

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO, DOBLE CIEGO, RANDOMIZADO,
GRUPO PARALELO, SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD
COMPARATIVA DE ELETRIPTAN (40MG), NARATRIPTAN
(2.5MG) Y PLACEBO, ADMINISTRADOS PARA EL
TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA.
(REPORTE DE ACTIVIDADES REALIZADAS DURANTE EL
ESTUDIO)**

**TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
EN LA ESPECIALIDAD
NEUROLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA SANDRA QUIÑONES AGUILAR**

ASESOR DE TESIS: DRA LILIA NÚÑEZ OROZCO

MARZO 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

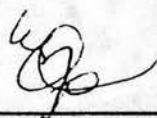
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

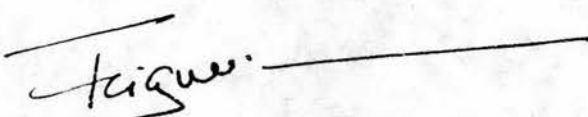
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



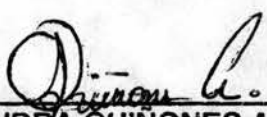
DRA LILIA NUNEZ OROZCO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA Y
ASESOR DE TESIS



DR. SIEGFRIED FIGUEROA BARKOW
COORDINADOR DE ENSEÑANZA, CMN "20 NOVIEMBRE"



DRA. SILVIA GARCIA
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DE LA
COORDINACIÓN DE SERVICIOS MODULARES

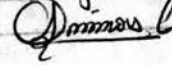


DRA. SANDRA QUINONES AGUILAR
AUTOR

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAN a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Quinones Aguilar
Sandra

FECHA: 13 agosto 2004

FIRMA: 

I N D I C E

		Página
I	RESUMEN	4
II	ABSTRACT	5
III	INTRODUCCION	6
IV	PACIENTES Y METODOS	12
V	RESULTADOS	26
VI	GRAFICAS	30
VII	DISCUSIÓN	33
VIII	CONCLUSIONES	37
IX	BIBLIOGRAFÍA	38
X	ANEXOS	39

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La cefalea es un síntoma universal y la migraña es una entidad nosológica muy frecuente con una prevalencia de 12% en mujeres y 6% en hombres de nuestro país. El dolor migrañoso suele ser incapacitante y a pesar de que existen muchos recursos terapéuticos, éstos no son efectivos en todos los casos o producen efectos colaterales intolerables. Por estas razones se ha enfocado la investigación a desarrollar productos útiles en el tratamiento de ataque de la migraña. Uno de estos nuevos productos, de la familia de los triptanes, es el objeto de este estudio. El objetivo de este reporte es describir detalladamente todas las actividades que se realizaron durante el reclutamiento de los pacientes y las observaciones que hicimos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se incluyeron sujetos de ambos sexos, de edad igual o mayor de 18 años, que cumplieran los criterios de migraña, con aura o sin ella, de la Sociedad Internacional de Cefaleas (International Headache Society, IHS) que habían experimentado al menos una crisis cada 6 semanas. Los criterios de exclusión fueron: más de 6 ataques de migraña al mes, cefaleas tensionales frecuentes, antecedentes recientes de abuso de alcohol o de otras sustancias (incluidos los analgésicos y ergotaminas) reacciones alérgicas graves a medicamentos, administración de algún producto en fase de investigación durante el último mes, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, trastorno grave de la absorción gastrointestinal, enfermedad que dificultara la interpretación de los datos del estudio, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada y administración de medicamentos (ergotamina, cualquier triptano, eritromicina, ketoconazol) 48 horas antes de decidir tomar el medicamento de estudio. En la fase de selección se procedió a una exploración física completa, electrocardiograma EKG, una prueba de embarazo en orina las mujeres potencialmente fértiles. Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado. Es un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelos, en pacientes ambulatorios, con un ataque de migraña, de intensidad moderada a severa para que recibieran eletriptán (40mg), naratriptán (2.5mg) o placebo. La medicación se componía de una tableta color blanco y una cápsula de color azul denominadas "dosis 1" y "dosis 2", tanto para el medicamento a probar como para el naratriptan y el placebo. Se instruyó a los pacientes para que tomaran la medicación dentro de las 2 horas siguientes al inicio de su episodio de cefalea, que llenaran un diario de migraña que se les proporcionaba al ser reclutados y aleatorizados, en el cual tenían que describir la fecha y hora de inicio del dolor, el momento de tomar la medicación y realizar un registro con las variables cualitativas de severidad, deterioro funcional, náuseas, vómito en su estado basal, a los 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas y 24 horas. Si tomaron una segunda dosis, debían anotar en qué momento lo hicieron, cuándo desapareció el dolor y si requirieron de medicamento de rescate. En término no mayor de 7 días el paciente tenía que acudir para la visita 2 y posteriormente se realizó una vigilancia por un mes posterior a la fecha de la toma del medicamento, para notificar algún efecto adverso.

RESULTADOS. Concluyeron el estudio 16 pacientes, 15 mujeres (93.8%) y 1 hombre (6.7%); la intensidad de los episodios tratados fue severa en 7 (43.8%) y moderada en 9 (56.2%). El deterioro funcional fue severo en 6, moderado en 9 y leve en 1 caso. El dolor desapareció antes de 4 hs en 2 pacientes, la intensidad pasó de severa a moderada en 6, 5 tomaron una segunda dosis con mejoría total y 2 requirieron medicación de rescate. 15 dijeron que tomarían nuevamente esta medicación para el tratamiento de ataque de su migraña. No podemos reportar los resultados de efectividad del medicamento de estudio (eletriptán) porque no sabemos la medicación que le correspondió a cada paciente debido a que aún no concluyen en todos los centros y aún no tenemos disponible esa información.

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN. Headache is a universal symptom and migraine is a nosological entity very frequent with a prevalence of 12% in women and 6% in men in our country. Pain in migraine often produces inability and instead the availability of many therapeutical resources for its control, not all are effective and some have intolerable adverse effects. For these reasons, research has focused to the development of new useful drugs for the treatment of the migraine attack. One of this new drugs, from triptans family, is the object of this trial. Our objective is to describe in detail, all activities developed for this clinical trial. **MATERIAL AND METHOD** Both gender more than 18 years old subjects were included. They should fill diagnostic criteria of migraine with or without aura, according to the International Headache Society. They should have experienced at least one migraine attack each 6 weeks. Exclusion criteria were: more than 6 attacks per month, frequent tensional headaches, recent background of alcohol and other substances abuse, severe allergic reactions provoked by other medication, use of a research drug within the last month, pregnant or nursing women, severe impairment of intestinal absorption, another diseases that could need hospitalization as coronary disease or cardiac failure; gastrointestinal absorption severely impaired; another diseases as non-controlled hypertension, and its complications. All recruited patients signed the informed consent and had normal physical examination and normal electrocardiogram. This is a randomized, double-blind, parallel groups trial, in patients with moderate to severe migraine attacks to be treated with eletriptan (40 mg) vs. naratriptan (2.5 mg) vs. placebo. Medication was presented as white tablets and blue capsules named "dose 1" and "dose 2". Patients were trained to take medication within the next two hours from beginning of the pain and to fill a headache diary where they should note date and hour of beginning, the hour for taking medication and also they should record severity, functional impairment, nausea, vomiting in the basal state and after 30 minutes, 1 hour, 2 hours, 4 hours and 24 hours; the hour of taking a second dose if it was needed, hour of pain disappearance and if rescue medication was required. No more than seven days after the patient took the medication, returned to visit 2 and was followed during one month in order to report adverse events. **RESULTS.** 16 patients concluded the trial, 15 women, 1 man. Intensity of migraine attacks was severe in 7 cases, moderate in 9. Functional impairment was severe in 6, moderate in 9 and mild in 1. Pain disappeared within the next 4 hours in 2 patients, severity changed from severe to moderate in 6, 5 took the second dose with total improvement and 2 needed rescue medication. 15 said they would take again this medication for treatment of migraine attack. We can not present results about efficacy of eletriptan because other centers have not finished the trial and information is not yet available.

INTRODUCCION

La cefalea es un síntoma muy frecuente que afecta a 93% de los hombres y a un 99% de las mujeres por lo menos una vez en la vida. Es uno de los motivos de consulta en atención primaria e incluso en el área de urgencias, y es la primera causa de visita a la consulta de Neurología (22-33%). En 99% de los casos corresponde a cefalea crónica primaria, tensional y migraña.

Se tiene una incidencia muy alta en los pacientes a la edad de los 20 y 35 años y después disminuye de manera gradual con el aumento de edad.

Los diversos estudios encaminados a calcular la prevalencia han arrojado cifras muy dispares entre ellos (1,2-17%) debido probablemente a errores metodológicos y errores diagnósticos, actualmente se estima en un 4 -6% de los varones y un 13 -17% de las mujeres, siendo el global para ambos sexos alrededor del 13%. La relación varón /mujer es de 1:2-3, esta prevalencia es en Norteamérica y Europa.

De acuerdo con la edad es desde la infancia hasta por encima de la séptima década con un pico alto entre la adolescencia y los 30 años (80-85%), por lo que la prevalencia aumenta hasta los 40 años descendiendo conforme envejece la población. Los antecedentes familiares en parientes de primer grado en el 70% de los casos.

La gran mayoría de las cefaleas puede ser diferenciadas exclusivamente con base en la historia clínica donde se considera, al menos, los siguientes datos: (1) edad de comienzo, (2) tiempo e evolución, (3) frecuencia y duración, (4) localización, (5) carácter, (6) momento y forma de inicio, (7) intensidad, (8) factores precipitantes, (9) factores de agravación y de alivio, (10) síntomas asociados, (11) los tratamientos previos, (12) historia familiar de cefalea.

Por la gran cantidad de enfermedades que ocasionan un síntoma tan común como es la cefalea en 1988 la International Headache Society (IHS) elaboró una clasificación donde

contemplaba de manera operativa esta patología, dividiéndola en dos grandes grupos según etiología: 1) cefalea funcional (primarias o benignas) y 2) cefaleas orgánicas (secundarias).

La **migraña** corresponde a las cefaleas funcionales; este tipo de cefalea se caracteriza por ser un proceso de curso episódico con fases asintomáticas entre las crisis, en el que la cefalea es el componente predominante.

La migraña afecta en mayor porcentaje a los individuos en edad labora entre 30 a 50 años, está asociada con costos substanciales para el empleado, el patrón y para el sistema de atención de la salud, se estima y constituye el 20% de ausencia laboral debida a esta entidad neurológica. En costos represente para el empleado y al patrón un tanto como 17.000 billones de dólares anuales en término de productividad perdida en el lugar de trabajo.¹⁻⁵

Considerando que se presentan menos de un episodio por mes en 17%, 1/mes:32%; 2 a 4/mes:40%, más de 1/semana:10%. Y con una duración de cada crisis de 2 a 4 hrs.;25%; de 6 a 12 hr.: 12%; 4ª 6 hrs 19%; cerca de 1 día : 24% y 2-3 días; 15%. En un estudio canadiense determino que durante la crisis el 77% de los pacientes limitan sus actividades , el 50% interrumpe sus actividades y un 30% esta limitado a realizar cualquier actividad. Esto esta en relación con la intensidad de la cefalea y en un 86% de los pacientes limitan su capacidad laboral durante el episodio.⁴⁻⁶

Por lo tanto el impacto sustancial de la migraña sobre la productividad ha llevado a los grupos de estudio clínico a tratar de encontrar el medicamento ideal para el tratamiento sintomático del ataque agudo de migraña. Con el descubrimiento de los agonistas de la serotonina como el naratriptán, eletriptán, alivian los síntomas de la migraña, son altamente selectivos y con un alivio de la cefalea y los síntomas asociados de 2 a 4 horas después de la administración.

Es por lo que el tratamiento es sintomático y debe iniciarse tras una correcta y completa información al paciente sobre su dolencia: causas, factores desencadenantes, mecanismo, posibilidades terapéuticas y resultados a esperar.

El tratamiento sintomático deberá prescribirse siempre en el ataque de migraña y los fármacos que se utilizan son: analgésicos y AINES; ergotaminicos; los agonistas selectivos de los receptores 5HT_{1B/1D} (Triptanes); otros fármacos (antieméticos, esteroides).

Los triptanos son fármacos selectivos de los receptores 5HT_{1/B}, 5HT_{1/D}, 5HT_{1/F}, y algunos 5HT_{1/A}. Sus acciones farmacológicas se resumen en:

- Inhibición de la inflamación neurogenica de la dura.
- Atenuación de las sellas en el núcleo del trigémino
- Vasoconstricción de los vasos meníngeos, de la dura y de la pia.

Los triptanos, se introducen al mercado a partir de la década de los 90's por diferentes industrias farmacéuticas y actualmente están disponibles: Sumatriptan (GlaxoWellcome, 1991), Zolmitriptan (Zeneca, 1997), Naratriptán (GlaxoWellcome, 1997), Rizatriptan (MSD, 1997), Eletriptán (Pfizer, 2000), y esta en estudio Frovatritan (Vanguard/SKB,). Aunque el mecanismo es bien parecido a los nuevos triptanos se diferencian por tener una farmacocinética, farmacodinámica y farmacología diferente. ⁸⁻¹²

Eletriptán es un potente agonista del receptor 5HT_{1B/1D} disponible en forma oral. Su acción es altamente selectiva sobre el territorio de la Arteria Carótida, causando vasoconstricción de la vasculatura craneana, in vitro causa menos efectos vasoconstrictores sobre las arterias coronarias que el Sumatriptán. De absorción intestinal con una T_{max} 1.5 horas, con una biodisponibilidad de un 50%. La vida media de eliminación oscila entre 4 -5 horas, se metaboliza en el hígado y esta mediado por la enzima CYP3A4, se elimina por heces y orina. Se han administrado por vía intravenosa dosis única de hasta 102 mg/kg., pero en 275 voluntarios la dosis oral ha sido de entre 1.5 mg y 120mg, sin tener efectos adversos clínicamente significativos, solo refirieron pesadez retroocular, ligera sensación de pesadez en la cabeza con dosis de 15 a 30 mg vo. El tiempo de efecto con una dosis de 5 a 30 mg en el ataque agudo de migraña fue a las dos horas posteriores a la dosificación, con una recurrencia de la tercera parte de los sujetos al

cabo de hora de la dosificación. No existe diferencia significativa al usar dosis de 40 y 80 mg de Eletriptán ya que las dos son efectivas. La incidencia de efectos adversos predominantemente mayor 4% fue astenia, cefalea, náusea, mareo, parestesias, somnolencia, siendo transitorios, pero si se relacionadas con la dosis, pero se sabe que el Eletriptán provoca menos efectos adversos que otros triptanes. Otros efectos secundarios con visión borrosa, boca seca, dispepsia, sensación de opresión en el tórax, pero todos son leves y de corta duración.⁷⁻⁸

Esta contraindicado en enfermedad coronaria, arritmias significativas, falla cardíaca, hipertensión arterial no controlada, enfermedad vascular periférica, enfermedad isquémica del intestino, fenómeno de Reynaud o cualquier condición que conlleve a desarrolle algún evento de vaso espasmo, en hepatopatías severas. No se recomienda este medicamento en migraña con aura prolongada, migraña hemipléjica familiar, migraña de tipo basilar o historia de infarto migrañoso.

El Naratriptán es un agonista altamente selectivo de los receptores 5HT_{1B/1D}, es eficaz en el tratamiento de cefalea y otros síntomas asociados con la migraña, incluyendo náusea, fotofobia y fonofobia, no posee actividad analgésica central. La dosis terapéutica de 2.5 mg no está asociada con alteraciones clínicamente significativas de la presión arterial, no tiene efecto sobre el flujo sanguíneo periférico. Tiene una biodisponibilidad oral de 63% en hombres y 74% en las mujeres, la absorción es rápida T_{max} 2 – 3 horas después de la administración vía oral. Es metabolizado por el citocromo P450 en varios metabolitos inactivos, se elimina por excreción urinaria. No hay interacción medicamento con el propranolol, ergotamina, sumatriptan o alcohol, antidepresivos tricíclicos o beta bloqueadores

Con una duración del efecto más prolongada y una frecuencia más baja de recurrencia de la migraña eficaz durante 24 hrs. en aliviar la cefalea migrañosa, por tanto disminuye la incapacidad clínica asociada con la migraña. La eficacia máxima se observa a las 4 horas después de la dosis, es bien tolerado por lo menos en tratamiento largos de 6 meses. De los eventos adversos son mareo, somnolencia, ocasional dolor torácico.

Desafortunadamente no todos los ataques son similares en la severidad, duración y síntomas asociados, en ocasiones la incapacidad durante el ataque puede ser la diferencia de la respuesta a un fármaco o bien las características de cada paciente ya que pueden tener efectos secundarios serios y una tolerabilidad diferente. Por lo anterior el tratamiento debe individualizarse, utilizar tratamientos dependientes del tipo de ataque y utilizar los tratamientos específicos. De acuerdo en la literatura medica, medicamento ideal para el ataque agudo de migraña es aquel que tenga las siguientes características: Que actúe rápidamente, alivio de dolor y síntomas asociados, efectos secundarios mínimos, eficacia se mantenga con el tiempo, recurrencia mínima, calidad de vida.⁸⁻¹⁰

Bibliográficamente la mejor respuesta al tratamiento sintomático es cuando el paciente, se encuentra sin dolor ni síntomas asociados a las **dos horas** de tomar la medicación, o hay una disminución considerable. El tratamiento es inadecuado cuando no responde al fármaco antes de 2 horas, experimenta efectos adversos significativos o hace aparición una cefalea de rebote, en cuyo caso sería preferible usar fármacos específicos (mejor triptanos) e incluso si los triptanos orales fallan cambiar de vía de administración.

Se realizó el presente protocolo para comparar la seguridad y eficacia del Eletriptán (40mg), Naratriptán (2.5mg) y placebo para obtener una tasa de respuesta más satisfactoria para el alivio del ataque agudo de migraña sin aura y con aura, el estudio es multicéntrico en 50 centros de estudio y debido a que esta institución tiene una cobertura amplia de derechohabientes ha sido considerada como un centro de estudio para el reclutamiento de pacientes con diagnóstico de migraña por contar un departamento de Neurología que lleve acabo de manera satisfactoria dicho protocolo. En base a lo anterior se tomo en consideración para que pudiera servir como tema de trabajo de tesis, ya que se trata de un estudio experimental, doble ciego, al azar, comparativo entre dos fármacos y un grupo testigo, ya que como un trabajo de investigación de alta complejidad y sobretodo por la enseñanza que puede obtenerse al desarrollar dicho estudio. El

objetivo de realizar el trabajo es solo reportar como se llevo a cabo el enrolamiento de los pacientes con diagnostico de migraña para poder recibir el tratamiento de estudio, solo podremos reportar a grandes rasgos algunas de la variables de estudio ya que es imposible tener conocimiento del medicamento que te toco a cada paciente ya que el estudio multicéntrico se dará a conocer hasta Enero del 2002 en el Congreso Internacional de Neurología.

PACIENTES Y METODOS

Al momento de que se nos proporcionó el medicamento de estudio (A1601001), el almacenamiento del medicamento debería de ser en un área fría, segura, con acceso limitado, protegida de situaciones extremas de luz, con una temperatura entre 15 y 30° C, esta última debería de registrarse diariamente con un termómetro especial y anotarse en hojas de registro que se nos proporcionaron.

Los pacientes con diagnóstico de migraña con aura o sin aura, de acuerdo con los criterios de SIEC se entrevistaron en la Consulta Externa de Neurología (7° piso) del CMN 20 Noviembre para realizar la selección de pacientes que reunirán los criterios de inclusión del protocolo de estudio.

A continuación se describe detalladamente cuales fueron los pasos de selección de pacientes durante todo el protocolo.

VISITA 1 (Selección)

1. - Firma de Consentimiento Informado.

Durante la Visita 1, se les proporciono el consentimiento informado por escrito, el cual ya había sido aprobado por el Comité de Ética local. Nosotros como investigadores explicamos con lujo de detalle al paciente la naturaleza, el objetivo y los riesgos del estudio, y le dio una copia de las hojas informativas (Apéndice C). El paciente tuvo el suficiente tiempo para tomar en consideración las implicaciones del estudio antes de decidir si desea participar en él.

Una vez que el paciente firmo la Forma de Consentimiento Informado, se le proporcionó una copia de dicha forma.

2. - Historia clínica, aplicación de los criterios de inclusión / exclusión.

Se obtuvo la historia clínica completa mediante una nota médica en el expediente clínico, además de unas hojas de evolución que el patrocinador nos dio para que fueran llenadas previamente se registrar los datos definitivos en la Forma de Reporte de Casos (FRC). Se estableció el diagnóstico de migraña y su tipo.

Se aplicaron en su totalidad los criterios de inclusión, los cuales se mencionan a continuación por la importancia que tiene para llevar a cabo el resto del reporte:

Entre los **criterios de inclusión** fueron los listados a continuación:

Valorar si cumple con los criterios de inclusión /exclusión, los cuales fueron:

- Pacientes de ambos sexos en buen estado de salud general, mayores de 18 años de edad.
- En caso de ser mujeres:
 - a) Posmenopáusicas (al menos dos años después del último período menstrual)
 - b) Esterilizadas mediante algún procedimiento quirúrgico
 - c) Mujeres en edad fértil con vida sexual activa, con el compromiso:
 - o No deberá embarazarse durante el período de estudio.
 - o Siempre y cuando la prueba de embarazo resultara negativa.
 - o Uso algún método de control natal: como anticonceptivos oral, dispositivo intrauterino, anticonceptivos implantados, anticonceptivos inyectables, o bien no tuvieron relaciones sexuales durante al menos los dos meses previos a su inclusión en el estudio, mismo que deberían continuar durante todo el período de estudio.
 - o Otros métodos anticonceptivos de barrera como por ejemplo, condón y/o diafragma con espermaticidad.
- Pacientes con criterios establecidos por la SIEC para migraña con aura o sin aura.
- Que tuvieran menos un ataque de migraña cada seis semanas.
- Tener historia clínica completa, con exploración física normal.

- Electrocardiograma de 12 derivadas normal o bien con anomalías pero sin cambios clínicos significativos.
- Los pacientes confiables para cumplir con el tratamiento y el registro de los efectos del fármaco como pacientes ambulatorios.
- Los pacientes hipertensión bien controlada mediante el uso de fármacos antihipertensivos durante los últimos tres meses.
- Solo se incluirá a los pacientes un solo vez.

Al realizar la exploración física, esta fue completa, con registro de los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, detección de hipotensión), peso, talla. Tuvimos que realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones, prueba de embarazo (según sea el caso de mujeres en potencialmente fértiles).

Al igual que los criterios de inclusión es relevante establecer los **criterios de exclusión** antes de continuar con la selección de pacientes:

- Mujeres embarazadas o en etapa de lactancia.
- Pacientes con migraña más cefaleas concomitantes frecuentes (no migrañosas).
- Pacientes con más de seis ataques al mes en promedio.
- Migrañas atípicas
- Migrañas que no responda a tratamientos médicos adecuados.
- Pacientes con antecedentes de migraña con aura prolongada (código de clasificación de la SIEC 1.2.2), migraña hemiclónica familiar (SIEC 1.2.3), migraña basilar (SIEC 1.2.4), infarto migrañoso (SIEC 1.2.5), o migraña con aura de inicio agudo (SIEC 1.2.6)
- Pacientes en quienes eletriptán o naratriptán estén contraindicados, ya sea por razones de seguridad o tolerancia.
- Pacientes con antecedentes conocidos de cardiopatía coronaria, arritmias significativas, insuficiencia cardíaca, o hipertensión no controlada.

- Pacientes con algún padecimiento activo clínicamente significativo: sistémico, renal, hepático, gastrointestinal, neurológico, endocrino, metabólico o psiquiátrico, de acuerdo a lo determinado por la historia clínica o el examen físico. En casos dudosos consultarlo con el médico de Pfizer encargado del estudio.
- Pacientes con anomalías en su electrocardiograma clínicamente significativas durante la Visita 1.
- Pacientes con severas limitaciones en su absorción gastrointestinal (por ejemplo gastrectomía total).
- Pacientes con reacciones alérgicas a los fármacos clínicamente significativamente comprobadas y documentadas desde el punto de vista médico, o bien que pueden ser hipersensibles a eletriptán o naratriptán o cualquiera de sus componentes inactivos.
- Pacientes a quienes se les haya administrado algún fármaco en fase de experimentación dentro del mes previo a su inclusión en el estudio, o bien que antes hayan tomado eletriptán oral (UK-116,044).
- Aquellos pacientes que pudieran requerir algún potente inhibidor de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol) durante las cuatro semanas previas al tratamiento con el medicamento en estudio.
- Pacientes que reciban en forma concomitante medicamentos que estén contraindicados con naratriptán o eletriptán.
- Evidencia o antecedentes de alcoholismo o uso inadecuado de ciertas sustancias, incluyendo analgésicos y ergotamina (las que no deberán ser consumidas durante más de dos días e cualquier período de siete días)
- Pacientes que potencialmente donadores de sangre y sus derivados durante el período de tratamiento o hasta un mes después de finalizado el período de estudio.

- Pacientes incapaces de proporcionar su consentimiento informado o que, a juicio del investigador, no se encuentren en posibilidades de finalizar el estudio en forma satisfactoria.

Los **criterios de eliminación** considerados fueron:

- Mujeres que durante el estudio resulten embarazadas
- Que no completan su historia clínica, electrocardiograma y/o exámenes de laboratorio.
- Que al firmar el consentimiento informado pero que no quisieran continuar con el estudio. Aquel paciente en cuyo caso se tuviera la necesidad de abrir el código ciego.

Al estar seguro de cumplirse los criterios antes descritos se procedió a continuar con el paso 3.

3. - Capacitación del diario de Migraña.

Se capacitó a los pacientes con respecto al uso del diario para la migraña, todos los pacientes recibirán un diario de práctica (de color blanco), para llenarlo, tomando como ejemplo su último ataque de migraña. Al realizar satisfactoriamente el ejercicio de practica se les asigno a cada sujetos, un número de manera secuencial para poder ser identificados y para poder proporcionar el kit de medicamento con el mismo número. Se les dio otro diario de migraña (color verde) para ser llenado en el momento de tomar el medicamento.

4. - Tratamiento:

El patrocinador nos proporciono al equipo de investigación la cantidad suficiente medicamento en estudio. El envase contiene la primera dosis (una tableta y una cápsula) y la segunda dosis (una tableta y una cápsula) de las cuales puedan contener:

	Tab. de Eletriptán 40 mg	Tab. placebo	Cáp. de Naratriptán 2.5 mg	Cáp. placebo
Eletriptán de 40 mg	1	0	0	1
Naratriptán 2.5 mg	0	1	1	0
Placebo	0	1	0	1

Todos los envases para el tratamiento doble ciego tenían una etiqueta desprendible tipo "bandera", cuya mitad fue adherida durante la Visita Inicial a la Forma de Reporte de Caso. Las

etiquetas se encontraba con una numeración, que correspondiendo a la siguiente asignación. 221-230, 286, 287, 881-885. Para proporcionar de manera secuencial a los pacientes rdbdomizados un código de identificación ya que el tratamiento se realizaría de manera ambulatorio en el momento en que el paciente presentaron un ataque "típico" de cefalea migrañosa, y pudieran tomar a la brevedad el fármaco en estudio, siendo dentro de las cuatro horas posteriores al inicio del dolor.

Antes de la administración del medicamento, los sujetos debieron asegurarse de que la migraña fuera aguda con una intensidad de moderada a severa y que ésta cumpliera con los criterios para el tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN /EXCLUSIÓN DURANTE LA VISITA DE EVALUACIÓN (DÍA DE TRATAMIENTO)

- Los pacientes que se podrán automedicado dentro de las cuatro horas de inicio de la cefalea migrañosa, siempre y cuando:
 - La cefalea sea de intensidad moderada o severa y no muestre mejoría
 - El paciente no ha tomado ningún analgésico o antiemético durante el ataque o durante las cuatro horas anteriores.
 - No se ha utilizado ningún otro agonista 5HT_{1B/1D} (por ejemplo, sumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán, frovatriptán, almotriptán, etc.), ergotamina algún agente semejante a ergotamina durante las 48 horas anteriores.
 - La paciente no está embarazada o en período de lactancia
 - La fase de aura ya hubiera concluido.
 - Que el paciente no percibe ningún cambio en su estado de salud desde la última vez que fue examinado.

A las pacientes del sexo femenino potencialmente fértiles se les proporcionó una prueba de embarazo para que sea fuera utilizada en caso de sospecha de embarazo durante el periodo de duración del estudio.

El momento de inicio de ataque agudo de migraña se considero: al momento de despertarse siempre y cuando conciliado el sueño libre de dolor la noche previo, o bien que el dolor apareciera en el transcurso del día.

El paciente deberá de registrar sus síntomas en el diario(verde), inmediatamente antes de la dosis considerándolo como una medición basal.

Método de administración del medicamento:

Las instrucciones para la toma de medicamento fueron las siguientes: Deglutido con una pequeña cantidad de agua. En los primeros 30 minutos después de haber tomado el fármaco de estudio, los pacientes deberán permanecer de pie o sentados y durante las primeras dos horas siguientes a la administración por vía oral del fármaco en estudio, el paciente sólo podrá ingerir agua potable.

- a) La primera dosis (consiste en una tableta y una cápsula) se deberá tomar en un lapso no mayor cuatro horas considerando la hora de inicio del dolor.
- b) Los pacientes que tengan recurrencia de migraña, podrán tomar una segunda dosis del fármaco (una tableta y una cápsula) del mismo medicamento en estudio de la primera dosis para tratamiento, siempre y cuando hayan transcurrido al menos cuatro horas después de la primera dosis. Anotar la hora de recurrencia, así como la segunda dosis. Registrar de inmediato la severidad de la cefalea antes de la segunda dosis de tratamiento.
- c) En casos necesarios, se podrá utilizar algún medicamento de rescate dos horas después de la segunda dosis. Este fármaco se administra de manera adicional para el ataque de migraña siempre y cuando no fuera, el medicamento no incluir ningún otro fármaco 5HT1B/1D, ergotamina o cualquier sustancia semejante a la ergotamina.

Una vez que se inicio con la toma de medicamento, el paciente debía registrar todos los datos en su diario de migraña , y reportar cualquier efecto adverso. Paso 5

5. - Registro en el diario de Migraña:

El sujeto registro sus síntomas en una medición basal, a los 30 minutos, una la hora, dos horas, cuatro horas y 24 horas después de recibir la primera dosis el fármaco en estudio, junto con cualquier información referente a los medicamentos concomitantes. En el diario debía anotar de la hora (sistema horario de 24 horas) de inicio del dolor, hora y fecha de dosificación. Se tenía que hacer un registro de hora de evaluación, fecha, severidad del dolor de cabeza, deterioro funcional, presencia o ausencia de náuseas, vómito tomando en cuenta a los 30 minutos, una, dos, cuatro y 24 horas con referencia al tiempo en que se decidió la hora de dosificación. Otro dato era si el dolor había desaparecido por completo, en caso afirmativo escribir hora y fecha.

Los pacientes con recurrencia de migraña estaba indicado tomar una segunda dosis del fármaco (una tableta y una cápsula) del mismo medicamento en estudio de la primera dosis para tratamiento, siempre y cuando hayan transcurrido al menos cuatro horas después de la primera dosis. Anotar la hora, fecha de recurrencia, así como la segunda dosis. Registrar de inmediato la severidad de la cefalea antes de la segunda dosis de tratamiento. Si desapareció el dolor, en caso afirmativo a que hora y fecha.

Los pacientes que no respondieron adecuadamente al fármaco en estudio a las cuatro horas después de la primera dosis, podían tomar algún medicamento de rescate, anotando el nombre de la droga, la fecha y la hora de administración.

6. - Reporte de efectos adversos

El paciente después de tomar de medicamento, se comunico con el equipo de investigación del CMN "20 Noviembre" dentro de las 48 hrs. posteriores, con el objeto de: (1) verificar que la documentación es la adecuada; (2) constatar que los eventos adversos se detectaran inmediatamente; (3) confirmar que el paciente tiene una cita para la Visita 2.

Efectos adversos:

El paciente debería de reportar cuanto síntoma adicional presentara posterior a la valoración basal y la administración del medicamento de estudio, ya que podría tratarse de un

efecto adverso del fármaco en estudio. En caso de tener un **efecto secundario serio o severo** (considerado como aquel que pueda provocar la muerte, que amenace la vida del paciente, que cause la hospitalización o prolongue la estancia hospitalaria, que de cómo resultado discapacidad / invalidez persistente o significativa, y que de cómo resultado una anomalía congénita / defectos de nacimiento), o toda aquella situación que requiera de una intervención médica o quirúrgica; independientemente del grupo de tratamiento o posible relación con el fármaco en estudio, deberán ser reportados de inmediato por al teléfono 227-79-79 PIN 556 para solicitar apertura del código ciego en caso necesario. Posteriormente deberá de tener comunicarse con: Dr. Manuel Muñoz, Asesor Médico, al teléfono 480-33-14 ó 227-79-79 PIN 556-12-75 o bien con el Dr. Esteban P. Ríos, Director Médico al teléfono 480-33-71

VISITA2

a) Entre los días 7-14 siguientes al tratamiento del ataque, los pacientes fueron nuevamente valorados mediante un examen físico completo, un interrogatorio con respecto a la presencia de eventos adversos y medicamentos concomitantes. En casos de considerarse necesario se realizó un electrocardiograma de 12 derivadas. Todos los pacientes devolvieron los diarios y las tarjetas del fármaco, junto con cualquier medicamento no utilizado. Se revisó los diarios de los pacientes con el fin de verificar que estuvieran debidamente llenados

b) Se registraron todos los eventos adversos.

Se deberá registrar como eventos adversos los hallazgos anormales que se encuentren en el electrocardiograma, resultados anormales de laboratorio en la exploración física, que den por resultado un cambio en la dosificación del fármaco en estudio o la suspensión del fármaco, o bien que requieran de intervención o de evaluación diagnóstica para valorar el riesgo para el paciente / sujeto. En caso de adversos se tenía que hacer un seguimiento cuidadoso y en caso de eventos adversos serios notificar de inmediato a Pfizer. Esclarecer la relación causal del evento adverso (es decir, el fármaco en estudio u otro padecimiento) y monitorizara el tiempo necesario que duren

las reacciones adversas a sí como sus secuelas. El tiempo que se tomo en cuenta para la vigilancia de los efectos secundarios fue de 30 días después del momento de la medicación, nosotros lo consideramos como una tercera visita, para cerrar el protocolo sin ningún problema.

OTRAS ACTIVIDADES QUE SE TENIA QUE LLEVAR A CABO DURANTE EL PROTOCOLO ERAN:

1.- LLENADO DE PAPELERIA Y CONCENTRADOS DE PROTOCOLO

- Registro de la temperatura del medio ambiente
- Cuantificar el medicamento.
- Todos los días martes de cada semana se debía tener comunicación con monitor de Pfizer para notificación del seguimiento del protocolo de estudio.
- Al rabdomizar a un sujeto se notificaba al monitor de Pfizer.
- Al terminar de Visita 1 deberá de llenarse la FRC así como en la Visita 2.
- Los pacientes tendrán una Visita 3, que corresponderá al período de 30 días después de la toma del medicamento para vigilancia de los efectos adversos y para dar por terminado el protocolo en cada paciente. Se deberá registrar todos las reacciones adversas al fármaco, padecimientos con inicio durante el estudio, o bien exacerbaciones de enfermedades preexistentes ó una nueva manifestación o complicación.

2.- TENER SUPERVISIONES PERIÓDICAS POR PARTE DE MONITOR CLINICO PARA CORROBORAR LOS AVANCES DEL PROTOCOLO.

DEFINICIÓN DE LOS PARÁMETROS DE EFICACIA.

Cefalea:

El paciente debió valorar la severidad del dolor de la cefalea de acuerdo a la siguiente escala cualitativa de cuatro puntos:

- 3- Severo
- 2- Moderado
- 1- Leve
- 0-Ausente

Respuesta al tratamiento: Cualquier cambio que ocurra en la severidad de la cefalea, de moderada o severo antes del tratamiento, a ausencia o leve después del tratamiento. Tomando en consideración la respuesta obtenida a las dos horas con el parámetro primario de respuesta al tratamiento.

Recurrencia:

Es la reaparición de la cefalea de intensidad moderada o severa dentro de las 24 horas posteriores a la primera dosis del medicamento en estudio.

Náusea:

El sujeto evaluará la presencia de náuseas como "presente" o "ausente".

Vómito:

Es la producción de cualquier cantidad de contenido gástrico (pero no a las náuseas solas) durante el período de observación.

Se tomará lo anterior como "presente" o "ausente".

Deterioro funcional:

El sujeto debió valorar el grado de trastorno funcional de acuerdo a la siguiente escala de cuatro puntos:

- 0- Es capaz de trabajar y de desempeñarse normalmente en todas las actividades (aún con la cefalea persistente o con otros síntomas)
- 1- Disminución de las actividades relacionadas con el trabajo, el estudio o las labores domésticas.

- 2- Las actividades relacionadas con el trabajo, el estudio o las labores domésticas se ven severamente afectadas /incapacidad para llevarlas a cabo, aunque no se requiere de reposo en cama.
- 3- Es necesario el reposo en cama.

Aceptabilidad por parte del paciente:

A las 24 horas de la toma de medicamento el paciente responderá en el diario de migraña:

"Si se le diera la oportunidad de escoger entre este y otro medicamento para el tratamiento de un ataque de migraña, ¿ volvería usted a tomarlo?"

Intervalo de 24 horas sin Dolor:

Se define como el porcentaje de tiempo (dentro de las 24 horas siguientes a la administración de la primera dosis del fármaco en estudio) durante el cual el paciente no presenta dolor.

Preguntar al paciente lo siguiente:

- 1) ¿A qué hora(según su reloj) empezó a notar que su cefalea había desaparecido por completo?
- 2) ¿Reapareció la cefalea? En caso afirmativo, ¿ a qué hora (según su reloj) volvió a aparecer?
- 3) Si tomó la segunda dosis del medicamento en estudio para el tratamiento de la recurrencia de la cefalea. ¿ Cuándo (según su reloj) notó que su cefalea había desaparecido por completo?

Recurrencia de la Migraña:

Se define como recurrencia a la reaparición de la cefalea de intensidad moderada o severa dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis del fármaco en estudio. El paciente debe haber mostrado respuesta al tratamiento dentro de las dos horas siguientes a partir de la administración de la primera dosis antes de ser clasificada como recurrencia. El sujeto

debe tomar nota de la hora de recurrencia después de haber tomado el medicamento en estudio inicial, junto con la severidad de los síntomas.

Evaluación global del medicamento:

Al concluir el período de evaluación de 24 horas y por medio de la siguiente pregunta, se solicitará al paciente proporcione su opinión sobre la eficacia del fármaco en estudio que tomó para el tratamiento de su cefalea migrañosa.

En términos generales, ¿Cómo calificaría usted al fármaco en estudio que recibió para el tratamiento del ataque de la migraña?

- 0 = Pobre
- 1 = Regular
- 2 = Bueno
- 3 = Muy bueno
- 4 = Excelente

Evento Adverso:

Es cualquier experiencia adversa que se presente con algún fármaco administrado a cualquier dosis.

De acuerdo con lo anterior nosotros solo podremos tener un análisis secundario ya que para tener una valoración completa de la eficacia y seguridad del medicamento en estudio tenemos por fuerza conocer que medicamento tomó cada paciente, pero eso no es posible por el momento.

A) Análisis secundario:

Se examinará la edad (en años), sexo (masculino / femenino) y raza (blanca / hispana).

Valoraciones de cefalea (ausente/ leve, moderada/ severa)

- 1) Porcentaje de respuesta a la cefalea (respuesta/ sin respuesta)
- 2) Porcentaje de respuesta a la ausencia de dolor (respuesta/ sin respuesta)

Valoraciones de la náusea (presenta/ ausente)

- 3) Evaluación del trastorno funcional (reposo en cama/ sin actividad/ alguna actividad / activo)
- 4) Empleo de medicamento de rescate (si / no)
- 5) Porcentaje de recurrencia de la cefalea (recurrencia/ sin recurrencia)
- 6) Aceptabilidad al tratamiento (aceptable/ no aceptable)
- 7) Valoración global del medicamento
- 8) Porcentaje de desaparición del dolor en un intervalo de 24 horas.

Solo podremos compara el grado de severidad, deterioro funcional, presencia o ausencia de nauseas y vómito en diferentes tiempos en una valoración basal, a los 30 minutos, a la hora, dos, cuatro y veinticuatro horas posterior a la dosificación. No es posible obtener más datos por desconocer el medicamento prescrito, no como están constituidos los grupos.

RESULTADOS

En el departamento de Neurología en el servicio de Consulta Externa del Centro Médico Nacional "20 Noviembre" se estudiaron 45 pacientes con diagnóstico de migraña, el periodo comprendido del 20 Agosto de 1999 al 30 de diciembre del 2000. Veinte pacientes se eliminaron por tener cefalea tensional y migraña, siete pacientes no aceptaron firmar consentimiento informado. Y una paciente que ya se había rdbdomizado no completo la visita 1 por faltarle el electrocardiograma y exámenes de laboratorio que requeria.

Solo 17 pacientes cumplieron con criterios de inclusión; una paciente se eliminó por no tomar el medicamento en el tiempo estimulado de tres meses a partir de la visita 1 (momento de rdbdomización). Por lo tanto solo fueron 16 pacientes se incluyeron el estudio doble ciego, la edad media fue de 42 años (DE + 10.09,un rango de 25- 60 años), el peso fue en promedio de 58 kg (DE +11.09), con una talla de 156.5 cm (DE+8.2) todos los pacientes eran de raza hispana. Fueron 1 hombre (43.3%) y 15 mujeres, de las cuales 7 (43.8%) eran potencialmente fértiles por tanto se realizo prueba de embarazo reportándose negativa. Las otras 8 mujeres tenían esterilidad secundaria a procedimiento quirúrgico. Dentro de los antecedentes patoiológicos fue muy relevante reportar reacciones alérgica a drogas, se reportaron 3 sujetos (18.8%) y otro sujeto era alérgico a los alimentos (6.3%) pero ningún tenia una reacción alérgica que pudiera poner en riesgo su vida. Solo 7 pacientes tenia patologías activas al momento del estudio pero todos se encontraban bien controladas con su tratamiento concomitante: 2 pacientes con hipotiroidismo (medicación de levo tiroxina), 1 hipertensa (captopril), 2 con enfermedad ácido péptica (ranitidina) y dos con osteoporosis (estrógenos conjugados).

En cuanto al tipo de migraña: fueron 10 pacientes con migraña con aura (62.5%), y 6 pacientes sin aura (37.5%), el tiempo de diagnóstico promedio fue de 8 años (DE + 11.56,rango mínimo de 1 mes y un máximo de 41 años). El número de eventos en promedio fue de 4 episodios al mes, todos los pacientes calificaron cualitativamente la intensidad de la cefalea en severo determinándose el porcentaje de intensidad del total de episodios, reportándose dos pacientes con

un 50%, 1 paciente con 60% de episodios severos, y 13 pacientes registraron el 100% de sus episodios como severos. El 93.8% (15 pacientes) recibió tratamiento para migraña dentro de los 6 meses previos al enrolamiento del estudio, los medicamentos de fase aguda fueron: 8 con tratamientos a base de AINES (50%), 7 tomaban ergotamina -cafeína (43.75%), 2 tomaban triptanos (12.5%) y solo un paciente utilizó dexametasona parenteral. Los medicamentos de tratamiento profiláctico fueron 3 (18.75%) tomaban antidepresivo, 2 pacientes (12.5%) con anticomiciales, 1 beta bloqueador (6.25%). Solo un paciente no tenía tratamiento alguno para migraña. **Grafica 1**

La exploración física de los pacientes fue dentro de lo normal, con una media de presión arterial de 110/70, frecuencia cardiaca de 79x', y en ningún sujeto se detectó hipotensión ortostática (87.5%). El resultado de los electrocardiogramas fue de 14 normales (87.5%), dos EKG (12.5%) fueron anormales, uno con bloqueo hemifascicular derecho y otro con bradicardia, que no tuvieron significación clínica relevante.

Al momento del episodio agudo de migraña en la valoración basal, los pacientes calificaron de manera cualitativa a la cefalea como severa 7 sujetos (43.8%) y 9 como moderada (56.5%); el deterioro funcional fue severo 6(37.5%), 9 moderado (56.3%), leve 1 (6.3%), el síntoma de náuseas presente en 9 pacientes (56.3%) ausente en 7 (43.3%), vómito presente 3 (18.8%) pacientes, ausente 13 (81.3%).

La intensidad de la severidad se disminuyó conforme transcurrió el tiempo, en la evaluación basal fue de 7 severos, 9 moderados, a los 30 minutos un paciente reportó como leve, a los 60 minutos, 2 la calificaron como leve, a los 120 minutos 4 fueron leve, y en dos desapareció el dolor por completo, a los 240 minutos solo en uno continúa la intensidad de manera severa, en 6 desapareció y uno no reportó por quedarse dormido durante la evaluación. **Grafica 2**

En cuanto al deterioro funcional en la evaluación basal lo calificaron como severo 6 pacientes, moderado 9, leve 0, ausente 1, a los 30 minutos 5 (severo), 8 (moderado), 2 (leve), 1 (ausente), a los 120 minutos 1 (severo), 4 (moderado), 8 (leve), ausente (3), a los 240 minutos en

3 (fue severo), en 6 (leve), se incremento la cifra a 6 en ausente y solo una paciente no realizó el registro por estar dormida. A las 24 horas 3 pacientes tenían un deterioro leve, en 11 era ausente y dos no lo realizaron. **Grafica 3**

El síntoma de nausea se reporta de manera basal en 9 pacientes, a los 60 minutos había desaparecido en dos pacientes, a los 240 minutos persistía en 3 sujetos y a las 24 horas solo un paciente continuaba con el síntoma. **Grafica 4**

El vómito estuvo presente en 3 pacientes en la valoración basal, a los 30 minutos desapareció en dos pacientes, a los 240 minutos se presento vómito en un paciente pero como parte del cuadro de migraña, a las 24 horas, dos pacientes no reportaron y en 14 pacientes esta ausente el vómito. **Grafica 5**

Al momento de preguntar a los pacientes que si tomarían nuevamente el medicamento de estudio 13 pacientes (81.3%) respondieron que si y tres contestaron que no (18.8%) por que consideraron al medicamento deficiente y por no disminuir su cefalea.

Se presente recurrencia en 5 pacientes (31.3%), el grado de recurrencia correspondió a 3 con dolor severo (18.8%), dos con moderado (12.5%), por tanto cinco tomaron la segunda dosis (37.5%) y un paciente no tuvo mejoría del dolor pero por persistencia del mismo, por muto propio tomo la segunda dosis. En 10 pacientes el dolor desapareció por completo a las 24 hrs., posterior a la primera dosis, en 5 pacientes desapareció posterior a la segunda dosis.

Dos paciente tomaron medicamento de recate, uno uso ketotifeno y otro acetaminofen con buena respuesta.

Nueve pacientes estuvieron libres (56.25%), y los otros 7 presentaros efectos adversos leves como eran: nauseas (2), mareo (2), rinorerrea, vértigo, taquicardia, temblor, calambres, letargo, otros (en un paciente respectivamente), ninguno de los efecto amerito hospitalización para su atención, solo se tomaron medidas terapéuticas como reposo, no amento administración de medicamento. La paciente que presento taquicardia se efectuó un EKG por iniciativa propia, el cual se reporta como normal.

3 (fue severo), en 6 (leve), se incremento la cifra a 6 en ausente y solo una paciente no realizó el registro por estar dormida. A las 24 horas 3 pacientes tenían un deterioro leve, en 11 era ausente y dos no lo realizaron. **Grafica 3**

El síntoma de nausea se reporta de manera basal en 9 pacientes, a los 60 minutos había desaparecido en dos pacientes, a los 240 minutos persistía en 3 sujetos y a las 24 horas solo un paciente continuaba con el sintoma. **Grafica 4**

El vómito estuvo presente en 3 pacientes en la valoración basal, a los 30 minutos desapareció en dos pacientes, a los 240 minutos se presento vómito en un paciente pero como parte del cuadro de migraña, a las 24 horas, dos pacientes no reportaron y en 14 pacientes esta ausente el vómito. **Grafica 5**

Al momento de preguntar a los pacientes que si tomarian nuevamente el medicamento de estudio 13 pacientes (81.3%) respondieron que sí y tres contestaron que no (18.8%) por que consideraron al medicamento deficiente y por no disminuir su cefalea.

Se presente recurrencia en 5 pacientes (31.3%), el grado de recurrencia correspondió a 3 con dolor severo (18.8%), dos con moderado (12.5%), por tanto cinco tomaron la segunda dosis (37.5%) y un paciente no tuvo mejoría del dolor pero por persistencia del mismo, por muto propio tomo la segunda dosis. En 10 pacientes el dolor desapareció por completo a las 24 hrs., posterior a la primera dosis, en 5 pacientes desapareció posterior a la segunda dosis.

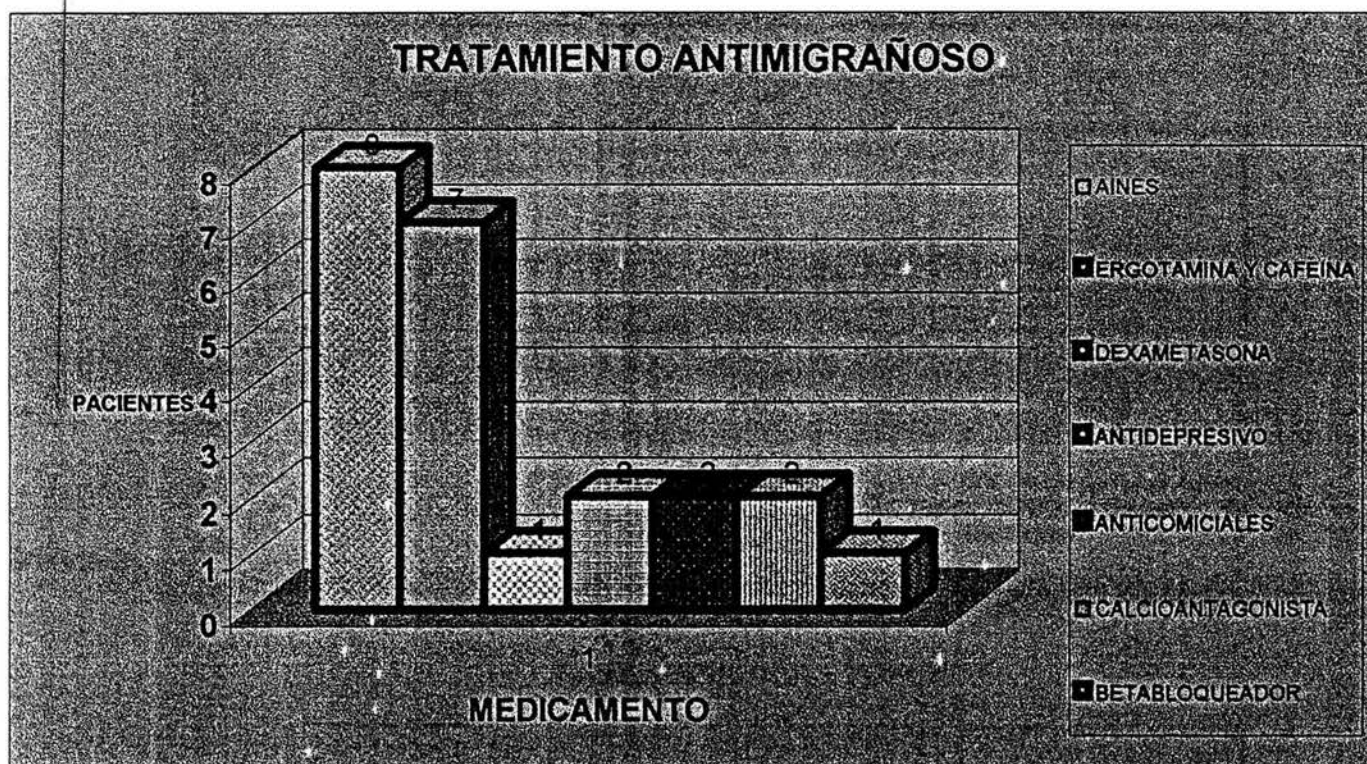
Dos paciente tomaron medicamento de recate, uno uso ketotifeno y otro acetaminofen con buena respuesta.

Nueve pacientes estuvieron libres (56.25%), y los otros 7 presentaron efectos adversos leves como eran: nauseas (2), mareo (2), rinorrea, vértigo, taquicardia, temblor, calambres, letargo, otros (en un paciente respectivamente), ninguno de los efecto amerito hospitalización para su atención, solo se tomaron medidas terapéuticas como reposo, no amerito administración de medicamento. La paciente que presento taquicardia se efectuó un EKG por iniciativa propia, el cual se reporta como normal.

Al momento de calificar el medicamento una paciente (6.3%) lo considero deficiente, 2 (12.5%) lo calificaron como regular, 6 sujetos (37.5%) opinaron que era bueno; para 4 (31.3%) resultado muy bueno y dos pacientes (12.5%) lo aprobaron como excelente.

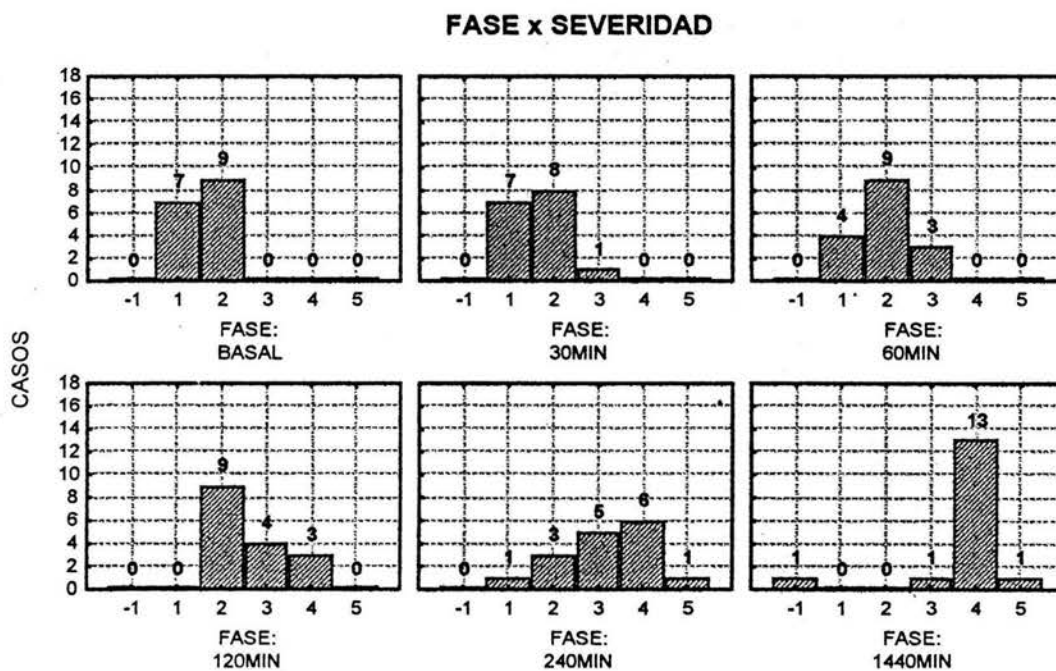
CUADROS Y FIGURAS

Gráfica 1



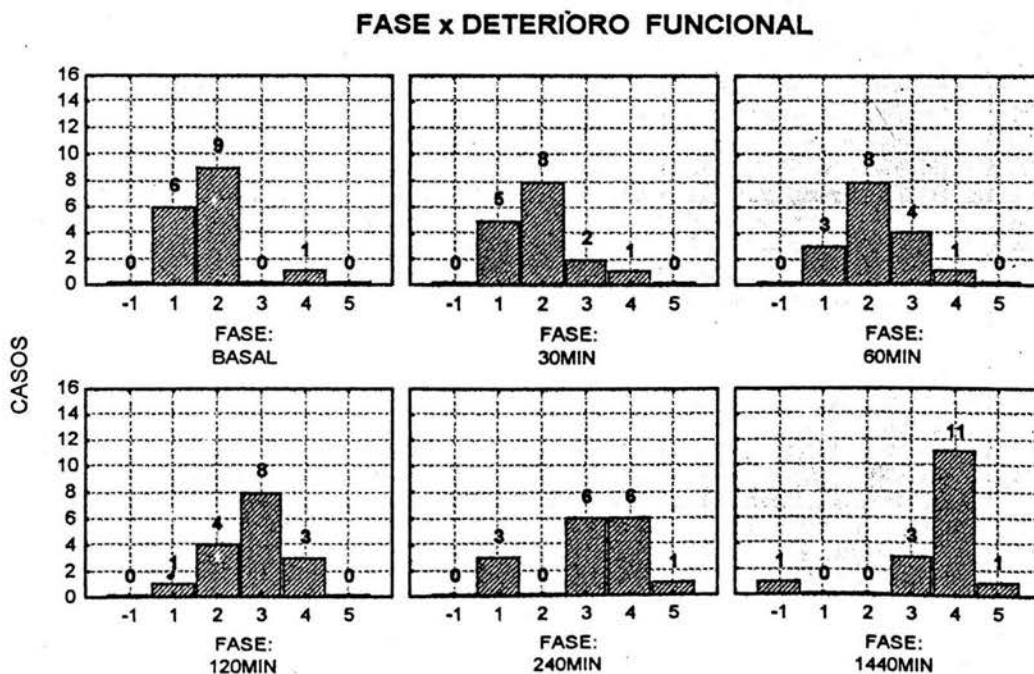
Dra. Sandra Quiñones Aguilar - 2001
Fuente: CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.
Departamento de Neurología adultos.

Gráfica 2



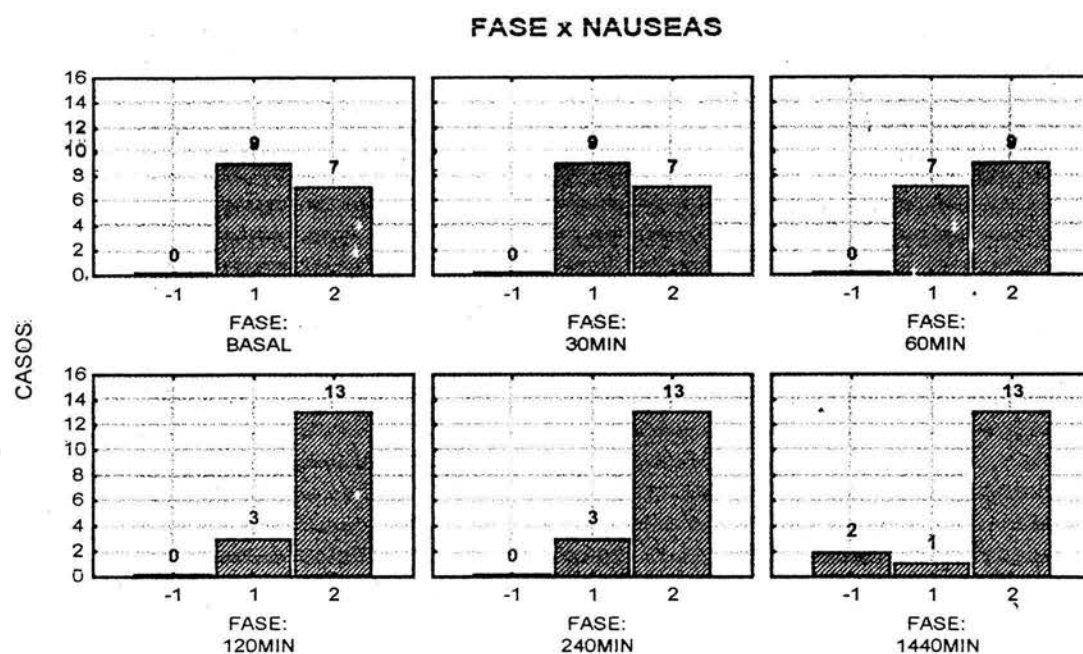
Dra. Sandra Quiñones Aguilar - 2001
 Fuente: CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.
 Departamento de Neurología adultos.

Gráfica 3

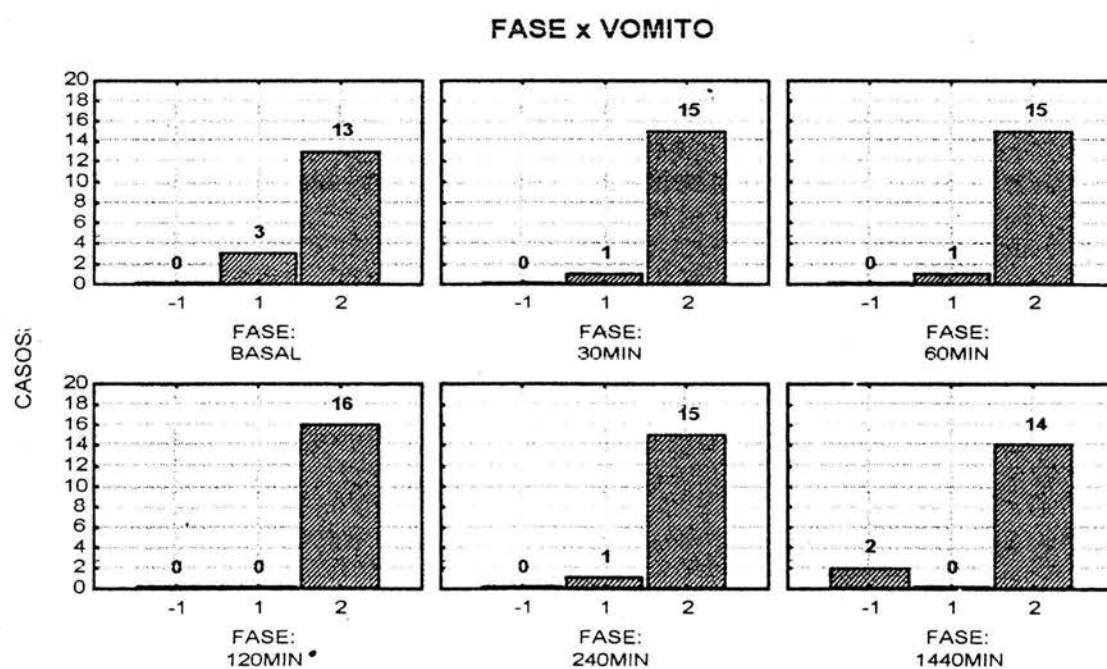


- 1.- Severo
- 2.- Moderado
- 3.- Leve
- 4.- Ausente

Gráfica 4



Gráfica 5



Dra. Sandra Quiñones Aguilar - 2001
Fuente: CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.
Departamento de Neurología adultos.

- 1.- Presente
2.- Aumento
-1.- No reportado

DISCUSIÓN

La cefalea es un síntoma frecuente hasta de 1000 personas según Rasmussen (1993) y otros autores refieren en sus artículos una afección casi en un 99% de la población alguna vez en su vida, siendo el primer motivo de consulta de Neurología (22-33%). El porcentaje que corresponde a la cefalea tenional es hasta el 66%, a la migraña sin aura de 9%, y a la migraña con aura es de 6%, la cefalea crónica tenional se presenta en un 3%. La incidencia es alta a la edad de los 20 y 35 años. Se ha calculado la prevalencia de 1,2 hasta un 17%, y por sexo tiene predominio sobre el sexo femenino con una relación de 2-3:1. 12,13

La incidencia es alta a la edad de los 20 y 35 años. La edad de inicio es en la infancia, con un pico en la adolescencia y entre la cuarta y quinta década de la vida hasta 85%, por lo que la prevalencia aumenta hasta los 40 años. Nuestro estudio no fue la excepción ya que se randomizaron a 15 mujeres (98.6%) y solo un hombre, sobrepasando la relación, la edad promedio fue de 42 años con un rango de edad de los 25 a los 60 años, pero 9 pacientes se encontraban en el grupo etario de los 30 a los 50 años. Todos los pacientes iniciaron con episodios de cefalea tipo migraña desde la infancia, pero el tiempo desde la primera vez que se les realizó el diagnóstico varía enormemente desde un mes hasta 41 años, con una media de 8 años. El tipo de migraña correspondió: Con aura fueron 10 pacientes (62.5%), y sin aura 6 (37.5%) con predominio de la migraña con aura comparada con el estudio de Rasmussen (1993). El número de eventos fue variable de uno (6.3%), 2 en 4 sujetos (25.0%), de 3 en 3 pacientes (18.8%), de 4 en 7 pacientes (43.8%), de 5 en un paciente (6.3%), con una moda de 4. En la literatura describen la frecuencia de intensidad: que cuando menos de un episodio por mes en 17%, 1/mes:32%; 2 a 4/mes:40%, más de 1/semana:10%. Y con una duración de cada crisis de 2 a 4 hrs.;25%; de 6 a 12 hr.: 12%; 4ª 6 hrs. 19%; cerca de 1 día : 24% y 2-3 días; 15%. En un estudio canadiense determino que durante la crisis el 77% de los pacientes limitan sus actividades, el 50% interrumpe sus actividades y un 30% esta limitado a realizar cualquier actividad. Esto esta en relación con la intensidad de la cefalea y en un 86% de los pacientes limitan su capacidad laboral durante el episodio. Nuestro estudio corresponde en cuanto al número de eventos que fue de 4 por mes con 43.8%, teniendo correlación con otros estudio como el canadiense. La severidad de nuestros pacientes estubo en que en 7 se presento como severa (43.8%) y 9 de intensidad moderada (56.3%), con un deterioro funcional de 6 severo (37.5%), 9 moderado (56.3%), leve (1 (6.3%) al momento de la valoración

inicial. Los episodios de moderado a severos que presentaban los pacientes los reportaron en porcentaje: 2 pacientes dijeron que sus episodios siempre eran hasta 50%, otro puso que el 60% de episodios eran severos, y 13 pacientes registraron que todos sus episodios eran severos por tanto correspondió al 100%. Podemos decir que por los datos encontrados anteriormente si incluyen a nivel laboral ya que la migraña es una cefalea que afecta a individuos en edad laboral entre los 30 y 50 años esto tiene repercusión económica muy importante ya que el costo se incrementa tanto para el patron, para el sistema de salud y para la economía misma del paciente. Se ha llegado a estimar hasta una pérdida de 17 billones de dolares anualmente de pacientes que faltan a su trabajo por motivo de un episodio de migraña que va desde moderada a severa de acuerdo a la intensidad y con deterioro funcional de moderado a severo, acompañado de síntomas frecuentes como son la náusea y el vómito. Esto conlleva a que los pacientes en alguna época de su vida tomen algún medicamento. Nosotros encontramos que el 93.8% (15 pacientes) recibió tratamiento para migraña dentro de los 6 meses previos al enrolamiento del estudio, estos medicamentos fueron tanto para el ataque agudo: 8 pacientes con AINES (50%), 7 tomaban ergotamina -cafeína (43.75%), 2 tomaban triptanos (12.5%) y solo un paciente utilizó dexametasona parenteral. Los medicamentos de tratamiento profiláctico fueron 3 (18.75%) tomaban antidepresivo, 2 pacientes (12.5%) con anticomiciales, 1 beta bloqueador (6.25%). Solo un paciente no tenía tratamiento alguno para migraña. Ver **gráfica 1**.

Por el gran deterioro que ocasiona la migraña se ha llevado a los grupos de estudio clínico a tratar de encontrar el medicamento ideal para el tratamiento sintomático del ataque agudo de migraña. Con el descubrimiento de los agonistas de la serotonina a partir de los años 90's iniciando Sumatriptan (1991), **Naratriptán** (1997), Rizatriptan (MSD, 1997), **Eletriptán** (Pfizer, 2000), que tienen un mecanismo de acción muy semejante, incluyendo a los nuevos triptanos, es por lo que estos medicamentos de nueva generación contribuyen de alivio rápido de los síntomas del episodio agudo de migraña, siendo altamente selectivos, con un efecto terapéutico entro de las 2 a 4 horas después de su administración.

Se realizó el protocolo multicentrico doble ciego comparativo de Eletriptán vs Naratriptán vs Placebo como parte de una investigación para tener una opción terapéutica en el ataque agudo de migraña. De acuerdo con nuestros resultados, fue valorada la intensidad de severidad, la cual disminuyó conforme transcurría el tiempo, teniendo como referencia basal que 7 pacientes tenían una cefalea leve, 9 era de moderada intensidad. A los 30 minutos solo un paciente ya había tenido mejoría del cuadro clínico y considero a su cefalea como leve; a los 60 minutos dos pacientes había mejorado de moderada a leve; a las 2 horas 4 pacientes calificaron a la cefalea como leve siendo que habían iniciado como severa y en dos estaban libres de dolor. A las 4 horas el único

paciente que no respondió al tratamiento continuaba con dolor severo, seis pacientes ya no tenían dolor y uno no efectúa la evaluación por quedarse dormido. Con lo anterior podemos decir que solo un paciente continuaba con dolor sin modificación de la intensidad, sin embargo 14 pacientes presentaron mejoría importante a las 4 horas de haber tomado el medicamento, solo en uno desconocemos que sucedió. Basándonos en la referencia bibliográfica se considera de manera a ciegas que el medicamento de experimentación (desconocemos que tomaron los pacientes) es efectivo, ya que 15 pacientes tuvieron respuesta favorable antes de las 4 horas.

También el deterioro funcional fue valorado, de igual manera tomando en cuenta una evaluación basal, reportándose como severo 6 pacientes, moderado 9, leve 0, ausente 1. A los 30 minutos un paciente ya no tenía deterioro funcional. A las 2 horas solo un paciente continuaba con deterioro severo y en tres estaba ausente. Al cabo de 4 horas, 3 pacientes el deterioro era severo, en 6 sujetos era leve y en otros 6 estaba ausente, solo uno no realizó el registro. En el término de el registro que correspondía a las 24 horas, 3 pacientes tenían deterioro leve, dos no realizaron el registro y en 11 pacientes se encontraban felizmente sin cefalea ni deterioro funcional. El deterioro funcional de moderado a severo fue de un 93.8% de los pacientes, comparándolo con el estudio de Crips (1997) en donde menciona que un 77% de los pacientes con episodio de migraña limitan sus actividades; otro autor como es Lipton (2000), describe que el 50% de los pacientes interrumpen sus actividades y el 30 % de los pacientes se limitan a realizar cualquier actividad, que se esto esta en relación con la intensidad de la cefalea, convirtiéndose así entre una de las causas de ausentismo laboral, con una alta repercusión económica.

A través de tiempo el medicamento de alta seguridad, eficacia, ha sido difícil de alcanzar por lo que el advenimiento de los triptanos nuevos es una alternativa terapéutica, por lo que en la actualidad se busca de manera desesperada el triptano que reúna las características de acción rápida, alivio del dolor y sus síntomas asociados, que tenga mínimos efectos secundarios, con una eficacia buena y la mínima recurrencia. Es difícil saber que fármaco se le administró a los pacientes, ya que nosotros no tenemos acceso a la información por que hasta el momento no es posible destapar los códigos ciegos de cada paciente. A pesar de lo anterior nuestros pacientes

respondieron (13 sujetos/81.3%) que aceptarían tomar nuevamente el medicamento, cualquiera que les tocara ya que para ellos le dieron una calificación de bueno hasta excelente fármaco para el ataque de migraña, ya que no habían tenido mejoría con otros medicamentos como los AINES, ergotamínicos y otros triptanos, para aliviar su cefalea. Dos pacientes no aceptaron tomar nuevamente el tratamiento por considerarlo deficiente, ya que no los curó del todo. En nuestro grupo de estudio solo una paciente nunca tuvo respuesta ya que continúa con una cefalea intensa, con deterioro funcional severo a pesar de tomar el medicamento en estudio, por lo tanto su calificación fue de mala.

Con respecto a las recurrencias antes de las dos horas en cualquier fármaco antimigrañoso, y en el estudio de nosotros tuvimos en 5 pacientes (37.5%) recurrencia, por lo que tomaron la segunda dosis del fármaco, y un paciente no tuvo mejoría del dolor pero por persistencia del mismo, por muy propio tomó la segunda dosis. Dos pacientes tomaron medicamento de rescate, uno usó ketotifeno y otro acetaminofen con buena respuesta.

Los efectos secundarios que se tuvieron en nuestro estudio fueron: náuseas (2), mareo (2), rinorrea, vértigo, taquicardia, temblor, calambres, letargo, otros (en un paciente respectivamente), ninguno de los efectos ameritó hospitalización para su atención. Estos efectos están descritos para la mayoría de los agonistas selectivos de los receptores 5HT_{1B/1D} (Triptanes); el Eletriptán es uno de los medicamentos que menos efectos adversos tiene, se reporta que es hasta de un 4%, pero esto está encaminado básicamente a la dosis empleada, es por lo que en nuestro estudio se utilizó una dosis de 40 mg de Eletriptán, en la que reportan efectos secundarios leves como pesantez retroocular, ligera sensación de pesantez en la cabeza, pero hay reportes de que puede provocarse astenia, cefalea, náusea, mareo, parestesias, somnolencias, todos ellos siendo transitorios. Con respecto al Naratriptán la dosis terapéutica de 2.5 mg (misma que se utilizó en nuestro estudio) es de eficacia máxima a las 4 horas después de la toma de la dosis para el tratamiento de cefalea así como para los síntomas asociados con la migraña, tiene una duración más prolongada y baja frecuencia de recurrencia durante las 24 horas,

sus efectos secundarios son principalmente mareos, somnolencia y ocasionalmente dolor torácico. De acuerdo con lo reportado con la bibliografía nosotros obtuvimos los mismos efectos secundarios esperados por estos dos triptanos, no sabemos cuales efectos adversos correspondieron a cada fármaco, por desconocer que tomaron cada uno de nuestros pacientes. Afortunadamente no se presentó efectos secundarios graves.

Podemos considerar que el medicamento de estudio actuó dentro de las dos horas de haber tomado la dosis, presentando disminución del ía cefalea así como de los síntomas asociados a la migraña y tuvo mejoría en el deterioro funcional en 15 pacientes (93.8%).

CONCLUSIONES

Se realizó el presente protocolo para comparar la seguridad y eficacia del Eletriptán (40mg), Naratriptán (2.5%) y placebo para obtener una tasa de respuesta más satisfactoria para el alivio del ataque agudo de migraña sin aura y con aura, el estudio es multicéntrico de 50 centros donde se randomizaron a los pacientes. Nosotros no podemos reportar los resultados de efectividad de medicamento de estudio (Eletriptán) por que no sabemos que fármaco le correspondió a cada paciente debido a que aún no se concluye en todos los centros y por tanto no tenemos disponible esa información.

Pero el protocolo que de manera particular, a bien tuvieron asignarme, metodologicamente tiene mucha enseñanza para mi como medico residente en adiestramiento de especialidad, ya que es difícil su comprensión, ejecución y sobretodo por la alta complejidad que tiene un estudio experimental, doble ciego, al azar, comparativo entre dos fármacos contra un grupo testigo, que al mismo tiempo se lleva a cabo en otros 49 centros de investigación de alto renombre internacional en toda America Latina.

Realmente la experiencia que se adquiere con este protocolo es por que uno tiene la supervisión de gente muy familiarizada con este tipo de estudios, ya que para ser elegido como centro de reclutamiento de pacientes para una protocolo de esta naturaleza, se tuvieron que haber cumplido previamente las normas nacionales e internacionales de investigación. El protocolo original tiene en su registro a la Dra. Lilia Núñez Orozco, Jefa del servicio de Neurología del CMN "20 Noviembre" y quien es mi asesora directamente en este protocolo, del cual solamente estoy dando un reporte de actividades de como se llevo a cabo la selección de pacientes, para que recibieran un fármaco en estudio.

Otra cosa que es importante mencionar es que gracias a este protocolo tuve la oportunidad de tener contacto con un supervisión de un Monitor clínico, que es una persona ajeno a la institución, así como al laboratorio patrocinador (Pfizer); y que tiene como objetivo supervisar que

todo el protocolo de estudio se lleve a cabo con la obtención de los datos de manera fidedigna, que metodológicamente no existan errores y que todos los registros de cada paciente estén adecuadamente bien elaborados, para poderlos enviar New York al Grupo Farmacéutico de Pfizer.

Doy las gracias a mi asesor y sobretodo a las autoridades, que sin su aceptación inicial del proyecto de investigación no hubiera sido posible llevar a cabo este protocolo estudio multicéntrico, así como no hubiera tendio la oportunidad tener la experiencia de este tipo de investigación, que como medico residente, realmente tenemos conocimiento de manera teorica.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrientos ,N: Cefaleas y algias faciales. Manual de neurología Clínica. Ed. D. Galdanes. 2º ed. Santiago: Mediterráneo, 1997. 49-60
2. Crisp, AH; Kalucy, RS; McGuinness, B; Ralph, PC; harris, G. Some clinical, social, and psychological characteristics of migraine subjects in general population. *Postgrad Med J.* 1997; 53: 691 – 697.
3. Davies GM. Santanello N, Lipton R. Determinants of patient satisfaction wiht migraine therapy. *Cephalagia* 2000; 20: 554-60
4. Feniuk W, Humphrey PPA, Perren MJ. Rationale for the use of 5HT1 agonist in the treatment of migraine
5. Ferrari Md, Haan J. Drug treatment of Migraña attacks. In: Goadsby PJ, Silberstein SD. *Headache.* Boston, Butterworth – Heineman, 1997: 117 – 31.
6. Goadsby PJ. Atriptan tod far? *J. Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 143-47
7. Jackson NC A comparison of orai eletripten (UK 116,044) 20-80 mg and orai sumatriptan 100 mg in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 1996: 16;368
8. Lipton RB. Methodologic issues in acute migraine clinical trials. *Neurology* 2000; 55 (Supl 2): S3 – 7
9. Ninan T. Mathew. Progresos en el diagnóstico y tratamiento de la cefaleas. *Clinicas neurológicas de Norteamérica.* Mc Graw- Hill Interamericana, 1997, vol. 1
10. Stark S, Spiering EL, McNeal S, Putnam GP, Bolden – Watson CP, O' Quinn S. Naratriptan efficacy in migraineurs who respons poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 513 - 20
11. Van Wielink G. Los dolores de cabeza. México D.F. . Impresora Formal, 1999. Pag. 250
Vincent, M – Atendimento em cefaléias por nãoespecialista. *Anais do XII Congresso Internacional da Sociedade Brasileira de Calaléia.* Ribeirão

A N E X O

APÉNDICE A:

CLASIFICACION (1988; INTERNACIONAL HEADACHE SOCIETY)

1. Migraña
2. Cefalea tensional
3. Cefalea de cluster y cefalea paroxística hemicraneana
4. Cefaleas misceláneas no asociadas a lesiones estructurales
5. Cefalea asociada a trauma
6. Cefalea asociada a enfermedades vasculares
7. Cefalea asociada a enfermedad no vasculares intracraneal
8. Cefalea asociada a abuso de sustancias
9. Cefalea asociada a infecciones no encefálicas
10. Cefaleas asociadas a enfermedades metabólicas
11. Cefaleas asociadas o dolores faciales asociadas con alteraciones de cráneo, cuello, ojos, nariz, oídos, senos paranasales, dientes, boca
12. Neuralgias craneales, dolores de tronco nervioso y dolor de deferentación
13. No clasificables

APÉNDICE B

1. - MIGRAÑA

1.1 Migraña sin aura

1.2 Migraña sin aura

1.2.1 Migraña con aura típica

1.2.2 Migraña con aura prolongada

1.2.3 Migraña familiar hemipléjica

1.2.4 Migraña basilar

1.2.5 Migraña con aura sin cefalea

1.2.6 Migraña aguda sin aura

1.3 Migraña oftalmoplejica

1.4 Migraña retiniana

1.5 Síndromes periódicos de la infancia que se asocian con migraña

1.5.1 Vértigo paroxístico benigno en niños

1.5.2 Hemiplejia alternante de niños

1.6 Complicaciones de migraña

1.6.1 Estado migrañoso

1.6.2 Infarto migrañoso

1.7 Migraña no clasificable

APÉNDICE C: documentación

C1.- CARTA DECONSENTIMIENTO INFORMADO. Versión 2

C2.- CARTAS DE APROBACIÓN

C3.- INFORME DEL PROTOCOLO

C4.- CARTA INFORMATIVA DE CONCLUSIÓN DEL PROTOCOLO

C5.- REGISTRO DE VISITAS POR PARTE DEL MONITOR CLINICO

(Quintiles México, S de R.L. de CV

Versión 1 (20/Enero/99)

Revisada y Aprobada por los Comités de Ética e Investigación: 10/08/99

Revisada y Aprobada por la Secretaría de Salud: 06/05/99

Se le está invitando a participar en un proyecto de investigación que se lleva a cabo en el Hospital: CMN 20 Noviembre, que se titula "Estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, grupo paralelo, sobre la eficacia y seguridad comparativa de Eletriptan (40 mg), Naratriptan (2.5 mg) y Placebo, administrados para el tratamiento agudo de la migraña", el cual estará supervisado por el Dra. Lilia Nuñez Orzco.

La siguiente información, se refiere al estudio en el que usted ha sido invitado a participar, y que lo ayudará a decidir si desea participar en él o no. Por favor léala con todo cuidado antes de tomar esta determinación. El médico a cargo de la investigación, analizará junto con usted este documento, por lo que es muy importante que usted le pida le aclare cualquier punto que no sea del todo entendible para usted.

Si usted decide participar en el estudio requerimos de su consentimiento voluntario. El decidir no colaborar en él, o participar y retirarse cuando usted así lo desee, no afectará en la atención a su salud en nuestra institución hoy o en el futuro.

¿CUAL ES EL PROPOSITO DE ESTE ESTUDIO?

En este estudio de investigación, trataremos al menos 550 pacientes en aproximadamente 50 centros que vivan en diferentes países de América Latina o en Australia. Se espera que cada uno de los centros incluya entre 10 a 20 pacientes. Nuestro objetivo será comparar la eficacia de **Eletriptán** contra otro medicamento antimigrañoso (**Naratriptán**) y un placebo (droga no activa o farmacológicamente no activa).

¿QUE ES EL ELETRIPTAN?

Eletriptán es un medicamento en fase de investigación que está siendo desarrollado por Pfizer para el tratamiento de los ataques de migraña. Este medicamento aún no ha sido aprobado en ningún país. Es similar al medicamento existente en el mercado denominado Sumatriptán, aunque ha demostrado ser más eficaz en los estudios clínicos llevados a cabo. Este medicamento ya ha sido administrado a más de 8,000 pacientes y voluntarios sanos.

¿QUE ES EL NARATRIPTAN?

Naratriptán es un medicamento que ha sido aprobado para el tratamiento de la migraña. También es similar al medicamento existente en el mercado llamado Sumatriptán.

¿CUALES SON LOS BENEFICIOS POTENCIALES?

En caso de que el medicamento en estudio sea eficaz, usted puede beneficiarse con el alivio temporal de sus síntomas. Así mismo, estará contribuyendo a la evaluación de un nuevo tratamiento que en el futuro pudiera ayudar a otros pacientes. Sin embargo no existe ninguna garantía de que su participación en el estudio pueda reportarle algunas ventajas desde el punto de vista médico.

Las consultas médicas así como los estudios y el medicamento que usted recibirá, se le proporcionará sin costo alguno.

¿HAY ALGUN RIESGO?

Al igual que en todos los estudios de investigación, puede haber riesgos inesperados en su participación. Sin embargo confiamos en que usted no sufra ningún problema de salud derivado de su participación. La cefalea leve o moderada ha sido el efecto colateral más frecuente asociado con eletriptán. Otros efectos colaterales han incluido náusea, entumecimiento, hormigueo, elevación de la frecuencia cardíaca, boca

seca, fatiga, somnolencia, mareo, y sensación de "pesadez en la cabeza" o "aturdimiento". Usted no debe conducir un automóvil o utilizar maquinaria peligrosa durante las 12 horas siguientes al tratamiento.

Antes de su inclusión en el estudio, no olvide informar al médico a cargo de éste si usted tiene antecedentes conocidos de cardiopatía coronaria, trastornos en el ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, presión arterial elevada no controlada, o problemas de vasodilatación (problemas relacionados con la dilatación de los vasos sanguíneos).

Pueden presentarse algunos problemas y efectos colaterales desconocidos en este momento. Se le informará sobre cualquier cambio que pudiera ocurrir en la conducción de este estudio, así como sobre cualquier riesgo recientemente identificado al que usted pudiera estar expuesto y que pudiera afectar su deseo de permanecer en el estudio. En caso de sufrir algún padecimiento ó lesión seria, notifíquelo de inmediato al médico encargado del estudio.

En este punto del desarrollo de eletriptán, no sabemos si el medicamento puede causar efectos sobre el feto humano. Es por lo tanto, MUY IMPORTANTE, que si usted es mujer y desea participar en el estudio, no esté embarazada pero, además, no debe existir ningún riesgo de que se embarace. Le recomendamos utilizar alguno de los siguientes métodos de control natal: anticonceptivos orales; dispositivo intrauterino (DIU); anticonceptivos implantables (por ejemplo Norplant); anticonceptivos inyectables (por ejemplo, Depo-Provera), ó algún método anticonceptivo de barrera (condón o diafragma con espermaticida) durante al menos los dos meses previos a su participación en el estudio, mismos que deberá seguir utilizando durante todo el período de estudio. Antes de su inclusión en el estudio se le practicarán pruebas de embarazo, cuando así se estime conveniente, con el fin de asegurar que no esta embarazada. Así mismo, se deberán efectuar pruebas de embarazo (efectuadas por usted en su domicilio), justo antes de tomar la primera dosis del medicamento en estudio. Si usted sospecha que está embarazada, usted no debe de tomar el medicamento y deberá contactar de inmediato a su medico. Si se embaraza durante el estudio, usted será de inmediato retirada de este.

No podrán participar en el estudio mujeres en período de lactancia.

Naratriptán se encuentra disponible mediante receta médica en su presentación en tabletas. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con Naratriptán incluyen: hormigueo, mareo, somnolencia, fatiga y síntomas en garganta/cuello.

¿HAY OTROS TRATAMIENTOS ALTERNOS QUE ESTEN DISPONIBLES?

Existen otros tratamientos disponibles en el mercado, tales como los medicamentos de prescripción y los que no requieren de receta médica para su venta, que alivian o mitigan algunos de los síntomas de los ataques de migraña. El médico a cargo del estudio analizará con usted estos fármacos así como algunas otras alternativas para el alivio de los síntomas antes de que decida tomar parte en este estudio. No es necesaria su participación en este estudio para recibir tratamiento para sus migrañas.

¿QUE ES LO QUE DEBO HACER SI DECIDO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Le solicitaremos tratar un ataque de migraña con el medicamento en estudio.

Durante el período de estudio, recibirá tratamiento con Eletriptán, Naratriptán ó Placebo (una substancia sin poder activo). Tendrá un 40% de posibilidades de recibir eletriptán, un 40% de recibir naratriptán y un 20% de posibilidades de recibir placebo. Usted no sabrá cuál es el medicamento que esta tomando. Su médico tampoco lo sabrá, pero él lo podrá saber de inmediato en caso necesario. El tratamiento será administrado en la forma de tabletas y cápsulas. En repetidas ocasiones se le solicitará, por medio del uso de un diario (que nosotros le proporcionaremos), evaluar el efecto del tratamiento sobre los síntomas de su migraña.

Durante el estudio, usted deberá visitar la clínica al menos en dos ocasiones.

VISITA 1

Durante la primera visita, se le harán algunas preguntas con el fin de determinar si reúne las condiciones necesarias para su inclusión en el estudio. En esta visita usted firmará el consentimiento informado. Si usted es mujer, lo anterior incluirá la evaluación de cualquier método anticonceptivo que pudiera estar usando y, si se estima conveniente, se le hará una prueba de embarazo. A continuación, se le practicará un examen médico, incluyendo un electrocardiograma, toma de la presión arterial, pulso y peso corporal. Así mismo, se le harán algunas preguntas muy sencillas relacionadas con su estado de salud y tratamientos previos. Es muy importante que informe a su médico con respecto a todos los medicamentos que esté tomando.

Se le proporcionará el medicamento en estudio, el cual deberá tomar durante su siguiente ataque de migraña. Solo deberá tomar el medicamento en estudio para el tratamiento de dicho ataque si usted **NO** ha tomado ningún medicamento para el alivio de la náusea o del dolor durante las cuatro horas previas al episodio de migraña, o bien algún fármaco conteniendo sumatriptán (o fármacos relacionados tales como rizatriptán, zolmitriptán, frovatriptán, almotriptán, etc.), o ergotamina en el curso del día anterior.

El medicamento deberá administrarse por vía oral con agua, tan pronto como sea posible después del inicio de un ataque de migraña moderado o severo. De ser posible, deberá permanecer sentado ó de pie durante 30 minutos después de haber tomado el medicamento. Durante un período de dos horas posteriores a la toma del medicamento, no deberá ingerir ningún alimento, aunque sí podrá tomar agua.

En caso de que continúe sintiendo dolor moderado o severo a causa de la migraña, cuatro horas después de tomar la primera dosis del medicamento en estudio, podrá tomar algún medicamento de rescate (el medicamento que habitualmente utiliza para su migraña). Todo medicamento para rescate deberá discutirse con su médico antes de comenzar el estudio, y no deberán contener naratriptán (o medicamentos relacionados tales como: rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, frovatriptán, almotriptán, etc). Naratriptán (o medicamentos relacionados), o ergotamina **NO DEBERAN TOMARSE** hasta al menos 24 horas después de que usted haya tomado el medicamento en estudio.

Si al cabo de cuatro horas, observa mejoría en su cefalea, pero ésta vuelve a empeorar dentro de las 24 horas siguientes a la administración del primer tratamiento, podrá tomar otra dosis del medicamento en estudio o del medicamento estándar prescrito por su médico, y de nuevo anotará los efectos. **NO OBSTANTE, EL PACIENTE NO DEBERA TOMAR LA SEGUNDA DOSIS ANTES DE CUATRO HORAS DESPUES DE HABER TOMADO LA PRIMERA DOSIS.**

Usted deberá ponerse en contacto telefónico con la clínica dentro de las 48 horas siguientes a la administración del medicamento en estudio. Así mismo, deberá regresar a la clínica en aproximadamente una semana después de haber tomado el medicamento en estudio, ocasión en la que se repetirán la mayoría de las pruebas realizadas durante la primera visita.

VISITA 2

Usted deberá regresar a la clínica en aproximadamente una semana después de haber recibido el tratamiento para el ataque de migraña. Durante esta visita, se le hará una exámen médico. Se le concederá un lapso de 12 semanas posteriores a su inclusión en el estudio para tratar un ataque de migraña. Si para entonces usted no ha logrado lo anterior, será retirado del estudio y se le pedirá devolver el medicamento.

Durante su participación en el estudio, no se le permitirá utilizar ningún otro medicamento, ya sea de prescripción o venta libre, sin previa consulta y aprobación para su uso por parte del médico encargado del estudio.

Usted recibirá una tarjeta que lo identifica como participante en este estudio, la cual en todo momento deberá llevar consigo. Esta tarjeta identifica al representante del estudio y además le proporciona un número telefónico que puede utilizar en caso de que necesite alguna aclaración acerca de este estudio o sobre alguna lesión relacionada con este.

Durante el curso de este estudio, usted no deberá otorgar su consentimiento para ninguna cirugía electiva o donación de sangre ; tampoco podrá donar sangre por un período de un mes después del tratamiento.

Sólo el paciente para quien se prescribió, podrá tomar el medicamento en estudio, el cual no deberá ser dejado al alcance de los niños o de personas cuya capacidad para leer o de comprensión sea limitada.

¿PODRE SUSPENDER MI PARTICIPACION EN EL ESTUDIO?

Si decide retirarse del estudio, deberá hacerselo saber a su médico. Se llevará a cabo una evaluación de su salud, misma que podría incluir cualquiera de las valoraciones/pruebas antes mencionados y/o otros procedimientos que su médico considere necesarios desde el punto de vista médico. Al momento de interrumpir su participación, usted devolverá todos los medicamentos en estudio.

El médico a cargo de este estudio podrá retirarlo de éste sin su consentimiento: (1) si según su criterio, decide mejorar la atención médica que usted recibe; (2) si la contabilidad del medicamento es inexacta o si la falta de algunos medicamentos no puede ser explicada en forma satisfactoria; (3) si usted no es capaz de llenar el diario del estudio correctamente; (4) si usted no se apegó al programa del estudio; (5) si se da por terminado el estudio, a juicio del patrocinador y/o de la Autoridades de la SSA, y (6) que se presenten efectos colaterales importantes.

¿CUALES SON MIS DERECHOS?

Toda la información que se obtenga sobre su persona, será tratada en forma estrictamente confidencial y se utilizarán todos los medios para su salvaguarda. Sin embargo, es posible que por ley, se solicite a Pfizer dar a conocer los detalles del estudio, así como alguna otra información relacionada con el mismo a un representante de las autoridades sanitarias de México o Internacionales en el curso de sus procedimientos de auditoría. El Patrocinador (Pfizer Inc.) deberá examinar tanto los registros médicos que puedan identificarlo, como la forma de consentimiento firmada por usted, los que también podrán ser revisados por el Comité de Ética. Tomando como base la necesidad de dar a conocer dicha información a los organismos antes mencionados, no podemos garantizar la confidencialidad absoluta de los datos. Los resultados de este estudio de investigación podrán ser presentados en reuniones o publicaciones; sin embargo, en estas presentaciones su identidad no será revelada.

Durante el estudio si usted tiene problemas, no dude en comunicarse con el Dra. Lilia Muñoz Orozco al teléfono: 55-75-70-22 ext 1952, o al Departamento Médico de Pfizer al teléfono 480-33-71 durante días y horas regulares de trabajo

Si usted requiere comunicarse durante la noche o fines de semana, podrá llamar al teléfono 227-79-79 PIN 556-12-75 en la Ciudad de México, o fuera de esta ciudad al SKYTEL Nacional 01-800-72-345 clave 556-12-75 y solicitar que se comuniquen al teléfono en el que usted se encuentra.

¿QUE SUCEDE AL TERMINO DEL ESTUDIO?

Al concluir el estudio, usted no tendrá derecho a recibir ninguna dotación adicional de eletriptán. Sin embargo, se planea llevar a cabo otros estudios en los que se utilice eletriptán. Es posible que su médico solicite su participación en dicho estudio si usted es considerado como elegible.

COMPENSACION POR DAÑOS.

Pfizer S.A. de C.V. pagará el tratamiento médico requerido para tratar daños físicos relacionados al tratamiento en estudio, salvo que este sea cubierto por una tercera persona.

Se considera daño físico relacionado al tratamiento si este es causado directamente por el mismo

Cualquier compensación económica, tal como salarios no devengados, discapacidad o molestias debidas a alguna lesión, etc., no es un procedimiento que este contemplado en forma rutinaria. Al firmar este formato, usted no ha renunciado a ninguno de sus derechos legales que de otra forma tendría como participante en un estudio de investigación.

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PACIENTES

ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLINICO.

Nombre del Paciente: María Luisa Rodríguez Amencz
Código de Identificación del Paciente: R02L571224/02
Fecha de Nacimiento: 21/12/1957


1. Voluntariamente he consentido en participar en el estudio "Estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, grupo paralelo, sobre la eficacia y seguridad comparativa de eletriptán (40mg), naratriptán (2.5 mg) y placebo, administrados para el tratamiento agudo de la migraña."; soy mayor de 18 años.
2. He recibido la información completa sobre los objetivos del estudio, de los procedimientos involucrados y de lo que se espera de mi persona. El médico a cargo del estudio me ha explicado de los beneficios y posibles problemas que pudieran surgir como resultado de mi participación en este estudio.
3. Informaré al médico con respecto a todos los medicamentos y drogas que he recibido durante los últimos 28 días, así como acerca de todos los fármacos que en este momento tomo. En caso de que cualquier otro médico desee recetarme algún fármaco, le haré saber que estoy participando en este estudio. No tomaré ningún otro medicamento sin el consentimiento del médico supervisor del estudio.
4. Convengo en colaborar en todo lo que este de mi parte con el médico supervisor del estudio, e informarle de inmediato si presentó algún síntoma inesperado o poco usual.
5. No donaré sangre durante el estudio o un mes después de finalizado éste. Durante el estudio, no me someteré a ninguna cirugía electiva programada.
6. Tengo entendido que en cualquier momento puedo retirarme con entera libertad del estudio. Si decido abandonar el estudio, el tratamiento o la atención médica que reciba en el futuro, no se verán afectados.
7. Tengo entendido que la información contenida en mis registros médicos es fundamental para la valoración de los resultados del estudio. Estoy de acuerdo en la publicación de esta información, en el entendido de que será tratada en forma confidencial.
8. Tengo entendido que en ninguno de los reportes relativos a este estudio se hará referencia a mi nombre. A mi vez, de ninguna manera podré restringir el empleo de los resultados que surjan en este estudio.
9. He recibido instrucciones y estoy de acuerdo en no embarazarme durante el período del estudio.
10. Entiendo que recibiré una copia de esta forma de consentimiento.
11. También se me ha informado que de existir alguna información nueva respecto de este estudio, se me notificará a la brevedad.
12. Se me dió la oportunidad de tener a dos miembros de mi familia o a las personas que yo decidí como testigos, mientras se me explicaba el estudio.
13. Tengo conocimiento de que los medicamentos utilizados en este estudio se encuentran fuera del cuadro básico del ISSSTE y se me ha informado que no será posible proveerme de ninguno de ellos por parte del CMN 20 de Noviembre, Institución a la que libero de la responsabilidad de proporcionármelos después de terminado el estudio.

Firma del Paciente: _____

Fecha: 13/01/00

Testigo 1


Nombre del Testigo: Edgar Canina Stauncina

Firma del Testigo: 

Fecha: 13/01/2000

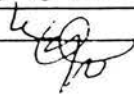
Testigo 2

Nombre del Testigo: Harold Ceballos Godina

Firma del Testigo: 

Fecha: 13/01/2000

Nombre del Investigador: LILIA NUÑEZ ORAZO

Firma del Investigador: 

Fecha: 13/01/2000



Instituto de Seguridad y
Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado

I. S. S. S. T. E.
CENTRO MEDICO NACIONAL
"28 DE NOVIEMBRE"
COMISION DE INVESTIGACION



APENDICE C2

ASUNTO: DICTAMEN DE LA
COMISION DE INVESTIGACION

México D.F. a 30 junio 1999.

DR. LUIS FELIPE MONTAÑO ESTRADA
COORDINADOR DE INVESTIGACION
PRESENTE

Informo a usted que después de haber sido analizado, por los Doctores: Manuel A. López Hernández y Silvia García, miembros de la Comisión de Investigación, la enmienda al proyecto:

"ESTUDIO MULTICENTRICO, DOBLE CIEGO, AL AZAR, PARA COMPARAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ELETRIPTAN (40 MG) VS NARATRIPTAN (2.5 MG) VS. PLACEBO EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA"


Registro número: 161/98

Investigador principal: Dra. Lilia Núñez Orozco.

Concluyeron que la enmienda es **aprobada** en términos de **Calidad Técnica y Mérito Científico**.

Se envía esta información para los trámites correspondientes.

ATENTAMENTE


DR. MANUEL A. LOPEZ HERNANDEZ
PRESIDENTE


DRA. SILVIA GARCIA
SECRETARIO

SG/MLH



CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
COORDINACION DE INVESTIGACION



Of. No. CI/426/99

APENDICE C2

ASUNTO: Aceptación de protocolo, enmienda y
carta de consentimiento informado

MEXICO D.F. 10 de agosto de 1999

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"
P R E S E N T E .

Por este conducto me permito informar a Usted, que el proyecto de investigación con el título **ESTUDIO A1601001 - "ESTUDIO MULTICENTRICO, DOBLE CIEGO, RANDOMIZADO, GRUPO PARALELO, SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD COMPARATIVA DE ELETRIPTAN (40 mg), NARATRIPTAN (2.5 mg) Y PLACEBO ADMINISTRADO PARA EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA"**, (versión 22 de julio de 1998) así como la enmienda # 1 del 14 de octubre de 1998 y la carta de consentimiento informado versión del 2 de junio de 1999 se sometieron a revisión y los integrantes de la Comisión de Investigación, Etica y Bioseguridad determinaron aprobar su realización, quedando registrado el estudio con el No. 161/98.

A partir de este momento será responsabilidad del investigador principal realizar a satisfacción los objetivos del presente proyecto. Así mismo le informamos que a partir del año en curso nuestras autoridades a través del Comité vigente han determinado que en cumplimiento a lo estipulado en la Ley General de Salud, reglamento en materia de investigación, las Buenas Prácticas Clínicas tanto de la Secretaría de Salud como del Instituto, deberá cumplir ante esta Coordinación con informes trimestrales, anexar listado de pacientes del protocolo con número de expediente por el tiempo que dure su investigación; de no acatarse estos lineamientos además de la suspensión de la investigación, esta Coordinación no será responsable de las incidencias civiles o penales a que se haga acreedor.

La Comisión de Investigación ha apoyado estas medidas desde 1992, recomendando que en el caso de proyectos propuestos por Laboratorios Farmacéuticos es **indispensable y obligatorio**, incluir un **presupuesto** donde describirá el costo total y por paciente en cada uno de los informes presentados a esta Coordinación.

Sin otro particular, quedamos de usted.

DR. LUIS FELIPE MONTAÑO ESTRADA
COORDINADOR DE INVESTIGACION

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

c.c.p.- Dr. Mauricio Di Silvio López.- Subdirector de Enseñanza e Investigación
c.c.p.- Minuta

MDL/LFME/csv.



Instituto de Seguridad
y Servicios Sociales
para los Trabajadores
del Estado

CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"



APENDICE C3

México, D.F. a 26 de julio de 2000

DR. ALVARO LOMELI RIVAS
PRESIDENTE
COMISION DE ETICA
CMN 20 DE NOVIEMBRE

Ref. Prot. N° A1601001: "Estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, grupo paralelo, sobre la eficacia y seguridad comparativa de Eletriptan (40 mg), Naratriptan (2.5 mg) y placebo administrados para el tratamiento agudo de la migraña".

Por medio de la presente deseo informar del progreso del estudio arriba referido, mismo que ha tenido 2 enmiendas a su protocolo (14 de octubre de 1998 y 24 de mayo de 2000), un Addendum al Folleto del Investigador (noviembre de 1999) y una 6a. versión de la Carta de Consentimiento Informado (24 de mayo de 2000).

En lo que respecta al reclutamiento de pacientes, a la fecha se han aleatorizado 12 sujetos y se ha dejado de incluir un solo paciente en el estudio por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión del mismo.

Se espera reanudar el enrolamiento en cuanto se reciba un nuevo suministro del medicamento en estudio por parte del patrocinador.

Cabe mencionar que en nuestro centro de investigación no se han presentado Eventos Adversos Serios y que al momento no se dispone de información de otros centros.

Agradezco la prontitud con la que hemos tenido respuesta a las peticiones de revisión y aprobación de los documentos que se han requerido a lo largo del estudio, lo cual nos facilita continuarlo. Reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
JEFE DEL SERVICIO DE NEURPOLOGIA
INVESTIGADORA PRINCIPAL.

ccp Carpeta del Investigador.





Instituto de Seguridad y
Servicios Sociales para
los Trabajadores del
Estado

CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"



ISSSTE

JEFATURA DE NEUROLOGIA

JN/58/01 APENDICE C4

México, D.F. a 16 de abril de 2001

DR. ALVARO LOMELI RIVAS
PRESIDENTE DE LA COMISION DE ETICA
CMN 20 DE NOVIEMBRE

Por medio de la presente le informo que el estudio denominado A1601001 **ESTUDIO MULTICENTRICO, DOBLE CIEGO, RANDOMIZADO, GRUPO PARALELO, SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD COMPARATIVA DEL ELETRIPTAN (40 mg), NARATRIPTAN (2.5 mg) Y PLACEBO, ADMINISTRADOS PARA EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA** ha terminado ya la inclusión y evaluación de los pacientes y queda sólo pendiente el monitoreo final. A continuación Incluyo la lista de los pacientes que participaron en el estudio con los números de aleatorización designados para cada uno.

0221	MIRAFUENTES HERNANDEZ IRENE	MIHI-530322-2
0222	OLGUIN TAPIA SILVIA GEORGINA	95-000072
0223	RUIZ OCHOA TERESA	RUOT-560912
0224	ANGELES VAZQUEZ IGNACIO	AEVI-660623-1
0225	LEGORRETA CASTILLO SANDRA	96-0042-2
0226	RODRIGUEZ JIMENEZ MA. LUISA	ROJL-571221-2
0227	CARDENAS ALVAREZ SARA	83-01199
0228	VALVERDE CATANEDA NORMA	85-00227
0229	VAZQUEZ ESPINOZA JULIANA GUADALUPE	VAES-740425
0230	DE LA CRUZ GARCIA ELIZABETH	83-000575
0287	CHAVERO GARCIA VIVIANA	CAEV-730127
9001	BERTHELY PEREZ RUTH DEL CARMEN	90-310
0881	CHAVEZ SALAZAR MARIBEL	88-186
0882	OSORIO VALERO GISELA	96-00045
0883	BECERRA VAZQUEZ ROSARIO	BEUR-600823
0884	VILLA BLANCO MA. DE LOS ANGELES	VIBA-441120-2
0885	ALTAMIRANO BECERRA JOSEFINA	AABJ-710108-2

ATENTAMENTE

DRA. LILIA NUNEZ OROZCO
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA



APPENDICE C5

SITE VISIT LOG

Page 1 of

Protocol ID/Number: A1601001	Sponsor: Pfizer
Principal Investigator: LILIA NUÑEZ-OROZCO	Site Number: 0000014940
Site Address: FELIX CUBVAS 540 COL. DEL VALLE	

Visit Date	Reason for Visit	Clinical Monitor/Other (Print Name)	Clinical Monitor/Other (Signature)	Study Personnel Signature
20-AUG-99	SITING INITIATION VISIT	ELSA FLORES		
31-AUG-99	1st MONITORING VISIT	ELSA FLORES MONICA SILVA		
30/NOV/99	3 rd Monitoring visit	ELSA FLORES		
14/JAN/99 ⁰⁰	QUALITY C. VISIT	MONICA SILVA		
14-Jan-99 ⁰⁰	Quality Control visit	Aleandra Lopez		
14-Jan-99 ⁰⁰	Monitoring visit	Victoria Delfin		
31/01/00	3 rd Monitoring visit	ELSA FLORES		
16/05/00	4th Monitoring Visit	Humberto Montenegro		
4/09/2000	5th Monitoring Visit	Humberto Montenegro		
24/11/2000	6th Monitoring Visit	Humberto Montenegro		

Supersedes: None

References: CRO.OP.CM002, CRO.OP.CM003, CRO.OP.CM009

Approved by: G. Fowler, A. Tinetti, B. O'Keefe, S. Meares, W. Conradie, M. Chonan, N. Mahuluxmivala

Effective Date:

15-FEB-99

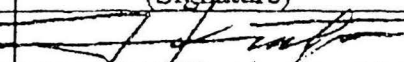
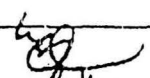
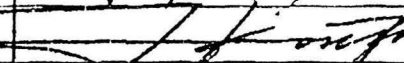
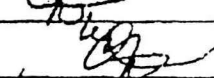
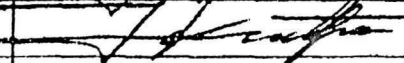
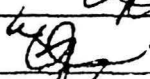
12/02/2001 7th Monitoring Visit. Humberto Montenegro

APPENDICE C5

SITE VISIT LOG

Page 2 of 2

Protocol ID/Number: A1601001	Sponsor: Pfizer
Principal Investigator: Dr. Lilia Núñez Orozco	Site Number: 0014940
Site Address: CMN 20 de Noviembre, Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 México D.F.	

Visit Date	Reason for Visit	Clinical Monitor/Other (Print Name)	Clinical Monitor/Other (Signature)	Study Personnel Signature
15-02-01	7th Monitoring Visit 2nd part.	Humberto Montenegro		
16-04-01	8th Monitoring Visit	Humberto Montenegro		
27-04-01	Site Closure Visit	Humberto Montenegro		

Supersedes: None
 References: CRO.OP.CM002, CRO.OP.CM003, CRO.OP.CM009
 Approved by: G. Fowler, A. Tinetti, B. O'Keefe, S. Meares, W. Conradie, M. Chonan, N. Mahuluxmivala
 Effective Date: 15-FEB-99