beauvais K, Biraben A, Seigneuret E, Scarabin JM. Céphalées d'origine épileptique. *Epilepsies*. 2001;13:167-74
12. Bianchini MM, Londero RG, Lima JE, Bigal ME. Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. *Headache Rep*. 2010;14:276—83
13. Parisi P, Kasteleijn-NolstTrenite DGA, Piccioli M, Pelliccia A, Luchetti A, Buttinelli C, et al. A case with a typical childhood occipital epilepsy

“Gastaut type”: an ictal migraine manifestation with a good response to intravenous diazepam. *Epilepsia*. 2007;48:2181—6

14. Jen JC, Wan J, Palos TP. Mutations in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology*. 2005;65:529—34.
15. Kossof E. H. et al, *Migraine and Epilepsy*, 2010; Kossof E. H., Hatfield L.A., Ball K.L. et al: Comorbidity of epilepsy and headache in patients with Sturge Weber syndrome. *J ChildNeurol*20 : 678-682 .(2005)
16. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol*.2006; 5:148—57
17. Leniger T, Isbruch K, Von Den Driesch S, Diener HC, Hufnagel A. Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:1176—9
18. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res*.1987; 1:213—26.
19. Headache Classification Subcommittee of The International Headache Society. The international classification of headache disorders. 3rd ed. *Cephalalgia*. 2013;1:42,191-193.
20. Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-NolstTrenité DG, Villa MP, Parisi P. Migraine, hemicrania epileptica, post-ictal headache and ictal epileptic headache: a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain*. 2011;12:289—94
21. Ekstein D, Schachter SC. Postictal headache. *Epilepsy Behaviour*. 2010;19:151-155.
22. Ito M, Adachi N, Nakamura F, et al. Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. *Cephalalgia*. 2004;24:23-8
23. Robert S. Fisher, *The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy* 2017
24. Ito M, Adachi N, Nakamura F, Koyama T, Okamura T, Kato M, et al. Multi-center study on post-ictal headache in patients with localization-related epilepsy. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2003;57:385—9.
25. Yankovsky AE, Andermann F, Mercho S, Dubeau F, Bernasconi A. Preictal headache in partial epilepsy. *Neurology*. 2005;65:1979—81
26. Lennox W, Lennox M, editors. *Epilepsy and related disorders*. Boston 1960.

27. Sances G, Guaschino E, Perucca P, Allena M, Ghiotto N, Manni R. Migralepsy: a call for a revision of the definition. *Epilepsia*. 2009;50:2487—96.
28. Piccioli M, Parisi P, Tisei P, Villa MP, Buttinelli C, Kasteleijn-Nolst Trenite DG. Ictal headache and visual sensitivity. *Cephalalgia*. 2009;29:194—203.
29. Maggioni F, Mampreso E, Ruffatti S, Viaro F, Lunardelli BV, Zanchin G. Migralepsy: is the current definition too narrow? *Headache*. 2008;48:1129—32.
30. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Briefreport: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med*. 1994;331:1689—92
31. Mateo I, Foncea N, Vicente I, Gomez Beldarrain M, Garcia- Monco JC. Migraine-associated seizures with recurrent and reversible magnetic resonance imaging abnormalities. *Headache*. 2004;44:265—70.
32. Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology*. 2002;58:1066—9.
33. Richter, F, Lehmenkühler, A. Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura. *MEDLINE/PubMed*. 2008;22(5): 544-548.
34. Kramer, D.R, Fuji, T, Ohio rhenuan, I, Liu, C.Y. Interplay between Cortical Spreading Depolarization and Seizures . *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(1): 1-5.
35. Organización mundial de la salud. WHO'swebsite/Centro de prensa/Epilepsia. [Online]. Disponible en : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/> [Revisado 18 Mar 2017].
36. Calderón Sepúlveda , R.F. Neurología/Fisiopatología de la epilepsia. *Neuroapys4blogspot*. Weblog. [Online] Disponible en: <http://neuroapys4.blogspot.com.es/2015/01/fisiopatologia-de-la-epilepsia.html> [Revisado 24 Mar 2017]
37. D'Ambrosio R. *Pharmacol Ther*. The role of glial membrane ion channels in seizures and epileptogenesis. 2004 Aug;103(2):95-108.
38. Clark GD, Clifford DB, Zorumski CF. The effect of agonist concentration, membrane voltage and calcium on N-methyl-D-aspartate receptor desensitization. *Neuroscience*. 1990;39(3):787-97.

39. Servicio de urgencias Hospital infantil universitario Niño Jesús Madrid. Aeped. [Online]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/convulsiones.pdf> [Revisado 5 Abr 2017]
40. Parisi, P, Piccioli, M, Villa, M.P, Buttinelli, C, Kasteleijn-nolstrenité, D.G. Hypothesis on neurophysiopathological mechanisms linking epilepsy and headache. *MedHypotheses*. 2008;70(6): 1150-1154.
41. Winawer, M.R, Connors, R, The epgp investigators. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(2): 288-295.
42. Rothrock, J.F, Chair, V. Aura de Migraña-Material educativo . Traducido por : Luzma , MD . *Headache - TheJournal of Head and FacePain*. 2010;1(1)
43. V. Belcastro, P. Striano,L. Pierguidi,P. Calabresi,N. Tambasco. Ictal epileptic headache mimicking status migrainosus: EEG and DWIMRI findings *Headache* (2011),51: 160-162
44. De Romanis ,M.G. Buzzi,R. Cerbo,M. Feliciani,S. Assenza,A. Agnoli. Migraine and epilepsy with infantile onset and electroencephalographic findings of occipital spike-wave complexes . *Headache* (1991),31: 378-383
45. Bermejo Velasco, P.E, Velasco calvo, R. Nuevos fármacos antiepilépticos en la profilaxis de la migraña. *MedClin (Barc)*. 2007;128(10): 379-382.
46. Benito-león, J, Morales-González, J.M, Collar, J.M. Tratamiento farmacológico preventivo de la migraña. *MedClin (Barc)*. 2006;126(12): 467-472.
47. Chronicle, E, Mulleners, W. Fármacos anticonvulsivantes para la profilaxis de la migraña. Reproducción de una revisión Cochrane (The Cochrane Plus Library). 2005;2(1): 1-36.
48. Hasan, M, Pulman, J, Marson, A.G. Calcium antagonists as an add-on therapy for drug resistant epilepsy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(3): 1-47. Disponible en: <http://www.cochranelibrary.com/>