

## Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria

Julio Pascual-Gómez, Manuel Gracia-Naya, Rogelio Leira, Valentín Mateos, Luis Carlos Álvaro-González, Ignacio Hernando, Agustín Oterino, Fernando Iglesias-Díez, Ana Caminero, Juan Carlos García-Moncó, Nerea Forcea, Ángel Luis Guerrero-Peral, Valentín Bueno, Diego Santos-García, Celia Pérez, Miguel Blanco, Robustiano Pego-Reigosa, Rosa Rodríguez, Susana Mederer-Hengstl, Antonio Pato-Pato, Joaquín Sánchez-Herrero, José Luis Maciñeiras-Montero, Fernando Ortega, Mónica Arias, Manuel Díaz-González

**Introducción.** La migraña crónica refractaria al tratamiento preventivo habitual es una situación frecuente en consultas de neurología. Se pretende analizar la experiencia con zonisamida en el tratamiento de pacientes con migraña frecuente refractaria.

**Pacientes y métodos.** Aquellos pacientes sin respuesta o con intolerancia a topiramato y al menos otro fármaco preventivo para la migraña recibieron zonisamida. El fármaco se incrementó a razón de 25 mg/semana, hasta un máximo de 200 mg/día. La eficacia de la zonisamida se evaluó en términos de 'respuesta' (disminución en la frecuencia de las crisis al menos del 50%) al tercer mes del tratamiento.

**Resultados.** Nuestra serie comprende 172 pacientes de entre 22 y 69 años. El 81% eran mujeres. Las dosis de zonisamida oscilaron entre 50 y 200 mg/día, y la dosis más frecuentemente administrada fue de 100 mg/día. La zonisamida mostró eficacia (respuesta) en 76 (44%) de los pacientes; la respuesta fue excelente en 22 (13%). La puntuación en el test de MIDAS se redujo en un 43,2%. Un 27% de los pacientes no toleró el fármaco, fundamentalmente por bradipsiquia subjetiva o clínica digestiva.

**Conclusiones.** Estos resultados, obtenidos en un número amplio de pacientes refractarios o intolerantes a topiramato y otros fármacos, indican que, al menos en condiciones de práctica clínica, la zonisamida, en dosis relativamente bajas, es una opción que se debe considerar en el tratamiento preventivo del paciente con migraña frecuente.

**Palabras clave.** Migraña crónica. Topiramato. Tratamiento preventivo. Zonisamida.

### Introducción

Un cuarto de los pacientes que consulta a un servicio de neurología estándar de nuestro país lo hace por cefalea [1-5]. La mayoría padece migraña. Aproximadamente, uno de cada diez pacientes con migraña cumple criterios de migraña crónica [6], esto es, sufre dolor de cabeza 15 o más días al mes [7,8]. El tratamiento de estos pacientes es todo un reto. Aunque necesitan un correcto uso del tratamiento sintomático y a veces ayuda psiquiátrica, la pieza clave en su manejo terapéutico es el tratamiento preventivo. El único fármaco preventivo que ha mostrado eficacia significativa sobre placebo en estudios controlados con placebo en la migraña crónica, incluso en pacientes con criterios de abuso de tratamiento sintomático, es el topiramato [9-12], por lo que este neuromodulador es el fármaco de elección en el tratamiento preventivo de la migraña crónica [13,14]. Sin embargo, el topiramato es eficaz en alrededor

de la mitad de los pacientes con migraña crónica [15]. Hasta un 20% de los pacientes no tolera el topiramato y un tercio no responde a este fármaco. Es posible que otros fármacos preventivos, como betabloqueantes, flunaricina, amitriptilina o ácido valproico, solos o en combinación, puedan ser útiles en algunos de estos pacientes. En la actualidad, se están explorando también otras opciones, como la toxina botulínica tipo A [16,17] o los estimuladores suboccipitales [18] con esta indicación. En todo caso, no hay duda de que necesitamos nuevas opciones para el tratamiento de fondo de la migraña crónica.

Entre los neuromoduladores, la zonisamida se ha probado de forma preliminar en estudios abiertos para el tratamiento preventivo de los pacientes con migraña frecuente o crónica con resultados, en general, positivos [14]. En condiciones de práctica clínica, es posible que la zonisamida pueda ser especialmente útil en esta indicación para aquellos pacientes que no hayan tolerado el topiramato. El objetivo de este

Servicios de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (J. Pascual-Gómez, A. Oterino). Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza (M. Gracia-Naya). Hospital Universitario, Santiago de Compostela (R. Leira, M. Blanco). Centro Médico de Asturias, Oviedo (V. Mateos). Hospital de Basurto, Bilbao (L.C. Álvaro-González). Hospital de la Rioja, Logroño (I. Hernando). Hospital General Yagüe, Burgos (F. Iglesias-Díez). Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila (A. Caminero). Hospital de Galdácano, Vizcaya (J.C. García-Moncó, N. Forcea). Hospital Clínico, Valladolid (A.L. Guerrero-Peral). Hospital Valle del Nalón, Langreo, Asturias (V. Bueno). Hospital Arquitecto Marcede, Ferrol, A Coruña (D. Santos-García). Complejo Hospitalario, A Coruña (C. Pérez). Hospital Xeral, Lugo (R. Pego-Reigosa). Complejo Hospitalario, Ourense (R. Rodríguez). Complejo Hospitalario, Pontevedra (S. Mederer-Hengstl). Hospital Povisa, Vigo (A. Pato-Pato). Hospital Xeral, Vigo (J. Sánchez-Herrero). Hospital Mexoeiro, Vigo (J.L. Maciñeiras-Montero). Hospital Río Hortega, Valladolid (F. Ortega). Hospital de Avilés, Asturias (M. Arias). Hospital Cabueñes, Gijón (M. Díaz-González).

#### Correspondencia:

Dr. Julio Pascual Gómez. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. Marqués de Valdecilla, s/n. E-39008 Santander (Cantabria).

E-mail: juliopascual@telefonica.net

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran que el estudio no ha sido financiado por la industria farmacéutica.

Aceptado tras revisión externa: 18.01.10.

**Cómo citar este artículo:**

Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, Álvaro-González LC, Hernando I, et al. Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria. Rev Neurol 2010; 50: 129-32.

© 2010 Revista de Neurología

trabajo ha sido analizar nuestra experiencia con el tratamiento con zonisamida de los pacientes con migraña frecuente o crónica refractarios a topiramato y otros antimigrañosos preventivos.

## Pacientes y métodos

En este estudio tratamos con zonisamida, mediante consentimiento informado verbal, a aquellos pacientes con migraña frecuente (más de ocho días de dolor al mes) y que no habían respondido o tolerado o presentaban contraindicaciones para el uso de topiramato y al menos de otra de las medicaciones con eficacia demostrada para el tratamiento preventivo de la migraña (betabloqueantes, flunaricina, ácido valproico y/o amitriptilina). Para el diagnóstico de la migraña, con o sin aura, utilizamos los criterios de la Sociedad Internacional de Cefaleas [19]. Este uso compasivo de la zonisamida fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Salamanca. El protocolo de escalada de dosis no se cerró, pero se recomendó a los investigadores comenzar con una dosis nocturna de zonisamida de 25 mg e ir incrementando a razón de 25 mg cada semana, hasta llegar al menos a 100 mg/noche. Si el paciente tomaba otro tratamiento preventivo previamente a la administración de zonisamida, se permitió continuar con él, pero sin cambiar la dosis durante el período del estudio. Los pacientes fueron revisados al mes y a los tres meses de iniciado el tratamiento. Al instaurar tratamiento con zonisamida, se retiraron otros fármacos neuromoduladores que estuviera tomando el paciente. En estas visitas se analizó el diario de cefaleas del paciente, así como los posibles efectos adversos. Para la evaluación de la eficacia se tuvo en cuenta la 'respuesta' (reducción en la frecuencia de las crisis al menos en el 50%) a lo largo del tercer mes del tratamiento. Consideramos respuesta 'excelente' una reducción de la frecuencia de las crisis al menos en el 75% en frecuencia. En algunos centros se solicitó a los pacientes que rellenaran, al inicio y al final del tratamiento, el test de MIDAS.

## Resultados

Nuestra serie comprende un total de 172 pacientes, de edades comprendidas entre 22 y 69 años. De ellos, 32 (19%) eran varones y los 140 (81%) restantes eran mujeres. Un total de 169 pacientes tenían dolor diez o más días/mes. La mayoría (158; 92%) cumplían los criterios de migraña crónica con o sin abuso de analgésicos. Tan sólo seis pacientes (3%)

tenían entre ocho y diez días de dolor al mes. Salvo cinco pacientes, todos habían ensayado previamente el tratamiento con topiramato, que habían abandonado por intolerancia o ausencia de respuesta. Sin excepción, todos los pacientes de esta serie habían sido tratados, además, al menos con dos fármacos de entre betabloqueantes, flunaricina, amitriptilina o ácido valproico, sin éxito.

Un total de 50 pacientes (29%) no vio reducida la frecuencia de las crisis al menos en un 50%. Por el contrario, 76 pacientes (44%) sí respondieron a la zonisamida; en 22 casos (el 13% de la serie total), la respuesta fue excelente. La reducción media en la puntuación de los 32 pacientes que cumplimentaron el test de MIDAS fue del 43,2%. Hubo intolerancia al fármaco en 46 pacientes (27%). No hubo ningún caso de efecto secundario serio o grave. Los efectos adversos más frecuentes (el 44% de los casos) fueron sobre el sistema nervioso central (somnolencia, aturdimiento, insomnio, nerviosismo y síntomas depresivos), seguidos de los digestivos (33%) (náuseas, dolor abdominal o diarrea). Un 23% de los pacientes que dejaron el fármaco lo hizo por otros efectos secundarios (dos casos de cólico nefrítico, un caso de alergia y un caso por artralgias) o por mezcla de efectos adversos sobre el sistema nervioso central y digestivos. Las dosis finales de zonisamida oscilaron entre 50 y 200 mg/día, con una mediana de 100 mg/día, en una única toma diaria nocturna.

## Discusión

La zonisamida es un novedoso neuromodulador desarrollado como antiepiléptico que ha mostrado eficacia en el dolor neuropático. Tiene varios mecanismos de acción, que incluyen el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, la reducción del flujo iónico a través de canales tipo T y una acción inhibitoria sobre el enzima anhidrasa carbónica, aunque en menor grado que el topiramato [20].

Al tener propiedades neuromoduladoras similares en cierto modo a las del topiramato, la zonisamida se ha probado como tratamiento preventivo de la migraña (Tabla) [21-26]. En un estudio abierto de tres meses de duración, Drake et al encontraron mejoría significativa en la gravedad, duración y frecuencia de la cefalea migrañosa [21]. En este estudio pionero, la zonisamida se inició con la dosis de 100 mg/día y se ascendió hasta 400 mg/día. A pesar de ser dosis elevadas de zonisamida, tan sólo cuatro pacientes no toleraron este fármaco por dificultad de concentración y disforia. En otro estudio abierto, Smith halló una reducción en la frecuencia de

las crisis de migraña en un 34% con dosis más bajas (100-200 mg/día) en una serie de 33 pacientes [22]. Krusz et al trataron a 23 pacientes con dosis de zonisamida que oscilaron entre 100 y 600 mg/día, de los que 14 mostraron una reducción en la frecuencia de entre el 25-65% [23]. A raíz de estos estudios positivos, se ha usado también la zonisamida en la prevención de la migraña crónica refractaria, por tanto, en pacientes más difíciles de tratar. El grupo de Silberstein trató a 33 pacientes con migraña crónica refractaria con dosis relativamente altas de zonisamida (300 y 400 mg/día), y consiguió una reducción en la frecuencia de las crisis que rozó la significación estadística ( $p = 0,06$ ). La tasa de efectos adversos fue del 42%, lo que probablemente se justifica por las altas dosis administradas [24]. Algunos de nosotros tuvimos la oportunidad de tratar a 34 pacientes con migraña crónica refractaria. Todos los pacientes no habían respondido o tolerado betabloqueantes, amitriptilina y topiramato. En dicho estudio, la zonisamida se incrementó a razón de 25 mg/semana, hasta un máximo de 200 mg/día (la mayoría de los pacientes tomaba 100-150 mg/día). Un total de 19 pacientes (56%) mostró respuesta (reducción al menos en un 50% en la frecuencia de las crisis). La respuesta fue excelente (reducción al menos en un 75% en frecuencia) en seis enfermos (el 18% de la serie total). En nueve pacientes (26%) con migraña crónica refractaria, la zonisamida no se mostró eficaz, mientras que seis pacientes (18%) no toleraron zonisamida. Los motivos de abandono del tratamiento fueron: efectos adversos sobre el sistema nervioso central (somnia, aturdimiento) en cinco casos y sobre el sistema digestivo (dolor abdominal y diarrea) en dos [25]. Bermejo y Dorado, en nuestro país, han publicado muy recientemente resultados superponibles, si bien las dosis administradas de zonisamida fueron más elevadas [26]. Estos resultados se han refrendado en población pediátrica: 8 de 12 niños con migraña refractaria respondieron claramente en el estudio de Pakalnis y Kring [27].

El presente trabajo viene a confirmar los resultados de los estudios ya comentados, pero en este caso en una serie mucho más amplia de pacientes. El 44% de los pacientes de nuestro estudio respondió a la zonisamida y un 27% no la toleró. Para un estudio abierto, esta tasa de respuesta puede, a primera vista, parecer baja, mientras que la tasa de intolerancia podría parecer elevada. Sin embargo, si tenemos en cuenta que la inmensa mayoría de los pacientes incluidos en este estudio cumplían los criterios de migraña crónica refractaria, esta tasa de respuesta se antoja muy relevante. Al igual que ocurrió en el estudio previo, hubo pacientes que

**Tabla.** Resumen de los resultados de eficacia y tolerabilidad obtenidos en los estudios previos de tratamiento preventivo de la migraña con zonisamida.

	<i>n</i>	Dosis (mg/día)	Eficacia	Retirada por efectos adversos
Drake et al [21]	34	400	Sí	11,8%
Smith [22]	33	100-200	-34% <sup>a</sup>	No disponible
Ashkenazi et al [24]	33	100-600	No (tendencia)	6%
Bermejo y Dorado [26]	63	50-400	Sí	6%
Pascual-Gómez et al [25]	34	75-200	56% <sup>b</sup>	18%

<sup>a</sup> Reducción global en la frecuencia de las crisis; <sup>b</sup> Tasa de respuesta (disminución al menos en un 50% en la frecuencia).

no habían respondido o tolerado el topiramato que respondieron y toleraron la zonisamida. Si tenemos en cuenta que buena parte de los pacientes de este trabajo no habían tolerado el topiramato, la tasa de retirada por efectos adversos, inferior al 30%, no puede interpretarse como elevada. Las razones para el abandono de la zonisamida por efectos adversos, sobre todo síntomas debidos a la modulación a la baja del sistema nervioso central, y síntomas de la esfera digestiva, son los esperables con este fármaco, que presenta un perfil de efectos adversos similar al del topiramato [20].

Obviamente, son necesarios más estudios controlados para demostrar, a ciencia cierta, la eficacia de la zonisamida en la prevención de la migraña. Sin embargo, el perfil neuromodulador de la zonisamida, similar en cierto modo al del topiramato –un fármaco con eficacia bien demostrada en esta indicación–, y los resultados en principio positivos de los estudios abiertos que acabamos de revisar sitúan a este fármaco como una posible alternativa, sobre todo si tenemos en cuenta que puede incluso ser eficaz y bien tolerado, en dosis de entre 100 y 200 mg/día, en pacientes que no han tolerado topiramato. Una particularidad farmacocinética relevante de la zonisamida es su larga vida media de 63 horas. Esta propiedad hace que pueda plantearse a nivel práctico administrar la zonisamida incluso con una única dosis cada dos días. Si tenemos en cuenta que la falta del cumplimiento es la principal causa del fracaso del tratamiento preventivo de la migraña, parece claro que esta simplificación del tratamiento puede ser de utilidad en pacientes que sean malos cumplidores [28-30].

## Bibliografía

1. Gracia-Naya M, Marta E, Usón M, Carod J. Un estudio descriptivo epidemiológico de una consulta de neurología ambulatoria. *Rev Neurol* 1996; 24: 633-7.
2. Gracia-Naya M, Usón-Martín MM. Estudio multicéntrico transversal de la asistencia neurológica ambulatoria en el sistema de salud español en Aragón: resultados globales. *Rev Neurol* 1997; 25: 194-9.
3. Gracia-Naya M. La importancia de las cefaleas en las consultas de neurología. Grupo de estudio de neurólogos aragoneses. *Rev Neurol* 1999; 29: 393-6.
4. Bueno V, Hernández M, Guerrero AL, Ponce MA, Ovejero A. Estudio epidemiológico prospectivo de la consulta externa en un servicio de neurología de la provincia de Palencia. *Neurología* 2000; 15: 388-92.
5. González-Menacho J, Olivé Plana JM. Epidemiología de las enfermedades neurológicas ambulatorias en el Baix Camp. *Neurología* 2001; 16: 154-62.
6. Pascual J, Combarros O, Leno C, Polo JM, Rebollo M, Berciano J. Distribución por diagnósticos de la cefalea como motivo de consulta neurológica. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 161-4.
7. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994; 34: 1-7.
8. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996; 47: 871-5.
9. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003; 23: 820-4.
10. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROMR) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814-23.
11. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170-80.
12. Gracia-Naya M, Latorre-Jiménez AM, Ríos-Gómez C, Santos-Lasaosa S, Mauri JA, Sánchez-Valiente S, et al. Topiramato en la cefalea crónica diaria por migraña. *Rev Neurol* 2007; 45: 456-9.
13. Pascual J, Aguirre JJ, García-Moncó JC, Seijo M. Migraña y cefalea de tensión. In Mateos V, ed. *Guía para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas*. Barcelona: Prous 2006. p. 37-66.
14. Pascual J. Papel de los neuromoduladores en el tratamiento preventivo de la migraña. *Rev Neurol* 2009; 49: 25-32.
15. Pascual J, Sánchez del Río M, Mateos V, Láinez JM, Hernández-Gallego J, Leira R, et al. Topiramate for patients with refractory migraine: an observational, multicenter study in Spain. *Neurología* 2004; 18: 364-7.
16. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C; Botox CDH Study Group. Botulinum toxin type A (Botox) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 293-307.
17. Dodick D, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD; Botox CDH Study Group. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005; 45: 315-24.
18. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 2004; 127: 220-30.
19. Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 724-6.
20. Frampton JE, Scott LJ. Zonisamide: a review of its use in the management of partial seizures in epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19: 347-67.
21. Drake ME Jr, Greathouse NI, Renner JB, Armentbright AD. Open-label zonisamide for refractory migraine. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 278-80.
22. Smith TR. Treatment of refractory chronic daily headache with zonisamide: a case series. *Cephalalgia* 2001; 21: 482.
23. Krusz JC. Zonisamide in the treatment of headache disorders. *Cephalalgia* 2001; 21: 374-5.
24. Ashkenazi A, Benlifer A, Korenblit J, Silberstein SD. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia* 2006; 26: 1199-202.
25. Pascual-Gómez J, Alañá-García M, Oterino A, Leira-Muiño R, Láinez-Andrés JM. Tratamiento preventivo de la migraña crónica con zonisamida: un estudio en pacientes refractarios o intolerantes a topiramato. *Rev Neurol* 2008; 47: 449-51.
26. Bermejo PE, Dorado R. Zonisamide for migraine prophylaxis in patients refractory to migraine. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 103-6.
27. Pakalnis A, Kring D. Zonisamide prophylaxis in refractory pediatric patients. *Headache* 2006; 46: 804-7.
28. Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, Bigal ME, Goadsby PJ. Why headache treatment fails. *Neurology* 2003; 60: 1064-70.
29. Massiou H. Migraine medication attributes are important for patient compliance. *Drugs Today* 2003; 39 (Suppl D): S25-9.
30. MacGregor EA. The doctor and the migraine patient: improving compliance. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 3): S16-20.

## Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine

**Introduction.** Chronic migraine refractory to preventive treatment is a common clinical situation in general neurology clinics. The aim is to analyse our experience with zonisamide in the preventive treatment of patients with frequent refractory migraine.

**Patients and methods.** Those patients with no response or intolerance to topiramate and at least one more preventative received zonisamide. This drug was increased 25 mg per week up to 200 mg/day. The efficacy of zonisamide was evaluated in terms of 'response' (reduction in attack frequency below 50%) at the third month of treatment.

**Results.** Our series comprises a total of 172 patients, with ages ranging from 22 to 69 years. 85% were women. The final dosage of zonisamide was 50-200 mg/day, with the 100 mg/day being the most frequently administered dose. Zonisamide was efficacious (response) in 76 (44%) patients; response being excellent in 22 (13%). MIDAS score was reduced by 43.2%. Zonisamide was not tolerated by 27% of the patients, mainly due to subjective mental slowness or digestive symptoms.

**Conclusions.** These results, obtained in a big sample of patients refractory or intolerant to topiramate and other preventatives, indicate that, at least in conditions of daily clinical practice, zonisamide, at relatively low dosages, is an option to be considered for the preventive treatment of patients with frequent migraine.

**Key words.** Migraine. Preventive treatment. Topiramate. Zonisamide.