



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD
DE MEDICINA**

SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN

**HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

TITULO:

**ENSAYO CLINICO CONTROLADO POR SORTEO,
CRUZADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD
DE AMITRIPTILINA CONTRA TOPIRAMATO EN EL
TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

Dra. Miriam Alejandra Cázares Medina

ASESORES

Dr. Raúl Leal Cantú

Dr. Mario Humberto Cardiel Ríos

MORELIA. MICHOACAN, MEXICO, AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la vida y felicidad que me ha dado.

A mi hermano Pedro que vive más que nunca en mí.

A mi esposo por su apoyo y amor incondicionales.

A mi hijo por ser la felicidad y el motivo de mí existir.

A mis padres por la vida, por sus sacrificios constantes, amor y comprensión.

Al Dr. Raúl Leal Cantú por ser un excelente médico, amigo y maestro.

Al Dr. Octavio Ibarra Bravo, Dr. Mario Humberto Cardiel Ríos, Dra. Marcela García Villa y a la Dra. Yesenia Ambriz Murillo por su valiosa participación en el desarrollo de la presente.

A mis maestros:

Dr. José Luis Zavala Mejía, Dra. Martha Isabel González Pérez, Dr. Juan Abraham Bermúdez, Dr. Juan Manuel Vargas Espinosa, Dr. Mario Humberto Cardiel Ríos, Dr. Raúl Leal Cantú, Dr. Francisco Esquivel Rodríguez, Dr. Octavio M. Ibarra Bravo, Dra. Sonia Hernández Rodríguez, Dr. Alfredo Sosa Rojas, Dra. Alicia Rivera Trujillo, Dr. Francisco Esquivel Ayanegui, Dr. Luis Álvarez Avalos, Dra. Amalia Esquivel López, Dr. Alfredo López Mendoza, Dr. José Antonio Alanis Ugarte, Dr. Javier Mota Lemus, Dr. Carlos Arturo Arean Martínez, Dr. Rafael Campuzano Rodríguez, Dr. Rafael Horacio Cornejo Ballesteros por todas sus enseñanzas que me permitieron la superación durante mi especialidad en Medicina Interna.

Dr. José Carlos Pineda Márquez
Director del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Dr. Juan Manuel Vargas Espinosa
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. José Antonio Alanis Ugarte
Jefe de Servicio de Medicina Interna

Dr. José Luis Zavala Mejía
Profesor titular del curso de la especialidad

Dr. Raúl Leal Cantú
Asesor de tesis

Dr. Mario Humberto Cardiel Ríos
Asesor de Tesis

Dr. Octavio Miguel Ibarra Bravo
Co-Asesor de Tesis

INDICE

	Pág.
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes Históricos.....	1
2.1 Clasificación de la Migraña.....	3
2.2 Criterios Diagnósticos de Migraña.....	4
2.3 Tratamiento Preventivo.....	5
2.3.1 Betabloqueadores.....	6
2.3.2 Calcioantagonistas.....	6
2.3.3 Bloqueadores de receptores de angiotensina.....	6
2.3.4 Antidepresivos.....	7
2.3.5 Anticonvulsivos.....	8
III. Objetivo.....	10
IV. Justificación.....	10
V. Material y métodos.....	11
5.1 Criterios de inclusión.....	11
5.2 Criterios de exclusión.....	11
5.3 Análisis de costos.....	11
5.4 Metodología.....	12
5.5 Diseño.....	12
5.6 Análisis estadístico.....	13
VI. Resultados.....	14
VII. Discusión.....	29
VIII. Conclusiones.....	31
IX. Anexos.....	32
X. Bibliografía.....	37

INTRODUCCION

La migraña es una de las enfermedades neurológicas más comunes. Se tienen antecedentes tan viejos como el de Thebes, Egipto 1550 años a. C. en el papiro de Ebers que menciona algunas curas para el dolor de cabeza.



Clínicamente es definida como una algia de episodios recurrentes con disfunción neurológica cuya manifestación más importante es la cefalea, fenómeno bien conocido y reconocido, que puede ser pungitivo acompañado de fotofobia, aura visual, fonofobia, náusea y vómito (1).

Afecta 12.1 % de las mujeres y 3.9% de los hombres en México puede discapacitar e incapacitar y la pérdida de productividad por su causa la coloca como un problema de salud pública. 51.2 % de los afectados suspenden actividades durante la cefalea y 42.2% tienen incapacidad completa (2).

La mayoría de los pacientes tiene uno a dos ataques por mes, por lo tanto para evitar discapacidad es necesario el tratamiento profiláctico (1,2).

El tratamiento preventivo de la migraña reduce la frecuencia de los ataques, su gravedad y la duración, con mejor respuesta al tratamiento agudo y se restauran las funciones. El tratamiento preventivo debe ser considerado si la migraña interfiere frecuentemente con la función diaria y los medicamentos para el tratamiento agudo son insuficientes o inefectivos o si existe una contraindicación específica para usar tratamiento abortivo o si se

ha abusado de la medicación aguda; por preferencia del paciente, costos o cuando existen 2 o más ataques al mes (2).

La profilaxis intermitente puede ser considerada en la presencia de dolores de cabeza de larga duración (ej. migraña menstrual), tipos poco comunes de migraña (ej. migraña hemipléjica, basilar, aura prolongada,) y cuando hay ataques de riesgo de daño neurológico permanente (infarto migrañoso).

El objetivo del tratamiento es disminuir la frecuencia en 50% o más, la intensidad y/o duración de los ataques.

El tratamiento preventivo puede alcanzar el umbral cerebral, minimizando la actividad central o periférica de la migraña (3).

La medicación profiláctica puede disminuir el generador de migraña, incrementar la antinocicepción central o estabilizar el sistema nervioso por cambios simpáticos y serotoninérgicos.

Se debe considerar a los pacientes para el tratamiento preventivo para terapia episódica, a corto plazo o crónica (3,4).

El tratamiento episódico se usa cuando existe un detonante conocido del dolor de cabeza y los pacientes son instruidos para ser pretratados antes de la exposición a la actividad. La indometacina puede ser usada para prevenir migraña inducida por ejercicio en dosis desde 25 hasta 75 mg. La prevención a corto plazo es usada en pacientes con tiempo limitado de exposición al detonante. Estos pacientes se tratan con medicación diaria antes y durante la exposición, el diamox es el indicado en estos casos 125 ó 250 mg. dos veces al día (5,6).

Cuando la migraña es refractaria al tratamiento agudo durante meses, la prevención de los ataques puede ser benéfica (7).

El tratamiento preventivo crónico debe ser mantenido por meses, si después de 6 meses el paciente se encuentra bien se debe considerar una terapia ocasional aguda. La terapia debe ser iniciada con la dosis mas baja de tolerabilidad, se incrementa la dosis cada semana hasta obtener los beneficios limitando efectos adversos. El beneficio clínico puede tomar de 6 a 8 semanas (6,7)

Los estudios profilácticos controlados muestran uso de placebo durante al menos 3 semanas y adecuan respuesta entre 6 y 12 semanas. La medicación aguda más común son ergotamina, cafeína, AINEs, triptanos. El monitoreo del dolor de cabeza del paciente se realiza usando un diario para medir la frecuencia de los ataques, gravedad, duración, discapacidad, respuesta al tipo de tratamiento y efectos adversos de los medicamentos. Después de un periodo de estabilidad se considera la discontinuación del tratamiento (7,8).

Algunas comorbilidades están asociadas con la migraña como epilepsia, depresión, trastornos de ansiedad, ataques de pánico, Raynaud, Lupus eritematoso sistémico, temblor esencial, enfermedad vascular cerebral. Para cada condición coexistente se elegirá un tipo específico de medicamento que trate ambos desordenes. Deben recibir especial atención las pacientes embarazadas y evitar embarazo durante el tratamiento preventivo por posibles efectos teratógenos. (9)

CLASIFICACION DE MIGRAÑA POR LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE LAS CEFALEAS (10).

1. Migraña
 - 1.1 Migraña sin aura
 - 1.2 Migraña con aura
 - 1.2.1 Aura típica sin migraña
 - 1.2.2 Aura típica con cefalea no migrañosa
 - 1.2.3 Aura típica sin cefalea
 - 1.2.4 Migraña hemiplejica familiar
 - 1.2.5 Migraña hemiplejica esporadica
 - 1.2.6 Migraña basilar
 - 1.3 Síndromes periódicos de la infancia que son comúnmente precursores de migraña
 - 1.3.1 Vómito cíclico
 - 1.3.2 Migraña abdominal
 - 1.3.3 Vértigo paroxístico benigno de la infancia
 - 1.4 Migraña retineana
 - 1.5 complicaciones de la migraña
 - 1.5.1 Migraña crónica
 - 1.5.2 Estado migrañoso
 - 1.5.3 Aura persistente sin infarto
 - 1.5.4 Infarto migrañoso
 - 1.5.5 Migraña disparadora de crisis
 - 1.6 Probable migraña
 - 1.6.1 Probable migraña sin aura
 - 1.6.2 Probable migraña con aura
 - 1.6.3 Probable migraña crónica

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA MIGRAÑA

- A. 5 ataques que cumplan con B y D
- B. Cefalea que dura de 4 a 72 horas (con o sin tratamiento)
- C. Cefalea que cumpla dos de las siguientes características
 - 1. Hemicránea
 - 2. Calidad pulsátil
 - 3. Intensidad de moderada a grave (limita o incapacita para las actividades cotidianas)
 - 4. Se agrava con la actividad
- D. Durante la cefalea presenta uno de los siguientes:
 - 1. Nausea o vómito
 - 2. Fotofobia y fonofobia
- E. No atribuible a otro trastorno neurológico

En la migraña con aura solo se requieren de dos ataques con alguna de las siguientes características:

- 1. Uno o mas síntomas de aura que indiquen disfunción cerebral y que sean reversibles.
- 2. Los síntomas de aura se desarrollan gradualmente en más de 4 minutos, pueden aparecer dos síntomas simultáneamente.
- 3. Los síntomas de aura duran menos de 60 minutos
- 4. La cefalea ocurre en los siguientes 60 minutos.

Las manifestaciones hasta en un 90 % del aura tienden a ser visuales caracterizadas por centelleos, visión borrosa, escotomas, entumecimiento.

Existen 5 grupos de fármacos para el tratamiento preventivo. En la fisiopatología de la migraña se ha aceptado cada vez más la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central, es por ello que el tratamiento profiláctico con anticonvulsivos se ha indicado desde hace varios años. El topiramato, el último aceptado por la FDA (Food and Drug Administration) forma parte del grupo que tiene alta eficacia probada (11). Los antidepresivos tricíclicos tienen su acción a través de cambios en la actividad de los neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina y norepinefrina)

A continuación se enlistan los diferentes grupos de fármacos para el tratamiento preventivo de la migraña (12).

Grupo 1: Eficacia alta y moderados efectos adversos

- Amitriptilina
- Valproato de sodio
- Propranolol
- Atenolol
- Topiramato
- Timolol

Grupo 2: Eficacia baja y moderados efectos adversos

- Aspirina
- Fenoprofeno
- Flurbiprofeno
- Fluoxetina
- Gabapentina
- Ketoprofeno
- Magnesio
- Acido mefenámico
- Metoprolol
- Nadolol
- Naproxeno
- Naproxeno sódico
- Nimodipino
- Verapamilo
- Vitamina B2

Grupo 3a: Basado en opinión, bajos efectos adversos

- Bupropion
- Diltiazem
- Doxepina
- Fluvoxamina
- Ibuprofeno
- Imipramina
- Mirtazapina
- Nortriptilina
- Paroxetina
- Protriptilina
- Sertralina
- Tiagabina
- Trazodona
- Venlafaxina

Grupo 3b: Basado en opinión, altos efectos adversos

- Metilergonovina
- Fenelzina

Grupo 4: Alta eficacia pero muchos efectos adversos

- Metilsergida
- Flunarizina

BETABLOQUEADORES

Los betabloqueadores son bien tolerados, deben cuidarse en insuficiencia cardiaca, asma, embarazo y lactancia.

La fatiga, hipotensión, bradicardia y depresión son algunos de los efectos adversos que suelen ser mínimos. Se inicia con el caso de propanolol 20mg. y se incrementa cada 4 a 7 días, el atenolol 15 a 50 mg. al día y se incrementa 25 mg. por semana. Metoprolol 50 mg. día durante 2 semanas y se incrementa en 2 semanas 50 mg. más.

Numerosos estudios controlados reportan que los betabloqueadores son efectivos en el tratamiento de la migraña. Entre 60 y 85% de los pacientes respondieron al final de estudios longitudinales hasta con un año de seguimiento (12).

CALCIOANTAGONISTAS

Debe cuidarse la hipotensión, los pacientes con bloqueo AV, edad e insuficiencia hepática y angina.

Se inicia con dosis bajas que debe incrementarse después de monitoreo de la tensión arterial en 30 a 60 días. (Flunarizina, nifedipino, nimodipino, verapamilo, diltiazem). Se sugiere su uso en Raynaud, angina de Prinzmetal y migraña complicada (13).

BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Solo ha sido estudiada una clase de fármaco en este grupo, comparado con placebo. Se usa en pacientes que requieran tratamiento antihipertensivo cuando los betabloqueadores están contraindicados. Candesartán es efectivo en profilaxis de migraña comparado con placebo comenzando con

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

dosis de 4mg. antes de acostarse e incrementando 4 mg. cada 4 a 7 días hasta completar 16 mgs (14).

ANTIDEPRESIVOS

Los tricíclicos tienen su acción a través de cambios en la actividad neurotransmisora monoaminérgica mediante bloqueo de la recaptura. Existe un estudio controlado de venlafaxina que muestra superioridad sobre placebo en la profilaxis de migraña (15). La Amitriptilina es un antidepresivo tricíclico con propiedades sedantes, bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina en las terminaciones nerviosas presinápticas, lo que prolonga la actividad de estas aminas biogénicas en la sinapsis.

El tratamiento con este medicamento se puede iniciar y mantener dividiendo la dosificación total diaria en varias dosis, la dosificación inicial debe ser baja para ir aumentando poco a poco mientras se vigila cuidadosamente la respuesta clínica y la aparición de cualquier signo de intolerancia. Se absorbe rápido en el tubo digestivo, los niveles plasmáticos máximos ocurren dentro de las primeras 4 horas; sin embargo, un porcentaje importante sufre metabolismo hepático de primer paso. Se une en forma extensa a las proteínas, la proporción de unión a las proteínas plasmáticas es hasta de 90 a 95% y se distribuye en gran proporción en el organismo. Se metaboliza en el hígado, a nortriptilina (metabolito activo), derivados 10-hidroxi y derivados conjugados se sigue con la excreción renal de aproximadamente 18% como medicamento inalterado. La vida media de eliminación es 9 a 25 horas, con un promedio de 15 horas; tiene evidencia clase A pero con frecuentes efectos adversos, como mareo, estreñimiento, taquicardia, hipotensión o hipertensión arterial.

En estudios controlados de amitriptilina contra placebo se ha visto una reducción en los ataques de hasta 80% en más de 78% de los pacientes.

Algunos antidepresivos tienen efectos muscarínicos como retención urinaria, sequedad de boca y defectos de acomodación visual (16).

Contraindicados en asma, hipertrofia prostática, glaucoma, daño hepático y arritmias; nunca deben ser administrados con alcohol ni de manera simultánea con inhibidores de monoaminooxidasa. Se da a dosis bajas incrementándose cada 4 a 7 días (16).

ANTICONVULSIVOS

El primer anticonvulsivo aprobado para el control de la migraña fue el ácido valproico, posteriormente se han utilizado gabapentina y topiramato. Dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo establecieron la efectividad de valproato en el tratamiento profiláctico de la cefalea migrañosa.

La gabapentina se estudio en un estudio controlado y aleatorizado y 64% de los pacientes tuvieron una reducción de más de 50% de los ataques comparado contra 16% del placebo (17).

En un estudio realizado en España en dos grupos de pacientes con migraña comparando topiramato y flunarizina se encontraron tasas de respuesta de entre 60 y 70% y se encontró que ambos fármacos eran igual de eficaces aunque el topiramato con más efectos adversos.

En estudios controlados por placebo con topiramato, doble ciego se ha visto disminución en la frecuencia hasta en un 47% contra 7% de placebo (18).

En el primer estudio mexicano de tratamiento de la migraña con topiramato 100mg diarios, se redujo significativamente la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña (2).

Topiramato se absorbe bien y de manera rápida. No existe efecto clínicamente significativo de la comida en su biodisponibilidad; no es necesario el monitoreo rutinario de sus concentraciones en plasma. Generalmente 13-17% de topiramato está ligado a las proteínas del plasma. El volumen aparente medio de distribución ha sido determinado en 0.55-0.8 l/kg para dosis sencillas desde 100 hasta 1,200 mg. Existe un efecto del sexo sobre el volumen de distribución. Los valores para sujetos del sexo femenino son casi 50% de los correspondientes al sexo masculino lo cual se atribuye a un porcentaje más alto de grasa corporal en los pacientes y no tiene trascendencia clínica. Topiramato no se metaboliza extensamente (20%) en voluntarios sanos, es metabolizado hasta 50% en pacientes que reciben terapia antiepiléptica paralela con inductores conocidos de enzimas metabolizantes de drogas. Seis metabolitos formados a partir de hidroxilación, hidrólisis y glucosilación han sido aislados, caracterizados e identificados a partir de plasma, orina y heces en seres humanos. En seres humanos, la más importante vía de eliminación de topiramato intacto y sus metabolitos, es el riñón (por lo menos 81%). En forma general, la capacidad de depuración del plasma es de aproximadamente 20 a 30 ml/min. En humanos después de una administración oral (19,20).

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

El topiramato presenta baja variabilidad entre sujetos en las concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, su farmacocinética es predecible; ésta es lineal con la depuración del plasma permaneciendo constante, y el área bajo la curva de concentración de plasma aumentando de manera proporcional a la dosis en un rango de 100 a 400 mg de dosis individuales en sujetos sanos. Pacientes con función renal normal pueden tardar 4 a 8 días en alcanzar concentraciones de plasma de estado estacionario. Después de una administración de dosis múltiples de 50 a 100 mg dos veces al día, la vida media de la eliminación del plasma fue de aproximadamente 21 horas. La depuración renal y del plasma del topiramato disminuye en pacientes con función renal deteriorada ($CLCR \leq 60$ ml/min.) y la depuración del plasma disminuye en pacientes con padecimiento renal en etapa terminal. Su depuración plasmática no cambia en sujetos de edad madura, en ausencia de padecimiento renal. Disminuye en pacientes con deterioro hepático moderado a severo. Algunos de los efectos adversos del topiramato son la pérdida de peso y aumento en el riesgo de nefrolitiasis sobretodo en aquellos pacientes con historia familiar. Está contraindicado en pacientes con falla hepática (21,22).

En un estudio controlado con placebo, aleatorizado, el topiramato estuvo asociado con una reducción significativa en 4 semanas en frecuencia de la migraña que el placebo (23).

En un segundo estudio, una proporción significativamente más alta mostró más de 50% de reducción de los ataques que el placebo (46.7 vs. 6.7%) (24-25). Existe mucha evidencia de topiramato como profiláctico efectivo en migraña y además en distintas poblaciones (26-30). Sin embargo, amitriptilina aunque es muy utilizada se cita muy poco en la literatura (31).

Existe un estudio que compara amitriptilina contra topiramato en la profilaxis de migraña y no se encontraron diferencias significativas entre ambos; pero no se midieron bien los efectos adversos de los fármacos (32).

En el tratamiento abortivo de los ataques de migraña se ha visto que los que tienen mejores resultados son los AINEs, seguidos de los triptanos.

El tratamiento completo de la profilaxis de la migraña incluye cambios en el estilo de vida y hábitos dietéticos (32).

OBJETIVO:

Comparar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra el topiramato en la profilaxis de la migraña mediante evaluación clínica y conocer así los costos y beneficios de ambos fármacos.

HIPOTESIS:

La amitriptilina es más eficaz y segura que el topiramato para prevenir los ataques de migraña y resulta ser un tratamiento más económico para los pacientes en quienes está indicado su uso.

JUSTIFICACION

La migraña es uno de los trastornos neurológicos más comunes, uno de los principales motivos de consulta en Neurología en México y el mundo entero.

En México afecta 16% de la población, tres veces más a las mujeres que a los hombres, puede discapacitar o incapacitar y la pérdida de productividad por su causa la coloca como un problema de salud pública. Es además motivo de inestabilidad emocional y psicológica.

La mayoría de los pacientes tiene varios ataques por mes, por lo tanto para evitar discapacidad es necesario el tratamiento profiláctico.

La prevención de la migraña significa mejor calidad de vida en pacientes con edad productiva y es por ello que se requiere un análisis sobre la eficacia y seguridad de la Amitriptilina y el Topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

ANALISIS DE COSTOS

Deben considerarse los costos del tratamiento con cada profiláctico por mes y de acuerdo a la efectividad alcanzada. Así como los costos por incapacidad y costos de hospitalización en caso ameritarse.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes de la consulta externa de Neurología del Hospital Dr. Miguel Silva de Morelia y del Hospital de la Mujer de la Secretaria de Salud de Michoacán, diagnosticados con migraña de acuerdo con los criterios actuales de migraña de la IHC (International Headache Committé 2005).

Pacientes con migraña que presenten 2 o más ataques al mes.

Pacientes con migraña refractaria a tratamiento agudo.

Pacientes con ataques esporádicos que tengan cefalea incapacitante

Pacientes con complicaciones o riesgo de complicaciones de la migraña.

No historia conocida de susceptibilidad o efectos secundarios.

No patologías que condicionen patologías de carácter migrañoso.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que hayan tomado un mes previo al estudio amitriptilina o topiramato.

Pacientes con historia de nefrolitiasis.

Pacientes con glaucoma.

Pacientes con enfermedad hepática.

Pacientes con hipertrofia prostática.

Pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

METODOLOGIA

Se realizó búsqueda de información sobre prevención de migraña en Internet en la página de OVID con dirección <http://gateway.ovid.com> de manera conjunta con la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM, utilizando como palabras clave para la búsqueda “amitriptilina”, “topiramato”, “tratamiento preventivo” y “migraña”. Se encontraron varios artículos originales y de revisión sobre el tratamiento preventivo de la migraña, además de artículos de revisión sobre la fisiopatología y clasificación de la migraña.

Se calculó el tamaño de la muestra en base a información descrita en la literatura sobre la eficacia de amitriptilina y topiramato en la profilaxis de la migraña. Se describe respuesta con amitriptilina 0.8 y de topiramato 0.47 considerando un valor alfa de 0.05 y beta de 0.20 y utilizando la fórmula habitual se calculó que con 76 pacientes se podría detectar la diferencia.

Tomando en cuenta la fortaleza del diseño, se evaluarán 40 pacientes en el diseño cruzado en una ocasión para un total de 80. Para un ajuste de pérdidas se estudiarán 50 pacientes en cada grupo.

DISEÑO

Estudio prospectivo, comparativo, cruzado, y aleatorizado. Se incluirán 50 pacientes con asignación aleatoria a recibir tratamiento con amitriptilina o topiramato: en una primera fase de 12 semanas los pacientes recibirán una dosificación inicial baja para aumento gradual mientras se vigila cuidadosamente la respuesta clínica y la aparición de cualquier signo de intolerancia: amitriptilina de 25 a 50 mg. al día o topiramato desde 50 hasta 200mgs. al día; después de un periodo de lavado (1 semana), en una segunda fase se cambiará el medicamento y lo recibirán por otras 12 semanas más.

Deberá de existir también un periodo de tiempo previo al estudio libre de terapéutica profiláctica.

Se realizará el análisis de la eficacia a través de un diario que registrará el paciente y se llevarán a cabo consultas cada 4 semanas por el Neurólogo que realizará las revisiones clínicas y la captura de datos por el médico residente de Medicina Interna, Miriam Cázares Medina.

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

La eficacia se define como disminuir la frecuencia de los ataques en 50% o más, intensidad y/o duración de los mismos.

Se usará durante los ataques como medicamento agudo el ibuprofeno a dosis de 600 mgs., en caso de intolerancia podrá usarse en su defecto ketorolaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo.

ANALISIS ESTADISTICO:

Análisis descriptivo de los valores expresados en medias y desviación estándar y evaluación de las variables iniciales y finales expresadas en medias, pruebas de Chi cuadrada y t de student. Se realizará comparación intra e intergrupo con mediciones antes y después de la intervención terapéutica en relación a frecuencia e intensidad de la migraña en ambos grupos. Se considerará el nivel de significancia en 0.05.

Se llevará un registro paralelo de costos del tratamiento y de las complicaciones en cada grupo para hacer evaluaciones de costo-efectividad de las intervenciones.

RESULTADOS

En la valoración inicial se incluyeron 26 pacientes, pero debido a que 6 pacientes ya no acudieron a la primera visita (3 migraron, 2 cambiaron de domicilio y 1 no regresó a la siguiente evaluación) solo se incluyeron en el análisis estadístico final a 20 pacientes.

De los 20 pacientes, 2 eran hombres (10%). La asignación aleatoria distribuyó a 8 pacientes a amitriptilina y 12 a topiramato en el ciclo inicial. En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas comparativas de ambos grupos sin encontrar diferencias significativas. En la tabla 2 se muestran las características de la migraña en ambos grupos, tampoco sin diferencias estadísticamente significativas. De los 20 pacientes, el 50% tenían historia familiar positiva para migraña.

En la tabla 3 se enlistan las comorbilidades encontradas; existió en cada grupo un paciente en el que coexistieron 2 comorbilidades, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La ocupación que más se encontró fue la de ama de casa, con un 62.5% en grupo de amitriptilina (5 pacientes) y 50% en el grupo de topiramato (6 pacientes). El 55% de los pacientes eran casados (11 pacientes). 20% de los pacientes tenían tomografía de cerebro normal (4 pacientes) y solo 5% (1 paciente) tenía resonancia magnética de cerebro normal.

TABLA 1
CARACTERISTICAS BASALES DE PACIENTES EN AMBOS GRUPOS

Variable	Amitriptilina (n= 8)	Topiramato (n= 12)	Valor de p
Edad en años (x/DE/min-max)	35.4/4.6/ 16-47	32.2/2.92/17-52	0.56
Sexo (fem. /masc.)	7/1	11/1	1.0
Escolaridad en años (x/DE/min-max)	9.5/2.1/0-17	11.6 /1.4/2-17	0.42
Evolución en años (x/DE/min-max)	13/4.4/2-35	11.2/2.1/2-24	0.72
Frecuencia de ataques por mes (x/DE/min-max)	5.4/1.0/ 2-8	6.9/1.4/2-20	0.39
Intensidad de ataques del 0 al 10 (x/DE/min-max)	8.9/0.5/6-10	8.9/0.2/8-10	0.94
Talla en metros (x/DE/min-max)	1.6/0.0/1.4-1.7	1.6/0.0/ 1.5-1.7	0.48
Peso en kgs. (x/DE/min-max)	59.3/4.2/ 45-79	64.3/3.0/48-78	0.35
Indice de Masa Corporal (x/DE/min-max)	24.0/1.6/17.8-30.9	24.7/32.0/20.9-32.0	0.74

TABLA 2
CARACTERISTICAS DEL TIPO DE MIGRAÑA

Tipo de migraña	Amitriptilina (n=8)	Topiramato (n=12)	Valor de p
Con aura n (%)	3(15)	2(10)	0.34
Sin aura n (%)	5(25)	10(50)	

TABLA 3
COMORBILIDADES ASOCIADAS

Comorbilidad	Amitriptilina (n=8)	Topiramato (n=12)	Valor de p
Diabetes Mellitus n (%)	1(5)*	1(5)**	1.0
Hipertensión Arterial n (%)	1(5)*	1(5)	1.0
Cervicalgia crónica n (%)	1(5)	0	0.4
Intestino Irritable n (%)	0	1**	1.0

* Mismo paciente con las dos comorbilidades

** Otro paciente con las dos comorbilidades

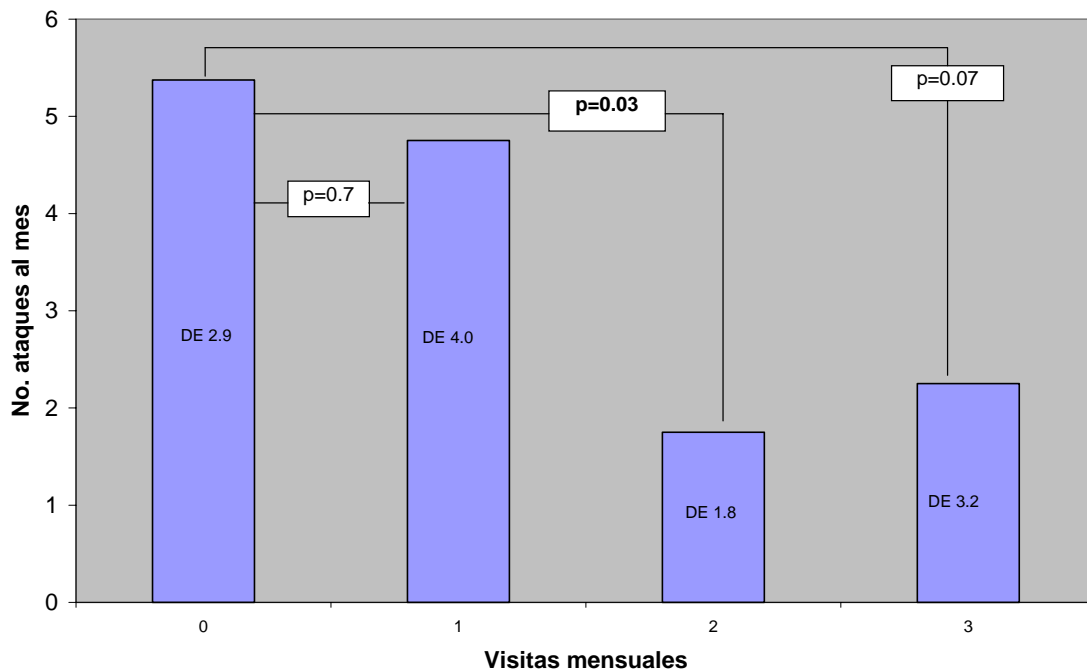
Para evaluar la eficacia en el primer ciclo de tratamiento se analizaron la frecuencia de ataques al mes y la intensidad de los ataques del cero al diez, tanto de la visita basal como de las 3 primeras visitas mensuales.

El grupo de amitriptilina inició con una frecuencia promedio de 5.4 con una DE de 2.9 ($p=0.4$). Para la primera visita la frecuencia disminuyó a 4.75 con DE 4 ($p=0.9$). En la visita 2, la frecuencia disminuyó hasta 1.7 con DE 1.8 ($p=0.5$). En la visita 3 la frecuencia fue de 2.2 con DE 3.2 ($p=1.0$). Por lo tanto se puede observar que disminuyó la frecuencia de los ataques de migraña desde el primer mes y a lo largo de todo el primer ciclo de tratamiento con amitriptilina. En la primera visita 4 pacientes presentaron disminución de 50% en la frecuencia de los ataques, en la segunda y tercer visita, 7 pacientes.

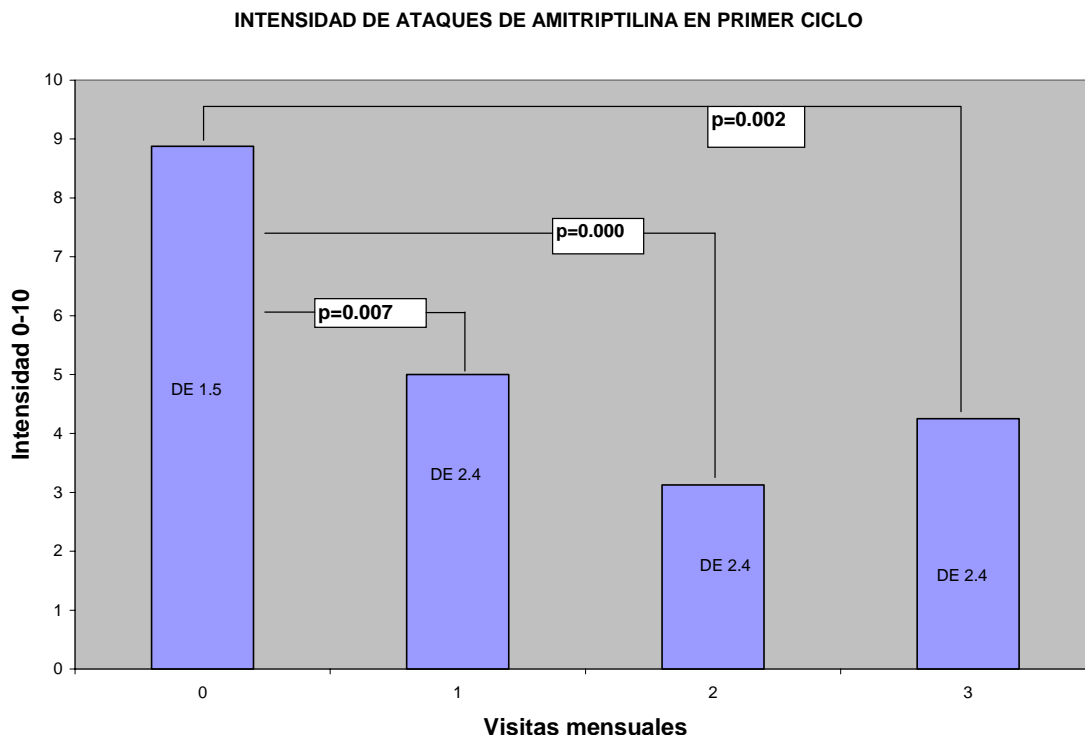
Al analizar la frecuencia basal con la frecuencia de cada visita del primer ciclo de tratamiento con amitriptilina, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la segunda visita con una $p= 0.03$.

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

FRECUENCIA DE ATAQUES DE MIGRAÑA CON AMITRIPTILINA EN PRIMER CICLO



La intensidad de los ataques de migraña con la que iniciaron en el grupo de amitriptilina fue de 8.9 con DE 1.4 ($p=0.9$). En la primera visita disminuyó a 5.0 con DE 2.4 ($p=0.6$). En la visita 2 la intensidad disminuyó a 3.1 con DE 2.47 ($p=0.3$). Nuevamente la intensidad aumentó en la visita 3 a 4.2 con DE 2.4 ($p=0.3$). En la primera visita, disminuyó la intensidad de los ataques en más del 50% en 3 pacientes, en la segunda visita 7 pacientes y en la tercera 5 pacientes. **Al analizar la intensidad basal de los ataques con la intensidad de cada visita del primer ciclo de tratamiento se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas, tal y como se observa en la siguiente gráfica.**

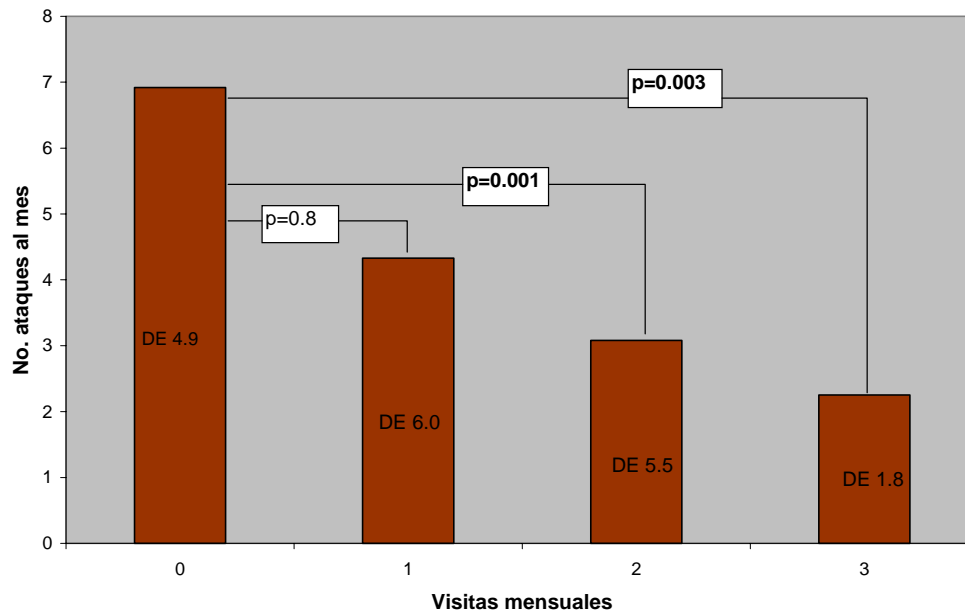


El grupo de topiramato inició con una frecuencia de 6.9 ataques al mes con DE 4.9 ($p=0.4$); en la visita 1 la frecuencia disminuyó a 4.3 con DE 6.0 ($p=0.8$). En la segunda visita disminuyó hasta 3 con DE 5.5 ($p=0.4$) y en la visita 3 la frecuencia fue de 2.2 con una DE 1.8 ($p=1.0$).

En la primera visita 7 pacientes presentaron disminución de 50% en la frecuencia de los ataques, en la segunda visita 9 y en la tercera 8 pacientes.

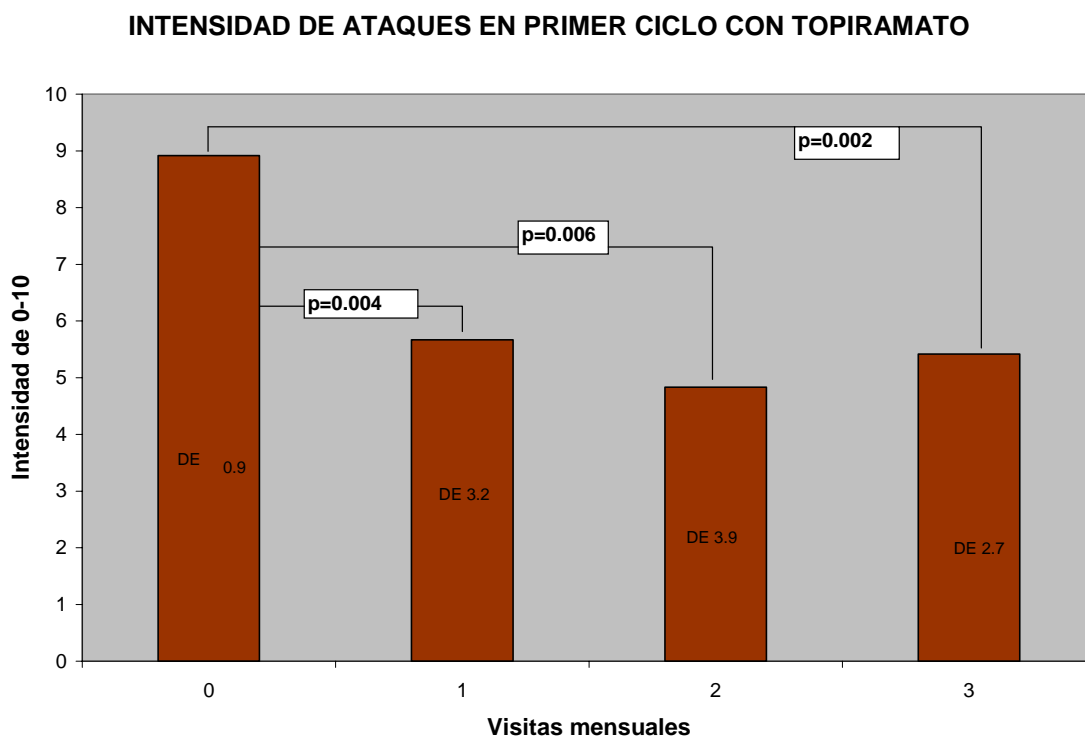
Aunque la frecuencia disminuyó hasta en más del 50% tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas con este profiláctico; además, **al analizar la frecuencia basal con la de las visitas del primer ciclo de tratamiento se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las visitas 2 y 3, con una $p= 0.001$ y 0.003 respectivamente.**

FRECUENCIA DE ATAQUES EN PRIMER CICLO CON TOPIRAMATO



El grupo de topiramato inició con una intensidad de 8.9 con DE 0.9 (p=0.9), en la visita 1 disminuyó a 5.6 con DE 3.2 (p=0.6), para la segunda visita fue de 4.8 con DE 3.9 (p=0.2) y en la tercer visita 5.4 con DE 2.7 (p=0.3). En todas las visitas, disminuyó la intensidad de los ataques en 50% o más en 5 pacientes.

En el análisis de la intensidad basal contra la intensidad de las visitas del primer ciclo se encontró diferencia estadísticamente significativa en las 3 visitas.



Dentro del análisis de eficacia del primer ciclo se incluyó la discapacidad de los ataques de migraña. La tabla 4 muestra el número de pacientes que presentó discapacidad en los ataques de cada visita, sin existir diferencias significativas entre ambos profilácticos.

Otro punto en el análisis de eficacia fue la evaluación global del paciente con respecto a cada profiláctico en las visitas; la tabla 5 muestra la **evaluación global del paciente** en cada visita, con **diferencia estadísticamente significativa al final del primer ciclo del estudio (p=0.04)** a favor de amitriptilina.

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

TABLA 4
DISCAPACIDAD EN PRIMER CICLO DEL ESTUDIO

Visita	Amitriptilina n=8 n (%)	Topiramato n=12 n(%)	Valor de p
0	7(35)	10(50)	1.0
1	3(15)	4(20)	1.0
2	1(5)	5(25)	0.3
3	1(5)	1(5)	1.0

TABLA 5
EVALUACION GLOBAL DEL PACIENTE EN PRIMER CICLO

Evaluación global del paciente	Visita					
	1		2		3	
	AMT n=8	TPM n=12	AMT n=8	TPM n=12	AMT n=8	TPM n=12
Mala	0	1	0	1	1	0
Regular	3	3	3	3	0	6
Buena	5	8	5	8	7	6
Valor de p	0.6		0.6		0.04	

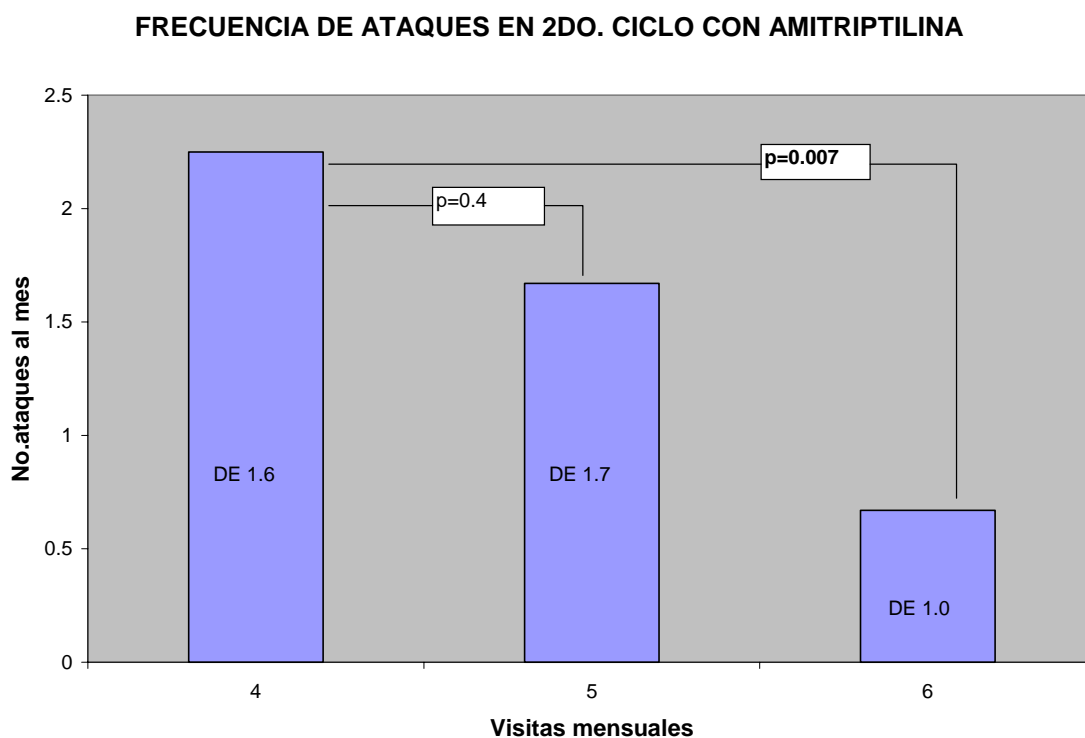
Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

Este diseño se planteó como estudio cruzado a recibir amitriptilina y topiramato después de 3 meses de tratamiento y de un lavado del profiláctico de una semana.

Para evaluar la eficacia en el segundo ciclo de tratamiento se analizaron la frecuencia de ataques al mes y la intensidad de los ataques del cero al diez, tanto de la visita 4 (basal) como de las otras dos visitas mensuales.

El grupo de amitriptilina inició con una frecuencia promedio de 2.2 con una DE de 1.6 ($p=0.5$). Para la quinta visita la frecuencia disminuyó a 1.7 con DE 1.7 ($p=0.8$). En la visita 6, la frecuencia disminuyó hasta 0.7 con DE 1.0 ($p=0.3$). Por lo tanto se puede observar que disminuyó la frecuencia de los ataques de migraña también a lo largo del segundo ciclo de tratamiento con amitriptilina. En las visitas 5 y 6 disminuyó la frecuencia de los ataques en 50% o más en 4 pacientes.

Al analizar la frecuencia basal con la frecuencia de cada visita del segundo ciclo de tratamiento con amitriptilina, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la visita 6 con un valor de $p= 0.007$.



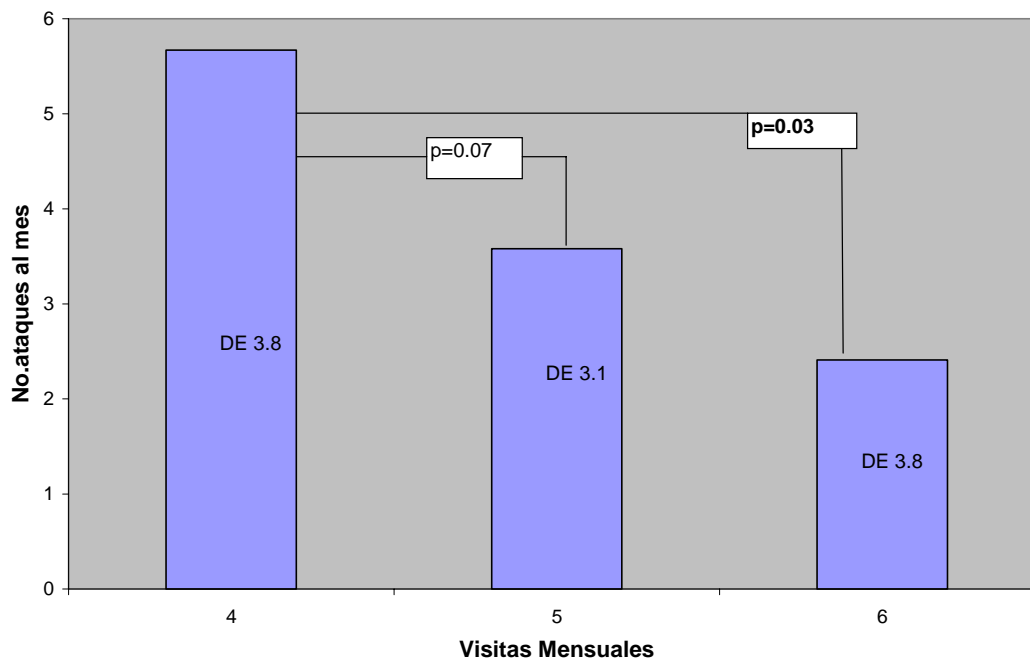
Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

La intensidad de los ataques de migraña con la que inició el grupo de amitriptilina en el segundo ciclo fue de 5.7 con DE 3.8 (**p=0.01**). En la quinta visita disminuyó a 3.6 con DE 3.1 (p=0.6). En la visita 6, la intensidad disminuyó a 2.4 con DE 3.8 (p=0.8). Disminuyó la intensidad de los ataques en 50% o más en 5 pacientes en la visita 5 y 6 en la visita 6.

El dato anterior invalida el diseño cruzado del estudio; sin embargo, se presenta información en relación al **efecto a largo plazo de amitriptilina que se observa en la significancia estadística del valor de p.**

Al analizar la intensidad basal de los ataques con la intensidad de cada visita del segundo ciclo de tratamiento se encontró diferencia estadísticamente significativa en la visita 6 con una p= 0.03.

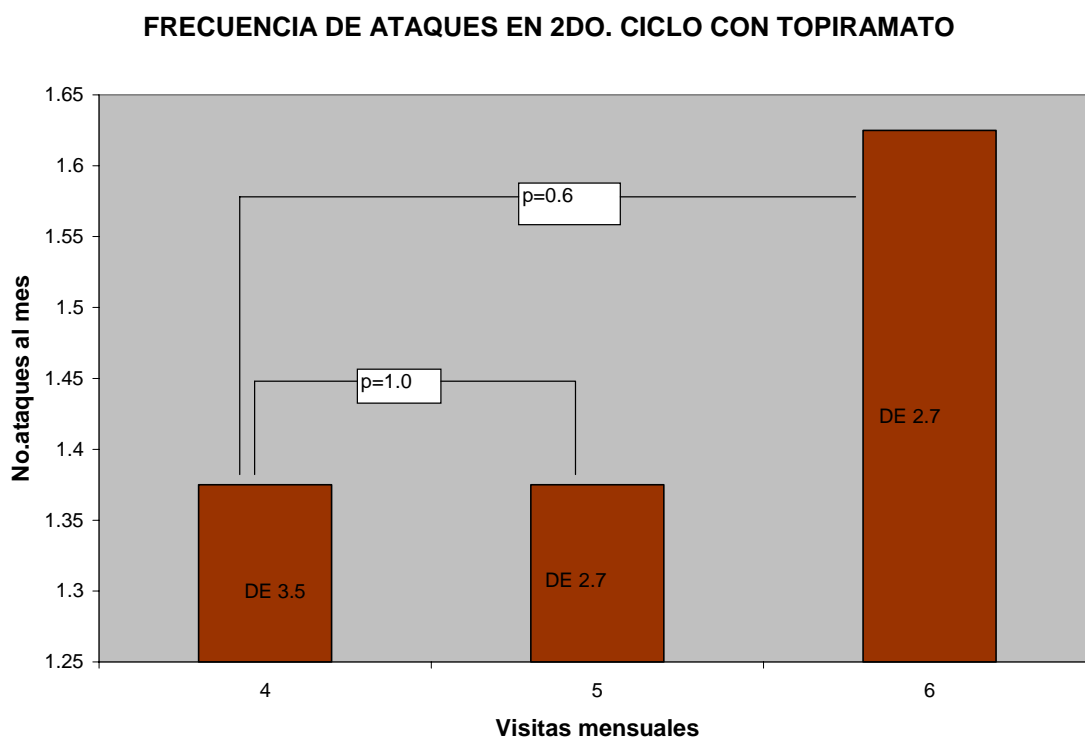
INTENSIDAD DE ATAQUES EN 2DO. CICLO CON AMITRIPTILINA



Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

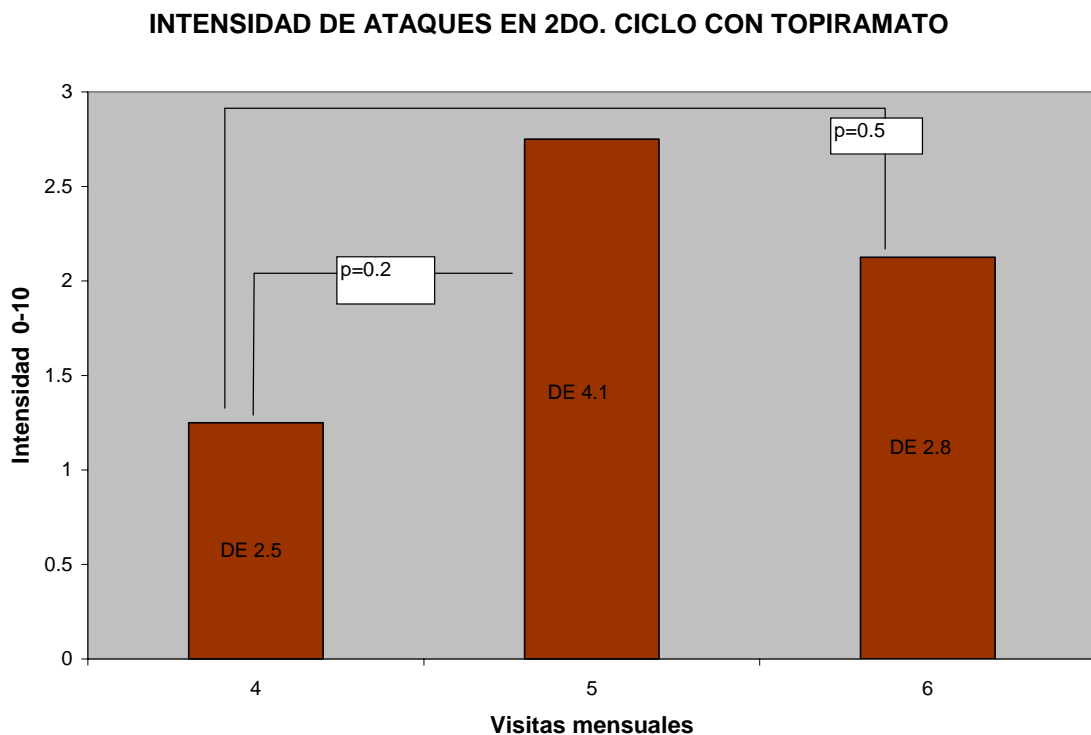
El grupo de topiramato inició con una frecuencia de 1.4 ataques al mes con DE 3.5 ($p=0.5$); en la visita 5 la frecuencia disminuyó a 1.4 con DE 2.7 ($p=0.8$) y en la sexta visita disminuyó hasta 1.6 con DE 2.7 ($p=0.4$). La frecuencia de los ataques no disminuyó en 50% en ninguna visita de este ciclo con topiramato.

Al analizar la frecuencia basal con la de las visitas del primer ciclo de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



El grupo de topiramato inició con una intensidad de 1.2 con DE 2.5 (**$p=0.006$**), en la visita 5 aumentó a 2.7 con DE 4.1 ($p=0.6$), para la sexta visita fue de 2.1 con DE ($p=0.8$). **También el valor significativo de la p anterior invalida el diseño cruzado del estudio, demostrando un efecto a largo plazo con amitriptilina.** La intensidad de los ataques no disminuyó en 50% o más en ningún paciente de las visitas de este ciclo con topiramato.

En el análisis de la intensidad basal contra la intensidad de las visitas del segundo ciclo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



Dentro del análisis de eficacia del segundo ciclo se incluyó la discapacidad de los ataques de migraña. La tabla 6 muestra el número de pacientes que presentó discapacidad en los ataques de cada visita, sin existir diferencias significativas entre ambos profilácticos. La tabla 7 muestra la evaluación global del paciente en cada visita del segundo ciclo sin observarse diferencias significativas.

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

TABLA 6
DISCAPACIDAD EN EL SEGUNDO CICLO DEL ESTUDIO

Visita	Amitriptilina n=12 n(%)	Topiramato n=8 n(%)	Valor de p
4	4(20)	1(5)	0.6
5	0	1(5)	0.4
6	1(5)	0	1.0

TABLA 7
EVALUACION GLOBAL DEL PACIENTE EN SEGUNDO CICLO

Evaluación global del paciente	Visita					
	4		5		6	
	AMT n=12	TPM n=8	AMT n=12	TPM n=8	AMT n=12	TPM n=8
Mala	0	1	0	0	0	0
Regular	4	0	5	2	5	3
Buena	7	8	6	7	6	6
Valor de p	0.8		0.4		0.7	

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

Para el análisis de seguridad se evaluó la toxicidad de los fármacos con la presencia de efectos secundarios. La tabla 8 enlista los efectos secundarios a lo largo del estudio con diferencia estadísticamente significativa en topiramato con respecto a las parestesias entre ambos profilácticos. En la segunda visita un paciente en el grupo de topiramato tuvo que abandonar el tratamiento ameritando su cambio a amitriptilina por efectos secundarios y en la sexta visita, 2 semanas antes de terminar el estudio, 3 pacientes tuvieron que abandonar el estudio por efectos secundarios de topiramato descritos en la tabla.

TABLA 9
EFECTOS SECUNDARIOS

Efecto	Amitriptilina n=20	Topiramato n=20	Valor de p
Sequedad de boca (n/%)	5/25%	0	0.2
Constipación (n/%)	7/35%	1/5%	0.06
Parestesias (n/%)	0	20/100%*	<u>0.002</u>
Somnolencia (n/%)	4/20%	0	0.4
Disminución de líbido (n/%)	1/5%	0	1.0
Mareo (n/%)	0	1/5%	1.0

* Por este efecto 4 pacientes tuvieron que abandonar tratamiento

En cuanto al análisis de costo-efectividad: el costo por día de ambos fármacos es importante ya que mientras el costo diario de amitriptilina (25mg) es de 3.00 pesos, el de topiramato (100 mg) es de 35.00 pesos. El costo de una mejoría de un 50% con amitriptilina es de 300.00 pesos mientras que el de topiramato es de 1,715.00 pesos, lo que está a favor de amitriptilina en su uso como profiláctico.

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

Aunque no se dio el caso en este estudio, si el paciente llegara a incapacitarse para el trabajo se perdería en costo de productividad aproximadamente 60.00 pesos diarios; y aunque es excepcional la hospitalización por ataques agudos de migraña, en caso de requerirse se calcula aproximadamente 400.00 pesos diarios de costos incluyendo ya los medicamentos abortivos que suelen utilizarse.

DISCUSION

Existe poca evidencia de la eficacia de amitriptilina en la literatura; sin embargo, se reporta con evidencia 1A en las recomendaciones para el tratamiento preventivo de la migraña. (30,31)

Recientemente topiramato ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) como fármaco profiláctico en migraña de alta eficacia probada. Existen pocos estudios que comparen amitriptilina contra topiramato en la profilaxis de migraña. (32)

El Dr. Ildelfonso Rodríguez Leyva en un estudio mexicano comparando topiramato contra amitriptilina menciona que topiramato tiene tendencia a ser mejor que amitriptilina; sin embargo, no se encontró significancia estadística. En su estudio no se evaluaron los efectos secundarios de ambos fármacos y se menciona el costo mucho mayor de topiramato (32).

En nuestro estudio se encontró disminución en la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña hasta en más de 50% con el uso tanto de amitriptilina como de topiramato. Los grupos fueron comparables desde el inicio.

Aunque el diseño de este estudio se planteó como estudio cruzado, los datos encontrados al finalizar el primer ciclo de tratamiento invalidan el diseño; ya que la intensidad con la que inician el segundo ciclo no fue comparable a la intensidad con la que iniciaron el primer ciclo. Se presentó un efecto piso-techo mencionado en los ensayos clínicos. Lo anterior habla a favor del efecto a largo plazo que confiere amitriptilina después de un periodo de lavado, por lo que valdría la pena puntulizar que el periodo de lavado tendría que ser mayor a 7 días para poder comparar de manera cruzada los profilácticos que usamos.

La evaluación global del paciente permitió demostrar sobretodo en el primer ciclo de tratamiento que para el paciente fue mejor amitriptilina.

Otro punto evaluado fue la discapacidad de los ataques, pero no existieron diferencias significativas entre ambos fármacos en este rubro.

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

En cuanto a la seguridad; se encontraron efectos secundarios con ambos fármacos desde el primer ciclo de tratamiento, sin embargo, con topiramato se observó que todos los pacientes que lo recibieron tenían parestesias.

A pesar de haberse incluido un número de pacientes no muy grande, se lograron encontrar diferencias interesantes en cuanto a la eficacia de los dos fármacos como profilácticos de la migraña y además los efectos secundarios favorecen a la amitriptilina como fármaco de elección. Cabe destacar que en nuestro estudio una ventaja fue el uso del mismo medicamento abortivo para todos los pacientes en ataque agudo de migraña.

Ante eficacia similares, la toxicidad y el costo juega papeles relevantes, ambos favorecen a amitriptilina que debe considerarse como el tratamiento de elección.

Esto al finalizar resultados. El costo por día de ambos fármacos es importante ya que mientras el costo diario de amitriptilina (25mg) es de 3.00 pesos el de topiramato (100 mg) es de 35 pesos , lo que está a favor de amitriptilina en su uso como profiláctico. El costo de una mejoría de un 50% con amitriptilina es de: Lo que costo tratar a 8 pacientes se divide entre los que alcanzaron disminución del 50% de ataques.

CONCLUSIONES

Tanto la amitriptilina como topiramato son fármacos efectivos en el tratamiento preventivo de la migraña.

La amitriptilina es más segura, ya que los efectos secundarios no se presentaron en todos los pacientes que la recibieron a diferencia del topiramato.

La amitriptilina tiene un efecto a largo plazo que se observó aun después de un periodo de lavado de una semana.

La amitriptilina de acuerdo al análisis de costos tiene un mejor costo-efectividad en pacientes en quien está indicado su uso.

Ensayo clínico controlado por sorteo, cruzado para evaluar la eficacia y seguridad de amitriptilina contra topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña.

ANEXOS

**Consentimiento informado del paciente
para su ingreso al protocolo de
Amitriptilina vs.
Topiramato en migraña**

Usted ha sido invitado a formar parte del protocolo para evaluar dos medicamentos preventivos de la migraña, el cual es un registro organizado por el servicio de neurología del Hospital General, “Miguel Silva”

Este registro incluirá pacientes con migraña, **el objetivo** de obtener estos datos es incrementar el conocimiento sobre los métodos de tratamiento de esta enfermedad, también se obtendrá información sobre la evolución de los pacientes después de 6 meses y sus posibles complicaciones y efectos secundarios.

El hecho de participar en este registro no cambiará en nada el tratamiento que usted recibirá, su médico no le practicará estudios diferentes a los habituales y no se le administrará ningún tipo de medicamento, ni trato diferente al que hubiera recibido de no participar.

Sus datos personales, obtenidos en este registro, serán completamente confidenciales, y nadie, excepto su médico, conocerá su identidad.

Su participación, si acepta que sus datos se integren al presente registro, es totalmente voluntaria, por lo que puede libremente decidir no participar o abandonar el estudio antes de concluirlo en cualquier momento, sin ningún perjuicio de su atención médica, presente o futura.

Pretendemos que inicie un medicamento por espacio de 3 meses y después cambie a otro para evaluar la eficacia y mejor tolerancia de ambos fármacos, estos no son experimentales y tiene eficacia probada para el control de la migraña.

He recibido la información completa y estoy de acuerdo en que mis datos médicos necesarios se utilicen con los fines que este estudio requiere.

	Nombre	Firma
Del(la) paciente:		
Del(la) testigo (1):		
Del(la) testigo (2):		
Del investigador		

LUGAR Y FECHA _____

INFORMACION

SE PIDE A TODOS LOS MEDICOS DE LA CONSULTA EXTERNA REFERIR A LOS PACIENTES QUE CUMPLAN CON CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE MIGRAÑA:

- A. 5 ataques que cumplan los criterios B-D
- B. Los ataques de cefalea duran Entre 4-74 hrs con falla o sin tratamiento.
- C. Cefalea con 2 de las siguientes características:
 - 1. Localización unilateral
 - 2. Pulsátil
 - 3. Intensidad del dolor moderada a grave
 - 4. Agravan con actividad rutinaria como caminar o subir escaleras
- D. Durante la cefalea una de las siguientes características
 - 1. Nausea y/o vómito
 - 2. Fotofobia
 - 3. Fonofobia

A LA CONSULTA DE NEUROLOGIA CON DR. RAUL LEAL CANTU Y DR. OCTAVIO M. IBARRA O A LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA CON DRA. MIRIAM CAZARES MEDINA.

SE PIDE NO DAR TRATAMIENTO ALGUNO A LOS PACIENTES A MENOS DE QUE SE TRATE DE UNA SITUACION MUY AGUDA SOLO INDICAR ANALGESICO.

GRACIAS

RECOLECCION DE DATOS EN VISITAS

NOMBRE

GENERO

EDAD

VIVIENDA

EVOLUCION

ESTUDIOS DE IMAGEN

TIPO DE MIGRAÑA

DIRECCION

ESTADO CIVIL

ESCOLARIDAD

OCUPACION

HISTORIA FAMILIAR

TELEFONO

Visita No.	Frecuencia	Inten-sidad	Discapa-cidad	Síntomas neurológicos asociados	Sistémicos asociados	Comor-bilidades	Examen general	Neuroló gico positivo
0								
1								
2								
3								
4								
5								
6								

Visita No.	TA	FC	FR	Temp.	Peso	IMC	Evaluación Global del paciente	Inicio de Tx	Profiláctico	Efectos Secun-darios	Abortivo	Nuevo gabine-te
0												
1												
2												
3												
4												
5												
6												

BIBLIOGRAFIA

- 1.** Cady R, Schreiber C, Farmer K, et al. Primary headaches: a convergence hypothesis. *Headache* 2002; 42:204–16.
- 2.** Santos-Zambrano JA, Rodríguez Leyva I, Salinas Estebané R. Estudio multicéntrico abierto para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico de migraña con topiramato. *Rev Mex Neuroci* 2005; 6 (1): 38.
- 3.** Couch J, Taylor K, Hilliard B. Migraine in the primary care population: prevalence, severity, and disability *Headache* 2003; 43:570–1.
- 4.** Lipton RB, Diamond S, Reed M, et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:638–45.
- 5.** Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache for the primary care physician* Oxford, England: ISIS Medical Media Ltd; 2000; 40.
- 6.** Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44:865–72.
- 7.** Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalalgia* 1997; 17: 67-72.
- 8.** Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003; 60:935–40.
- 9.** Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in Clinical Practice*. 2nd edition. New York: Martin Dunitz; 2002.
- 10.** Headache Classification committé of the international headache society: classification and diagnostic for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 2004, 2nd, 24 (suppl1); 1-160.
- 11.** Storey JR, Calder CS, Potter DL. Role of topiramate for refractory migraine prophylaxis: a retrospective pilot study. *Ann Neurol* 1999; 46:495.
- 12.** Silberstein SD. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality

Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(6):754–62.

13. Raskin NH. *Headache*. 2nd edition, New York: Churchill Livingstone; 1988.

14. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized, placebo controlled, cross over study. *JAMA* 2003; 289:65–9.

15. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al. The efficacy and safety of venlafaxine in prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45:144–52.

16. James R. Couch, M.D., Dewey K. Ziegler, M.D., Amitryptiline in the prophylaxis of migraine. *Neurology* 1976 Feb; 26 (2):121-127.

17. Ninan T. Mathew, MD; Joseph F. Hulihan, MD; and John F. Rothrock, MD Anticonvulsants in migraine prophylaxis *Neurology* 2003; 60(Suppl 2):S45-S49.

18. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:965–73.

19. Storey JR, Calder CS, Potter DL. Role of topiramate for refractory migraine prophylaxis: a retrospective pilot study. *Ann Neurol* 1999; 46:495.

20. Shuiab A, Ahmed F, Muratoglu M, Kochanski P. Topiramate in migraine prophylaxis: a pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19:379–380.

21. Storey JR, Calder CS, Potter DL. Potential role of topiramate (TPM) in the treatment of intractable daily headache: a retrospective pilot study. *Neurology* 1999; 52(Suppl 1):A21.

22. Potter DL, Hart DE, Calder CS, Storey JR. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to determine the efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine. *Neurology* 2000; 54(Suppl 2):A15.

23. Edwards KR, Glantz MJ, Norton JA, Cross N. Prophylactic treatment of episodic migraine with topiramate: a double-blind, placebo-controlled trial in 30 patients. *Cephalalgia* 2000; 20:316.
24. Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999; 53:234–236.
25. ND Weder-Cisneros, JF Téllez-Zenteno, MH Cardiel, M Guibert-Toledano, J Cabiedes, AL Velásquez-Paz, G García-Ramos & C Cantú. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus *Cephalalgia*, 2004, 24, 1031–1044.
26. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997; 42:885–90.
27. Krusz JC, Scott V. Topiramate in the treatment of chronic migraine and other headaches. *Headache* 1999; 39:363.
28. Silberstein S. Shared mechanisms and comorbidities in neurologic and psychiatric disorders. *Headache* 2001: Nov-Dic. Suppl; S11-S17.
29. Morillo L, Alarcon F. Clinical, characteristics and patterns, of medication use of migraneus in Latin America from 12 cities in 6 countries. *Headache* 2005:45; 118-126.
30. Silberstein MD, Freitag DO, preventive treatment of migraine. *Neurology* 2003:60 (Suppl 2); S38-S44.
31. Gracia Naya Manuel, Latorre Jiménez Ana Maria. Topiramato o Flunarizina en el tratamiento preventivo de la migraña: estudio comparativo de dos series de casos. *Rev neurol* 2005; 41(12)705.
32. Rodríguez Leyva I, Hernández Sierra J, Sánchez Aguilar M. Ensayo Clínico Controlado para evaluar la eficacia del topiramato contra amitriptilina en el tratamiento profiláctico de la migraña. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7(5): 467.