

REVISIÓN

Vínculos existentes entre cefalea y epilepsia: terminología y conceptos actuales

A. Caminero* y R. Manso-Calderón

Sección de Neurología, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

Recibido el 11 de septiembre de 2011; aceptado el 15 de octubre de 2011

Accesible en línea el 2 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE

Aura;
Cefalea;
Crisis epiléptica;
Epilepsia;
Migralepsia;
Migraña

Resumen

Introducción y objetivos: Cefalea (especialmente la migraña) y epilepsia son entidades con elevada comorbilidad que pueden confundirse desde el punto de vista clínico. Existe una relación bidireccional entre ambas, conocida desde hace siglos, pero aún no bien comprendida. Describimos las distintas modalidades de asociación existentes entre ellas, los mecanismos fisiopatológicos y genéticos subyacentes y los tratamientos recomendados.

Método: Hemos revisado las publicaciones más relevantes sobre la asociación entre migraña/cefalea y epilepsia utilizando la base de datos de PubMed.

Descripción: En un mismo individuo, la epilepsia puede coexistir con algún tipo de cefalea (sobre todo migraña) por azar o a través de una etiología subyacente común. En ambos casos, los ataques de una y otra se presentan en diferentes momentos temporales («cefalea interictal»). Cuando la cefalea es parte de la propia crisis, estamos ante una hemicranea epiléptica o ante una cefalea epiléptica ictal. La cefalea que aparece tras la crisis, define una cefalea post-ictal. La cefalea que la precede se denomina cefalea preictal. Un tipo especial de esta última es la migralepsia, término que hace referencia a las crisis que aparecen durante o poco después del aura migrañosa.

Conclusiones: La terminología y los conceptos que definen las posibles asociaciones entre cefalea/migraña y epilepsia han ido evolucionando a lo largo del tiempo, en virtud del mayor conocimiento clínico y fisiopatológico. Se ha propuesto suprimir el término de migralepsia y utilizar de forma restringida y uniforme los términos cefalea epiléptica ictal y hemicranea epiléptica en todos los sistemas de clasificación.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acaminero@saludcastillayleon.es (A. Caminero).

KEYWORDS

Aura;
Epilepsy;
Epileptic seizures;
Headache;
Migraine;
Migralepsy

Links between headaches and epilepsy: current knowledge and terminology**Abstract**

Introduction and objectives: Headaches (including migraines) and epilepsy have a high level of comorbidity and may be confused during diagnosis. Although physicians have known for centuries that these two conditions are somehow linked, their relationship remains poorly understood. Herein we describe the known associations between them, their underlying physiopathologic and genetic mechanisms, and the treatments recommended for them.

Method: We have reviewed the most relevant publication of headache/migraine and epilepsy by using the PubMed data base.

Description: An individual can suffer both from headaches (either migraine and/or other type of headache) and epilepsy, either by chance or because of a common underlying pathology. In these cases, the headache usually occurs at a different moment than the seizure ("interictal headache"). However, headaches sometimes occur simultaneously with, or very close in time to, the seizure: one that occurs at the same time as an epileptic seizure is known as an "ictal epileptic headache" or as "hemicrania epileptica"; one that precedes a seizure is known as a "pre-ictal headache"; and one that follows a seizure is known as a "post-ictal headache". There is a particular type of pre-ictal headache, known as "migralepsy", which occurs during or just after a migraine aura.

Conclusions: The terminology and concepts employed to describe possible associations between headaches (mainly migraines) and epilepsy have evolved over time with increasing clinical and physiopathogenic knowledge. Some researchers have suggested eliminating the term migralepsy and using the terms ictal epileptic headache and hemicrania epileptica exclusively and uniformly in all classification systems.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La relación entre migraña (o cefalea en general) y epilepsia es conocida desde hace siglos, pero sigue sin comprenderse en su totalidad. En 1898, un editorial en la *Revista de la Asociación Médica Americana* señalaba la necesidad de encontrar «una explicación plausible a las afinidades reconocidas desde hace tiempo entre migraña y epilepsia»¹. Más de 100 años después, estas afinidades mantienen su relevancia clínica y científica. Migraña y epilepsia son ambos trastornos episódicos, caracterizados por ataques paroxísticos de disfunción cerebral transitoria. Presentan una elevada comorbilidad, y en ocasiones se confunden desde el punto de vista clínico²⁻⁴.

El término comorbilidad no implica dirección o causalidad, sino la coexistencia de enfermedades en una proporción no explicable sólo por azar. La asociación entre migraña (u otro tipo de cefalea) y epilepsia es bidireccional: una puede preceder o suceder a la otra o incluso aparecer simultáneamente⁵. Además, ambas comparten mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo genéticos y/o ambientales.

Para llevar a cabo este trabajo, hemos realizado una búsqueda de la literatura médica en PubMed con la palabra clave «migralepsy» o combinando los términos «epilepsia o crisis epilépticas» con «cefalea, migraña o aura». No se ha puesto límite temporal, salvo el inherente a la propia base de datos usada. Posteriormente, hemos seleccionado las publicaciones originales y de revisión consideradas como más relevantes para redactar esta revisión.

Epidemiología e interrelación entre cefalea (con especial énfasis en la migraña) y epilepsia

La frecuencia de epilepsia en la población migrañosa oscila entre el 1 y el 17%, con una mediana de 5,9%⁶, que es significativamente mayor que la frecuencia de epilepsia en la población general (0,5-1%)⁷. La frecuencia de migraña en la población epiléptica es también elevada, oscilando entre el 8,4 y el 23%³. Un estudio retrospectivo islandés, llevado a cabo en niños de edades entre 5 y 15 años con epilepsia, mostró un riesgo cuatro veces mayor de tener migraña, especialmente migraña con aura⁸.

Ottman y Lipton estudiaron la comorbilidad migraña-epilepsia mediante una encuesta telefónica estructurada. La incidencia acumulada de migraña en los sujetos con epilepsia fue del 24%. Entre sus parientes con epilepsia, el 23% también tenían historia de migraña frente al 12% de los parientes sin epilepsia. La epilepsia incrementó el riesgo relativo de migraña por 2,4 (riesgo instantáneo proporcional de Cox) y ello tanto en probandos como en sus parientes en comparación con familiares sin epilepsia⁹.

Leniger et al.¹⁰ resaltaron que la cefalea es a menudo ignorada como síntoma en las crisis epilépticas. En un período de 15 meses estudiaron 341 pacientes consecutivos con epilepsia. Un 34% (n = 115) de ellos experimentaron cefalea asociada a las crisis, siendo preictal en el 3%, periictal en el 27% y postictal en el 70%. En el 55,7% de los 115, la cefalea se clasificó como migraña y en un 36,5% como tensión. No se demostró asociación significativa con el sexo, tipo de crisis o síndrome epiléptico. Sí hubo asociación entre

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 posttraumáticos
<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"/> Migrana hemipléjica familiar
<input type="checkbox"/> Abscesos cerebrales	<input type="checkbox"/> Ataxia episódica tipo 2
<input type="checkbox"/> Síndromes posmeningitis	
<input type="checkbox"/> Hidrocefalia	

la presencia de una cefalea migrañosa asociada a las crisis y una historia de migrañas.

Existen varias modalidades de asociación entre la cefalea y la epilepsia, resultando en diferentes relaciones temporales entre ellas (fig. 1)^{11,12}:

1. Coexistencia por azar en un mismo individuo.
2. Etiología subyacente común que explique ambos trastornos (tabla 1).
3. La cefalea es parte de la propia crisis (menos frecuentemente su única manifestación): hemicrania epiléptica y cefalea epiléptica ictal. La cefalea y la crisis se presentan simultáneamente.
4. La cefalea aparece tras la crisis (secuencia crisis-cefalea/migraña): cefalea post-ictal. En estos casos, las manifestaciones epilépticas pueden simular el aura de una migraña, como ocurre en la epilepsia benigna de la infancia. La crisis y la cefalea aparecen sucesivamente.
5. La crisis epiléptica aparece durante o tras el aura de una migraña (secuencia migraña/cefalea-crisis): migraepsia. La migraña y la crisis aparecen sucesiva o simultáneamente.

Estos tres últimos tipos de cefalea que se presentan en relación temporal próxima con las crisis se detallan a continuación.

Cefalea en relación con las crisis epilépticas

Un 40-60% de los pacientes con epilepsia presenta cefalea peri-ictal en algún momento evolutivo. Estas se subdividen en preictal, ictal y postictal. Sin embargo, no son excluyentes entre sí y un mismo paciente puede presentar más de un tipo de cefalea peri-ictal e incluso cefaleas interictales

Tabla 2 Criterios diagnósticos de migraepsia (ICHD-II)¹⁸

1.5.1 Crisis desencadenada por la migraña (migraepsia): una crisis desencadenada por un aura de migraña. Se han de cumplir los siguientes:
A. Migraña que cumple criterios de «migraña con aura»
B. Una crisis que cumple criterios para un tipo de ataque epiléptico que ocurre durante el aura de la migraña o hasta una hora después del mismo

concurrentes. Las cefaleas peri-ictales pueden tener importancia diagnóstica; por ejemplo, en la epilepsia del lóbulo temporal, la localización de la cefalea se correlaciona con el lado del foco epileptógeno, constituyendo un signo de lateralización¹³.

Cefalea preictal

Se define como aquella que precede a una crisis epiléptica sin ser parte propiamente de la misma, es decir, más de 5 minutos antes del inicio de la crisis¹⁴. A pesar de que los estudios sistemáticos sobre esta cefalea son raros, se ha descrito en el 5-15% de los pacientes con epilepsia^{15,16}. Yankovsky et al. encontraron 11 casos de cefalea preictal al estudiar a 100 pacientes con epilepsia parcial refractaria al tratamiento. En 7 de ellos la cefalea aparecía en los 30 min previos a la crisis (cefalea preictal temprana) y en los 4 restantes entre 30 min y 24 h antes, manteniéndose irregularmente a lo largo de ese período (cefalea prodrómica). Estos pacientes sufrían una epilepsia temporal, excepto uno con epilepsia frontal. De localización frontotemporal en todos los casos, esta cefalea era ipsolateral al lado del foco epileptógeno en la mayoría de los casos de epilepsia temporal¹⁶. El 75% de las crisis epilépticas de estos pacientes estaban precedidas de cefalea. En el 36%, la cefalea era de características migrañosas, aunque su intensidad menor que en los ataques de migraña típica. Cuando la cirugía de la epilepsia eliminó las crisis, también desaparecieron los episodios de cefalea.

Una forma distinta de cefalea preictal hace referencia a las crisis desencadenadas por la migraña (migraepsia): las crisis aparecen durante o poco después del aura migrañosa. Su prevalencia es desconocida, pero se ha asociado a migraña basilar y migrañas menstruales en particular². El término migraepsia se utilizó por primera vez por Lennox y Lennox¹⁷ para describir una entidad donde «una migraña oftálmica con quizás náuseas y vómitos era seguida de síntomas característicos de epilepsia».

La migraepsia es una entidad controvertida. La ICHD-II (2.ª edición de la International Classification of Headache Disorders) la incluye entre las complicaciones de la migraña (epígrafe 1.5.1), estableciendo criterios diagnósticos para ella (tabla 2)¹⁸; en cambio, este término no aparece en la clasificación de la ILAE (International League against Epilepsy) ni en las recientes recomendaciones de la ILAE Commission on Classification and Terminology¹⁹.

En realidad, hoy en día se considera muy improbable la existencia de una secuencia clínica como la descrita en la migraepsia (aura de migraña-crisis epiléptica o migraña-crisis epiléptica)^{20,21}. Actualmente, se pone en duda su

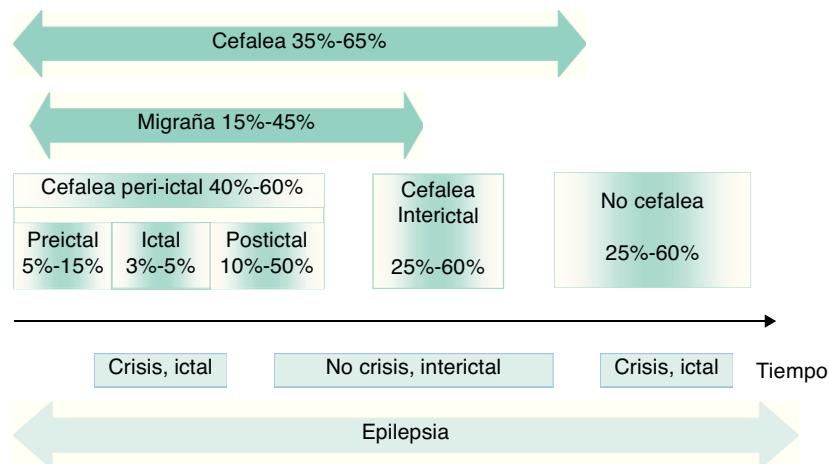


Figura 1 Distribución en el tiempo de cefalea y migraña en epilepsia. Los números representan la prevalencia de cefalea en epilepsia. Modificado de Bianchin et al.¹¹, 2010.

existencia como entidad nosológica. Varias razones han conducido a ello:

1. En un estudio de más de 1.500 individuos con epilepsia, ninguno de ellos tuvo crisis tras el aura de una migraña o concomitantemente con dicho aura²².
2. De los poco más de 50 casos de migralepsia publicados en la literatura anteriormente al año 2010 (tabla 3), el diagnóstico es bastante dudoso en la mayoría de ellos y en casi ninguno es evidente, de forma inequívoca, la secuencia migraña-epilepsia²³. Sólo dos pacientes de los 50 (4%) cumplen *sensu strictu* los criterios admitidos por la ICHD-II para su diagnóstico; en este sentido, algunos de los casos descritos se han asociado a migraña sin aura y en otros la crisis epiléptica ha sucedido más allá de una hora tras el ataque de migraña con aura²³.
3. Aunque sólo se dispone de EEG ictal durante la fase de migraña en el 32% de estos 50 casos previamente mencionados, se ha visto una elevada prevalencia de trastornos puramente epilépticos entre ellos²³. La RM mostró anomalías cerebrales transitorias en un 6% de los pacientes con migralepsia, probablemente por la alteración de la barrera hematoencefálica con el consiguiente edema, que explicaría la naturaleza reversible de estas alteraciones. Además, varios de los pacientes descritos con este diagnóstico tuvieron una respuesta rápida a la administración de diazepam por vía intravenosa, tanto clínica como electrográfica²³.
4. En el 2011, se han publicado las características clínicas y de EEG de una serie de pacientes con el diagnóstico de migralepsia. Se trata de 16 pacientes seleccionados retrospectivamente de entre 4.600 niños epilépticos que habían tenido una crisis en un periodo de tiempo no superior a una hora tras un ataque de migraña sin o con aura. Se incluyeron solo aquellos sujetos que tenían además un registro EEG realizado durante la fase de migraña²⁴ (tabla 3). El 69% de estos niños tuvieron crisis parciales complejas; el otro 31% presentó una epilepsia generalizada primaria. El 56% presentó síntomas visuales, tipo amaurosis, o bien alucinaciones visuales, elementales o complejas. Un 44% tuvo migraña sin aura, 44% migraña

con aura y 12% ambas. Los estudios de neuroimagen (RM) fueron normales en el 75%, mientras que en el otro 25% se encontraron algunas anomalías como trastorno de la migración neuronal, hidrocefalia, leucoencefalopatía y gliosis periventricular. Los 16 pacientes incluidos tenían anomalías EEG focales o generalizadas durante sus ataques de migraña, en forma de anomalías punta-onda, solo puntas o bien ondas theta en distintas topografías. La mayoría de ellos (88%) también tenían anomalías en el EEG interictal²⁴. No se ha encontrado correlación entre el tipo y/o localización cortical de las anomalías EEG ictales y el inicio síncrono de una migraña, como tampoco con la presencia específica, bien de ataques de migraña sin aura o de migraña con aura.

Se ha sugerido, por tanto, que la secuencia migraña-epilepsia definida como «migralepsia» posiblemente sea una crisis epiléptica que se inicia con una cefalea ictal (la cefalea es parte de la propia crisis) seguida o no de una crisis parcial sensitivo/motora/autonómica o generalizada²⁴.

Cefalea ictal

La cefalea como manifestación de una crisis epiléptica ha sido documentada en menos del 5% de los pacientes con epilepsia y no cumple los criterios diagnósticos de migraña¹⁰. En esta escasa frecuencia puede influir el hecho de que, al coincidir con la crisis, la cefalea pasa desapercibida, especialmente en pacientes con alteraciones cognitivas o del nivel de conciencia. Cuando aparece, además, la duración suele ser de escasos minutos⁵.

La cefalea ictal se manifiesta con sintomatología múltiple y diversa, como sensación opresiva bifrontal, dolor cefálico vago, dolor retroorbitario punzante o sensación eléctrica de intensidad y localización variables²⁵. Habitualmente, se acompaña de otros síntomas²⁶ y es excepcional su aparición como síntoma único de la crisis o de un estado epiléptico focal²⁷, siendo más improbable aún que se dé en todas las crisis de un mismo paciente. Para algunos autores es una manifestación similar al dolor de otra parte del organismo, postulando que estaría en relación con un origen parietal

Tabla 3 Datos de los casos de migraepsia publicados en la literatura^{23,24}

	Sances et al ²³ (n = 50)	Verrotti et al ²⁴ (n = 16)
Sexo		
Varones	36%	25%
Mujeres	64%	75%
Edad de inicio		
Edad media (rango)	18 (3-51) años	12 (5-18) años
18 años o menos	60%	100%
No disponible	40%	0%
Tipo de migraña		
Migraña con aura (MA)	62%	44%
Migraña sin aura (MO)	12%	44%
MA + MO	0%	12%
Migraña basilar	14%	0%
Probable migraña con aura	12%	0%
Tipo de crisis		
Parcial simple (PS)	8%	0%
Parcial compleja (PC)	16%	44%
Generalizada tónico-clónica (GTC)	50%	31%
PS + GTC	12%	0%
PC + GTC	6%	25%
PS + PC + GTC	2%	0%
PS + epilepsia parcial continua	6%	0%
EEG ictal		
No disponible	68%	0%
Normal	4%	0%
Anomalías	28%	100%
EEG interictal		
No disponible	6%	0%
Normal	32%	12%
Anomalías localizadas	34%	69%
Anomalías generalizadas	28%	19%
Neuroimagen		
No disponible	32%	0%
Normal	48%	75%
Alteraciones estructurales	14%	25%
Alteraciones transitorias	6%	0%
Diagnóstico		
Cumplen criterios ICHD-II migraepsia	4%	66%
No cumplen criterios ICHD-II	30%	44%
Cuestionable (cefalea ictal)	28%	0%
Inciso	38%	0%

(dolor cefálico ictal)²⁸. Sin embargo, en la práctica clínica este síntoma es excepcional en las epilepsias parietales.

De las cefaleas ictales, la ICHD-II¹⁸ describe sólo la «hemicranea epiléptica», incluida en el epígrafe 7 («cefalea atribuida a trastorno intracranal no vascular»), apartado 7.6 («cefalea atribuida a crisis epiléptica»). Es extremadamente rara y, cuando se da, es improbable que cumpla todos los criterios diagnósticos propuestos¹⁸ (tabla 4). La «hemicranea epiléptica» no aparece en las recomendaciones nosológicas o terminológicas de la ILAE Commission on Classification and Terminology¹⁹. En un primer artículo, Isler et al.²⁹ estudiaron a 91 pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento: 18 de los 91 presentaron cefalea hemicraneal

con características migrañosas de segundos-minutos de duración coincidiendo con la actividad epiléptica, todos ellos con crisis parciales; en casos raros, la cefalea ictal podía durar horas.

Desde 1988 hasta la fecha, se han descrito en la literatura cinco casos de estado epiléptico/migrañoso^{27,30-33}. Ninguno cumplía los criterios actuales para hemicranea epiléptica de la ICHD-II (tabla 5)^{18,34}. En todos ellos, la cefalea parecía ser la única manifestación de un estado epiléptico no convulsivo parcial³⁰⁻³³ o generalizado²⁷, cuya naturaleza solo ha podido dilucidarse mediante registro EEG³²⁻³⁶. No se ha visto ningún patrón ni localización específicos de las descargas epilépticas. De forma interesante, la RM de difusión ha

Tabla 4 Criterios diagnósticos de hemicranea epiléptica y cefalea postictal (ICHD-II)¹⁸**Hemicranea epiléptica**

- A. Cefalea que dura segundos o minutos, con características de migraña, y que cumple criterios C y D
 B. El paciente está teniendo una crisis epiléptica parcial
 C. La cefalea se desarrolla sincrónamente con la crisis y es ipsolateral a la descarga ictal
 D. La cefalea se resuelve inmediatamente tras la crisis
 Este diagnóstico requiere que el inicio de la cefalea sea simultáneo con la descarga ictal demostrada en el EEG.

Cefalea postictal

- A. Cefalea con características de cefalea de tipo tensión o, en un paciente con migraña, de cefalea tipo migraña, y que cumple criterios C y D
 B. El paciente ha tenido una crisis epiléptica parcial o generalizada
 C. La cefalea se desarrolla dentro de 3 h tras la crisis
 D. La cefalea se resuelve dentro de 72 h tras la crisis

mostrado alteraciones en la región de la actividad crítica, lo que confirma su utilidad a la hora de poner de manifiesto la naturaleza epiléptica del evento^{32,33}. Por otro lado, también se ha visto que la remisión completa de la cefalea y de las anomalías epilépticas en la mayoría de estos pacientes se consiguió con antiepilepticos y no con antimigráños^{32,33}.

Existe una dificultad diagnóstica inherente al hecho de que una crisis epiléptica se presente con dolor ictal. Las siguientes situaciones contribuyen a complicar aún más el panorama diagnóstico:

1. Si la cefalea ictal se asocia con otras manifestaciones epilépticas ictales, sobre todo visuales o sensitivas, sin generalización de la crisis, es fácil creer que estamos ante una migraña con aura.
2. Si la cefalea ictal es la única manifestación epiléptica, sólo el hecho de considerar esta rara posibilidad y la detección de anomalías epileptiformes en un EEG ictal nos ayudarían en el diagnóstico. No obstante, hemos de tener en cuenta la especial dificultad que conlleva conseguir un registro ictal.

Tabla 5 Revisión de cinco casos de cefalea epiléptica ictal descritos en la literatura y su comparación con los criterios actuales de la ICHD-II para hemicranea epiléptica (EH)

Criterios ICHD-II para EH	Walker et al.	Ghofrani et al.	Parisi et al.	Perucca et al.	Belcastro et al.
A. Cefalea que dura segundos o minutos, con características de migraña	> 72 h	ND	> 72 h	> 72 h	> 72 h
B. El paciente está teniendo una crisis epiléptica parcial	EENC	EENC	EENC	EENC	EENC
C. La cefalea se desarrolla ipsolateral a la descarga ictal	Sí	No	Sí	Sí	Sí
D. La cefalea se resuelve inmediatamente tras la crisis	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

EH hemicranea epiléptica; EENC estatus epiléptico no convulsivo; ND: no disponible.
 Adaptado de Belcastro et al.³⁴, 2011.

Cefalea postictal

Esta cefalea está incluida también en el apartado 7.6 de la ICHD-II¹⁸ (tabla 4). Se presenta en el 50% de los pacientes con epilepsia³⁷ y constituye el tipo de cefalea más frecuente relacionada con las crisis epilépticas. Una serie de circunstancias actúan como factores de riesgo o favorecedores de su presentación: adultos jóvenes con historia previa de cefaleas, sobre todo migrañas (en cuyo caso la cefalea postictal es típica migrañosa); 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, tanto idiopáticas como sintomáticas³⁸. En un estudio, Ito et al. encontraron que un 41% de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tenían cefalea postictal, un 40% en las epilepsias frontales y un 59% en las occipitales³⁹.

La cefalea postictal suele aparecer 3-15 min después de la crisis epiléptica^{18,22} y puede acompañarse de vómitos y fotofobia. Su duración es variable, en general inferior a las 12 h, y la intensidad moderada, por lo que suele ser necesario indicar analgésicos^{14,40}. La cefalea postictal que se presenta tras una crisis occipital requiere diagnóstico diferencial con la migraña con aura típica o la migraña basilar.

En general, la cefalea postictal es infraestimada e infratratada. Esto sucede porque desde el punto de vista sintomatológico es mucho más elocuente la manifestación epiléptica que el dolor. No obstante, limita de forma importante la calidad de vida de los pacientes que la presentan.

Diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y migraña: características clínicas y electroencefalográficas**Aspectos clínicos**

Los síntomas visuales de las crisis occipitales se confunden con auras visuales de migraña, a pesar de que en la mayoría de los casos existen características diferenciadoras relevantes (tabla 6). Las auras visuales de la migraña consisten en

Tabla 6 Datos clínicos orientativos para el diagnóstico diferencial del aura en la migraña y en la epilepsia

Síntomas	Migraña	Epilepsia
<i>Duración del aura</i>	15-60 min	Breve (menos de 1 min)
<i>Trastorno visual</i>		
Colores	Blanco y negro	Colores
Formas	Zig-zag, espectro fortificación	Circulares, complejas, amaurosis
Localización	En el centro del campo visual	En la periferia del campo visual; pueden pasar al contrario
<i>Parestesias</i>	Frecuentes (5-60 min)	Frecuentes (segundos-pocos minutos)
<i>Disfasia</i>	Poco frecuente	Frecuente
<i>Déjà-vu</i>	Poco frecuente	Frecuente
<i>Aura gastrointestinal</i>	Náuseas	Opresión epigástrica ascendente
<i>Olfatorios</i>	Muy raro	Más frecuente
<i>Automatismos</i>	Infrecuentes	Frecuentes
<i>Alteración de la conciencia</i>	No	Frecuente
<i>Cefalea</i>	Más intensa y pulsátil	Moderada y con frecuencia no pulsátil
<i>Hemisferio</i>	Puede cambiar de un episodio a otro	Siempre el mismo
<i>Repetición</i>	Espaciada en el tiempo	Frecuente, incluso en el mismo día

Adaptado de Panayiotopoulos²⁰, 1999.

luces parpadeantes, no coloreadas, a menudo como líneas en zigzag que se inician en el centro del campo visual y progresan en 4-30 minutos hacia la periferia de un hemicampo y se siguen, frecuentemente, de un escotoma²⁰. La duración total del aura suele ser igual o inferior a 60 min. En cambio, las alucinaciones visuales elementales de la epilepsia del lóbulo occipital son principalmente coloreadas y circulares, se desarrollan de forma rápida en cuestión de segundos y son de breve duración (2-3 min). Con frecuencia aparecen en la periferia de un hemicampo temporal, se ensanchan y multiplican durante la crisis y frecuentemente se mueven horizontalmente hacia el lado contralateral²². Sin embargo, no siempre es fácil distinguir entre migraña y epilepsia basándose en los criterios anteriores. El «síndrome de Alicia en el país de las maravillas», que puede presentarse como macro o micropsias, metamorfopsias o fenómenos de visión en *zoom*, se ha descrito tanto en epilepsias temporooccipitales como en migraña⁴¹.

Aspectos electrográficos

El EEG no es útil en la evaluación rutinaria de una cefalea, pero el video-EEG de 24 horas puede tener un papel en casos concretos. Marks y Ehrenberg³ emplearon esta técnica en dos pacientes con migralepsia; observaron cambios electrográficos atípicos para epilepsia durante el aura migrañosa, con actividad en salva de puntas que se asemejaba al EEG de una crisis epiléptica; pero en la mayoría de los casos esta actividad no mostraba la evolución temporal típica de la actividad epileptiforme ictal, con aumento y disminución progresivos en la frecuencia y amplitud^{42,43}. El EEG durante el aura migrañosa puede también mostrar patrones «alternantes», separados por una actividad completamente normal a pesar de la persistencia de los síntomas clínicos⁴⁴.

En los casos de cefalea epiléptica ictal publicados en la literatura^{27,30-33}, el EEG durante la cefalea no ha mostrado un patrón específico, pudiendo consistir, bien en una actividad rítmica a 11-12 Hz de alto voltaje con puntas intercaladas en

la región temporo-occipital derecha^{32,33}; bien en una actividad theta de alto voltaje intercalada con ondas agudas en la región occipital^{30,31} o en descargas de puntas y ondas lentas continuas bilaterales²⁷. Durante la estimulación fótica intermitente, se han evocado respuestas fotoparoxísticas³⁰ junto con cefalea pulsátil de intensidad leve³¹. En algunas ocasiones, podemos no encontrar anomalías en un EEG de superficie durante la cefalea ictal. 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 óbitomesial^{2,36,45-47} o en síndromes epilépticos con manifestaciones autonómicas, como el síndrome de Panayiotopoulos²⁰. Es decir, la ausencia de una clara actividad epiléptica punta-onda no descarta un diagnóstico de epilepsia. En estos casos, el uso de electrodos profundos mejora mucho la sensibilidad diagnóstica².

Mecanismos patogénicos y genéticos comunes de migraña y epilepsia

Se desconocen en su totalidad las causas que explican la comorbilidad elevada entre cefalea (migraña en particular) y epilepsia. A pesar de que la fisiopatología de la secuencia migraña-epilepsia no está todavía bien esclarecida, se ha hipotetizado que el umbral de excitación cortical en migrañosos es menor que en sujetos sanos, favoreciendo por tanto, la aparición de crisis. Esta hiperexcitabilidad cerebral podría ser debida a varios factores, solos o en combinación, como alteraciones mitocondriales, trastornos en el metabolismo del magnesio o anomalías de los canales iónicos⁴⁸.

La depresión cortical propagada (DCP) podría ser el nexo de unión entre migraña y epilepsia^{35,49}. Este fenómeno consiste en una onda de despolarización neuronal y glial que, iniciándose en la corteza occipital, se propaga a una velocidad entre 2-5 mm/min hacia regiones corticales anteriores. Durante la misma, se liberan mediadores químicos

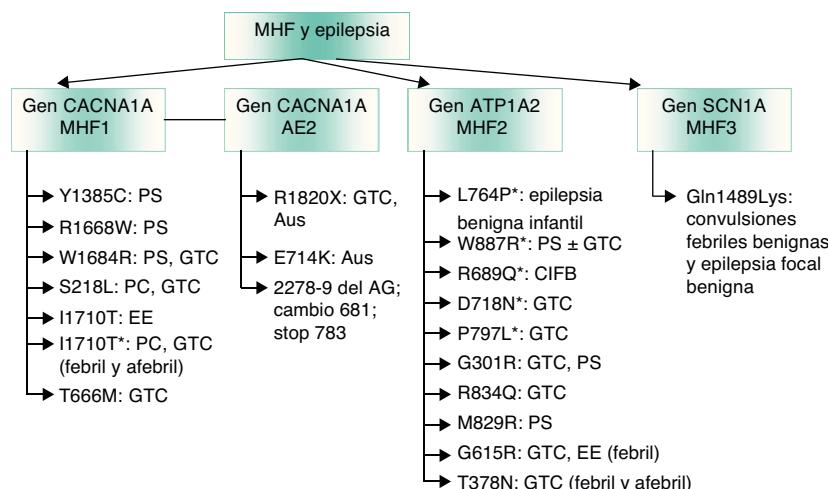


Figura 2 Mutaciones genéticas implicadas en la migraña hemipléjica familiar (MHF) asociadas a epilepsia. Adaptado de Haan J⁵³.

*Crisis epilépticas independientes de los ataques de migraña hemipléjica.

AE2: ataxia episódica tipo 2; Aus: crisis de ausencia; CIEB: convulsiones infantiles familiares benignas; EE: estatus epiléptico; GTC: crisis generalizadas tónico-clónicas; MHF: migraña hemipléjica familiar; PC: crisis parciales complejas; PS: crisis parciales simples.

al espacio extra y perivascular, glutamato entre otros⁴⁸. La DCP es capaz de activar el sistema trigémino-vascular (STV), induciendo la liberación de péptidos vasoactivos (CGRP y substancia P) en el área leptomenígea, con lo que se produce la vasodilatación y la inflamación estéril causantes del dolor migrañoso^{48,50}. El glutamato y los receptores NMDA también participan de forma activa en las crisis epilépticas⁵. Por otro lado, el mecanismo bioquímico de la DCP (pérdida transitoria de los gradientes iónicos de membrana y aumento de potasio extracelular, neurotransmisores y calcio intracelular) da lugar a un estado de hiperexcitabilidad local⁵¹.

Sin embargo, la mayoría de los casos de asociación temporal de la migraña con la epilepsia son, en realidad, crisis epilépticas occipitales genuinas. Se postula que las descargas críticas en los lóbulos occipitales desencadenan una migraña genuina poniendo en marcha el fenómeno de la DCP y activando el STV, así como otros mecanismos mediados por núcleos troncoencefálicos⁴⁵.

La explicación fisiopatológica más plausible para la presencia de una migraña ictal es que el foco epiléptico que activa el STV posiblemente sea un foco puramente vegetativo cuya descarga se manifiesta con el desarrollo de una migraña^{35,45}. O bien que sea un foco subclínico que pone en marcha la DCP activando el STV, pero cuyas descargas no alcanzan el umbral sintomático requerido para inducir manifestaciones sensitivo-motoras al no propagarse la despolarización subyacente a estas otras zonas corticales. En estos casos, la migraña sería la única manifestación epiléptica. Se ha postulado que el umbral requerido para el inicio de la DCP posiblemente sea más bajo que el requerido para el inicio de una crisis epiléptica^{35,45}. De hecho, se sabe que las redes vegetativas centrales tienen un umbral más bajo de activación epileptogénica que aquellas que producen semiología cortical focal sensitivo-motora^{4,35}. Esto explica por qué, en un contexto clínico, es más probable observar pacientes epilépticos con migraña peri/interictal que migrañosos con crisis epilépticas.

Finalmente, las mutaciones que originan canalopatías alteran la homeostasis iónica neuronal o glial, o afectan a los sistemas GABA-érgico o glutamatérgico o a las funciones mitocondriales, y pueden explicar la relación entre migraña y epilepsia. En el caso de la migraña hemipléjica familiar (MHF)⁵², una forma autosómica dominante de migraña con aura, se ha descrito la coexistencia de epilepsia en los tres subtipos genéticos de la misma (fig. 2)⁵³:

- El gen MHF1 CACNA1A (cromosoma 19p) codifica la subunidad formadora de poros Cav2.1 de los canales de calcio tipo P/Q⁵⁴. Estas mutaciones podrían influir en la DCP, debido a que los canales de calcio tipo P/Q median la liberación de glutamato en las neuronas corticales⁵⁵.
- El gen MHF2 ATP1A2 (cromosoma 1q)⁵⁶ codifica la subunidad α_2 de una Na^+/K^+ ATPasa, responsable de bombear los iones de K^+ al interior de la célula y los iones de Na^+ al exterior⁵⁷. La alteración del balance Na^+/K^+ desencadena la DCP.
- El gen MHF3 SCN1A (cromosoma 2q24) se asocia con epilepsia⁵⁸. Sus mutaciones pueden causar epilepsia genética con convulsiones febriles, síndrome de Dravet y otros raros síndromes epilépticos⁵⁹. Se han descrito más de 150 mutaciones en este gen en familias con epilepsia⁶⁰.

Además, se han descrito otras mutaciones genéticas que sugieren una relación entre migraña y epilepsia: mutaciones en SLC1A3, un miembro de la familia portadora de solutos que codifica el transportador 1 de aminoácidos excitatorios⁶¹, y POLG⁶² y C10orf2⁶³, genes que codifican la DNA polimerasa mitocondrial y la helicasa Twinkle, respectivamente.

Tratamiento

Cuando un paciente tiene algún tipo de cefalea, sobre todo migrañas, y epilepsia es preferible elegir un fármaco eficaz para ambas enfermedades. Diversos estudios doble ciego controlados con placebo han demostrado la eficacia de fármacos antiepilepticos como el valproato sódico, el topiramato y la gabapentina, los dos primeros aprobados por la FDA para la profilaxis de migraña. Las dosis efectivas para migraña son habitualmente más bajas que para epilepsia; 500 mg/día de valproato^{64,65}, 1.200 mg/día de gabapentina⁶⁶ o 100 mg/día de topiramato^{67,68} a menudo son suficientes. La lamotrigina es especialmente eficaz en el aura de los pacientes migrañosos, pero menos eficaz en la cefalea⁶⁹. Otros antiepilepticos, como la pregabalina, el levetiracetam y la zonisamida han demostrado su eficacia en algunos estudios abiertos⁷⁰⁻⁷². Los antiepilepticos son efectivos en el tratamiento de la migraña probablemente debido a su acción sobre la excitabilidad cerebral: el topiramato reduce la DCP en el cerebro de las ratas⁷³ y en un estudio magnetoencefalográfico la excitabilidad neuronal se redujo tras 30 días de tratamiento con valproato sódico⁷⁴. Sin embargo, un estudio de pacientes epilepticos con migrañas interictales no encontró superioridad de ningún antiepileptico sobre otro para la prevención de las migrañas⁷⁵. Por otra parte, la cefalea es uno de los efectos adversos más comunes de los antiepilepticos.

Algunos tratamientos preventivos para la migraña u otras cefaleas, como los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos, deberían evitarse pues disminuyen el umbral epileptógeno⁷⁶. En los últimos años, también se ha sugerido que la estimulación del nervio vago puede tener un efecto preventivo sobre la migraña en pacientes epilepticos. En 2 estudios de 4 y 10 pacientes epilepticos con migraña, el 75 y el 80%, respectivamente, presentaron una mejoría en la frecuencia de sus migrañas tras la implantación de los estimuladores^{77,78}.

Por último, entre un 66-90% de pacientes con cefalea poscrítica pueden beneficiarse del tratamiento con analgésicos^{15,16,79}. Además, se han utilizado triptanes con eficacia en algunos pacientes con cefalea poscrítica migrañosa^{80,81}.

Conclusiones

Se necesitan más estudios que aclaren la asociación entre cefalea/migraña y epilepsia. De momento, se propone suprimir el término de migralepsia, al no quedar claro que refleje un concepto con entidad nosológica propia. Es necesario también llegar a un acuerdo respecto a la terminología más apropiada que todos deberíamos usar. Mientras tanto, Verrotti et al.²⁴ hacen la siguiente propuesta para inclusión en las próximas clasificaciones, tanto por parte de la IHS como por parte de la ILAE.

– El término de cefalea epiléptica ictal debería ser usado para clasificar episodios en los cuales la cefalea representa la única manifestación epiléptica ictal. La cefalea epiléptica ictal sería un tipo de «epilepsia vegetativa».

– El término hemicranea epiléptica debería de mantenerse en las clasificaciones para todos aquellos casos en los cuales una cefalea epiléptica ictal coexiste y se asocia con otros eventos ictales sensitivo-motores que se presentan sincrona o secuencialmente.

Se aconseja realizar, de forma ideal, un EEG ictal durante el ataque de migraña ante todo paciente que presente características clínicas de migraña y de epilepsia, para demostrar (incluso aunque no siempre sea posible) el mecanismo patogénico subyacente de estos episodios^{2,47}. No obstante, a menudo nos enfrentamos con que lo ideal no es lo posible.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pace BP, Sullivan-Fowler M. JAMA 100 years ago: A slander on the medical profession. *JAMA*. 1996;276:1222.
2. Laplante P, Saint-Hilaire JM, Bouvier G. Headache as an epileptic manifestation. *Neurology*. 1983;33:1493–5.
3. Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology*. 1993;43:2476–83.
4. Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994;44(Suppl 7):S28–32.
5. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol*. 2006;5:148–57.
6. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res*. 1987;1:213–26.
7. Hauser AW, Annegers JF, Anderson EV, Kurlan LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizure in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34:453–68.
8. 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.
9. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994;44:2105–10.
10. Leniger T, Isbruch K, Von Den Driesch S, Diener HC, Hufnagel A. Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42:1176–9.
11. Bianchin MM, Londero RG, Lima JE, Bigal ME. Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:276–83.
12. Leniger T, Von den Driesch S, Isbruch K, Diener HC, Hufnagel A. Clinical characteristics of patients with comorbidity of migraine and epilepsy. *Headache*. 2003;43:672–3.
13. Bernasconi A, Andermann F, Bernasconi N, Reutens DC, Dubeau F. Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology*. 2001;56:130–2.
14. Yankovsky AE, Andermann F, Bernasconi A. Characteristics of headache associated with intractable partial epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:1241–5.
15. Cai S, Hamiwka LD, Wirrell EC. Peri-ictal headache in children: prevalence and character. *Pediatr Neurol*. 2008;39:91–6.
16. Yankovsky AE, Andermann F, Mercho S, Dubeau F, Bernasconi A. Preictal headache in partial epilepsy. *Neurology*. 2005;65:1979–81.

17. Lennox WG, Lennox MA. Epilepsy and related disorders. Boston: Little, Brown and Company; 1960.
18. Headache Classification Subcommittee of The International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd ed. *Cephalgia*. 2004;24 Suppl:1–160.
19. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
20. Panayiotopoulos CP. Differentiating occipital epilepsias from migraine with aura, acephalgia migraine and basilar migraine. En: Panayiotopoulos CP, editor. *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. John Libbey and Company Ltd: London; 1999. p. 281–302.
21. Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Maticardi S, Villa MP, Parisi P. Migralepsy and related conditions: advances in pathophysiology and classification. *Seizure*. 2011;20:271–5.
22. Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord*. 1999;1:205–16.
23. 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.
24. Verrotti A, Coppola G, Di Fonzo A, Tosi E, Spalice A, Aloisi P, et al. Should “migralepsy” be considered an obsolete concept? A multicenter retrospective clinical/EEG study and review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2011;21:52–9.
25. Davies PTG, Panayiotopoulos CP. Migraine triggered seizures and epilepsy triggered headache and migraine attacks: a need for re-assessment. *J Headache Pain*. 2011;12:287–8.
26. Ozge A, Kaleagasi H, Tasmer tek FY. Autonomic headache with autonomic seizures: a case report. *J Headache Pain*. 2006;7:347–50.
27. Ghofrani M, Mahvelati F, Tonekaboni H. Headache as a sole manifestation in nonconvulsive status epilepticus. *J Child Neurol*. 2006;21:981–3.
28. Forderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache*. 2002;42:649–55.
29. Isler H, Wieser HG, Egli M. Hemicrania epileptica: synchronous ipsilateral ictal headache with migraine features. En: Andermann F, Lugaresi E, editores. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworth; 1987. p. 249–63.
30. Walker MC, Smith SJ, Sisodia SM, Shorvon SD. Case of simple partial status epilepticus in occipital lobe epilepsy misdiagnosed as migraine: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging characteristics. *Epilepsia*. 1995;36:1233–6.
31. Parisi P, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Piccioli M, Pelliccia A, Luchetti A, Buttinielli C, et al. A case with atypical childhood occipital epilepsy “Gastaut type”: an ictal migraine manifestation with a good response to intravenous diazepam. *Epilepsia*. 2007;48:2181–6.
32. Perucca P, Terzagli M, Manni R. Status epilepticus migrainosus: clinical, electrophysiologic, and imaging characteristics. *Neurology*. 2010;75:373–4.
33. Belcastro V, Striano P, Pierguidi L, Calabresi P, Tambasco N. Ictal epileptic headache mimicking status migrainosus: EEG and DWI-MRI findings. *Headache*. 2011;51:160–2.
34. Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Villa MP, Parisi P. Migralepsy, hemicrania epileptica, post-ictal headache and ictal epileptic headache: a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain*. 2011;12:289–94.
35. Parisi P. Why is migraine rarely, and not usually, the sole ictal epileptic manifestation? *Seizure*. 2009;18:309–12.
36. Piccioli M, Parisi P, Tisei P, Villa MP, Buttinielli C, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Ictal headache and visual sensitivity. *Cephalgia*. 2009;29:194–203.
37. Schön F, Blau JN. Post-epileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:1148–52.
38. Ekstein D, Schachter SC. Postictal headache. *Epilepsy Behav*. 2010;19:151–5.
39. 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.
40. Ito M, Adachi N, Nakamura F, Koyama T, Okamura T, Kato M, et al. Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. *Cephalgia*. 2004;24:23–8.
41. Cau C. The Alice-in-Wonderland syndrome. *Minerva Med*. 1999;90:397–401.
42. De Romanis F, Buzzi MG, Cerbo R, Feliciani M, Assenza S, Agnoli A. Migraine and epilepsy with infantile onset and electroencephalographic findings of occipital spike-wave complexes. *Headache*. 1991;31:378–83.
43. De Romanis F, Buzzi MG, Assenza S, Brusa L, Cerbo R. Basilar migraine with electroencephalographic findings of occipital spike-wave complexes: a long-term study in seven children. *Cephalgia*. 1993;13:192–6.
44. Beaumanoir A. An EEG contribution to the study of migraine and of the association between migraine and epilepsy in childhood. En: Andermann F, Beaumanoir A, Mira L, Roger J, Tassinari CA, editores. *Occipital seizures and epilepsy in children*. London: John Libbey & company Ltd; 1993. p. 101–10.
45. Parisi P. Who’s still afraid of the link between headache and epilepsy? Some reactions to and reflections on the article by Marte Helene Bjork and co-workers. *J Headache Pain*. 2009;10: 327–9.
46. Parisi P, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. Migralepsy: a call for revision of the definition. *Epilepsia*. 2010;51:932–3.
47. Derry CP, Harvey AS, Walter MC, Duncan JS, Berkovic SF. NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep*. 2009;32:1637–44.
48. Welch KMA. Current opinions in headache pathogenesis: introduction and synthesis. *Curr Opin Neurol*. 1998;11:193–7.
49. Berger M, Speckmann EJ, Pape HC, Gorji A. Spreading depression enhances human neocortical excitability in vitro. *Cephalgia*. 2008;28:558–62.
50. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in migraine model. *Nat Med*. 2002;8:136–42.
51. Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology*. 2002;58:1066–9.
52. De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, Van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet*. 2009;126: 115–32.
53. Haan J, Terwindt GM, Van den Maagdenberg AM, Stam AH, Ferrari MD. A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalgia*. 2008;28:105–13.
54. Riant F, Ducros A, Ploton C, Banbance C, Depienne C, Tournier-Lasserre E. De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine. *Neurology*. 2010;75:967–72.
55. Pietrobon D. Biological science of headache channels. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:73–83.
56. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump a2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*. 2003;33:192–6.
57. Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, Terwindt GM, Haan JJ, Hoefnagels WA. Novel mutations in the Na⁺/K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol*. 2003;54:360–6.
58. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S. Mutations in the neuronal voltage-gated

- sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 2005;366:371–7.
59. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia*. 2009;50:20–3.
60. Escayg A, Goldin AL. Critical review and invited commentary: sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia*. 2010;51:1650–8.
61. Jen JC, Wan J, Palos TP. Mutations in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology*. 2005;65:529–34.
62. Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 causes. *Brain*. 2006;129:1685–92.
63. Lonnqvist T, Paeteau A, Valanne L, Pihko H. Recessive twinkle mutations cause severe epileptic encephalopathy. *Brain*. 2009;132:1553–62.
64. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994;44:647–51.
65. Klapper J, on behalf of the Divalproex Sodium in Migraine Prophylaxis Study Group. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalgia*. 1997;17:103–8.
66. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2000;151:145–8.
67. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:965–73.
68. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in the prevention of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. For the MIGR-001 Study Group. *Arch Neurol*. 2004;61:490–5.
69. Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó C, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache*. 2004;44:1024–8.
70. Pizzolato R, Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Sette G. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study. *J Headache Pain*. 2011;12:521–5.
71. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open label study. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29:338–42.
72. Drake Jr ME, Greathouse NI, Renner JB, Armentbright AD. Open-label zonisamide for refractory migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:278–80.
73. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura. *Neuroreport*. 2005;16:1383–7.
74. Bowyer SM, Aurora SK, Moran JE, Tepley N, Welch KM. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol*. 2001;50:582–7.
75. Syvertsen M, Helde G, Stovner LJ, Brodtkorb E. Headaches add to the burden of epilepsy. *J Headache Pain*. 2007;8:224–30.
76. Mula M, Monaco F, Trimble MR. Use of psychotropic drugs in patients with epilepsy: interactions and seizure risk. *Expert Rev Neurother*. 2004;4:953–64.
77. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain*. 2003;4:530–4.
78. Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, Skaggs V. Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalgia*. 2008;28:392–5.
79. Wawrzyniak B, Ghaeni L, Matzen J, Holtkamp M. Peri and interictal headache in epilepsy: frequency, characteristics and predictors [abstract]. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 6):37.
80. Ogunyemi A, Adams D. Migraine-like symptoms triggered by occipital lobe seizures: response to sumatriptan. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:151–3.
81. Jacob J, Goadsby PJ, Duncan JS. Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache. *Neurology*. 1996;47:1104.