

Cefaleas

Artículo original

KRANION 2006;6:6-12

Efectividad de topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña según la dosis de inicio

M. GRACIA-NAYA¹, A. LATORRE JIMÉNEZ¹, J.A. MAURI², S. SÁNCHEZ VALIENTE³, S. SANTOS LASAOSA² Y E. LÓPEZ²

RESUMEN

Introducción y objetivos: Varios estudios abiertos y tres grandes estudios controlados han demostrado que topiramato es eficaz en la prevención de la migraña. Este trabajo pretende valorar la efectividad de topiramato en la prevención de la migraña en pacientes que nunca han recibido tratamiento preventivo.

Pacientes y métodos: Estudio abierto y prospectivo. Se incluyeron consecutivamente 232 pacientes entre 18-65 años, con historia de migraña transformada (123) o migraña episódica (109) según criterios de la *Internacional Headache Society* (IHS) de más de 6 meses de evolución, con cuatro o más crisis mensuales en el mes previo al estudio y que no hubieran llevado tratamiento preventivo previamente. La dosis inicial de topiramato fue 15 o 25 mg, con incrementos semanales hasta 100 mg/d en la semana 4, dosis que se mantuvo durante 3 meses. La principal medida de efectividad fue el cambio de la frecuencia media de crisis entre el mes anterior al estudio y el cuarto mes de tratamiento. Otras medidas fueron: la tasa de respondedores, la media mensual de días con migraña, efectos adversos y satisfacción.

ABSTRACT

Background and objectives: Some open label studies and three large, controlled studies have demonstrated that topiramate is useful in the prevention of migraine. We try to determine the efficacy of topiramate in migraine patients with no prior preventive medication.

Patients and methods: Two hundred and thirty two patients with the diagnosis of transformed migraine (123 patients) or episodic migraine (109), and at least 4 attacks per month agreed to participate in this prospective, open, intent-to-treat trial. Patients had ages between 18 and 65 years and were not taking prophylactic medication against migraine. The initial doses of topiramate was divided in two groups that received 15 and 25 mg, respectively, with weekly increments until reaching 100 mg/d at the fourth week. Then they were asked to keep this regime for three more months. The primary end-point was the change in the mean frequency of attacks of the last month pre-trial and the fourth month post-trial onset. As secondary end points we used responders rate, mean of monthly migraine days, side effects and satisfaction.

Dirección para correspondencia:

Manuel Gracia Naya
Servicio Neurología
Hospital Miguel Servet
Avda. Isabel la Católica, s/n
50009 Zaragoza
E-mail: gracia.naya@meditex.es

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

²Hospital Clínico Universitario, Zaragoza

³Hospital Ernest Lluch, Calatayud

Resultados: La media mensual de crisis descendió significativamente entre el mes previo a la toma de topiramato y el cuarto mes de tratamiento (6,1 a 2,2; $p < 0,001$). La tasa de respondedores fue del 74%. En el grupo de pacientes con migraña transformada la media de días con cefalea entre el mes previo a la toma de topiramato y el cuarto mes de tratamiento descendió de 16,6 a 6,4 ($p < 0,001$). La tasa de respondedores fue del 68%. El 23,7% de los pacientes abandonó el tratamiento por efectos adversos. No se encontraron diferencias significativas en las variables de efectividad analizadas entre las dos dosis de inicio comparadas.

Conclusión: Topiramato fue efectivo en el tratamiento preventivo de los pacientes con migraña transformada o episódica. La dosis inicial no influyó en su efectividad.

Palabras clave: Migraña. Cefalea. Topiramato. Prevención. Efectividad.

INTRODUCCIÓN

La migraña es un proceso con una alta prevalencia en la población general (12%) y con claro predominio en la mujer¹, en una proporción 3:1 con relación al hombre. En España se considera que más de 3,5 millones de personas padecen migraña². Las crisis de migraña suelen ser frecuentes y discapacitantes, la frecuencia media de ataques de migraña en pacientes no seleccionados es de 1,5 crisis/mes³ y un 25% de las personas que las sufren describen al menos un ataque/semana. El 50% de los pacientes tiene un deterioro funcional grave y/o necesita hacer reposo en cama durante el ataque de migraña¹.

La gravedad de las crisis, el aumento de frecuencia y los tratamientos incorrectos hacen que estos pacientes acudan con frecuencia a las consultas de atención primaria, servicios de urgencias⁴ y consultas de neurología. En estas últimas, un 10% del total de nuevos pacientes son migrañosos⁵, porcentaje que aumenta hasta el 70% de los pacientes que acuden a una unidad de cefaleas^{6,7}.

La migraña genera importantes costes directos⁸ pero sobre todo unos costes indirectos mucho más elevados (pérdida de horas de trabajo, bajo rendimiento laboral)⁹⁻¹¹ y una mala calidad de vida en muchos de los pacientes que la sufren¹². Por todo ello, la migraña está considerada entre los 20 procesos más incapacitantes según la OMS.

Results: The monthly mean of migraine frequency decreased significantly from 6.1 to 2.2 days ($p < 0.001$) in migraine patients with a responder rate of 74%. In transformed migraine patients, mean of days with headache per month decreased from 16.6 to 6.4 ($p < 0.001$) with a responder rate of 68%. Twenty-three patients (23.7%) discontinued treatment due to adverse effects. There were no significant differences between the two groups of initial doses.

Conclusion: Topiramate was effective in preventing headache attacks in patients with episodic or transformed migraine. The initial doses do not influence the final efficacy.

Key words: Migraine. Headache. Topiramate. Prevention. Effectiveness.

En la actualidad existen tratamientos tanto para mitigar las crisis de migraña (analgésicos, analgésicos compuestos, AINE, ergóticos y triptanes) como para disminuir la frecuencia de crisis (tratamientos preventivos).

Los tratamientos preventivos están indicados principalmente para reducir la frecuencia de crisis y evitar el abuso de medicación para su control. Habitualmente se indica la prevención cuando el paciente presenta tres o más crisis mensuales. También puede indicarse si las crisis son muy graves e incapacitantes aunque éstas sean poco frecuentes, y en aquellos casos en que los tratamientos agudos estén contraindicados, sean poco efectivos o el paciente presente intolerancia a esos fármacos.

El grupo de fármacos utilizados para la prevención de la migraña es heterogéneo. Los grupos terapéuticos que han demostrado mayor eficacia, con efectos adversos leves o moderados, son: algunos β -bloqueantes (propranolol, atenolol, nadolol)¹³⁻¹⁸, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)¹⁹, calcioantagonistas (flunarizina)²⁰⁻²² y antiepilépticos o neuromoduladores (ácido valproico^{23,24}, topiramato²⁵⁻²⁸).

Tres estudios potentes con gran número de pacientes, MIGR-001, MIGR-002 y MIGR-003, los dos primeros^{25,26} frente a placebo y el tercero frente a placebo y propranolol²⁷, han demostrado que topiramato es eficaz en la reducción del número de crisis de migraña en pacientes resistentes a otros fármacos preventivos, y sus resultados son, como mínimo, comparables.

bles al resto de fármacos utilizados en la prevención de las crisis de migraña.

En un trabajo previo²⁸ destacamos cómo los parámetros de efectividad de topiramato mejoraban al administrarlo como primer fármaco en pacientes que precisasen tratamiento preventivo de sus migrañas. No obstante, en nuestro estudio el porcentaje de abandonos por efectos adversos antes del primer mes y de haber alcanzado la dosis óptima fue del 28,4%. Este porcentaje de abandonos fue similar al de otros estudios²⁵⁻²⁷. Los efectos sobre las funciones cognitivas (disminución de la atención, lentitud de pensamiento, somnolencia, dificultad de concentración) motivaron el mayor número de abandonos precoces y desaparecieron al suspender el tratamiento. Estos datos, a nuestro entender, limitaron la efectividad del fármaco.

En el presente trabajo analizamos nuevamente un amplio grupo de pacientes que utilizaron topiramato como primer fármaco en el tratamiento preventivo de sus migrañas comparando dos grupos, según la dosis y escalado inicial, para conocer si la dosis de inicio influye en la efectividad de topiramato.

PACIENTES Y MÉTODOS

Seleccionamos pacientes con migraña, según criterios de la IHS²⁹, que precisasen tratamiento preventivo de sus migrañas por aumento del número de crisis/mes o que refiriesen migraña transformada según los criterios de Silberstein³⁰ y que nunca hubieran realizado un tratamiento preventivo previo (Tabla 1).

Se confeccionó un cuestionario donde se recogieron diversos datos demográficos, número de días con migraña y otros tipos de cefaleas en el mes previo a la toma de topiramato, y porcentaje de reducción de migrañas y/o cefaleas en el cuarto mes de la toma de topiramato, valoración sobre el grado de gravedad de las crisis, dosis de medicación alcanzada, tiempo de permanencia en el estudio, efectos adversos atribuidos al fármaco expresados por el paciente y aquellos recogidos por el médico. Al finalizar el estudio el paciente valoró el tratamiento con topiramato mediante una escala de satisfacción de 7 puntos.

En un grupo de pacientes (grupo R) el tratamiento con topiramato se inició con 25 mg en una dosis nocturna que se siguió de una pauta ascendente de 25 mg semanales hasta alcanzar la dosis total de 100 mg/d repartida en dos tomas. En el otro grupo (grupo L) el

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
Pacientes de ambos性 con edades entre 18-65 años
Que cumplan criterios de migraña con/sin aura
según clasificación IHS (1988) ²⁹
Migraña episódica con cuatro o más crisis de migraña
mensuales o pacientes con migraña transformada
según criterios de Silberstein ³⁰
Precisar tratamiento preventivo
Consentimiento verbal del paciente previo al ingreso
en el estudio
Criterios de exclusión
Haber llevado tratamiento preventivo previamente
Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
Enfermedad concomitante grave de cualquier tipo
Antecedentes de abuso de alcohol, drogas
u otros agentes tóxicos
Contraindicación conocida a topiramato
o a alguno de sus excipientes

tratamiento con topiramato se inició con 15 mg en una dosis nocturna que se siguió de una pauta ascendente de 15 mg/semana, hasta alcanzar la dosis total de 60 mg/d repartida en dos tomas en la semana 4 de tratamiento, pasando posteriormente a 100 mg/d en dos tomas. La dosis de 100 mg/d se mantuvo en ambos grupos durante 3 meses y se valoró nuevamente a los pacientes al final de ese periodo.

La principal variable de efectividad fue la reducción media de crisis de migraña al cuarto mes de tratamiento en relación con el mes previo a la toma de topiramato. Otras variables secundarias analizadas fueron la reducción media de otras cefaleas al cuarto mes de tratamiento en relación con el mes previo a la toma de topiramato y las tasas de respondedores de crisis de migraña (número de pacientes con reducción igual o mayor al 50% en el número de crisis de migraña) y de respondedores de otras cefaleas (número de pacientes con reducción igual o mayor al 50% de días con otras cefaleas). También se recogió el número de abandonos.

Dichas variables se analizaron en primer lugar en el total de pacientes que tomaron topiramato. Las mismas variables se analizaron en el subgrupo de pacientes que no interrumpió el tratamiento en el periodo de escalada durante el primer mes y que llegó a tomar la dosis total que se consideró efectiva, 100 mg/d durante 3 meses. Finalmente se compararon los dos grupos (R y L) en función del inicio y escalada de dosis.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas del total de pacientes y de cada grupo

	Total pacientes	Grupo R	Grupo L
N.º de pacientes	232	127	105
% de mujeres	192 (82,7%)	104 (81,9%)	88 (83,6%)
Edad media	37,9 ± 12,3	36,8 ± 12	39,0 ± 12,5
Media de crisis de migraña en el mes previo a la toma de topiramato	6,1 (5,6-6,6)*	5,47	6,97
Media de días con otras cefaleas en el mes previo a la toma de topiramato†	16,6 (15,3-17,9)*	15,1	19,40

*IC 95%.

†Datos referidos a los pacientes con migraña transformada.

Las diferentes variables se incluyeron en una base de datos del programa estadístico Starview 4.02. Se realizó estadística básica de todas las variables en estudio. Los resultados se muestran por su media y desviación estándar (DE) para las variables continuas y como porcentajes para las variables nominales. Las variables continuas (número de crisis de migraña y número de días con otras cefaleas antes y en el último mes del estudio) fueron analizadas mediante un test de t pareado para medias, e intervalo de confianza del 95%. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de p fue menor de 0,05. Las variables nominales se analizaron mediante tests no paramétricos y la prueba de χ^2 para valorar el grado de significación estadística y mediante la prueba exacta de Fisher cuando fue necesaria. Las comparaciones entre variables continuas y nominales se analizaron mediante el test de ANOVA.

RESULTADOS

El total de pacientes analizados fue de 232. Los pacientes que abandonaron el tratamiento a lo largo del estudio, aunque lo hicieran en los primeros días, también fueron incluidos en el análisis de resultados. El 83% de los pacientes fueron mujeres. La edad media del total de pacientes fue de 37,9 ± 12,3 años (Tabla 2).

La media de crisis de migraña en los 232 pacientes (pacientes con migraña esporádica y pacientes con migraña transformada) en el mes previo a la toma de topiramato fue de 6,1 (IC 95%; 5,6-6,6), y en el cuarto mes de tratamiento descendió a 2,2 (IC 95%; 1,8-2,5) con p < 0,001.

De los 232 pacientes, el 74% presentó una reducción de más del 50% de sus migrañas en el cuarto mes de tratamiento (tasa de respondedores).

Ciento veintitrés pacientes (53%) presentaron migraña transformada. La media de días con otras cefaleas en el mes previo a la toma de topiramato fue de 16,6 (IC 95%; 15,3-17,9). En el cuarto mes de tratamiento la media de días con otras cefaleas disminuyó a 6,4 (IC 95%; 5,0-7,7) con p < 0,001.

De los 123 pacientes con migraña transformada, el 68% presentó una reducción de más del 50% de días con otras cefaleas en el cuarto mes de tratamiento cuando se comparó con el mes previo a la toma de topiramato (tasa de respondedores).

De los 232 pacientes, 54 (23,2%) permanecieron sin crisis de migraña durante el cuarto mes de tratamiento y de los 123 pacientes con migraña transformada, 38 (30,1%) se encontraron libres de cefaleas en el cuarto mes de tratamiento.

Hubo un 23,7% de abandonos. Se realizó un análisis del subgrupo de 177 pacientes que llegaron a tomar la dosis de 100 mg/d y que no suspendieron el tratamiento. La tasa de respondedores con relación al número de crisis fue más alta, del 89%, y la media de crisis de migraña disminuyó de 6,3 (IC 95%; 5,8-6,9) a 1,7 (IC 95%; 1,4-2,0) en el cuarto mes de tratamiento (p < 0,001). La tasa de respondedores en pacientes con migraña transformada fue del 85% y la media de días con otras cefaleas disminuyó de 17,4 (IC 95%; 16,0-18,9) a 4,4 (IC 95%; 3,1-5,7) en el cuarto mes de tratamiento (p < 0,001).

Al valorar el grado de satisfacción de los pacientes tras el tratamiento con topiramato, de los 232 pacientes, el 65% presentó algún grado de satisfacción, el 9% fue indiferente y un 26% lo consideró desfavorable en algún grado. Del grupo de 177 pacientes que no suspendieron el tratamiento, el 83% mostró algún grado de satisfacción, 9% fue indiferente y un 8% mostró algún grado de insatisfacción.

Tabla 3. Fármacos utilizados para tratar las crisis de migraña durante los 4 meses de seguimiento

	Grupo R	Grupo L	Significación estadística
Triptanes	61%	60%	NS
Antiinflamatorios	50%	38%	NS
Analgésicos	8%	15%	NS

NS: no significativo; algunos pacientes tomaron más de una clase de fármacos.

Los 232 pacientes que habían tomado topiramato se dividieron en dos grupos según comenzasen con 25 mg/d (R) o 15 mg/d (L). El grupo R lo constituyeron 127 pacientes con edad media de $36,8 \pm 12,5$ años y el grupo L 105 pacientes con edad media de $39,0 \pm 12,5$ años (Tabla 2). No hubo diferencias significativas en la edad ni en el sexo entre ambos grupos. En ambos grupos hubo un claro predominio de mujeres (83,6% en el grupo L y 81,8% en el grupo R). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a los fármacos que tomaron para tratar las crisis (analgésicos, AINE, triptanes) (Tabla 3).

Sí hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la media de crisis de migraña y en la media de días con cefalea en el mes previo a la toma de topiramato, siendo mayor en el grupo L (Tabla 2). El número de pacientes con migraña transformada fue mayor en el grupo R. En cuanto a las variables analizadas (reducción en la media de crisis de migraña o de días con cefalea en el cuarto mes de tratamiento con relación a la media en el mes previo a tratarse con topiramato) no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de ellas (Figs. 1 y 2). Tampoco hubo diferencias significativas en las tasas de respondedores (Figs. 3 y 4) ni correlación entre la variable abandono de tratamiento y el inicio con 25 o 15 mg/d de topiramato. El 71% de los pacientes del grupo L manifestó algún grado de satisfacción con el tratamiento realizado frente al 61% del grupo R (Fig. 5).

DISCUSIÓN

Topiramato se incorporó al grupo de fármacos con nivel A de evidencia para el tratamiento preventivo de la migraña tras la publicación de los tres trabajos que evaluaron su eficacia frente a placebo^{25,26} y frente a placebo y propranolol²⁷. En estos trabajos también se dedujo que la dosis de 100 mg/d repartida en dos tomas es la más idónea (más eficaz con menores efectos adversos). Obtuvimos resultados similares sobre la efectividad y tolerabilidad de topiramato en una

serie consecutiva de pacientes que no habían sido tratados con fármacos preventivos previamente y precisaron tratamiento preventivo por migraña transformada o aumento en la frecuencia de crisis²⁸.

En los estudios para la prevención de la migraña³¹ se aconseja la introducción escalonada del fármaco para evitar efectos adversos y los consecuentes abandonos en los primeros días de tratamiento que pueden impedir valorar su eficacia. En nuestro estudio previo²⁸ se estableció una pauta escalonada de 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 100 mg/d repartida en dos tomas, como se aconsejaba en los estudios de eficacia ya mencionados anteriormente^{25,26}. A pesar de ello, 25 pacientes (28,4%) abandonaron, 11 de ellos antes del primer mes y de alcanzar la dosis óptima. Este porcentaje de abandonos fue semejante al de otros estudios²⁵⁻²⁷. Los efectos sobre las funciones cognitivas (disminución de la atención, lentitud de pensamiento, somnolencia, dificultad de concentración) motivaron el mayor número de abandonos precoces y desaparecieron al suspender el tratamiento.

Los datos del presente estudio confirman nuevamente la efectividad de topiramato en la prevención de las crisis de migraña como fármaco de primera opción en pacientes con migraña episódica y migraña transformada que previamente no hubiesen llevado tratamiento preventivo. También queremos resaltar la alta efectividad que mostró topiramato en la reducción de las otras cefaleas que acompañaban a los pacientes con migraña transformada, hecho que ya había sido destacado por Mathew, et al.³² y en nuestro trabajo previo²⁸, por lo que topiramato podría ser eficaz en el tratamiento de pacientes con migraña crónica o cefalea crónica diaria.

En nuestro estudio no hubo efectos adversos graves y los abandonos por efectos adversos se produjeron en los primeros días de la toma del fármaco. Los pacientes que no abandonaron el tratamiento todavía presentaron mejores índices de respuesta y de satisfacción con el fármaco. De ahí que consideráramos que el inicio del tratamiento con topiramato a dosis

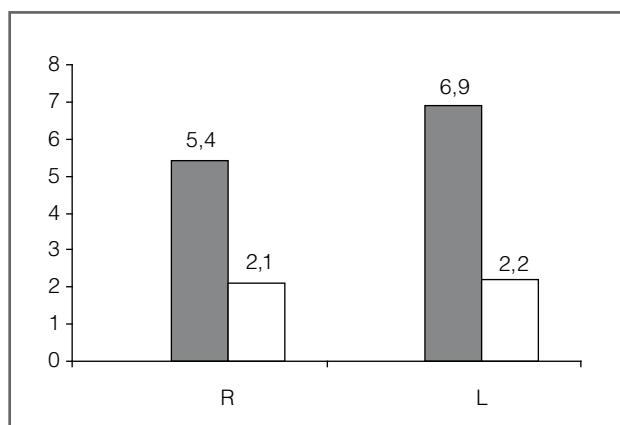


Figura 1. Media de crisis en el mes previo (columnas oscuras) y al cuarto mes (columnas claras) de tratamiento con topiramato en ambos grupos de pacientes según la dosis de inicio. Grupo R (25 mg/d); grupo L (15 mg/d).

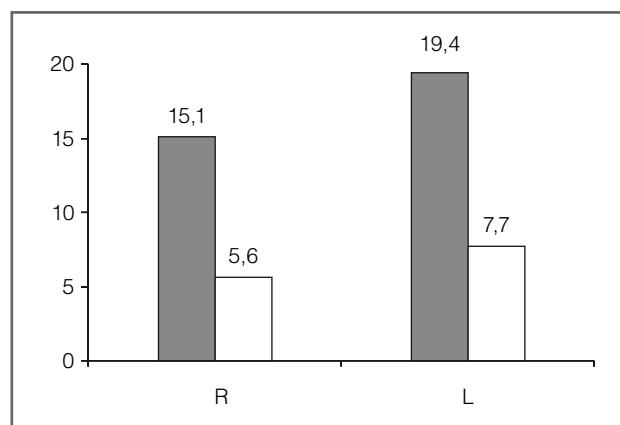


Figura 2. Media de días con otras cefaleas en el mes previo (columnas oscuras) y al cuarto mes (columnas claras) de comenzar el tratamiento con topiramato en 123 pacientes con migraña transformada. Grupo R (25 mg/d); grupo L (15 mg/d).

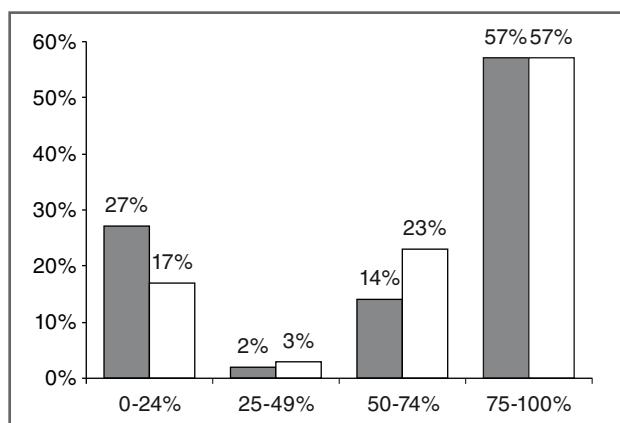


Figura 3. Agrupación según el porcentaje de reducción de migrañas. Tasa de respondedores $\geq 50\%$. Grupo R (columnas oscuras); grupo L (columnas claras).

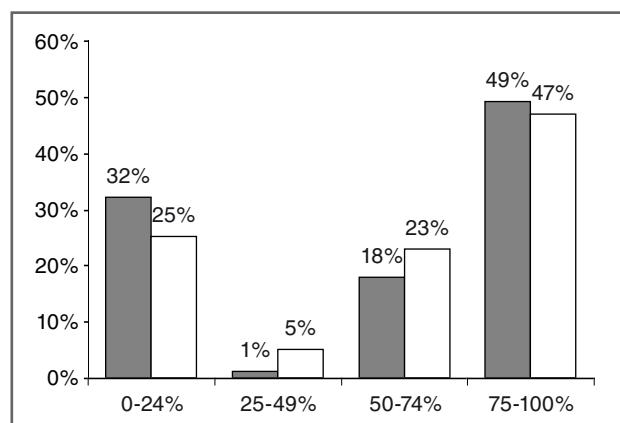


Figura 4. Agrupación según el porcentaje de reducción de cefaleas. Tasa de respondedores $\geq 50\%$. Grupo R (columnas oscuras); grupo L (columnas claras).

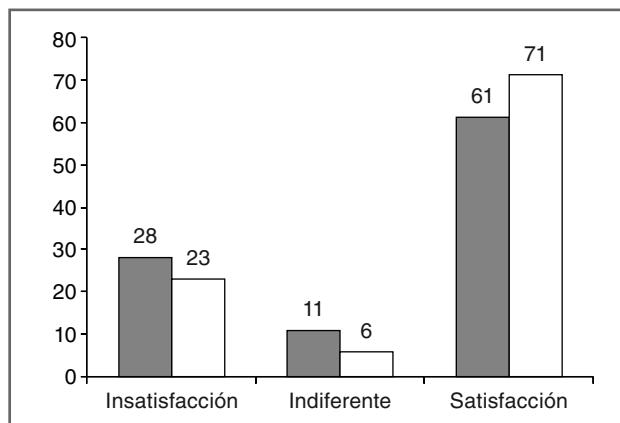


Figura 5. Grado de satisfacción de los pacientes tras el tratamiento con topiramato. Grupo R (columnas oscuras); grupo L (columnas claras).

más bajas pudiera disminuir el porcentaje de abandono y con ello mejorar los parámetros de eficacia.

Al analizar comparativamente los dos grupos en función del inicio de dosis se encontraron mejores respuestas de las variables analizadas sobre efectividad en el grupo de inicio a dosis menores, pero sin significación estadística. Tampoco hubo correlación entre las variables «inicio de dosis» y «abandono de tratamiento».

Por lo tanto, según nuestro estudio, los efectos sobre el área cognitiva que aparecen en las primeras semanas de tratamiento y que suelen ser el principal motivo de abandono no estarían relacionados con la dosis del fármaco, sino que serían causados por un efecto

directo del fármaco y posiblemente por alguna característica de los pacientes desconocida en la actualidad. No obstante, aconsejamos la introducción más lenta y a dosis más bajas de topiramato por los mejores índices de respuesta que hemos encontrado en los parámetros de eficacia y satisfacción del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-57.
2. Láinez JM, Vioque J, Hernández-Aguado I, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. An assessment of the questionnaire's validity by clinical interview. En: Olesen J, ed. *Headache classification and epidemiology*. Nueva York: Raven Press; 1994. p. 221-5.
3. Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998;351:1043-51.
4. Morgenstern LB, Huber JC, Luna-Gonzales H, et al. Headache in the emergency department. *Headache* 2001;41:537-41.
5. Gracia-Naya M. Impacto y diferencias asistenciales de la migraña con o sin aura en las consultas de neurología. *Neurología* 1999;14:383-8.
6. Lami C, Buzath A, Yazdi K, Sandor PS. Ergot and triptan overuse in Austria: an evaluation of clinical data and cost. *Cephalgia* 2002; 22:807-11.
7. Gracia-Naya M, Latorre A, García de Pablo MS. Valoración de los pacientes con migraña enviados a una unidad de cefaleas. *Neurología* 2001;16:446-7.
8. Cull RE, Wells NEJ, Miocevich M. The economic cost of migraine. *Br Med J* 1992;2:103-15.
9. Láinez JM. Prevalencia de migraña laboral y su repercusión económica. *Revista de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo* 1995;Suppl 1:9.
10. Solomon GD, Price KL. Burden of migraine: view of its socioeconomic impact. *Pharmacoeconomics* 1997;11 Suppl 1:1-10.
11. Fishman P, Black L. Indirect costs of migraine in a managed care population. *Cephalgia* 1999;19:50-7.
12. Fernández-Concepción O, Canuet-Delis L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: factores determinantes. *Rev Neurol* 2003;36:1105-12.
13. Silberstein SD, Goadsby P. Migraine: preventive treatment. *Cephalgia* 2002;22:491-512.
14. Limmroth V, Michel MC. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on β -adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:237-43.
15. Holroyd KA, Penzien DB, Condingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991;31:333-40.
16. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalgia* 1984;4:91-6.
17. Forssman B, Lindblad CJ, Zhornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1983;23:188-90.
18. Freitag FG, Diamond S. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *J Amer Osteopath Assoc* 1984;84:343-7.
19. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, Hassanein R, Seim J. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. *Arch Neurol* 1993;50:825-30.
20. Diener HC, Matías-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalgia* 2002;22:209-12.
21. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can J Neurol Sci* 1992;19:340-5.
22. Reveiz-Herault L, Cardona AF, Ospina EG, Carrillo P. Eficacia de flunaricina en la profilaxis de la migraña: revisión metaanalítica de la bibliografía. *Rev Neurol* 2003;36:907-12.
23. Freitag FG, Collins S, Carlson H, et al., Depakote ER Migraine study group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652-9.
24. Mathew NT, Saper IR, Silberstein SD, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995;52:281-6.
25. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al., for the MIGR-002 study group. Topiramate for migraine prevention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-73.
26. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 study group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490-5.
27. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis. Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004;251:943-50.
28. Gracia-Naya M, Latorre A. Efectividad de topiramato en la profilaxis de la migraña. Estudio observacional en una serie consecutiva de casos. *Neurología* 2005;20:225-31.
29. Headache Classification Committee of International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988;8:1-96.
30. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996;47:871-5.
31. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlof C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. *Cephalgia* 2000;20:765-86.
32. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache* 2002;42:796-803.