

112541  
10

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO**

**Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**ESTUDIO DE COMPARATIVO SOBRE LA  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL  
TOPIRAMATO, VALPROATO Y  
PROPRANOLOL EN LA PROFILAXIS DE LA  
MIGRAÑA EN NIÑOS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN  
**NEUROLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA:

**DR. JOSÉ VISOSO FRANCO**

**ASESOR DE TESIS: DR. SAUL GARZA MORALES**

**DR. JUAN HERNANDEZ AGUILAR**



MEXICO, D.F. 2003  
3



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

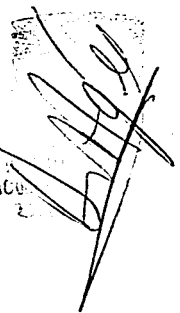
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

2

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"FEDERICO GOMEZ"**

**TESISTA:** DR. JOSÉ VISOSO FRANCO  
MEDICO RESIDENTE DE QUINTO AÑO  
NEUROLOGIA PEDIATRICA



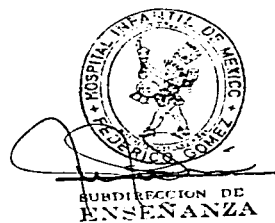
SUB  
DIVISION  
FACU  
ION  
DO



**ASESORES:** DR SAUL GARZA MORALES  
JEFE DE DEPARTAMENTO DEL SERVICIO DE  
NEUROLOGIA PEDIATRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"



**DR. JUAN HERNANDEZ AGUILAR**  
JEFE DEL SERVICIO DE  
NEUROLOGIA PEDIATRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"



2003

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**  
**"FEDERICO GOMEZ"**  
**NEUROLOGIA PEDIATRICA**

**AUTORIZACION**

**DR. SAUL GARZA MORALES**  
**JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**  
**"FEDERICO GOMEZ"**

**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**  
**SUBDIRECTOR DE ASISTENCIA MÉDICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**  
**"FEDERICO GOMEZ"**

**INDICE**

<b>Antecedentes.....</b>	<b>2</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>13</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>14</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>15</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>16</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>30</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>36</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>38</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>39</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios:** Por darme la vida, una familia que me ha apoyado en todas las decisiones importantes que he tomado, una esposa que amo y me ama, sin pedir nada, o casi nada, que no es lo mismo, pero es igual, y por poner en mi camino siempre a la persona indicada.

**A mi madre:** Que con su esfuerzo, dedicación, consejos y amor, ha logrado que yo continúe alcanzando las metas trazadas.

**A mi padre:** Por ser amigo, confidente, guía..... el mejor ejemplo de vida.

**A la familia Rosales Visoso:** Por ser parte importante en mi vida y compartir con migo sus alegrías.

**A ti, amor:** Ya que gracias a tu apoyo, compañía y consejos, se incrementó mi necesidad por seguir adelante.

**Al Dr. Saúl Garza Morales:** Por la confianza y el apoyo que me ha brindado todo este tiempo, compartiendo sus conocimientos y amistad.

**Al Dr. Juan Hernández Aguilar:** Por su gran disponibilidad para compartir sus conocimientos y experiencia.

**Al Dr. Eduardo Barragán Pérez:** Maestro, amigo, socio y hermano, por ser un ejemplo a seguir.

## ANTECEDENTES

Cefalalgia (Del latín Cephalalgia), es el nombre técnico para designar al dolor de cabeza, aunque es más utilizado el término de cefalea (Del latín Cephalaea); corresponde al síntoma neurológico más frecuente y una causa común de interrupción del sueño o las actividades diarias (1,2). Galeno acuñó el nombre de hemicránea, del que derivó el término migraña.

La cefalalgia afecta al menos en una ocasión al 80% de la población cada año y hasta el 75% de los niños sanos antes de los 15 años de edad la habrán padecido con suficiente intensidad para afectar sus actividades diarias o acudir a visitar a un médico (2,3).

La forma en que los niños manifiestan el dolor varía con la edad: antes de los 3 meses no hay comprensión aparente y responden al dolor de manera refleja, entre los 3 y 6 meses se manifiesta como enojo, a los 18 meses se desarrolla la capacidad de localizar el sitio que les duele, después de los 24 meses describen el dolor y pueden atribuirlo a una causa externa, a partir de los 5 años pueden identificar la intensidad del dolor y a partir de los 7 años pueden explicar por qué les duele y con que factores se modifica (2,4).

En 1969 el grupo de Investigación de la migraña y cefalea de la Federación Mundial de Neurología definió la migraña como "un trastorno familiar, caracterizado por episodios recurrentes de cefalea, de intensidad, frecuencia y duración variables. Las crisis son comúnmente unilaterales y frecuentemente se asocian a anorexia, náusea y vómito. En algunos casos es precedida o asociada con déficit neurológico y/o trastornos del ánimo. Todas las características no se presentan necesariamente en cada crisis ni en cada paciente" (5,6).

A partir de 1988, con la finalidad de unificar los criterios diagnósticos con fines terapéuticos y de investigación (7), la Sociedad Internacional de Cefalea estableció los criterios de diagnóstico para cada tipo de migraña (5,7). En el caso de niños se han considerado criterios similares, aunque con una duración menor de los ataques (1 a 72 horas) y la posibilidad de localizarse en la región temporal o parietal bilateral o generalizada (8,16).

El topiramato es un nuevo medicamento antiepiléptico, con un mecanismo de acción múltiple (gabaérgico, antiglutamato, con efecto sobre los canales de Sodio y Calcio dependientes de alto voltaje), lo que hace que sea un candidato ideal para ser utilizado como antiepiléptico, además de haber probado utilidad en el manejo de neuropatía periférica y profilaxis de migraña en adultos.

En niños la experiencia con el uso de topiramato esta en el tratamiento de la epilepsia, donde ha demostrado en el control de crisis parciales con y sin generalización, además del Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de West y algunas epilepsias con crisis mioclónicas.



Como profiláctico de migraña el topiramato ha demostrado eficacia en reducir la frecuencia de los episodios en el 90% y un control completo de los episodios en el 63% de los pacientes, en dosis de 12.5 y 25 mg/día iniciales y dosis máximas de 400 mg/día. Los efectos indeseables más frecuentes son: somnolencia (12%), anorexia (9%) y parestesias (23%).

### **Patogenia.**

El substrato anatómico del dolor de cabeza incluye receptores del cuero cabelludo, los vasos sanguíneos extracraneales, los músculos de cabeza y cuello, los senos venosos y sus tributarios, la duramadre de la base del cerebro, arterias durales e intracerebrales y por lo menos los nervios trigémino, motor ocular externo, facial y raíces cervicales. El cráneo, el parénquima cerebral, gran parte de la dura y piamadre, el revestimiento ependimario y los plexos corooides no son sensibles al dolor (4).

En general las vías de transmisión del dolor de las estructuras intracraneales localizadas por arriba de la tienda del cerebelo son llevadas por el nervio trigémino y se manifiesta por dolor localizado en las regiones frontal, parietal y temporal del cráneo. Las vías de conducción de las estructuras infratentoriales incluyen los nervios glosofaríngeo y neumogástrico, además de las raíces raquídeas cervicales superiores y generalmente producen dolor en la nuca y parte baja de la cabeza (1,2,4).

Cambios isquémicos focales asociados con edema cerebral, que se expanden desde las áreas occipitales, similar a lo descrito como depresión de Leao han sido involucrados en la patogenia de la migraña, al igual que diversos receptores de neurotransmisores cerebrales, entre los que destacan la noradrenalina y al menos 5 receptores de serotonina (5HT-1D), como mediadores de la respuesta vasoconstrictora y son la base de la utilización de los nuevos antimigrañosos derivados de los triptanos (17,18). Además de una susceptibilidad genética de hipersensibilidad del sistema vascular trigeminal (19,22).

#### **Diagnóstico y diagnóstico diferencial.**

El abordaje diagnóstico del dolor de cabeza en niños se simplifica si se hace una buena semiología, que incluya como datos básicos: la fecha de inicio, el tipo de dolor, su localización, frecuencia, intensidad, duración, fenómenos asociados (aura, vómito, trastornos visuales, etc.), factores precipitantes (menstruación, emociones, etc.) y respuesta a tratamientos administrados; además de un interrogatorio intencionado por aparatos y sistemas así como una buena exploración física. Con los datos colectados se podrá incluir en una de las siguientes categorías: (4,23)

- 1) **Cefalea aguda**, cuando se presenta un episodio aislado y único, sin historia de episodios similares anteriores.
- 2) **Cefalea aguda recurrente**, caracterizada por episodios periódicos, separados por períodos libres de dolor.
- 3) **Cefalea crónica progresiva**, si el dolor empeora en frecuencia e intensidad al paso del tiempo.

- 4) **Cefalea crónica no progresiva**, que ocurre de forma continua cada día o la mayoría de los días de la semana, de moderada intensidad y frecuentemente exacerbada por situaciones emocionales.

#### **Migraña en niños.**

La migraña es el ejemplo clásico de una cefalea recurrente aguda, en niños de edad escolar tiene una frecuencia del 4-5%, sin predominio de sexo y puede ser causa importante de ausentismo. En la consulta de neurología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se reciben en promedio 45 pacientes al mes con cefalea, de los cuales aproximadamente el 10% cursarán con migraña (23).

#### **DEFINICION Y CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.**

**Entre paréntesis observe las modificaciones propuestas para niños de la clasificación de 1988. (7,16).**

#### **Migraña sin aura (Migraña común, hemicránea simple).**

Es una cefalea idiopática, recurrente manifestada por episodios de 2 – 48 horas de duración (*1 hora de duración en niños*), típicamente de localización hemicraneal, de tipo pulsátil, de intensidad moderada o grave y exacerbada por el ejercicio físico, asociada a foto-fonofobia y náusea. Se requiere de al menos 5 ataques (*3 en niños*) de cefalea, con al menos dos de las siguientes características para establecer su diagnóstico: localización unilateral (*bilateral frontal o temporal en niños*), calidad pulsátil, de intensidad suficiente como para afectar algunas actividades diarias o agravada por el ejercicio físico rutinario; durante el ataque de dolor debe existir náusea y/o vómito o foto-fonofobia,

además de al menos uno de los siguientes criterios: a). Historia clínica y examen neurológico que no sugiera una causa específica diferente de la cefalea; b). Cuando existe la sospecha de una enfermedad provocadora de cefalea, pero se ha excluido por una investigación apropiada o; c). Coexiste una enfermedad provocadora de cefalea pero no tiene relación con el padecimiento actual.

#### **Migraña con aura (migraña clásica, migraña complicada).**

Es una enfermedad recurrente e idiomática manifestada por ataques de síntomas neurológicos originados en la corteza o tallo cerebral, frecuentemente desarrollados en el término de 5-60 minutos (aura migrañosa) seguido de cefalea, náusea y/o fotofobia inmediatamente al aura o después de un tiempo asintomático menor a una hora; el dolor de cabeza suele durar entre 2 y 48 horas (*se ha propuesto hasta una hora como mínimo en niños*).

Para su diagnóstico se requieren al menos de dos episodios que incluyan 3 de las siguientes características: a). Al menos un ataque de síntomas de aura migrañosa que hayan revertido completamente; b). Al menos un síntoma de aura desarrollado gradualmente por más de 4 minutos o más de dos síntomas en sucesión; c). Duración de los síntomas de aura menor a una hora; d). La cefalea debe seguir al aura con un periodo asintomático de tiempo menor a una hora. Además debe de cumplir con uno de los siguientes requisitos: a). Historia clínica y examen neurológico que no sugiera una causa específica diferente de la cefalea; b). Cuando existe la sospecha de una enfermedad provocadora de cefalea, pero se ha excluido por una investigación apropiada o c). Coexiste una

enfermedad provocadora de cefalea pero no tiene relación temporal con el padecimiento actual.

**Síndromes periódicos infantiles que pueden anteceder o asociarse con migraña** (Equivalentes migrañosos).

Si bien existen múltiples síndromes asociados con migraña (vómito cíclico, migraña abdominal, etc.), se reconocen claramente dos entidades:

Vértigo paroxístico benigno de la infancia.

Es probablemente un trastorno heterogéneo caracterizado por episodios de corta duración de vértigo, observado en niños sin otra evidencia de enfermedad. Los criterios de diagnóstico son: a). Episodios múltiples, esporádicos, de breve duración caracterizados por desequilibrio, ansiedad y en ocasiones nistagmo y/o vómito; b). Examen neurológico normal y c). Electroencefalograma normal.

Hemiplejía alternante de la infancia.

Inicio antes de los 18 meses de edad, con ataques repetidos de hemiplejía que involucran ambos lados del cuerpo asociados con fenómenos paroxísticos como espasmo tónico, movimiento coreoatetóide, nistagmo u otro movimiento ocular que ocurre junto o independiente del ataque de hemiplejía. Además de mostrar evidencia de alteración del estado neurológico o mental.

La naturaleza del fenómeno no es clara y se ha sospechado que pueda ser una variante de epilepsia por algunos investigadores.

### **DESARROLLO DEL NIÑO CON MIGRAÑA.**

La prevalencia de migraña en niños varía entre el 3 y 10% (24,30), las diferencias dependen de los criterios de selección y otros detalles metodológicos.

En la experiencia de la clínica de cefaleas del Hospital Infantil de México, los niños con migraña en general pueden llevar una vida normal, sin embargo se pueden observar variaciones en el estado de ánimo (ansiedad y/o depresión) en el 4% además de una asociación con trastornos inmunoalérgicos en el 20% de los casos, que produce ausentismo escolar con las repercusiones consiguientes.

Los trastornos del sueño (trastornos de la respiración, despertares y parasomnias), al igual que los estados depresivos son más frecuentes en niños con migraña (23).

### **TRATAMIENTO.**

#### **CEFALEA AGUDA RECURRENTE.**

El prototipo de este grupo es la migraña, que puede explicar hasta el 13% de todos los pacientes pediátricos con cefalea.

Durante el ataque agudo la administración de aspirina puede ser útil, especialmente las presentaciones solubles que mejoran su absorción, aunque debe de usarse con cautela en menores de 12 años. Una alternativa es la utilización de acetaminofén solo o en combinación con dosis bajas de

metoclopramida que facilita la absorción y mejora la náusea y vómito frecuentemente asociados (2,4,8). En casos de vómito persistente se podrá administrar acetaminofén por vía rectal y proclorperacina en la sala de urgencias bajo vigilancia estrecha. Recientemente se estudia la utilización de serotoninérgicos (sumatriptán) en niños aunque la información es restringida y se conoce poco sus efectos y tolerancia (31-34).

El tratamiento profiláctico debe indicarse por 4 a 6 meses cuando la frecuencia de los ataques de migraña afectan la vida diaria o el rendimiento escolar, evaluando los riesgos sobre los beneficios potenciales. Los medicamentos frecuentemente utilizados en la profilaxis son:

1. Propranolol (1-3mg/kg/día). Es un agente beta adrenérgico, utilizado como antiarrítmico. Iniciando 10 a 20 mg/día y se incrementan las dosis cada 2 semanas. Está contraindicado en insuficiencia cardiaca, asma, fenómeno de Raynaud y bloqueo cardiaco, debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes mellitas, enfermedad renal o hepática. Los efectos indeseables incluyen sueño, hipoglucemia, bradicardia, hipotensión ortostática, debilidad, impotencia, broncoespasmo, bloqueo cardiaco. En niños generalmente se inicia una dosis oral de 0.5-1 mg/kg/día y se incrementa cada 3 días hasta llegar a una dosis de 1-3 mg/kg/día (4,35-37).
2. Amitriptilina. Es un antidepresivo tricíclico, se inicia a una dosis de 25 mg/día y se puede llegar hasta 200 mg/día de acuerdo a la tolerancia; en niños se puede iniciar con dosis de 1 mg/kg/día y se incrementa cada semana hasta 3-5 mg/kg/día. Está contraindicado en epilepsia,

glaucoma y trastornos cardiacos. Los efectos indeseables son sueño, visión borrosa, constipación, arritmias cardiacas, retención urinaria y boca seca. Se requiere de monitoreo de electrocardiograma al inicio del tratamiento y en cada cambio de dosificación (4,38).

3. Naproxeno. Es un antiinflamatorio no esteroideo. La dosis en niños oscila entre 2 y 7 mg/kg/dosis (15 mg/kg/día habitualmente). Se debe evitar en presencia de enfermedad ácido péptica y vigilar la posibilidad de gastritis atrófica, aunque por tiempos cortos y en presencia de enfermedades infecciosas de vías respiratorias puede ser una buena alternativa. Puede provocar sangrado de tubo digestivo, Trombocitopenia, vértigo y tinitus. Debe utilizarse con precaución en presencia de enfermedad renal, hepática o cuando se estén utilizando anticoagulantes.
4. Ácido valpróico. Es un antiepiléptico de amplio espectro, aprobado para su uso en Estados Unidos desde 1978, su mecanismo de acción exacto es desconocido, pero su efecto antiepiléptico se relaciona con un incremento de GABA en el sistema nervioso central. La dosis habitual utilizada en niños con epilepsia es de 30 a 70 mg/kg/día. Los efectos indeseables relacionados con la dosis incluyen: temblor, aumento de peso, caída de cabello, mareo, sedación. Las reacciones idiosincrásicas incluyen: Trombocitopenia, pancreatitis e insuficiencia hepática en uno de cada 10,700 casos.

Su utilidad como profiláctico de migraña se reconoce en adultos en dosis menores a las utilizadas para epilepsia (en adultos se recomiendan dosis de 500mg cada 12 horas) (4,39).



Se han utilizado otra gran cantidad de medicamentos en la profilaxis de migraña entre los cuales se incluyen: medicamentos antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, clonidina, bloqueadores de canales de calcio como verapamil, flunaricina, etc., dehidroergotamina, agentes antiserotoninérgicos (metisergide y pizotifeno), aunque su utilidad real en niños se encuentra en investigación (2,4,23,35,40-42).

### **PRONOSTICO**

El 50% de los niños que padecen migraña permanecerán asintomáticos en los 5 años posteriores al diagnóstico y un 34% adicional exhibirán una mejoría substancial.

Durante la vida adulta el 25% de las niñas con migraña continuarán mostrando síntomas similares, mientras que los varones frecuentemente se mantendrán asintomáticos (43,44).

## JUSTIFICACION

La incidencia de migraña en niños se estima en 2-5% (en México se desconoce, aunque no hay razón para pensar que es diferente), no tiene predominio de sexo, aunque la frecuencia se inclina a las mujeres a partir de la pubertad. Al Hospital Infantil de México acuden al Departamento de Neurología en promedio 250 casos de niños con migraña por año (23).

El tratamiento profiláctico está indicado cuando la frecuencia de los ataques es igual o superior a 3 por mes o cuando la migraña afecta las actividades de la vida diaria del paciente (13,14). Los medicamentos frecuentemente utilizados en la profilaxis son: propranolol (1-3 mg/kg/día), amitriptilina 25-200 mg/día de acuerdo a la tolerancia y naproxeno (15 mg/kg/día). Otros fármacos se encuentran en evaluación e incluyen el Valproato de sodio y/o magnesio, flunaricina, topiramato, etc.

La migraña es la cuarta causa de consulta al Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México y hasta el momento actual no se ha establecido una norma en el uso de medicamentos profilácticos basada en resultados objetivos de eficacia y seguridad.

## OBJETIVOS

### General

El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia y seguridad de tres esquemas de tratamiento profiláctico de la migraña en niños.

### Específicos

1. Comparar la eficacia (medida en la reducción de la frecuencia e intensidad de los ataques) de tres esquemas de tratamiento profiláctico de migraña en niños (Valproato semisódico 20 mg/kg/día dividido en 2 tomas al día; Topiramato 1-2mg/kg/día, dividido en 2 tomas al día y propranolol 1-2 mg/kg/día dividido en 2 tomas al día).
2. Comparar la seguridad (de acuerdo a la frecuencia de efectos indeseables) de tres esquemas de tratamiento profiláctico de migraña en niños (valproato semisódico 20 mg/kg/día dividido en dos tomas al día Topiramato 1-2mg/kg/día, dividido en 2 tomas al día y propranolol 1-2 mg/kg/día dividido en dos tomas al día).

## **HIPOTESIS**

### **Hipótesis nula**

La eficacia y seguridad en la profilaxis (medida en la reducción de la frecuencia e intensidad de la cefalea) contra migraña en niños será similar entre los grupos tratados con propranolol, topiramato y con Valproato semisódico.

### **Hipótesis alterna**

La eficacia y seguridad en la profilaxis (medida en la reducción de la frecuencia e intensidad de la cefalea) contra migraña en niños será superior en el grupo de niños tratados con topiramato al compararlo con propranolol y Valproato semisódico.

## **Material y métodos**

### **Diseño.**

Se diseñó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, de asignación al azar y cruzado para los casos en los cuales existió fracaso al tratamiento.

### **Procedimiento:**

Se seleccionaron a todos los niños que ingresaron al Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México con el diagnóstico de migraña, que cumplieran con los criterios de inclusión y firmaran la carta de consentimiento, en el período comprendido entre el 1o. de Marzo del 2002 y el 31 Agosto del 2003.

Todos los casos fueron evaluados por el investigador principal o el co-investigador, aplicándoles una historia clínica pediátrica, además de una historia específica para cefalea. Se les tomaron peso, talla, signos vitales, EKG, EEG, además de una prueba de inteligencia (prueba de Weschler) y exámenes generales (BHC, PFH, Urea y creatinina) para garantizar la ausencia de patología hepática, hematológica o renal previa. Durante las dos semanas de evaluación de estudios se les administró acetaminofén 10 mg/Kg/dosis en caso de cefalea y se les instruyó para registrar la frecuencia de la misma en un calendario.

Los pacientes seleccionados (que cumplieron con criterios de inclusión, ausencia de anomalías en las pruebas y firmado la carta de consentimiento) fueron asignados al azar (mediante una tabla de números aleatorios, balanceada cada 10) a uno de 3 grupos de tratamiento profiláctico: Grupo 1. recibió propranolol en dosis progresivas semanales desde 0.5 hasta 2 mg/kg/día dividido en dos tomas al día cada 12 horas; Grupo 2, recibió valproato semisódico en dosis progresivas semanales desde 10 hasta 20 mg/Kg/día en dos dosis al día divididas cada 12 horas o Grupo 3, recibió Topiramato en dosis progresivas semanales desde 1 hasta 2 mg/Kg/día en dos dosis al día divididas cada 12 hs.

Los pacientes fueron evaluados mensualmente durante 3 meses y en cada cita se les determinó peso, talla, signos vitales y una exploración neurológica.

Además se revisaron los calendarios de frecuencia de crisis y se les aplicó un cuestionario sobre efectos potenciales de los fármacos administrados. Al término de los tres meses de tratamiento se repitieron el EKG y los exámenes generales (BHC, PFH, Urea y creatinina).

En los casos de intolerancia farmacológica (efectos físicos o molestias subjetivas del paciente que imposibilitaron el uso del fármaco) o falta de efecto profiláctico (frecuencia del dolor similar a la registrada antes de la profilaxis) durante el segundo mes de tratamiento asignado, se incluyeron en el otro grupo de tratamiento, previa evaluación de efectos indeseables (EKG y

exámenes generales) y dos semanas de observación sin tratamiento profiláctico, reiniciándose la evaluación mensualmente durante 3 meses.

Se cuantificaron el número de tabletas de cada frasco utilizado para garantizar la adherencia al tratamiento además de cuantificar en el interrogatorio el número de ocasiones por semana que olvidó tomar el tratamiento.

#### Método de cruzamiento.

En la evaluación del segundo mes de tratamiento se consideraron candidatos a cruzamiento (cambio a otro grupo de tratamiento) a los que cumplieron uno de los siguientes criterios:

1. Intolerancia farmacológica, definida como *"efectos físicos o molestias subjetivas del paciente que imposibiliten el uso del fármaco"*
2. Falta de efecto profiláctico, definido como *"frecuencia del dolor similar a la registrada antes de la profilaxis"*

Los pacientes seleccionados para cruzamiento reiniciaron un período de observación de dos semanas en las cuales se registró la frecuencia de los ataques de migraña y realizando un estudio de EKG y nuevos estudios generales de laboratorio (BHC, QS, PFH), reiniciando la evaluación total de procedimiento de evaluación.

- Definición del universo

Todos los pacientes que asistieron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con diagnóstico de migraña.

- Tamaño de la muestra

Se calculó la muestra mediante el método de estimación de tamaño de muestra para estudios aleatorizados y controlados, acorde a lo descrito por Greenberg (Epidemiología Médica, Manual moderno 1996).

Error alfa: 0.05 o 5%

Error Beta: 10%, poder estadístico del 90%.

Valor para error tipo I del 5% : 1.96

Valor para el error tipo II del 10% : - 1.28

Cantidad de efectos indeseables : 25%

Cantidad esperado : 10%

Número de sujetos por grupo: 156 pacientes.

- Criterios de inclusión

1. Menor de 15 años de edad
2. Cumplir con los criterios de migraña de la Sociedad Internacional de cefaleas
3. Frecuencia de migraña mayor a 3 eventos por mes o afectación de la vida diaria a juicio del paciente.

- Criterios de exclusión

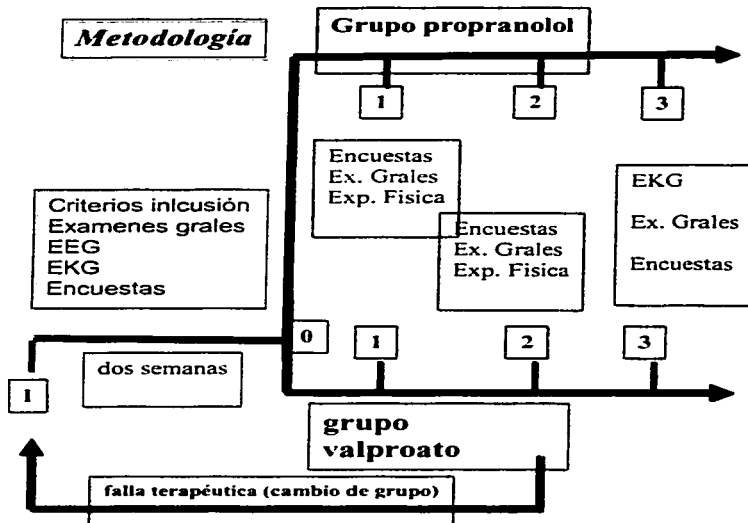
1. Uso previo de profilácticos de migraña
2. Hipersensibilidad a los fármacos betabloqueadores o al valproato



3. **Presencia o historia de enfermedad hematológica, hepática o renal**
4. **Padecer o haber padecido epilepsia**
5. **Portador de enfermedades genéticas o síndromes genéticos**
6. **Portador de enfermedad psiquiátrica que afecte el estado mental o la percepción de la realidad.**
7. **Pacientes embarazadas**

**- Criterios de eliminación**

1. **Cociente intelectual menor a 75 en la prueba de Weschler.**
3. **Anormalidades de las pruebas de función hepática o de hematología en las evaluaciones previas al ingreso del proyecto.**



#### DIAGRAMA DE RESUMEN DEL TRABAJO.

1. Momento de captura de candidatos.

0. Momento de inicio del estudio.

1-2-3.- Momento de las evaluaciones mensuales.

EEG- Electroencefalografía

EKG- Electrocardiografía.

**Criterios para considerar falla terapéutica.**

- Frecuencia del dolor similar a la registrada antes de la profilaxis durante la segunda semana de administración del fármaco.
- Presencia de efectos indeseables que imposibiliten el uso del medicamento.
- Definición de las unidades de observación (Definición de variables y unidades de medida)

**Variables dependientes:**

**Frecuencia de migraña**

- Definición conceptual.

Número de veces que ocurre el dolor de cabeza en un lapso de tiempo.

- Definición Operacional.

Número de veces que ocurre un ataque de migraña durante cada mes.

- Tipo de Variable.

Razón

- Escala de medición (veces por mes)

**Intensidad de la migraña.**

- Definición conceptual.

Cualidad por la cual el dolor provoca mayor incapacidad.

- Definición Operacional.

Cualidad por la cual el paciente identifica mayor discapacidad en sus actividades habituales.

- Tipo de Variable.

Ordinal

- Escala de medición.

Leve - No interrumpe actividades normales, facies normal.

Moderado - Interrumpe actividades, facies triste.

Grave - Interrumpe el sueño, facies de dolor.

#### **Tipo de Migraña**

- Definición conceptual.

Trastorno familiar, caracterizado por episodios recurrentes de cefalea, de intensidad, frecuencia y duración variables. Las crisis son frecuentemente unilaterales y pueden asociar a anorexia, náusea y vómito. En algunos casos es precedida o asociada con déficit neurológico y/o trastornos del estado de ánimo. Todas las características no se presentan necesariamente en cada crisis ni en cada paciente.

- Definición Operacional.

Grupo con el cual se identifica la migraña de acuerdo a los tipos descritos por la Sociedad Internacional de Cefaleas.

- Tipo de Variable.

Nominal

- Escala de medición.

<p><b>MIGRAÑA SIN AURA</b></p> <p>Al menos 5 ataques que cumplan con lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea que dure 4-72</li> <li>- Que curse con al menos 2 de las siguientes:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- LOCALIZACION UNILATERAL</li> <li>- CUALIDAD PULSATIL</li> <li>- INTENSIDAD MODERADO A SEVERO</li> <li>- AGRAVADO POR ACTIVIDAD FISICA RUTINARIA</li> </ul> </li> <li>- Durante la cefalea al menos uno de los siguientes:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- NAUSEAS Y/O VOMITO</li> <li>- FOTOFOBIA Y FONOFOBIA</li> </ul> </li> <li>- Al menos uno de los siguientes:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de evidencia de una causa diferente de dolor</li> <li>- Evidencia de una causa de dolor, pero fue excluida por estudios</li> <li>- Evidencia de una causa de dolor, sin relación temporal</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>MIGRAÑA CON AURA</b></p> <p>Al menos dos ataques con las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea que dura 4-72 hs.</li> <li>- La cefalea, náusea y fotofobia pueden seguir inmediatamente o después de un periodo menor a una hora asintomático de los síntomas neurológicos de aura.</li> <li>- Al menos dos ataques con los siguientes características:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Al menos 3 de los siguientes datos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- UNO o MAS DE SINTOMAS DE AURA REVERSIBLES COMPLETAMENTE QUE INDIQUEN DISFUNCION CORTICAL CEREBRAL FOCAL Y TALLO CEREBRAL</li> <li>- AL MENOS UN SINTOMA DE AURA QUE SE DESARROLLE GRADUALMENTE POR MAS DE 4 MINUTOS O DOS O MAS SINTOMAS EN SUCESION</li> <li>- LOS SINTOMAS DEL AURA NO DEBERAN DURAR MAS DE 60 MINUTOS</li> <li>- LA CEFALEA SIGUE AL AURA CON UN INTERVALO LIBRE DE MENOS DE 60 MINUTOS</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>MIGRAÑA SIN AURA EN MENORES DE 15 AÑOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duración de 1 - 48 hs</li> <li>- Puede ser generalizada o frontal/temporal bilateral</li> </ul>	<p><b>MIGRAÑA CON AURA EN MENORES DE 15 AÑOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duración de 1 - 48 hs</li> <li>- Puede ser generalizada o frontal/temporal bilateral</li> </ul>

### **Respuesta al tratamiento**

- **Definición conceptual.**

Variación en la frecuencia de un fenómeno provocada por la una intervención terapéutica.

- **Definición Operacional.**

Variación en la frecuencia de la migraña al comparar el mes previo al inicio del tratamiento profiláctico y los meses siguientes al uso del fármaco profiláctico.

- **Tipo de Variable.**

#### **Ordinal**

- **Escala de medición.**

Nulo – Frecuencia similar a la observada antes del inicio de tratamiento.

Moderada – Reducción menor al 25% de la frecuencia del dolor

Buena – Reducción de la frecuencia entre un 26 y 50%.

Muy buena – Reducción de la frecuencia entre un 51 y 99%.

Excelente – Ausencia de dolor.

#### **Variable Independiente:**

- Grupo de tratamiento asignado (valproato, topiramato, propranolol).

- Selección de las fuentes de información

1. Medline
2. Aidsline
3. MD consult (internet)
4. Revistas periódicas.

**- Limitaciones del estudio**

Nos limitamos a una población de niños que acuden al Hospital Infantil de México "Federico Gómez", lo que no es necesariamente extrapolable en sus resultados a la población mexicana.

**- Prueba piloto (cuando corresponda)**

No corresponde. Se realizó previamente un estudio descriptivo y transversal, para conocer las características epidemiológicas de la población de niños con cefalea y migraña que acuden al Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México; los resultados fueron publicados en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México (Boletín Med Hosp Inf Mex 2000).

**4. Organización de la investigación**

**a) Programa de trabajo (cronogramas)**

<b>Actividad</b>	<b>Fecha programada</b>	<b>Fecha de realización</b>
Revisión bibliográfica	Marzo a Junio del 2001	Marzo a Junio del 2001
Realización del protocolo	Marzo a Junio del 2001	Marzo a Junio del 2001
Captura de pacientes	Marzo 2002a Agosto del 2003	Marzo2002 a Agosto del 2003
Interpretación de resultados	Septiembre 2003	Septiembre 2003
Impresión/publicación	Septiembre 2003	Septiembre 2003

**b) Recursos humanos**

- Un investigador principal. Neurólogo pediatra. El trabajo servirá para graduarse del grado de Maestría en Investigación.
- Un investigador asociado. Residente de neurología. El trabajo servirá para obtener el título de subespecialidad.
- Un investigador asociado. Neurólogo pediatra. Médico adscrito.

**c) Recursos materiales**

**5. Consideraciones éticas:** Señalar claramente las repercusiones éticas del protocolo y las medidas correspondientes que en su caso se apliquen.

El proyecto cumple con los principios de la Declaración de Helsinki (Asamblea de Octubre del 2000) además de las normas y procedimientos establecidos por la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

De acuerdo con la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Junio/1964), en concordancia con su asamblea general # 52 (Octubre del 2000), nuestro proyecto se adapta al principio principal en el cual "la investigación médica en seres humanos tiene como objetivo mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos" (#6), "el proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos, debe de formularse claramente en un protocolo experimental" (principio básico # 13).



15. La investigación debe de realizarse por personas científicamente calificadas. El investigador principal es un neurólogo pediatra legalmente autorizado a ejercer su profesión de acuerdo a las normas legales mexicanas, además de ser legalmente reconocido por los Institutos Nacionales de Salud como investigador asociado "B" y jefe de un departamento de asistencia e investigación médica.

Los investigadores asociados están legalmente autorizados para ejercer la pediatría y la neurología pediátrica (Dr. Hernández Aguilar).

16. Toda investigación debe ser precedida de una cuidadosa comparación de riesgos. Se realizó un estudio previo para justificar la necesidad de estudios de eficacia, el cual fue publicado previamente por los investigadores en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México y en el Journal of Neurological Science (ver referencias), además de definir en los antecedentes los riesgos potenciales y beneficios.

20. "Los individuos deben ser participantes voluntarios e informados". Se les otorgará a los participantes y sus familiares responsables una carta de consentimiento informado, previamente avalada por el Departamento de investigación. Además se les explicará la posibilidad de retirar el consentimiento en cualquier momento del estudio, los beneficios y riesgos de la investigación. Para evitar la relación de dependencia, el consentimiento será obtenido por otro médico del departamento de neurología.

## ASPECTOS DE SEGURIDAD DURANTE EL ESTUDIO.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de los grupos de tratamiento durante el curso de tratamiento y determinar diferencias altamente significativas en eficacia o efectos adversos se determinó:

- Uno de los investigadores asociados (Dr. José Visoso Franco) fungió como monitor de bioseguridad, cuya función fue cuantificar y comparar los efectos probables y reacciones adversas graves potencialmente observables en ambos grupos de tratamiento; para tal efecto hemos diseñado realizar tres cortes durante el periodo de estudio (calculadas en tercios de la población estudiada), al terminar su seguimiento el paciente número 90, el paciente número 180 y al finalizar el estudio.

- En el caso de encontrar una diferencia significativa (menor a 0.01) en el beneficio de la profilaxis o en la frecuencia de efectos adversos graves o potencialmente dañinos se informará al resto de los investigadores, la subdirección de investigación y el comité de ética de nuestra institución para realizar una suspensión temporal y reevaluar en conjunto la factibilidad de su realización.

**6. Consideraciones de bioseguridad:** señalar, cuando corresponda, las normas de manejo seguro de animales, sustancias químicas, microorganismos, radiaciones, microorganismos modificados, ADN, etcétera.

Todos los fármacos estarán envasados de fábrica en empaques sellados, se realizará una cuantificación de las tabletas frente al paciente y se darán instrucciones de asepsia para la manipulación de los frascos.

## RESULTADOS

Los datos presentados representan el segundo corte diseñado para evaluar seguridad y factibilidad del procedimiento. La eficacia será evaluada cuando se complete la muestra.

En el periodo de estudio se atendieron 3304 pacientes de los cuales 50 ingresaron con diagnóstico de cefalea de ellos se seleccionaron 24 para ingresar al protocolo, y solo han completado el estudio 19; en el grupo de topiramato 6, valproato 8 y propranolol 5.

Para este estudio solo evaluamos los pacientes que han terminado el estudio (n=19). La edad promedio de los pacientes fue 10 años 3 meses con una desviación estándar de 3, la distribución por sexo identificó un predominio de varones de 2 a 1 (13 hombres vs. 6 mujeres).

Una historia de migraña en familiares de primer orden (padres, abuelos o hermanos) se encontró en 10 pacientes (proporción de 0.52).

El tipo pulsátil de cefalea predominó en 13 pacientes (0.7) ; la localización predominó en la región temporal (7 pacientes, proporción del 0,4) y frontal (6 casos, proporción del 0.3). La cefalea fue bilateral en 13 pacientes (0.7), unilateral en 3 (0.15) y universal en el caso restante.

Factores precipitantes más comúnmente encontrados fueron el ejercicio físico, el estrés emocional y exposición al sol. ( Proporciones: 0.7, 0.4, 0.2 respectivamente).

Frecuencias de dolor superior a 4 eventos por mes se registraron en 11 casos (0.6) y el resto manifestó frecuencias de 3 eventos por mes (8 casos, proporción de 0.4).

La duración del dolor osciló entre 1 y 72 horas (promedio de  $13 \pm 2$  horas) Dentro de los síntomas asociados las más frecuentes fueron gastrointestinales (54%) de ellos predominaron náusea y vómito.

Todos los pacientes habían recibido tratamiento analgésico previo con paracetamol 10 mg/kg/dosis sin una respuesta favorable. La totalidad de pacientes mostraron exploración física y neurológica normal.

El tipo de migraña que predominó fue sin aura en los 3 grupos, en el grupo de propranolol 4 fueron sin aura (0.8), en el grupo de valproato 5 sin aura (0.6) y en el grupo de topiramato 4 (0.66). El peso inicial fue de  $33 \pm 13$  Kg y el final de  $34 \pm 13$  Kg

En todos los pacientes se reportaron EEG, EKG, BHC, PFH y QS normales al inicio del estudio, así como EKG, BHC, PFH, QS normales al final del estudio.

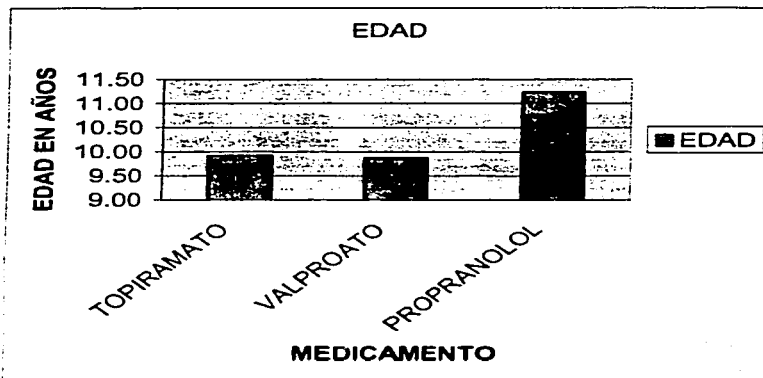
En los tres grupos se presentaron efectos secundarios leves del Sistema Nervioso Central (SNC), (propranolol 2, topiramato 3, valproato 4) de los cuales predominaron irritabilidad, hiperactividad y pesadillas.

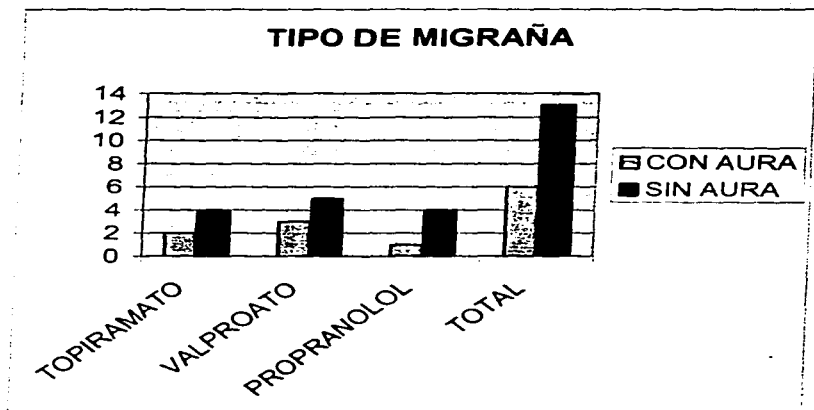
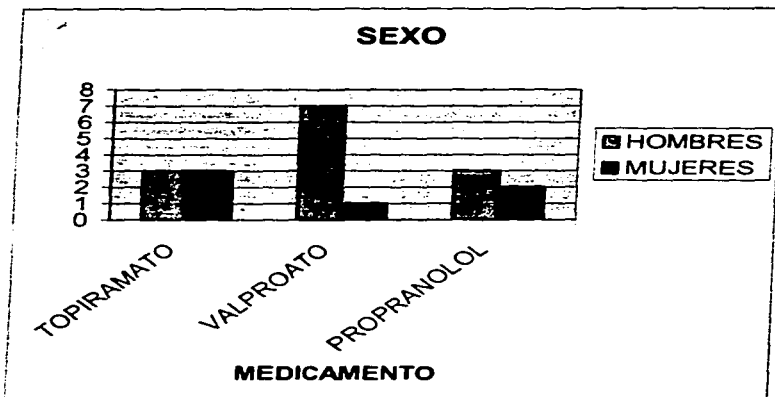
No se presentaron efectos secundarios hematológicos, metabólicos, hepáticos, cardiovasculares, en ninguno de los 3 grupos.

En el grupo de valproato se presentó caída de cabello de forma leve en uno de los pacientes al inicio del tratamiento. De los efectos secundarios intestinales predominó diarrea (topiramato 1 y valproato 2), vómito y náusea (en un paciente con propranolol) en todos los casos fue leve. Se presentaron efectos neuromusculares como temblor y debilidad en 2 pacientes (topiramato 1 y propranolol1). En el grupo de topiramato un paciente presentó calambres de forma leve en la primera evaluación que ya no se presentaba en la segunda.

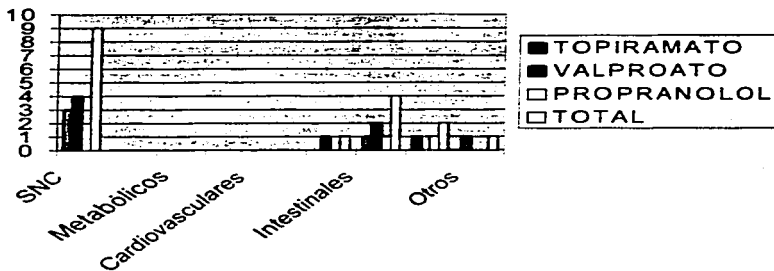
En general se presentaron efectos secundarios en 3 pacientes del grupo de topiramato lo que equivale a una proporción del 0.5; 2 del grupo de propranolol con una proporción de 0.4; y en el grupo de valproato 5 con una proporción de 0.62. Un paciente del grupo de propranolol presentó efectos secundarios moderados por lo que se suspendió tratamiento.

Se reportó una disminución de más del 50% de los eventos al inicio del tratamiento en una proporción del 0.67 de los pacientes con topiramato, 0.5 con valproato y 0.8 con propranolol. La disminución de más del 50% de los eventos al final del tratamiento se encontró en una proporción de 0.67 en los pacientes con topiramato, 1.00 con valproato y 0.8 con propranolol.

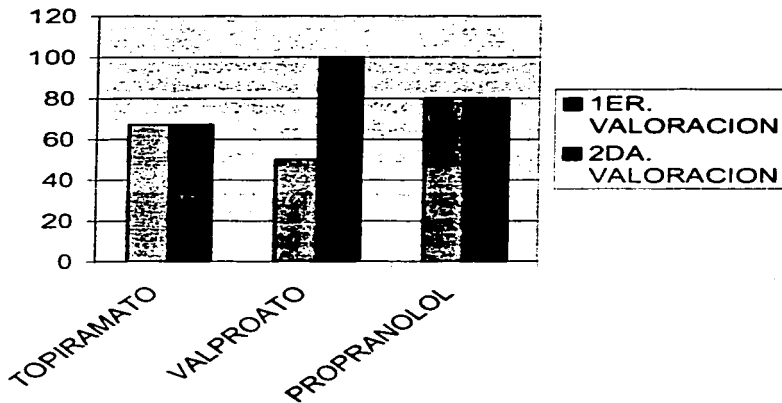




## EFFECTOS SECUNDARIOS



## EFFECTIVIDAD





## DISCUSION

Realizamos el Segundo corte del presente estudio, en donde encontramos dentro de las características principales, el predominio del sexo masculino, comparado con estudios previos en donde refieren una incidencia por sexo de 1:1, la presencia de cefalea bilateral, temporal que es también similar a lo encontrado en otros estudios <sup>8,9, 10</sup>.

El principal tipo de cefalea fue migraña sin aura que es el que predomina en pacientes menores de 10 años según lo reportado previamente por Maytal y cols. en donde se estudiaron la migraña en niños resultando una frecuencia del 80% de migraña sin aura <sup>13</sup>.

Las restantes características (factores desencadenantes, atenuantes, excacerbantes, síntomas acompañantes) no tuvieron diferencias entre los grupos. Respecto a efectos indeseables, en todos los grupos se presentaron efectos secundarios principalmente del sistema nervioso central (irritabilidad, inquietud, insomnio, pesadillas), predominando en el grupo de valproato, comparado con el estudio de Rigmor <sup>39</sup> en donde los principales efectos fueron gastrointestinales seguidos de los efectos del sistema nervioso central; mientras se presentaron efectos secundarios que ameritaron cambio de medicamento en un pacientes del grupo de propranolol.

Con respecto a la respuesta al tratamiento, llama la atención que en la primera revisión en general predominó la "muy buena respuesta" (55-99% de reducción) la proporción mayor fue del grupo de propranolol (0.8); para las siguientes revisiones se incrementó el número de pacientes con muy buena respuesta del grupo de valproato llegando a una proporción de 1. Los pacientes con topiramato tuvieron una "muy buena respuesta" desde el inicio del tratamiento con una proporción de 0.67 la cual se mantuvo sin cambio durante los tres meses. Un paciente presentó "excelente" respuesta (ausencia de dolor) perteneciente al grupo de Valproato, mientras que en el estudio de Rigmor encontraron este tipo de respuesta en más del 50% de pacientes estudiados<sup>30</sup>, lo cual se puede explicar por ser los nuestros resultados preliminares.

Los tres medicamentos tienen un porcentaje de eficacia bueno (90%), no existen hasta el momento estudios similares en niños, los previos comparan Valproato o propranolol vs. placebo; en el grupo de propranolol se presentan mayor número de pacientes con "muy buena respuesta" al término del primer mes de tratamiento, aunque al final no exista diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, sin embargo también el grupo de propranolol es el que presentó los efectos secundarios de mayor intensidad que hasta el momento han ameritado cambio de medicamento, comparado con el estudio de Lanzí, en donde se reportan los efectos secundarios principales del propranolol a nivel cardiovascular<sup>31</sup>.

## CONCLUSIONES

1. No existen diferencias en tipo de cefalea, localización y demás características dentro de los grupos de estudio.
2. Los efectos secundarios de los medicamentos que se presentaron en los tres grupos fueron principalmente del sistema nervioso central, sin que se encuentre una relación al tiempo de administración y dosis del mismo ya que los presentaron en el primer mes del tratamiento.
3. En el grupo de propranolol existe una mejoría más rápida en la disminución de la frecuencia del dolor, cuando menos hasta el momento del corte del estudio.
4. Valproato y propranolol tienen un porcentaje alto de mejoría a los 3 meses de revisión (proporción 0.9),
5. Concluimos que el número de pacientes hasta el segundo corte es bajo, por lo que la eficacia del tratamiento con propranolol, Valproato y topiramato deberá evaluarse al final del estudio.

**REFERENCIAS**

1. Di-Blasi M, Fejerman N. Cefaleas y migrañas. En: Fejerman N, Fernandez AE, editores. Neurología Pediátrica 2ª ed. Argentina: Editorial médica panamericana. 1997: 599-613.
2. Rothner AD. Migraine Headaches. En: Swaiman KF, editor. Pediatric Neurology. second edition. St. Louis: Mosby, 1996: 865-72.
3. Harvey S. Singer, MD. Migraine Headaches in Children. Pediatrics in Review 1994; 15(3): 94-98.
4. Wolff's Hedache and other head pain. Silverstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. (editors). Oxford University press 2001.
5. World Federation of Neurology's Research Group of Migraine and Headache. Editorial. Hemicrania 1969; 1: 3.
6. Ad Hoc Committee on Classification on Headache. Classification of Headaches. JAMA 1962; 179: 717-8.

7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorder, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (7): 1-97.
8. Singh BV, Roach ES. Diagnosis and management of headaches in children. *Pediatr Rev* 1998; 19(4): 172-9.
9. Maytal J, Young M, Schechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology*. 1997;48:602-607.
10. Prensky A. Migraine and migraine variants in pediatric patients. *Pediatr Clin North Am*. 1976;23:461-471.
11. Rothner AD. Diagnosis and management of headaches in children and adolescents. *Neurol Clin*. 1983;1:511
12. Friedman AP, Finley KM, Graham JR: Ad Hoc Committee Classification of headache. *Arch Neurol* 6:173-176, 1962.
13. Maytal J, Young M, Shechter A, et al: Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology* 48:602-607, 1997.
14. Metsahonkala L, Sillanpaa M: Migraine in children: An evaluation of the IHS criteria. *Cephalalgia* 14:285-290, 1994.

15. Metsahonkala L, Sillanpaa M, Tuominen J: Headache diary in the diagnosis of childhood migraine. *Headache* 37:240-244, 1997.
16. Winner P, Martinez W, Mate L, et al: Classification of pediatric migraine: Proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 35:407-410, 1995.
17. Raskin N H . Serotonin receptors and headache. *N Engl J Med* .1991; 325: 353-354.
18. Goadsby P J . Current concepts of the pathophysiology of migraine . In : *Neurologic Clinics: Advances in Headache*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1997; 15: 27-42.
19. Russell MB, Olesen J: Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 311:541-544, 1995.
20. Laurence KM: Genetics in migraine. *In* Laurence KM, Blau JN (eds): *Migraine*. Baltimore, John Hopkins University Press, 1987, pp 479-484.
21. Gardner K, Hoffman EP. Current status of genetic discoveries in migraine: familial hemiplegic migraine and beyond. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 211-6.
22. Carlsson J: Prevalence of headache in schoolchildren: Relation to family and school factors. *Acta Paediatr* 85:692-696, 1996.

23. Migraña en niños. Análisis de 295 casos. Garza-Morales S, Hernández-Aguilar J, Acuña-Dávila I, Rivera-Quintero J, Ribbon-Conde J, Osorio-Elias G. Bol Med Hosp Infant Mex 2000; 57: 497-501.
24. Egermark-Erikson I. Prevalency of Headeache in Swedish in school children. Acta Paediatr Scan 1982; 71:135-40.
25. Deubner DC. An epidemiology study of migraine and headache in 10-20 year olds. Headache 1977; 17: 172-80.
26. Stewart W, Lipton R, Celentano D, Reed M. Prevalence of Migraine Headache in the United States. JAMA 1992; 267(1): 64-9.
27. Linet M, Stewart W, Celentano D, Ziegler D, Sprecher M. An Epidemiologic Study of Headache Among Adolescents and Young Adults. JAMA 1989; 261 (15): 2211-6.
28. Abu-Arefeh I, Russell G: Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. BMJ 309:765-769, 1994.
29. Abu-Arefeh I, Russell G: Epidemiology of headache and migraine in children. Dev Med Child Neurol 35:370-371, 1993.

30. Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT: An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia* 16:545-549, 1996.
31. Lanzi G, Balottin U, Zambrino CA, Cemibori A, Del Bene E, et al. Guidelines and recommendations for the treatment of migraine in pediatric and adolescent patients. *Functional Neurology* 1996; 11 (5): 269-75.
32. Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P: Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study - do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology*. 1997;48:1100-1103.
33. Dooley J, Bagnell A: Prognosis and treatment of headaches in children: A ten year follow-up. *Can J Neurol Sci* 22:47-49, 1995.
34. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, et al: Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 48:103-107, 1997.
35. Weich KMA: Drug therapy of migraine. *N Engl J Med* 1993;1476-1484, 1993.
36. Ygarashi M, May WN, Golden GS: Pharmacologic treatment of childhood migraine. *J Pediatr* 120:653-657, 1992.



37. Giammarco R, Edmeads J, Docick D. editores. Decisiones cruciales en el tratamiento de las cefaleas. Barcelona: Edika Med. 1999.
38. Andersen JM, Sugeran KS, Lockhart JR, et al: Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics* 100:977-981, 1997.
39. Rigmor Jensen, MD; Thomas Brinck, MD; and Jes Olesen, MD. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura. *Neurology* 1994; 44: 647-651.
40. Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori PR: Oral dihydroergotamine for therapy-resistant migraine attacks in children. *Pediatr Neurol* 16:114-117, 1997.
41. Hermann C, Kim M, Blanchard EB: Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: An exploratory meta-analysis. *Pain* 60:239-256, 1995.
42. Calderón GR, Sevilla CR, Carrera SJ, Vallejo MD. Migraña en el niño. Estudio de 212 pacientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45:637-644.
43. Guidetti V, Galli F: Evolution of headache in childhood and adolescence: An 8-year follow-up. *Cephalalgia* 18:449-454, 1998.

44. Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori PR: Pain and disability in migraine or other recurrent headaches as reported by children. *Eur J Neurol* 3:528-532, 1996.

**ANEXO 1. HOJA DE CAPTURA DE DATOS**

**Estudio comparativo sobre la eficacia y seguridad del Valproato  
y el Propranolol en la profilaxis de la migraña en niños**

**Identificación del paciente (expediente e iniciales):** \_\_\_\_\_

**Fecha de evaluación:** \_\_\_\_\_ **Número de evaluación:** 0 1 2 3 4

**EFFECTOS SECUNDARIOS DEL MEDICAMENTO**

	<b>LEVE</b> tolerable no requiere suspensión	<b>MODERADA</b> Requiere suspensión y vigilancia médica	<b>SEVERA</b> Requiere hospitalización riesgo de vida
SNC			
Irritabilidad			
Confusion			
Mareo			
Hiperactividad			
Cefalea			
Ataxia			
Vision borrosa			
Astenia			
Diplopia			
Insomnio			
Pesadillas			
Depresion			
Fatiga			
Letargia			
<b>DERMATOLOGICOS</b>			
Alopecia			

**RESPUESTA  
AL  
TRATAMIENTO**

**1. NULA**

Frecuencia similar a la reportada antes de tratamie

**2. MODERADA**

Reducción de la Frecuen  
menor al 25 %

**3. BUENA**

Reducción de la Frecuen  
entre 26 y 50 %

Entena multiforme			
<b>METABOLICOS</b>			
Hiperamonemia			
Hiperglicemia			
Hipoglicemia			
<b>INTESTINALES</b>			
Nausea			
Vomito			
Diarrea			
Constipacion			
Pancreatitis			
Aumento de peso			
<b>HEMATOLOGICOS</b>			
Trombocitopenia			
Agranulocitopenia			
<b>NEUROMUSCULARES</b>			
Temblores			
Debilidad			
<b>CARDIOVASC</b>			
Hipotension			
Bradicardia			
<b>RESPIRATORIOS</b>			
Broncoespasmo			
<b>HEPATICOS</b>			
Aumento de TGO, TGP			
<b>OTROS EFECTOS</b>			

4. MUY BUENA Reducción de la Frecuencia  
entre 51 y 99 %5. EXCELENTE 

Ausencia de dolor

Porcentaje de reducción: \_\_\_\_

<b>fecha de ingreso</b>	<b>fecha de consulta inicial:</b>	<b>momento cero:</b>		
frecuencia de la cefalea (eventos por mes)				
eventos indeseables				
Wechsler	Verbal:	Ejecutivo:	Total:	
Somatometria	Peso:	Talla:	PC:	
EKG	NI/Anl:	Hallazgo:		
EEG	NI/Anl:	Hallazgo:		
Biometria Hematica	Hb:	Hto:		
	Leucos:	Neutrofilos:	Linfos:	Eos:
	Plaquetas:	Otros:		
Pruebas hepaticas	TGO:	TGP:	Fosfatasa Alcalina:	
Pruebas renales	Urea:	Creatinina:		
Firma de consentimiento:	Si/No			

<b>fecha de consulta uno</b>	<b>fecha de consulta:</b>	<b>grupo de tratamiento:</b>		
frecuencia de la cefalea (eventos por mes)				
eventos indeseables				
Mejoria	porcentaje de reduccion:			
Somatometria	Peso:	Talla:	PC:	

<b>fecha de consulta dos</b>	<b>fecha de consulta:</b>			
frecuencia de la cefalea (eventos por mes)				
eventos indeseables				
Mejoria	porcentaje de reduccion:			
Somatometria	Peso:	Talla:	PC:	

fecha de consulta tras	fecha de consulta:			
frecuencia de la cefalea (eventos por mes)				
eventos indeseables				
Mejoria	porcentaje de reducción:			
Somatometria	Peso:	Talla:	PC:	
EKG	Ni/Ani:	Hallazgo:		
EEG	Ni/Ani:	Hallazgo:		
Bionetria Hematica	Hb:	Hto:		
	Leucos:	Neutrofilos:	Linfos:	Eos:
	Plaquetas:	Otros:		
Pruebas hepaticas	TGO:	TGP:	Fosfatasa Alcalina:	
Pruebas renales	Urea:	Creatnina:		

SALE  
BIBLIOTECA

**ANEXO 2. HOJA DE CONSENTIMIENTO****FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO****Estudio comparativo sobre la eficacia y seguridad del Valproato y el Propranolol en la profilaxis de la migraña en niños**

El doctor (es) \_\_\_\_\_ y Laboratorios Abbott de México están realizando un estudio con un medicamento llamado Valproato semisódico (Epival Sprinkle) en comparación con otro llamado propranolol, que se utiliza rutinariamente en la prevención del dolor de cabeza provocado por migraña en niños. El Valproato semisódico es un medicamento ya aprobado y comercializado en México. El propósito de este estudio es probar si el Valproato es eficiente y puede controlar o reducir el número de ataques de dolor de cabeza (migraña) que le detectaron recientemente a mi hijo(a). Se hará su comparación contra otro medicamento ya aprobado llamado propranolol.

El Dr. \_\_\_\_\_ realizará pruebas para determinar si mi hijo(a) es elegible para entrar a este estudio. Esta evaluación incluirá una revisión de la historia del dolor de cabeza e historia clínica, examen físico, toma de presión arterial y pulso, peso, estatura y exámenes de laboratorio con su sangre. Al inicio del estudio, el médico indicará si le toca Valproato o Propranolol como medicamento para prevenir el dolor. En caso de que a mi hijo(a) le toque Valproato, iniciará con una dosis de una cápsula con gránulos que ingerirá por las noches y después de una semana deberá de ingerir una por la mañana y otra por la noche (el medicamento le será proporcionado por su médico como una cortesía sin costo de los Laboratorios Abbott mientras dure el

estudio). En el caso de que le toque Propranolol y por ser el medicamento que se le daría rutinariamente a su hijo, usted tendrá que costear el precio del medicamento en la farmacia de su preferencia: iniciará lentamente con una dosis nocturna (el 50% de la dosis adecuada para su hijo, acorde a su edad y peso) y después de una semana se ajustará la dosis para tomar dos tabletas al día (una por la mañana y otra por la noche).

Los frascos y el medicamento en estudio que no haya utilizado los tendré que devolver al doctor en cada visita. En caso de suspensión de alguno de los dos medicamentos que le haya tocado a mi hijo (a), el médico me indicará la forma apropiada para hacerlo y le realizará una última revisión cuando haya suspendido el tratamiento.

El médico podrá cambiar el medicamento por otro, aprobado para los ataques de dolor migrañoso, dentro de los dos primeros meses de tratamiento, cuando mi hijo no tenga una reducción de la frecuencia e intensidad del dolor o cuando manifieste mi hijo alguna molestia causada o asociada con la medicina que no sea fácilmente tolerable: pudiendo escoger probar el otro medicamento en estudio.

Al final del estudio (tres meses), si mi hijo(a) requiere de seguir utilizando alguno de los dos medicamentos, tendré que adquirirlo en sus formas comerciales comunes. Si no me es posible, avisaré al médico tratante para que cambie el tratamiento de mi hijo por otro. En estudios previos en adultos, los siguientes efectos adversos se han producido en más del 5% de los pacientes que toman Valproato: fatiga, nerviosismo, caída de pelo, aumento de peso, depresión, pérdida del apetito y temblor. El propranolol se ha relacionado en más del 5% de los pacientes que lo ingieren con mareo/vértigo.



cansancio, reducción de apetito, palpitaciones, estreñimiento, retención de orina y desmayos. Estos efectos han sido de intensidad leve.

En el caso de algún daño relacionado a la investigación, se proveerá el tratamiento médico necesario para asistir a la recuperación de tal daño por medio del Hospital Infantil de México. El Patrocinador (Abbott de México) pagará por cualquier tratamiento inmediato y/o atención para resolver el problema surgido como consecuencia de la administración del Valproato. Este acuerdo de proporcionar tratamiento médico gratuito no incluye tratamiento para cualquier daño o enfermedad que no sea resultado directo del estudio. No se proporcionará ninguna otra compensación financiera, salvo el tratamiento médico gratuito del daño. Este estudio me ha sido explicado y todas mis preguntas se han contestado. Consiento voluntariamente que mi hijo/menor a mi cuidado participe en este estudio. Recibiré una copia de esta forma de consentimiento.

---

Firma del paciente

Fecha

\_\_/\_\_/\_\_

---

Firma del padre, madre o tutor

Fecha

\_\_/\_\_/\_\_

---

Firma de la persona que obtiene el consentimiento

Fecha

\_\_/\_\_/\_\_

Fecha

---

**Nombre y firma de dos testigos**

---