

11233

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULINICA
TIPO A EN PACIENTES CON MIGRAÑA.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A :
DR. DAVID BLUMENKRON MARROQUIN



IMSS

ASESORES: DR. CARLOS CUEVAS GARCIA
DRA. CRISTINA RIVERA NAVA

MEXICO, D. F.

2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

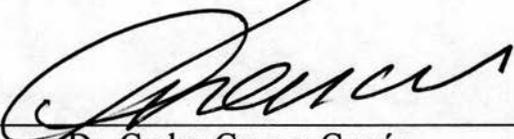
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

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

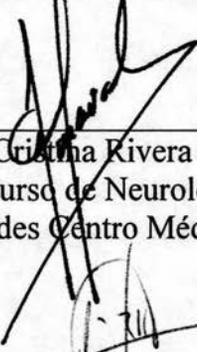
NOMBRE: David Blumenkron
Marroquín
FECHA: 27/ Septiembre / 2004
FIRMA: _____



Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Carlos Cuevas García
Titular del curso de Neurología y Asesor de Tesis
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dra. Cristina Rivera Nava
Profesor adjunto del curso de Neurología y Asesor de Tesis
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. David Blumenkron Marroquín
Investigador Principal
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

DELEGACION 3 SUROESTE U.A.
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECIBIDO
27 SEP 2004
IV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO

DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

21 de julio, 2004

ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

A las 12:00 horas del día de hoy se reunieron en sesión ordinaria, en la Sala de Juntas de la Dirección del Hospital, los doctores: Antonio Castellanos Olivares, Rita Angélica Gómez Díaz, Oscar Orihuela Rodríguez, Arturo Zárate Treviño, Hermelinda Salgado Ceballos y Petra Isidora Vásquez Márquez, miembros del Comité Local de Investigación; de parte de los autores estuvieron presentes el Dr. Carlos Cuevas García y la Dra. Cristina Rivera Nava, para evaluar el proyecto de investigación intitulado:

153/2004 EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES CON MIGRAÑA

Los comentarios emitidos por los Miembros del Comité fueron los siguientes:

1. En vista de que utilizan un diseño cruzado es importante que en el apartado de Material y Métodos mencionen el período de lavado entre un tratamiento y otro.
2. Es conveniente que especifiquen si las escalas para medir la incapacidad, severidad y calidad de vida ya fueron validadas en la población mexicana.
3. Es importante que mencionen las válvulas de seguridad para los pacientes estudiados y los mecanismos que usarán para mantener el doble ciego.
4. En vista de que contarán con la participación de la industria farmacéutica, es necesario que el proyecto sea evaluado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, para que

proporcionen el dictamen definitivo.

DICTAMEN

APROBADO CON MODIFICACIONES


DR. JORGE ALBERTO CASTAÑÓN GONZÁLEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ


ACG, ACC

Resumen

La Migraña es un padecimiento crónico que ocurre aproximadamente en 10 a 12% de la población y tiene impacto social importante. se ha observado que de los dos tercios de los pacientes que toman tratamiento preventivo únicamente un 50% presenta reducción en la frecuencia de las cefaleas.

El efecto analgésico de la toxina botulínica ha sido demostrado en el manejo de distonía y espasticidad. Esto dio pie a que se haya investigado su utilidad en otras condiciones dolorosas incluyendo a la migraña y la cefalea tipo tensional. Se ha demostrado que la Toxina Botulínica puede inhibir la liberación de una variedad de sustancias neuroactivas en nervios sensitivos, incluyendo la vía trigéminovascular.

Se llevó a cabo un diseño placebo-controlado, doble ciego, aleatorizado, para valorar la eficacia de la toxina botulínica como tratamiento en pacientes con migraña; en el presente trabajo se reporta los resultados parciales obtenidos durante la primera etapa del estudio. Se dividieron el número total de pacientes del estudio (n=100) en dos grupos: El grupo uno (n=50) que recibiendo placebo en la primera fase del estudio y toxina botulínica en el cruzamiento y el grupo 2 (n=50) que recibirá toxina botulínica en la primera fase del estudio y placebo en el cruzamiento. El seguimiento de los pacientes es mensual y el cruzamiento de tratamiento en la sexta visita. Se empleó Toxina Botulínica tipo A (BOTOX Allergan S.A.), frascos de 100 UI en liofilizado cada uno y frascos con placebo con liofilizado de solución de cloruro de sodio al 0.9%.

En total se analizaron los resultados de 30 pacientes en los cuales se observó una disminución en la escala de incapacidad en pacientes del grupo de toxina, mayor que en el grupo placebo; así mismo hubo una importante reducción en la escala de severidad dentro del grupo de toxina ($p < .05$), sin embargo existió una respuesta similar dentro de el grupo de placebo; no hubo significancia estadística en el resto de los resultados debido al tamaño de muestra y el análisis de una sola medición por tratarse de un reporte preliminar. Deberán ser valorados los resultados una vez terminado el estudio en sus dos fases para conocer la verdadera eficacia de la toxina botulínica en la migraña.

Introducción

La Migraña es un padecimiento crónico, bien conocido para virtualmente todos los médicos, caracterizada por ataques recurrentes de cefalea severa con manifestaciones neurológicas (aura) y sistémicas que producen incapacidad sustancial. Ocurre aproximadamente en 10 a 12% de la población según los diversos reportes y tiene un pico de prevalencia entre la cuarta y quinta década de la vida. Es más común en mujeres y generalmente va acompañada de comorbilidad con condiciones psiquiátricas tales como depresión, y ansiedad además de asociarse también con incapacidad severa y deterioro en la calidad de vida (1). El impacto de la Migraña trasciende la esfera individual, ya que tiene implicaciones familiares, laborales, sociales y económicas que afectan a la sociedad como tal. Se ha calculado por ejemplo que el costo anual de la Migraña puede ser tan alto como 20 billones de dólares en Estados Unidos (2).

Existen diversas teorías para explicar el origen de la migraña las cuales incluyen alteraciones tanto neuronales como vasculares (3). Actualmente la teoría trigéminovascular propone un reflejo en el que las neuronas aferentes del trigémino transmiten la sensación del dolor hacia el sistema nervioso central, con activación de la vía autonómica por medio del nervio facial, involucrando al ganglio ótico y pterigopalatino originando como respuesta una vasodilatación (4). Esta vasodilatación es mediada por la liberación de péptidos vasoactivos a partir de neuronas parasimpáticas que inervan la vasculatura pericraneal; uno de éstos es el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el cual se ha asociado histológicamente con arterias de neuronas mayores y vasos extracraneales. Se ha propuesto que la respuesta vasodilatadora mediada por la vía trigéminovascular es producida por dichos péptidos (5).

En las últimas dos décadas, se han realizado estudios para identificar los mecanismos que se involucran en el inicio y la propagación de el aura y la cefalea en la migraña. Esta búsqueda a identificado un origen cortical de el aura y a la vía trigeminovascular y sus proyecciones centrales como el sustrato anatómico de la cefalea (3).

Las propuestas de tratamiento de la Migraña se dividen en Tratamientos No-farmacológicos y Tratamientos farmacológicos. Los primeros incluyen educación del paciente, cambios en su estilo de vida principalmente en evitar factores disparadores de dolor, sueño, ejercicio, alimentación, etc. En cuanto al tratamiento farmacológico, puede ser dividido en tratamiento abortivo para tratar el ataque agudo y tratamiento preventivo cuyo objetivo es reducir la frecuencia y severidad de los ataques (6).

Los tratamientos abortivos a su vez pueden dividirse en no-específicos y específicos. Los fármacos no-específicos tales como la aspirina, acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos y una combinación de analgésicos comunes, son similares en dosis usadas para tratar un rango amplio de trastornos que se acompañan de dolor. Los fármacos específicos incluyen ergotamina, dihidroergotamina y los triptanos, y son efectivos para tratar cefaleas neurovasculares como son la Migraña y la cefalea en racimos, pero no para tratar otros tipos de dolor como por ejemplo cefalea de tipo tensional o dolor facial atípico.

Los tratamientos preventivos se realizan en base a un análisis detallado de la combinación de frecuencia, duración, severidad y tratamiento de los ataques agudos, así como también la preferencia del paciente. Pacientes que tienen ataques que no responden a medicamentos de fase aguda y que les causa incapacidad sustancial, son candidatos para tratamiento preventivo. Si los ataques ocurren al menos dos veces al mes, si el paciente está en riesgo de presentar cefalea de rebote o si hay una clara tendencia a aumento en la frecuencia e intensidad de los ataques, se debe considerar el inicio de tratamiento preventivo para mejorar la calidad de vida del paciente. En general se piensa que si la cefalea ocurre tres a cuatro días por mes debe iniciarse al paciente un tratamiento preventivo.

Desgraciadamente las dosis requeridas para reducir la frecuencia y la intensidad de la Migraña causan efectos secundarios marcados e intolerables que incluyen somnolencia, ganancia de peso, temblor, pérdida de cabello, calambres, fibrosis retroperitoneal, anomalías hematológicas, hepáticas y fetales.

En cuanto a la eficacia terapéutica de los agentes utilizados como preventivos, en general se ha observado que de los dos tercios de los pacientes que toman tratamiento preventivo únicamente un 50% presenta reducción en la frecuencia de las cefaleas. El soporte científico para evaluar la eficacia de fármacos preventivos de Migraña deriva de grandes estudios abiertos, algunos ensayos controlados aleatorizados bien diseñados, opiniones de expertos y muchos reportes anecdóticos. Ramadan y sus cols.(7) revisaron reportes de ensayos clínicos aleatorizados y bien controlados de medicamentos preventivos para tratar la Migraña publicados en la literatura y escritos en inglés y concluyeron que los beta bloqueadores (particularmente metoprolol y timolol), la amitriptilina y el ácido valproico pueden ser recomendadas como tratamiento de primera elección basados en su evidencia científica. Dichos autores también reportan el rango de ganancia terapéutica media para los fármacos preventivos de Migraña que los médicos eligen en primera o segunda opción en 1996 y que van de 28 a 42% con las diversas drogas utilizadas. Estos datos demuestran una falla para alcanzar más del 50% de superioridad sobre el placebo y que ninguno provee una prevención al 100% además de tener efectos secundarios que pueden ser severos dependiendo del fármaco utilizado.

Existen además en la actualidad una nueva línea de fármacos que se han denominado Nuevas Terapias Emergentes y dentro de los cuales se encuentra algunos fármacos antiepilépticos como la gabapentina, la vigabatrina, la lamotrigina, el Topiramato, así como otros como la Dotarizina, histamina etc. Los cuales desafortunadamente no han representado en los estudios publicados gran diferencia terapéutica comparada con los fármacos considerados de primera línea.

Existen reportes del uso de la Toxina Botulínica tipo A que han demostrado algún grado de mejoría en pacientes con Migraña y lo cual abre un campo promisorio como una forma diferente de tratamiento ya que a diferencia de otras terapias, la toxina se utiliza en inyección, evitándose los efectos secundarios de la vía oral, la adicción, el sobreuso de medicamentos y la comodidad al usarla cada ciertos meses disminuyendo la frecuencia y la intensidad de la cefalea y sus repercusiones familiares, sociales, económicas, etc. (8,9).

El uso terapéutico de la toxina botulínica fue reconocido inicialmente por Justine Kerner en 1817, reconociendo que dicha toxina paralizaba al músculo esquelético (10). En 1895, Van Ermengem descubre el *Clostridium botulinum* y su toxina, descrita como la más letal hasta ese momento (11). Fue hasta 1981 cuando inicia la aplicación de la toxina botulínica con fines terapéuticos, en la corrección del estrabismo (12).

En 1989 la FDA (Food and Drug Administration) la aprueba como agente terapéutico en pacientes con estrabismo, blefaroespasmos y otros trastornos faciales, incluyendo el espasmo hemifacial. En el 2000 se aprueba su uso con fines cosméticos y para el manejo de la distonía cervical. Su utilidad de ha ido expandiendo rápidamente para el manejo de una gran variedad de alteraciones oftalmológicas, gastrointestinales, urológicas, ortopédicas, dermatológicas, cosméticas y neurológicas. Uno de los usos más recientes es su aplicación de forma analgésica (13).

El efecto analgésico de la toxina botulínica ha sido demostrado en el manejo de distonía y espasticidad. Esto dio pie a que se haya investigado su utilidad en otras condiciones dolorosas incluyendo a la migraña y la cefalea tipo tensional (14).

Se piensa que el dolor mejora cuando se logra disminuir la contracción muscular. Sin embargo en reportes recientes se ha observado un alivio del dolor aún sin una disminución significativa de la contracción posterior a la aplicación de la toxina botulínica, sugiriendo una vía de acción diferente para aliviar el dolor (15).

Es por esto que se ha investigado el uso de la toxina botulínica para el control de algunos tipos de cefaleas. Ya que la contracción muscular puede precipitar la migraña, se ha considerado que la toxina puede usarse como manejo profiláctico. Dicho mecanismo no explica por sí solo el alivio de otros síntomas que acompañan al dolor migrañoso. Existen otros mecanismos de acción, además de la inhibición de la acetilcolina, como la denervación en el sistema autónomo y el bloqueo de fibras sensitivas (16).

En 1990 se relacionó con la inhibición de otros tipos de neuropéptidos, principalmente el VIP y el neuropéptido Y, los cuales se localizan junto con la acetilcolina en los nervios parasimpáticos que

se originan en ganglios ótico y carotídeos, los cuales innervan los vasos cerebrales. Esto puede explicar una actividad antivasodilatadora y antiinflamatoria de la toxina botulínica (17).

Otros estudios han comprobado que puede inhibir la liberación de otros neurotransmisores y neuropéptidos como sustancia P, glutamato, los cuales son mediadores del dolor (13).

Por lo tanto la Toxina Botulínica puede inhibir la liberación de una variedad de sustancias neuroactivas en nervios sensitivos, con interrupción del ciclo trigémino-vascular.

Actualmente existen pocos ensayos clínicos bien controlados del uso de Toxina Botulínica tipo A en la prevención de la Migraña. El primer estudio cegado, aleatorizado, placebo-controlado fue publicado por Silberstein y colaboradores (18). En dicho estudio, 123 pacientes que habían presentado entre 2 y 8 cuadros de Migraña moderada a severa en un periodo de tres meses fueron aleatorizados para recibir una sola inyección de placebo, dosis bajas de Toxina Botulínica tipo A (25 unidades) o dosis altas (75 unidades). Dicha dosis única fue inyectada en sitios múltiples de los músculos peri craneales durante la visita de inyección. Los sitios de aplicación fueron colocados en la porción anterior, en el frontal, región glabellar y músculos temporales. Al final de un periodo de seguimiento de tres meses, el grupo de dosis-bajas experimentó una disminución media de 1.88 comparada con el grupo placebo ($p=0.042$). Además, los pacientes en el grupo de dosis-baja tuvieron una reducción significativa en la incidencia de el vómito asociado a la Migraña comparada con el grupo placebo ($p=0.012$). En este estudio, la Toxina Botulínica fue bien tolerada, sin efectos adversos observables en el grupo de dosis-baja comparado con el grupo placebo.

Otro estudio, conducido por Barrantes y cols (19), de tipo aleatorizado, placebo-controlado (no doble-ciego), que evaluó la eficacia y tolerabilidad de la Toxina Botulínica tipo A como profilaxis para migraña episódica. 30 pacientes con una historia de 2 a 8 ataques migrañosos por mes fueron enrolados y aleatorizados para recibir placebo o Toxina Botulínica (50 unidades) inyectada en 15 sitios de músculos pericraneales. Durante este estudio de tres meses de seguimiento y comparados con la línea basal, los pacientes tratados con Toxina Botulínica experimentaron pocos ataques al día 30 (3.7 versus 5.8 $p<0.02$), al día 60 (3.2 versus 5.8 $p<0.02$) y al día 90 (2.5 versus 5.8, $p<0.01$). En

contraste, no hubo reducción significativa de la línea de base en el grupo placebo. La severidad y duración de los ataques migrañosos fueron también reducidos significativamente en el grupo de Toxina Botulínica comparado con el grupo placebo. Al final del estudio de tres meses, el grupo de Toxina Botulínica reportó una disminución importante en el uso de antiinflamatorios no esteroideos y medicamentos triptanos comparado con el grupo placebo. Estos hallazgos apoyan los datos clínicos previos que demuestran que la Toxina Botulínica es efectiva y bien tolerada como tratamiento preventivo de la Migraña.

Finalmente, los pacientes prefieren no tener ataques de cefalea a pesar de los efectos secundarios.

Los tratamientos actuales preventivos para Migraña son relativamente no específicos, su eficacia es moderada y todos tienen efectos colaterales importantes que deben considerarse a la hora de decidir cual de ellos indicar como inicio de tratamiento. Por tal razón el motivo de este trabajo es investigar la eficacia del uso de la Toxina Botulínica tipo A como terapia emergente para pacientes con Migraña rebelde al tratamiento convencional.

Justificación

La migraña es considerada en la actualidad como un problema de salud ya que aproximadamente 10 a 12% de la población según los diversos reportes la padece, tiene un pico de prevalencia entre la cuarta y quinta década de la vida y es más común en mujeres así como también emerge en la actualidad el concepto de comorbilidad con condiciones psiquiátricas tales como depresión y ansiedad y de asociarse también con incapacidad severa e impactar en diversos aspectos del paciente, que van desde la familia hasta su vida laboral, social y económica.

En el aspecto familiar, los pacientes que sufren de cefalea intensa por varios días o por más de uno y los cuales tienen que aislarse y estar en la oscuridad indudablemente afectan a sus familias y su entorno. En un estudio basado-en-población (18) de 350 migrañosos entrevistados, los resultados evidenciaron lo siguiente: el 61% reveló que la Migraña tenía un efecto significativo en su familia; el 61% reportó que canceló sus planes de salir con sus hijos; 87% dejó de tocar música o realizar otras actividades porque un familiar tenía Migraña y 24% dijo que la Migraña afectaba sus relaciones sexuales. Así mismo la mayoría de pacientes en este estudio reportó que retrasó o pospuso varias actividades domésticas.

En el aspecto social, la carga de Migraña en la sociedad puede ser pronunciada. El impacto social de la Migraña es medido por la carga económica acumulada de la enfermedad en términos de costos directos e indirectos. Los costos directos de la Migraña (aproximadamente 1.7 billones de dólares por cada estimación) son una fracción del costo total del problema (más de 17 billones de dólares). Los migrañosos tienen 1.7 número de veces más comparados con controles para acudir al doctor y 4 veces más el número en que acuden a un servicio de Urgencias. También se ha reportado que cerca del 50% de migrañosos visita un área de urgencias al menos una vez al año. En otro estudio de aproximadamente 17 000 pacientes que visitaron un servicio de urgencias, casi el 2% refirió Migraña como su causa principal de visita.

Los costos indirectos de la Migraña son evaluados en base a las ausencias laborales. Aproximadamente un 8% de hombres y un 14% de mujeres con Migraña pierden al menos parte de un día de trabajo por mes debido a un ataque. Otros datos que contribuyen a estos costos indirectos de la Migraña incluyen reducción de la eficacia laboral, tiempo y dinero gastado en corregir errores generados por trabajar mientras se tiene un ataque de Migraña, etc. También se aprecia el impacto social de la Migraña evidenciado por la alta tasa de desempleo entre los que la sufren (4% en Estados Unidos). Existe también alguna evidencia social de que los adolescentes con Migraña no presentan el mismo rendimiento escolar.

También ha sido considerado el impacto de incapacidad que tiene la Migraña. Algunos estudios epidemiológicos bien diseñados han demostrado incapacidad significativa con la Migraña. Estudios de Estados Unidos, Inglaterra y Canadá indican que hasta el 75% de los migrañosos reportan incapacidad y casi una tercera parte llega a estar en cama con sus ataques. En otro estudio, en Noruega la proporción de individuos con Migraña que requirieron reposo en cama fue tan alto como el 70%.

Finalmente, la profilaxis de la Migraña tiene sus limitaciones, la medicación diaria es difícil a diferencia de la Toxina Botulínica que puede aplicarse periódicamente, reducir el costo, disminuir las necesidades de visitas hospitalarias, el uso de triptanos y mejorar la calidad de vida, la productividad y todos los parámetros de incapacidad funcional, social, económica, laboral, etc que trae consigo la Migraña.

Hipótesis

La Toxina Botulínica es un tratamiento profiláctico eficaz en pacientes con Migraña

Hipótesis nula

La Toxina Botulínica no es un tratamiento profiláctico eficaz en pacientes con Migraña

Objetivos

Determinar si la toxina botulínica es un tratamiento eficaz en los pacientes con Migraña

Sub-objetivo A. Determinar si la toxina botulínica reduce la intensidad, frecuencia y duración de los ataques de migraña.

Sub-objetivo B. Determinar si la toxina botulínica mejora la calidad de vida e incapacidad en los pacientes migrañosos refractarios a tratamientos previos

Sub-objetivo C. Determinar si la toxina botulínica reduce las dosis de tratamientos abortivos y profilácticos en pacientes con Migraña.

Planteamiento del Problema

¿Es la Toxina Botulínica un tratamiento profiláctico eficaz para pacientes con Migraña?

Diseño

El diseño del estudio es placebo-controlado, doble ciego, aleatorizado. En el presente trabajo se reporta los resultados parciales obtenidos durante la primera etapa del estudio.

Los pacientes seleccionados se evaluaron en consulta, siendo la primera consulta para fines del proyecto, se aplicaron las escalas de evaluación y se les enseñó el uso del diario para evaluación de la evolución de migraña. Se les explicó en que consiste el proyecto de investigación, firmando carta de consentimiento informado. Se les asignó un número para fines de identificación del proyecto y que fue el mismo que sirvió para la aleatorización de los casos; con este código de identificación se presentará a la aplicación de toxina botulínica (TB).

La visita 2 consistió en la aplicación de toxina botulínica tipo A en el servicio de Neurología del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Los frascos de toxina botulínica y de placebo estaban etiquetados de forma indistinta, se observó liofilizado en el fondo en ambos frascos, como placebo se utilizó Cloruro de Sodio, los viales se reconstituyeron con 2 ml de solución fisiológica al 0.9%, para obtener una dilución de 5 U de TB por 0.1 ml.

Se realizará un ensayo clínico aleatorizado, cegado, con cruzamiento simple en pacientes con Migraña. Para tal efecto se dividieron el número total de pacientes del estudio (n=100) en dos grupos: El grupo uno (n=50) que recibiendo placebo en la primera fase del estudio y toxina botulínica en el cruzamiento y el grupo 2 (n=50) que recibirá toxina botulínica en la primera fase del estudio y placebo en el cruzamiento. El seguimiento de los pacientes es mensual y el cruzamiento de tratamiento será en la sexta visita. Se empleó Toxina Botulínica tipo A (BOTOX Allergan S.A.), frascos de 100 UI en liofilizado cada uno y frascos con placebo con liofilizado de solución de cloruro de sodio al 0.9%.

Se realizó un corte para el análisis de los resultados obtenidos durante la primera etapa con un total de 30 pacientes que han completado el análisis de las escalas correspondientes.

Sitios de aplicación

Existen informes previos acerca del uso de la toxina botulínica en pacientes que padecen migraña, mediante estos se ha llegado a la conclusión de que la aplicación en puntos determinados lleva a un mejor resultado en cuanto al control del dolor. La aplicación se realiza de forma subcutánea tanto de placebo como de toxina botulínica. Los puntos en los cuales se aplicó el medicamento son:

4 puntos frontales 2 por lado de 2.5 U cada uno total de 10 U

5 puntos región glabellar: total de 10 U

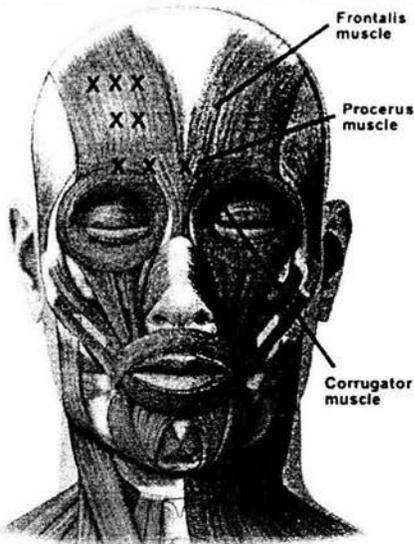
Procerus 5 U

Corrugador lateral 2.5 U

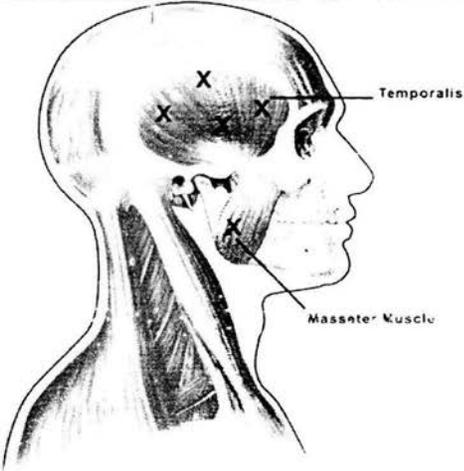
3 puntos en cada temporal de 5 U cada uno..... total de 30 U

5 puntos en cada trapecio de 5U cada uno..... total de 50 U

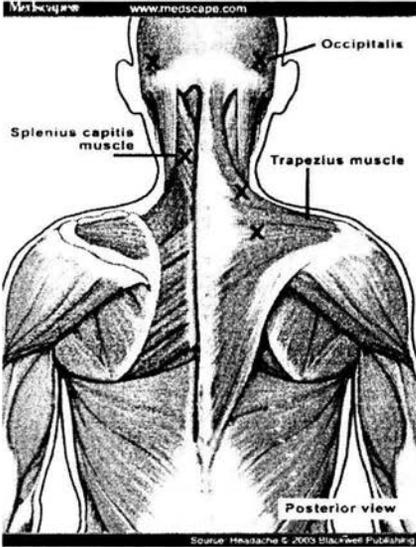
En total se aplican 100 Unidades a cada paciente



Source: Headache © 2003 Blackwell Publishing



Source: Headache © 2003 Blackwell Publishing



Tamaño de la muestra

Se incluyen un total de 100 pacientes con diagnóstico de Migraña con y sin aura según los criterios internacionales.

Se establece un punto de corte 30 pacientes en la primera etapa del estudio.

Material y Métodos

Selección de candidatos

Se seleccionaron a 100 pacientes que cumplen los criterios internacionales para el diagnóstico de Migraña mediante una historia clínica neurológica realizada por médico especialista Neurólogo en una cita inicial.

Posteriormente se lleva a cabo el proceso de cegamiento y aleatorización mediante el uso del Software SPSS y se divide el número total de pacientes del estudio (n=100) en dos grupos: el grupo uno (n=50) que recibe placebo en la primera fase del estudio y toxina botulínica en el cruzamiento y el grupo 2 (n=50) que recibirá toxina botulínica en la primera fase del estudio y placebo en el cruzamiento. El seguimiento de los pacientes es mensual y el cruzamiento de tratamiento se realiza en la sexta visita.

Se realizó un corte para análisis de la primera etapa previo al cruzamiento cuyos resultados se presentan en éste trabajo.

Criterios de inclusión-exclusión

Inclusión

1. Ambos sexos
2. Edades mayores de 18 años
3. Diagnóstico de Migraña con y sin aura según criterios internacionales (**tabla I**)
4. Carta de consentimiento informado (**anexo 4**)
5. Que exista falla terapéutica al tratamiento convencional
6. Pacientes con contraindicación al tratamiento preventivo
7. Pacientes que prefieran el tratamiento con Toxina Botulínica tipo A
8. Pacientes con incapacidad productiva

Exclusión:

1. No reunir con criterios de inclusión
2. No apearse a los lineamientos del protocolo
3. No aceptación de carta de consentimiento informado

No inclusión:

1. Embarazo
2. Lactancia
3. Uso de amino glucósidos
4. Miastenia Gravis
5. Eaton Lambert
6. Hipersensibilidad a los componentes de la Toxina Botulínica
7. Cefalea secundaria
8. Acné conglóbata

Visitas

Visita 1.

Se considera visita 1 a la consulta donde se selecciona a cada paciente para hacerlo candidato al estudio. Se realizará historia clínica diseñada expresamente para el estudio, enfocada principalmente para obtener datos relacionados con la Migraña. Se aplican los criterios internacionales para el diagnóstico de Migraña según la clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas. Se revisa que cada paciente en esta visita cumpla con los criterios de inclusión-exclusión diseñados para el estudio. Se aplican las escalas MIDAS, Mig SeV y QUOL. Así mismo el paciente firma la carta de consentimiento informado. Se aleatoriza y pasa a la visita 2 para aplicación.

Visita 2 y 6.

En estas visitas se aplica ya sea el placebo o la toxina botulínica a cada paciente seleccionado, según la técnica descrita.

Visitas 3, 4, 5 y 7, 8 y 9.

Estas se consideran evaluaciones clínicas mensuales de seguimiento. En estas visitas se realiza la exploración neurológica y se aplican las escalas mencionadas previamente.

Variables

Independiente.

Maniobra de aplicación de **tratamiento**, placebo o toxina botulínica

Intensidad, frecuencia y duración de los ataques de migraña

Dependiente

Escalas de severidad, incapacidad y calidad de vida

Edad

Sexo

Antecedente de migraña

Ocupación

Fenómenos **exacerban y disminuyen la cefalea**

Tratamientos previos

La intensidad del dolor se medirá de la siguiente manera:

1. Escala análoga - visual, codificada de 0 a 10 y donde 0 corresponde a ausencia de dolor y 10 corresponde al peor dolor que haya referido.
2. Escala Mig Sev, donde se clasifican 7 puntos valorándose tres principales categorías: intensidad del dolor, resistencia al tratamiento y frecuencia de los ataques. En base a resultados se determinará el grado de severidad en:
Leve, Moderada, Severa

La calidad de vida se medirá con la escala QUOL, la cual se aplicó al inicio del estudio, a los seis y al término del estudio, en ésta escala entre más alta sea la puntuación existe mayor incapacidad.

Dentro de la primera etapa solamente se reporta la Calidad de Vida al inicio del estudio

Para calificar el grado de incapacidad funcional se aplicará la escala MIDAS (Migraine Disability Assesment), la cual se divide en 4 grados:

Leve, Moderada. Severa y Muy severa.

Pruebas estadísticas

Paramétrica para variables continuas, desviación estándar, promedios, ANOVA

No Paramétrica chi cuadrada

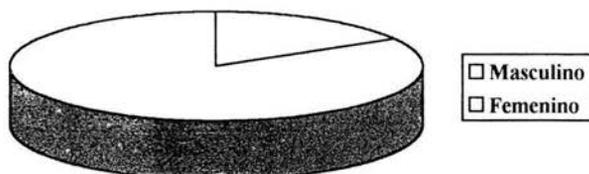
Escalas utilizadas

1. Escala de MIDAS para valorar grado de incapacidad (Anexo 1)
2. Escala de MIGSEV para valorar grado de severidad (Anexo 2)
3. Escala de QUOL para valorar la calidad de vida (Anexo 3)
4. Escala Analógica – Visual para grado de severidad

Resultados

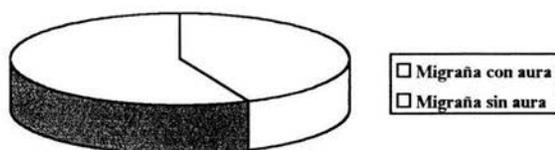
Se realizó una revisión de los resultados parciales obtenidos durante la primera etapa del estudio, la cual comprende desde la primera visita de evaluación hasta la visita 5, durante las cuales se aplicaron las escalas Mig Sev y MIDAS, inicial y subsecuente, y la escala QuOL de calidad de vida inicial.

Se analizaron un total de 30 pacientes, de los cuales 5 (16.7%) fueron hombres y 25 (83.3%) fueron mujeres, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. La edad comprendió entre los 21 y los 65 años.

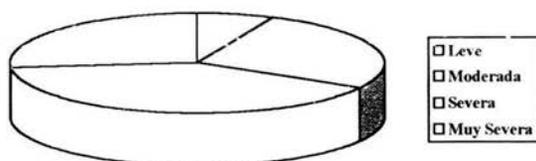


Posterior a la realización de una historia clínica y examen neurológico, se diagnosticó como Migraña con aura 13 pacientes (43.3%) y como Migraña sin aura a 17 (56.7%).

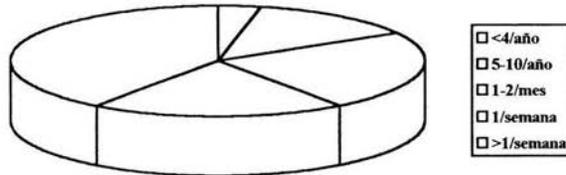
Todos los pacientes contaban con historia de migraña refractaria a diversos tratamientos tanto profilácticos como abortivos, y ninguno había recibido toxina botulinica previamente.



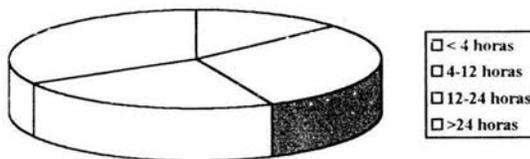
En cuanto a la intensidad del dolor, 12 pacientes (40%) la refirieron como severa, 8 (26.7%) como muy severa, 8 (26.7%) como moderada y solamente 2 (6.7%) como leve.



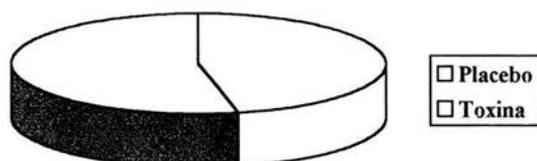
La frecuencia de los ataques fue menor a 4 /año en 1 paciente (3.3%), de 5 a 10 /año en 4 pacientes (13.3%), de 1 a 2 /mes en 7 pacientes (23.3%), 1 / semana en 6 pacientes (20%) y más de 1 por semana en 12 pacientes (40%).



La duración de los ataques fué menor a 4 horas en 4 pacientes (13.3%), de 4 a 12 horas en 9 pacientes (30%), de 12 a 24 horas en 7 pacientes (23.3%) y mayor de 24 horas en 10 pacientes (33.3%).



En total 14 pacientes (46.7%) recibió tratamiento con placebo y 16 (53.3%) recibió toxina botulínica.



Dentro de la escala MIDAS, dentro del grupo placebo se reportaron inicialmente, 2 pacientes con incapacidad moderada, 2 con severa y 10 con incapacidad muy severa; ninguno manifestó padecer incapacidad leve. Posterior a la aplicación de tratamiento se reportaron 1 paciente con incapacidad leve, 3 con moderada, 3 con severa y 8 con muy severa.

Dentro del grupo de toxina botulínica, se reportaron inicialmente 1 paciente con incapacidad moderada, 1 con severa y 14 con muy severa; ninguno manifestó incapacidad leve.

De manera subsecuente, se reportaron a 1 paciente con incapacidad leve, 5 con moderada, 5 con severa y 5 con muy severa.

Tabla 1. MIDAS Inicial por grupos

	MODERADA	SEVERA	MUY SEVERA
Placebo	2	2	10
Toxina	1	1	14
Total	3	3	24

Tabla 2. MIDAS Subsecuente por grupos

	LEVE	MODERADA	SEVERA	MUY SEVERA
Placebo	1	3	2	8
Toxina	1	5	5	5
Total	2	8	7	13

Por lo tanto dentro del grupo placebo se observó una disminución en 2 pacientes que tenían una incapacidad muy severa, así como un paciente manifestó una incapacidad leve. Para el grupo de toxina botulínica hubo una disminución en 9 pacientes que padecían muy severa y un paciente manifestó tener una incapacidad leve. Estos resultados carecen de significancia estadística con una $p > .9$

En los resultados de la escala de Severidad Mig Sev, inicialmente se reportaron dentro del grupo placebo, 6 pacientes con moderada y 8 como severa; ninguno manifestó tener leve.

De manera subsecuente el grupo placebo reportó a 8 pacientes como leve, 4 como moderada y 2 como severa.

En el grupo de toxina botulínica, los resultados en la escala de Mig Sev inicial fueron: 5 como moderada y 11 como severa, ninguno con leve. De forma subsecuente: 6 como leve, 7 como moderada y 3 con severa.

Tabla 3. Mig Sev Inicial por grupos

	MODERADA	SEVERA
Placebo	6	8
Toxina	5	11
Total	11	19

Tabla 4. Mig Sev Subsecuente por grupos

	LEVE	MODERADA	SEVERA
Placebo	8	4	2
Toxina	6	7	3
Total	14	11	5

Por lo tanto dentro del grupo placebo se observó una importante mejoría en los pacientes que habían manifestado inicialmente una severidad en grado máximo. Dentro del grupo de toxina botulínica se observó una mejoría en 8 pacientes que presentaban el grado máximo de severidad y 6 pacientes manifestaron tener una grado leve de severidad.

Se realizaron subgrupos con los resultados e ambas escalas para conocer la significancia estadística comparando los pacientes que se encontraban en el máximo grado de incapacidad o severidad y los de menor grado, tanto en el grupo placebo como de toxina botulínica, encontrando una $p < .05$ significativa.

Tabla 5.

	MIDAS INICIAL		MIDAS SUBSECUENTE	
	Leve-Moderada	Severa-Muy Severa	Leve-Moderada	Severa-Muy Severa
Placebo	2	12	4	10
Toxina	1	15	6	10
Total	3	27	10	20

$P > .9$

Tabla 6.

	MIG SEV INICIAL		MIG SEV SUBSECUENTE	
	Leve-Moderada	Severa	Leve-Moderada	Severa
Placebo	6	8	12	2
Toxina	5	11	13	3
Total	11	19	25	5

$P < .05$

Conclusion.

Se llevó a cabo el análisis de los resultados obtenidos de manera parcial durante la primera fase de un estudio doble ciego, aleatorizado, para valorar la eficacia de la toxina botulínica en migraña. Como se ha mencionado, ésta ya ha sido corroborada en diversos estudios previos. Hasta el momento se ha concluido que la toxina botulínica tipo A es un tratamiento efectivo en esos pacientes. Mauskop y Basedo demostraron una reducción significativa en la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña en un 85% de sus pacientes (27 en total) (9). En un estudio que se realizó con 271 pacientes, Blumenfeld demostró una reducción de 25% ($p < .001$) en la intensidad de la cefalea y una disminución de el 56% ($p < .0001$) en la frecuencia de los ataques (24). Silberstein reportó en su estudio realizado con 123 pacientes que existe una disminución de más del 50% en frecuencia, en pacientes que fueron sometidos a dosis bajas de toxina botulínica en un estudio doble ciego, placebo controlado (18). Aunque hasta el momento actual no se ha determinado la dosis ideal para el manejo con toxina botulínica en pacientes migrañosos, se ha llegado a documentar que es preferible el uso de 50 a 100 U por sesión, aplicando en puntos frontales, interciliares, temporales y occipitales.

En nuestro estudio se usó una dosis de 100 U por sesión. No se registraron hasta el momento reacciones secundarias o efectos adversos del medicamento. Se realizó el corte dentro de la primera etapa, una vez que 30 pacientes concluyeron el llenado de escalas ya mencionadas anteriormente. Nuestros resultados demostraron una disminución de la escala de severidad contando con significancia estadística: el resto de resultados carecen de significancia estadística debido al tamaño de muestra pequeño obtenido hasta ahora por tratarse de un reporte preliminar, y el análisis de una sola medición, además de que se ha observado un importante efecto placebo dentro de la escala de severidad, no así en la escala de incapacidad, en donde se observó una disminución de casi el 50% en pacientes que contaban con una incapacidad muy severa inicial comparado con el grupo placebo.

Será necesario esperar a conocer los resultados del estudio una vez concluido en su totalidad, posterior al análisis de las escalas después de la segunda aplicación del medicamento y con un tamaño de muestra mayor.

Por ahora podemos concluir que la toxina botulínica tipo A es un medicamento efectivo en su uso como terapia preventiva en pacientes con migraña. Tiene una larga duración de acción la cual puede ser de tres meses o más, sin que se hayan observado efectos adversos o sistémicos. Se requieren más estudios para poder definir la dosis, localización y el número de inyecciones; la dilución óptima del medicamento; y especificar si existen otros tipos de cefalea que puedan responder a éste manejo.

TABLA I

CRITERIOS DE MIGRAÑA (23)

- **Migraña sin aura**

Por lo menos, en 5 ataques deben cumplirse los siguientes criterios:

1. Cefalea que, sin tratamiento, dura de 4 a 72 horas.
2. Cefalea que reúna dos de las siguientes características:
 - a) Unilateral
 - b) Pulsátil
 - c) De intensidad moderada a severa (impide la actividad diaria)
 - d) Empeora con la actividad normal.
3. Que durante la cefalea ocurra uno de los siguientes eventos:
 - a) Náuseas y/o vómitos.
 - b) Fotofobia o fonofobia.

- **Migraña con aura**

Por lo menos en 2 ataques, se cumple lo siguiente:

1. Cefalea que cumpla con tres de los criterios mencionados a continuación:
2. Uno o más síntomas de aura cortical o de tronco.
3. Por lo menos un episodio de aura se desarrolla progresivamente durante más de 4 minutos.
4. Ningún síntoma de aura dura más de 60 min. (en caso de más de un episodio de aura, la duración puede ser mayor).
5. El aura es seguido de la cefalea luego de un intervalo menor de 60 min., también puede aparecer antes o en forma simultánea con el aura.

ANEXO 1

ESCALA DE DISCAPACIDAD EN MIGRAÑA (MIDAS) (20)

1.- Cuando Usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre

2.- ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como: tareas domésticas, trabajo, estudios o actividades sociales?

Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre

3.- Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?

Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre

4.- En las últimas 4 semanas y debido a su dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado para trabajar o realizar actividades diarias?

Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre

5.- En las últimas 4 semanas y debido a su dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia se ha sentido irritado?

Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre

6.- En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?

Nunca Pocas veces A veces Muy a menudo Siempre

Columna 1 Columna 2 Columna 3 Columna 4 Columna 5
6 puntos c/respuesta 8 puntos c/respuesta 10 puntos c/respuesta 11 puntos c/respuesta 13
puntos c/respuesta.

60 ó + Discapacidad Muy Severa

56 a 59 Discapacidad Severa

50 a 55 Discapacidad Moderada

49 ó - Discapacidad Leve

ANEXO 2

ESCALA DE SEVERIDAD DE LA MIGRAÑA (MIG SEV) (21)

1.- Intensidad del dolor

Leve Moderado Severo Muy Severo

2.- Duración del ataque (horas)

< de 4 4 a 12 12 a 24 > de 24

3.- Náusea

Ausente Leve Intensa Vómito

4.- Incapacidad en las actividades diarias

No Leve Marcada Confinado a cama

5.- Tolerancia

Tolerable Apenas tolerable Intolerable

6.- Resistencia al tratamiento

No Si

7.- Frecuencia de ataques

< 4 al año 5 a 10 al año 1 a 2 al mes 1 a la semana > de 1 a la semana

Se deberán considerar 4 puntos principales para establecer un Grado: Tolerancia, Náusea, Intensidad y discapacidad.

- Leve: Al menos uno de los 4 con mínima puntuación sin ninguno con máxima puntuación
- Severa: Al menos uno de los 4 con puntuación máxima y ninguno con mínima puntuación, ó 2 con máxima puntuación
- Moderada: Cualquier otra puntuación que no cumpla criterios de los anteriores

ANEXO 3

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA (QUOL) (22)

La Migraña afecta la vida de los pacientes de diferente manera. Favor de circular el número correspondiente al párrafo que describa mejor su sentir en referencia a su Migraña:

Es importante evitar cambios en mi modo de vida debido a mi migraña

1. Si es muy importante
2. Si es importante
3. Importa poco
4. No importa

Trato de evitar que mi migraña me haga sentir cansado

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Es importante para mí permanecer en situaciones familiares debido a mi migraña

1. Si es muy importante
2. Si es importante
3. Importa poco
4. No importa

Me siento inútil cuando inicia mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me preocupa que mi migraña afecte la vida de los demás

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Mi vida gira alrededor de mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Es importante comer de forma regular debido a mi migraña

1. Si es muy importante
2. Si es importante
3. Importa poco
4. No importa

Me preocupa que se afecte la relación con la gente cercana debido a mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Siento que pierdo el tiempo debido a mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me disgusta llegar a depender de otras gentes debido a mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me siento renuente a realizar planes debido a mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Evito realizar mucha actividad por temor a que me cause migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me preocupa que inicie mi migraña cuando voy a realizar un viaje largo

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Mi migraña afecta mi relación con el resto de las personas

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Evito acudir a lugares que me puedan causar el inicio de mi migraña (por ejemplo lugares muy iluminados, ruidosos o áreas de fumadores)

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me preocupa el futuro debido a mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Evito presionarme demasiado debido a mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me siento nervioso si pienso que voy a tener migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me siento deprimido debido a la migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me preocupa abandonar a las personas debido a la migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Dudo de mi capacidad para realizar mi trabajo adecuadamente debido a mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Es importante para mi mantener una rutina debido a mi migraña

1. Si es muy importante
2. Si es importante
3. Importa poco
4. No importa

Siento miedo que inicie la migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me molesta que nada me quite mi migraña

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

Me preocupa que la gente piense que utilizo mi migraña como una excusa

1. Siempre
2. Casi siempre
3. En ocasiones
4. Nunca

ANEXO 4

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULINICA EN PACIENTES CON MIGRAÑA.

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

DIRECCIÓN: IMSS CMN SIGLO XXI
Cuauhtemoc 330 esq. Dr. Márquez
CP 06700

INVESTIGADORES: Dr. Carlos Cuevas García
Dra Cristina Rivera Nava
Dr David Blumenkron Marroquín
Dr Omar Coronel

TELEFONO: 56-27-69-00 Ext. 21504 / 21506

INTRODUCCIÓN:

Antes de acceder a participar en este estudio clínico, es importante que usted lea y entienda la siguiente explicación del procedimiento que se planea efectuar. Esta declaración describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos, molestias y precauciones relacionados con los resultados del estudio.

Si usted no fuese totalmente veraz con su médico en relación a su historia clínica, usted podría ocasionarse un daño al particular en este estudio.

Por favor pida a su médico participante en el estudio le expliquen cualquier información que no le sea clara. Usted puede formular tantas preguntas como sea necesario antes de decidir participar.

ANTECEDENTES Y PROPOSITO DEL ESTUDIO.

La cefalea migrañosa es un desorden episódico que afecta aproximadamente 18% de mujeres y 6% de hombres. Se caracteriza por recurrentes ataques de dolor de cabeza de moderada a severa intensidad típicamente unilateral y pulsátil. 15% presentan fenómenos visuales asociados a síntomas de náusea mareo, fonofobia y esto contribuye a morbilidad y discapacidad en sus ataques. Consideramos que una tercera parte de estos pacientes migrañosos están insatisfechos a los

tratamientos preventivos. La evidencia sugiere que la toxina botulínica tipo A que puede ser un tratamiento para la migraña por sus efectos en el sistema nervioso central, inhibiendo la liberación de la sustancia P que es uno de los péptidos vasoactivos resultado de vasodilatación e inflamación neurogénica y migraña.

Por lo que el propósito general del estudio es la aplicación de la toxina botulínica tipo A como profiláctico en la migraña, rebelde a tratamientos previos.

Antes de que usted decida participar o no en este estudio es importante que usted sepa la razón por la cual se está conduciendo este estudio y en qué consiste su participación.

DURACIÓN DEL ESTUDIO Y NUMERO DE PACIENTES

Participarán en este estudio 100 pacientes; la duración del estudio será de 1 año y requerirá de 9 visitas.

Durante su participación en el estudio se verificará muy frecuentemente su salud.

PROCEDIMIENTOS DURANTE LAS VISITAS.

1ª.- VISITA.

1. Llenado de un cuestionario relacionado con su migraña
2. Exploración neurológica y revisión de Historia Médica
3. Revisión de medicamentos que emplea actualmente
4. Aplicación de escalas
5. Cita para aplicación de toxina botulínica o placebo
6. Hoja de consentimiento informado precisando que es un estudio

2ª.- VISITA - Primera aplicación de toxina botulínica o placebo

3ª.- VISITA - Valoración clínica del paciente

4ª.- VISITA - Valoración clínica del paciente

5ª.- VISITA - Valoración clínica del paciente

6ª.- VISITA - Segunda aplicación de toxina botulínica o placebo

7ª.- VISITA - Valoración clínica del paciente

8ª.- VISITA - Valoración clínica del paciente

9ª.- VISITA - Valoración clínica del paciente

RIESGOS Y MOLESTIAS

La toxina botulínica tiene un margen de seguridad. La dosis tóxica es de más de 3000 U. La dosis estimada en este estudio es de 100 U. Puede presentar náuseas, visión doble, vómito, sin embargo es bien tolerada y con amplio margen de seguridad. Puede haber dolor, sangrado en el sitio de la punción.

Si usted recibe el inicio del protocolo placebo sus síntomas de dolor de cabeza podrían no mejorar o aún empeorar.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS REGISTROS MEDICOS

Los registros médicos referentes a su participación en este estudio se mantendrán confidenciales hasta el grado permitido por la ley.

Su nombre no aparecerá en ningún documento relacionado con el estudio o publicación o reporte producido a partir de este estudio.

Como parte de la práctica normal de investigación, es importante que la información generada durante el estudio sea verificada en términos de su precisión y veracidad. Por lo tanto podría ser necesario autoridades regulatorias como el comité de revisión institucional que supervise la realización de este estudio y el revisar sus registros médicos relacionados con este estudio.

COSTOS

Usted no incurrirá en gastos por el hecho de participar en este estudio los medicamentos del estudio, procedimientos relacionados al estudio, incluyendo el costo de las consultas serán proporcionadas sin costo.

CONTACTO DE EMERGENCIA Y CONTACTO DEL COMITÉ DE REVISIÓN

INSTITUCIONAL

Existirán válvulas de seguridad en caso de presentar alguna enfermedad o lesión relacionada con su participación en este estudio o reacción secundaria. Usted deberá establecer contacto con su médico del estudio empleando el número telefónico enlistado en la pagina 1 de este documento

Su participación en este estudio clínico es voluntaria. Usted puede elegir no participar o suspender prematuramente su participación en cualquier momento sin por ello ser objeto de penalidad alguna o pérdida de sus derechos o beneficios a los que de otra forma usted tiene derecho sin que su decisión afecte la calidad de su atención médica futura. Solo Usted debe notificar el hecho de no participación a su médico.

Su médico podría suspender su participación en el estudio en cualquier momento aun sin su consentimiento por las siguientes razones: no cumple con las instrucciones proporcionadas para su adecuada participación en el estudio, si el estudio es cancelado, por razones administrativas, o que en el transcurso del estudio le implique algun riesgo su salud.

Su firma en este documento indica que usted ha leído esta forma y que se le ha dado la oportunidad de hacer las preguntas que haya considerado necesarias y que usted ha accedido voluntariamente a participar como paciente en este estudio. Usted recibirá una copia firmada y fechada de este documento. Para su documentación personal.

Nombre del paciente (en letra de imprenta)

Firma del Paciente

Fecha

Nombre de la Persona Responsable de Discutir
La Información con el Paciente

Firma de la Persona Responsable de Discutir la
Información con el Paciente

Fecha

Nombre del investigador

Firma del Investigador

Fecha

- De ser distinto de la persona que obtuvo el consentimiento

Nombre del Primer Testigo

Firma del Primer Testigo

Fecha

Nombre del Segundo testigo

Firma del Segundo testigo

Fecha

BIBLIOGRAFIA

1. Stanc P, Osterhaus J, Celentano D. Migraine, patterns of healthcare use. *Neurology* 1994;44:S47-S55
2. Hu X, Markson L, Lipton R, et al. Burden of migraine in the United States disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999;159:813-18
3. Welch M, Cutrer M, Goadsby P. Migraine pathogenesis. Neural and vascular mechanisms. *Neurology* 2003;60(Suppl2):S9-S14
4. Moskowitz M. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1985;16:157-68
5. Goadsby P, Shelley S. High frequency stimulation of the facial nerve results in local cortical release of vasoactive intestinal polypeptide in the anesthetized cat. *Neurosci* 1990;112:282-9
6. Ramadan N, Silberstein S, Freitab T, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. 2000. Accessed at www.aan.com/professional/practice/guidelines.cfm
7. Snow V, Weiss K, Wall E, et al. Pharmacological management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Int Med* 2002;137:840-52
8. Brin M, Swope D, O'Brien C. Botox for migraine double blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000; 20:422

9. Mauskop A, Basedo R. Botulinum toxin A is an effective prophylactic therapy for migraine. *Cephalalgia* 2000;20:422
10. Erbeuth F, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin. Justinus Kerner and the "sausage" poison. *Neurology* 1999; 53:1850-3
11. Deuriesse P. On the discovery of *Clostridium botulinum*. *J History Neurosci* 1999; 8:43-50
12. Scott A. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:734-9
13. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:451-7
14. Dodick D. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders: from the bench to bedside. *Headache* 2003;42(Suppl 1): S25-S33
15. Brin M. Treatment of dystonia. In Jankovic J, Tolosa E, Editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. New York. Williams and Wilkins;1998:553-78
16. Black J, Dolly J. Selective location of acceptors for botulinum toxin A in the central and peripheral nervous system. *Neuroscience* 1987;23:767-79

17. Suzuki N, Hardebo J. Neuropeptide Y coexists with vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine in parasympathetic cerebrovascular nerves originating in the sphenopalatine, otic and internal carotid ganglia of the rat. *Neuroscience* 1990;36:507-19
18. Silberstein S, Mathew N, Saper J, et al. Botulinum toxin A as a migraine preventive treatment. For the Botox Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000;40:445-50
19. Barrientos N, Chana P. Efficacy and safety of botulinum toxin A (Botox) in the prophylactic treatment of migraine. Presented at: American Headache Society 44th Annual Scientific Meeting. June 21-23, 2002; Seattle, Wash. Abstract S106
20. Stewart W, Lipton R, Whyte J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999;53:988-94
21. El Hasnaoui A, Vray M, Richard A, et al. Assessing the severity of migraine: development of the MIG SEV scale. *Headache* 2003;43:628-35
22. Wagner T, Patrick D, Galer B, et al. A new instrument to assess the long-term quality of life effects from migraine: development and psychometric testing of the MSQOL. *Headache* 1996;36:484-92
23. Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):1-96

24. Blumenfeld A. Botulinum toxin type A as an effective prophylactic treatment in headache.

Presented at: 6th Headache Congress of the European Headache Federation; June 26-30,

2002; Istanbul Turkey. Abstract 81