



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

POSGRADO EN NEUROLOGIA PEDIATRICA

CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON
TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:
NEUROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA

DR. RICARDO AVALOS PLATA.

TUTORES

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA

DRA. BLANCA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ

PSIC. ROSARIO AGUILAR SILVA

M en C. LUISA DIAZ GARCIA





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.

**“CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MIGRAÑA Y
REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON TOPIRAMATO SOBRE
LAS FUNCIONES EJECUTIVAS”.**

**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**

**DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA Y TUTOR DE TESIS**

**DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ
TUTOR**

**PSIC. ROSARIO AGUILAR SILVA
TUTOR**

**M en C. LUISA DIAZ GARCÍA
TUTOR METODOLÓGICO**

INDICE

Contenido	Página
Hoja frontal	1
Hoja de firmas.....	2
Índice	3
Dedicatoria y agradecimientos.....	4
Antecedentes y marco teórico.	
I.- Introducción	5
II.-Fisiopatología de la migraña.....	6
III.-Clasificación actual de la migraña en la edad pediátrica	6
IV.- Características clínicas de la migraña en la edad pediátrica	8
V.- Principios generales del tratamiento para la migraña.....	11
VI.- Tratamiento farmacológico en la fase aguda de la migraña	11
VII.- Tratamiento preventivo de la migraña en niños.....	12
VIII.- Eficacia del Topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos.....	14
IX.- Funciones ejecutivas y su evaluación	15
X.- Mecanismo de acción del Topiramato en la prevención de la migraña y su efecto sobre las funciones ejecutivas.....	18
XI.- Efectos secundarios del Topiramato	20
Descripción de instrumentos.	
I.- Escala de inteligencia para niños de Wechsler revisada	22
II.- Prueba de conflicto palabra color (Prueba de Stroop)	24
III.-Prueba de las tarjetas de Wisconsin.....	26
IV.-Prueba de fluidez verbal.....	26
V.- Figura compleja de Rey.....	27
Justificación	29
Objetivos e hipótesis	30
Material y Metodología.....	31
Definición de variable.....	36
Aspectos éticos y legales.....	37
Resultados	38
Discusión	42
Conclusiones	45
Bibliografía	46
Anexos	49
Tablas	57

DEDICATORIA

Esta tesis la dedico con todo mi amor y cariño, principalmente a Dios por haberme dado la oportunidad de vivir y crecer como persona.

A mi padre por su apoyo incondicional, por brindarme los recursos necesarios y por estar a mi lado aconsejándome en todo momento, y a mi madre por hacer de mí un mejor ser humano, a través de su amor y sus invaluable enseñanzas. A mis hermanos y a mi futura esposa Julieta por estar siempre presentes, dándome el soporte necesario para alcanzar mis metas.

A mis compañeros y amigos del Instituto Nacional de Pediatría, quienes me acompañaron durante esta trayectoria de aprendizaje, conocimientos y experiencias, y que confiaron en mí en todo momento.

Y un agradecimiento muy especial a mis profesores por hacer posible este trabajo, en particular a mis tutores.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

I.-Introducción

La migraña es un padecimiento común en niños cuya frecuencia tiende a incrementarse en la adolescencia. La prevalencia es de 1.2 a 3.2% en edades de 3 a 7 años, de 4 a 11 % en niños de 7 a 11 años y de 8 a 23% de los 11 a los 15 años, con una edad promedio de instalación de 7.2 años. El género masculino se afecta más frecuentemente de los 3 a los 7 años, la afección es igual en ambos géneros de los 7 a los 15 años y pasada esta edad existe predominancia sobre pacientes femeninos. ⁽¹⁾ Históricamente el diagnóstico de cefalea y migraña en pacientes pediátricos se basaba en experiencias anecdóticas o criterios limitados. En 1988, La Sociedad Internacional de Cefalea realiza la primera clasificación internacional de las cefaleas, sin especificar claramente criterios de migraña en la edad pediátrica. En el año 2004, la segunda edición de la clasificación provee criterios diagnósticos más específicos de la migraña en pacientes pediátricos. ⁽²⁾

El espectro clínico de la migraña está caracterizado por una cefalea de instalación súbita, recurrente, acompañada de una gran variedad de síntomas neurológicos separada por intervalos libres de dolor. La forma más común, la migraña sin aura, se caracteriza por una cefalea frontal o temporal intensa que dura de 1 a 72 hrs acompañada por síntomas autonómicos como náusea, vómito, fotosensibilidad y sonosensibilidad. Ocasionalmente la migraña sin aura en niños se acompaña por otros síntomas neurológicos como hemiparesia, trastornos del lenguaje o confusión mental así como trastornos visuales o disfunción oculomotora. En general las cefaleas y particularmente la migraña en la infancia, constituyen un importante factor de impacto sobre la calidad de vida, la productividad y el rendimiento en todos los ámbitos de los pacientes afectados. ⁽³⁾

II.- Fisiopatología de la migraña

La migraña se asocia a una hiperexcitabilidad cortical originada por la alteración de los canales de calcio, a su vez produce una disminución en el umbral de respuesta para una gran variedad de estímulos internos y externos que pueden detonar un episodio de depresión cortical extendido (DCE), éste se caracteriza por la hiperpolarización neuronal seguido de despolarización lo que constituye la fase inicial del fenómeno responsable del dolor migrañoso y del aura. El aura de la migraña es un fenómeno transitorio focal o somatosensorial constituido por escotomas (mancha oscura o como una laguna o agujero en que la visión está anulada) o distorsión visual, así como también signos neurológicos focales como hemiparesia, vértigo o afasia; éste fenómeno se relaciona con una hipoperfusión regional y depresión cortical extendida. El fenómeno de depresión cortical extendido mediante la activación del sistema trigémino vascular es el responsable de la dilatación vascular y el dolor migrañoso. La dilatación vascular produce extravasación de proteínas plasmáticas hacia los vasos duros originando inflamación neurogénica alrededor de éstos y de la piamadre. La cascada inflamatoria producida estimula aferencias nociceptivas que llevan a activación y sensibilización del dolor trigémino vascular e inician un circuito hipersensible que puede ser percibido como dolor. El estímulo inicial puede ser interno o externo de naturaleza térmica, mecánica, química o sensorial. ⁽⁴⁾

III.- Clasificación actual de la migraña en la edad pediátrica

Se acepta internacionalmente la clasificación de La Sociedad Internacional de Cefalea (International Headache Society). Las tres principales categorías son: La migraña sin aura (más común en la infancia), la migraña con aura o migraña clásica y los síndromes periódicos de la infancia que comúnmente son precursores de migraña (migraña abdominal, vértigo paroxístico benigno de la infancia y vómito cíclico). La clasificación incluye también a la migraña retiniana y a las complicaciones de la migraña como son la migraña crónica, el estatus migrañoso, el aura persistente sin infarto y el infarto migrañoso. ⁽²⁾

IV.- Criterios diagnósticos de migraña en la edad pediátrica

Los criterios diagnósticos de la migraña en la edad pediátrica están incluidos en la clasificación de La Sociedad Internacional de Cefalea y son los siguientes:

Migraña sin aura.

- A.- Al menos cinco ataques que incluyan los criterios B y D.
- B.- Cefalea de al menos 1 a 72 horas de duración.
- C.- Cefalea que tenga al menos dos de las siguientes características:
 - 1.- Localización unilateral o bilateral.
 - 2.- Calidad pulsátil.
 - 3.- Intensidad del dolor moderado a severo.
 - 4.- Agravamiento debido o causado por la actividad física (caminar o subir escaleras).
- D.- Durante la cefalea al menos uno de los siguientes:
 - 1.- Náusea o vómito.
 - 2.- Fotofobia o sonofobia.
- E.- No atribuible a otro tipo de trastorno neurológico.

Migraña con aura.

- A.- Al menos dos ataques que incluyan los criterios B y D.
- B.- Aura que consiste en alguno de los siguientes síntomas sin debilidad motora.
 - 1.- Síntomas visuales totalmente reversibles incluyendo los positivos como destellos, líneas o puntos brillantes o negativos como escotomas.
 - 2.- Síntomas sensoriales totalmente reversibles positivos como piquetes o sensación de agujas sobre la piel o negativos como parestesias.
 - 3.- Fenómenos disfásicos totalmente reversibles.
- C.- Al menos dos de los siguientes.
 - 1.- Síntomas homónimos visuales o síntomas sensoriales unilaterales.
 - 2.- Al menos una aura que se desarrolle gradualmente durante 5 minutos o más, o síntomas distintos de aura que ocurran en sucesión durante 5 minutos o más.
 - 3.- Cada síntoma del aura dura entre 5 y 60 minutos.

D.- No se atribuye a otro trastorno neurológico.

IV.- Características clínicas de la Migraña en la edad Pediátrica

Migraña sin *aura*

Anteriormente migraña común o hemicrania simple. Es la forma más frecuente de migraña (60% a 85%). La cefalea es recurrente manifestándose en ataques de al menos 1 a 72 horas, la característica típica de la cefalea es que tiene una localización unilateral de tipo pulsátil de moderada a severa intensidad agravada por actividad física y asociada con náusea, fotofobia, y/o fonofobia. ^(1,2)

Es una entidad de prevalencia familiar que consiste en ataques recurrentes de dolor de cabeza, de intensidad, frecuencia y duración variables, de localización unilateral, aunque en la infancia se presenta más frecuentemente de modo bilateral, y usualmente asociados a náuseas y vómitos. Existen varias formas de presentación clínica, siendo la más frecuente en la infancia la migraña sin *aura*. Para cumplir los criterios, el enfermo debe haber presentado al menos 5 episodios con estas características. Hay una propuesta de revisión internacional para la migraña pediátrica de disminuir el tiempo de duración del dolor a 1 – 48 horas e incluir la localización bilateral (frontal o temporal). Asociados con la cefalea pueden aparecer síntomas gastrointestinales y vegetativos. La cinetosis y el dolor abdominal o vértigo durante la infancia pueden ser precursores de la migraña del adulto. Las crisis de migraña se pueden desencadenar por factores dietéticos, ambientales, psicológicos, hormonales y farmacológicos. ^(1,2)

La intensidad de la cefalea se clasifica en tres grados: leve, moderada y severa, en relación con su repercusión en la actividad del niño. En el grado leve el niño puede continuar con sus actividades; en el grado moderado debe disminuir sus actividades pero no las suspende; finalmente en el grado severo tiene imposibilidad de realizar actividades rutinarias. En el 72% de los casos la cefalea es de grado moderado. ⁽⁵⁾

La localización unilateral del dolor es menos frecuente que la frontal, conforme aumenta la edad de inicio de la migraña aumenta la frecuencia de las crisis lo que quizá se relacione con un aumento de los factores precipitantes de tipo tensional. Este factor puede ser el factor determinante de las crisis, ya que en los niños mayores, con un programa de escolarización

exigente, predomina el dolor en horas de la tarde y noche siendo en los niños más pequeños es de origen matinal. La duración espontánea de la crisis parece menor en los niños que en los adultos. En el debut de la crisis el predominio de horario suele ser vespertino, interviene en la resolución de las crisis el factor del sueño, así como la toma de analgésico. También es típico en la migraña la presencia de síntomas gastrointestinales hasta en un 75% de los casos (inapetencia 100%, náusea 90%, vómito 30% a 50% y en el 6% despeños diarreicos).⁽⁶⁾

Migraña con aura

Anteriormente se le conocía como migraña clásica, oftálmica, hemipléjica, afásica, migraña acompañada o migraña complicada. El grupo de desordenes acompañados de migraña con aura, refleja el concepto de una medida focal, tal como una alteración visual, hemiparesia, y afasia son manifestaciones clínicas de la despolarización neuronal regional y una hipoperfusión causada por una depresión cortical extendida (DCE), durante la fase de aura.^(1,2)

Aproximadamente del 15% al 30% de los pacientes pediátricos reportan alteraciones visuales antes de que inicie la cefalea. La forma más frecuente es el deterioro visual binocular con escotomas (77%), distorsión o alucinaciones (16%), deterioro visual monocular y escotoma (7%).⁽¹⁾

La migraña con aura es un trastorno recurrente idiopático que se manifiesta por ataques con síntomas neurológicos localizables en la corteza cerebral o en el tronco cerebral, que se desarrollan gradualmente durante 5 y 20 minutos, sin una duración media inferior a 60 minutos. La cefalea sigue al aura con un intervalo libre de menos de 60 minutos. Los síntomas más frecuentes de aura son la visión borrosa, escotomas centelleantes o pérdida de visión en parte del campo visual.⁽⁷⁾

- *Migraña con aura típica.* Es la forma más frecuente de migraña con aura. Se trata de migraña con un aura consistente en molestias visuales homónimas, síntomas hemisensoriales, hemiparesia, disfasia o combinaciones de las mismas.

- *Migraña con aura prolongada.* Presenta uno o más síntomas de aura de duración superior a 60 minutos e inferior a una semana. El estudio de neuroimagen es normal.^(1,2)

- *Aura migrañosa sin cefalea.* Algunos pacientes presentan crisis de aura seguidas de cefalea que no tiene las características de la migraña o sencillamente no presentan cefalea. Puede ocurrir en los pacientes que presentan aura típica con cefalea migrañosa que, a medida que avanza la edad, el dolor pierde las características de migraña o desaparece por completo, aunque el aura continúa. El aura sin cefalea debe diferenciarse de algunas enfermedades importantes, como el ataque transitorio de isquemia. ⁽¹⁾

- *Migraña hemipléjica familiar y esporádica.* Ambas formas son similares, pero en la migraña hemipléjica familiar existen parientes de primer o segundo grado que padecen la enfermedad. Se trata de una migraña con aura asociada a escotomas, hemianopsia, afasia, confusión mental, síntomas sensitivos y hemiparesia. ⁽⁷⁾

El aura motora debe estar presente para diagnosticar una migraña hemipléjica, pero nunca es el único síntoma en estos enfermos. Casi todos los ataques de migraña hemipléjica se asocian a síntomas visuales y sensitivos. De manera típica, los síntomas evolucionan en minutos y la mayoría de las auras dura hasta 60 minutos; sin embargo, en este tipo de migraña la duración es variable. ⁽⁷⁾

- *Migraña basilar.* Representa del 3 al 19% de las migrañas complicadas de la infancia. El promedio de aparición es a los 7 años. Los ataques son caracterizados por episodios de mareos, vértigo, disturbios visuales, ataxia o diplopía, seguidos de cefalea. La cefalea puede ser occipital. El criterio diagnóstico requiere de dos o más síntomas y características bulbares o sensorio motoras bilaterales. ⁽¹⁾

Síndromes periódicos de la niñez que pueden ser precursores de migraña

En este grupo se engloban tres categorías: Vértigo paroxístico benigno de la infancia, vómitos cíclicos y migraña abdominal.

Vértigo paroxístico benigno de la infancia: Se caracteriza por episodios breves de vértigo en un niño con examen neurológico normal, sin alteraciones en las funciones

auditivas y vestibulares entre los ataques. Las crisis se acompañan de vómitos y nistagmo. Estos pacientes presentan un electroencefalograma dentro de límites normales. ⁽¹⁾

Vómitos cíclicos: Son ataques recurrentes y estereotipados de expulsión de contenido gástrico con intensas náuseas, palidez y letargia. El niño se encuentra normal entre las crisis. El interrogatorio y el examen físico no muestran datos de enfermedad gastrointestinal. ⁽¹⁾

Migraña abdominal: Se caracteriza por episodios de dolor abdominal con un período normal entre las crisis. El dolor está localizado en la línea media, región periumbilical o es difuso, tipo ardoroso, tiene una intensidad moderada a severa y se acompaña de síntomas vasomotores como palidez, náusea y vómito y no es atribuible a otro tipo de trastornos. ⁽¹⁾

V.- Principios generales del tratamiento para la migraña

Las metas fundamentales del tratamiento para la migraña incluyen: a) la reducción de la frecuencia de los ataques, la severidad, la duración y la discapacidad. b) evitar y reducir medicamentos pobremente efectivos o mal tolerados en la terapia aguda. c) mejorar la calidad de vida. d) evitar la utilización de dosis escaladas de fármacos abortivos e) educación al paciente acerca de su enfermedad y reforzar el control personal de su migraña, así como reducir los síntomas psicológicos asociados a los ataques. Para llevar a cabo estas metas son fundamentales las medidas farmacológicas y ambientales como el control del estrés y tensión emocional, la higiene del sueño, el ejercicio y modificaciones dietéticas en el caso de que se logre identificar algún alimento que pueda desencadenar un ataque de migraña. ⁽⁸⁾

VI.- Tratamiento farmacológico en la fase aguda de la migraña.

El Ibuprofeno es de los fármacos más estudiados para el tratamiento agudo de la migraña. Existen al menos dos estudios de clase I doble ciego controlado con placebo que demuestran que el ibuprofeno en pacientes pediátricos a dosis de 7.5 a 10 mg/kg/día es seguro y eficaz. ^(9,10) Sin embargo, no existen diferencias significativas en la eficacia del acetaminofén

comparado con Ibuprofeno. Se dispone de pocos estudios validados en niños con rizatriptan y zolmitriptan como terapia en la fase aguda de la migraña. El sumatriptan, disponible en spray nasal, inyección subcutánea o tabletas, ha sido sujeto de numerosos estudios de clase I en los cuales se demuestra que ambos son eficaces y seguros en pacientes pediátricos. El sumatriptán es el único agonista serotoninérgico que provee efectividad demostrada para el tratamiento de la migraña en niños y adolescentes. ^(1, 8,11)

VII.- Tratamiento preventivo de la migraña en niños.

Las metas del tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos son reducir la frecuencia, severidad y duración de los ataques, mejorar la función y reducir la discapacidad, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes. No existen recomendaciones bien establecidas para el tratamiento preventivo de la migraña en niños. La Academia Americana de Neurología hace las siguientes recomendaciones para el inicio del tratamiento preventivo en pacientes adultos ⁽⁸⁾:

- Utilizar terapia preventiva en casos en que en la opinión del paciente, la Migraña interfiera significativamente en sus actividades diarias.
- Cefaleas frecuentes.
- Contraindicación o falla a la terapia abortiva.
- Efectos adversos relacionados con la terapia abortiva.
- Preferencia del paciente.
- Presencia de condiciones no comunes de migraña como migraña hemipléjica, migraña con aura prolongada o infarto migrañoso.

Artigas y cols. ⁽¹²⁾ Recomiendan acerca del uso de terapia preventiva en pacientes pediátricos utilizarla cuando el niño tenga una frecuencia de sus crisis igual o superior a tres crisis mensuales incluso aunque los episodios respondan al tratamiento abortivo, cuando teniendo menos de tres crisis al mes, éstas presenten algunas de las siguientes características: Crisis de intensidad severa o incapacitantes, cuando las crisis se asocian a manifestaciones neurológicas focales o cuando los procesos dolorosos son de una duración excesiva. La

duración utilizada del tratamiento profiláctico es de 6 meses. En los ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para probar la eficacia de Topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña de Hershey y Winner ^(13,14) se incluyeron pacientes con una frecuencia de episodios de migraña de al menos 3 al mes.

Los bloqueadores de los canales de calcio como flunarizina que inhiben sustancias vasoactivas cerebrales han sido evaluados en numerosos ensayos clínicos doble ciego aleatorizados controlados con placebo. En un estudio doble ciego controlado con placebo (n=63), en el cual se utilizó una dosis de 5 mg/día de flunarizina se demostró una reducción significativa en la frecuencia de la cefalea y en el promedio de duración (p < 0.001). ⁽¹⁵⁾ Existen estudios de cohorte prospectivos que demuestran la eficacia de agentes antihipertensivos como propanolol a 3 mg/kg/día y clonidina a dosis de 0.025 a 0.05 mg/día en pacientes menores de 15 años ⁽¹⁶⁾ y sólo existen estudios controlados y series de casos que tratan acerca de la efectividad de algunos anticonvulsivantes como ácido valproico y levetiracetam como tratamiento preventivo en migraña pediátrica. ⁽⁸⁾

La duración del tratamiento profiláctico para la migraña en pacientes pediátricos es controversial. Los agentes profilácticos de la migraña deben ser utilizados por un período de tiempo definido. La recomendación general es dar el tratamiento durante el período escolar e ir disminuyendo de manera gradual durante los períodos vacacionales. Otra opción en pacientes pediátricos es utilizar períodos cortos de tratamiento de 6 a 8 semanas con retiro posterior de manera gradual del fármaco. ⁽¹⁾ En un estudio doble ciego controlado con placebo realizado por Lakshmi y colaboradores se demostró eficacia y reducción de la frecuencia de los ataques de migraña en niños utilizando terapia profiláctica con Topiramato durante 3 meses a dosis de 100 mg diarios. ⁽¹⁷⁾

Las pautas terapéuticas que se siguen en el Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría se basan en la evidencia de que los diferentes estudios han mostrado que con el ácido valproico y el Topiramato se obtienen mejores resultados que con el placebo, por lo que estos fármacos son los de primera elección del tratamiento profiláctico en los pacientes con migraña. Como una segunda opción se cuenta con medicamentos como la flunarizina cuyo uso queda restringido por los efectos secundarios que se presentan durante su utilización.

VIII.- Eficacia del Topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes pediátricos.

Lakshmi ⁽¹⁷⁾ realizó un ensayo clínico randomizado, doble ciego controlado con placebo en el cual se incluyeron a 44 pacientes pediátricos con diagnóstico de migraña sin aura, con frecuencia de 2 o más ataques por mes, en los que se administró Topiramato a dosis de 100 mg/día durante 12 semanas, con un período de titulación de la dosis de 4 semanas, en los cuales se hacía una progresión de 25 mg por semana hasta alcanzar la dosis final de 100 mg. En una primera fase del estudio se midió cual era la reducción en la frecuencia y la severidad de los ataques migraña. En la segunda fase del estudio se midió la cantidad de analgésico que estaban tomando y la discapacidad funcional. En este estudio se demostró una reducción de la frecuencia de 16.14 a 4.27 ataques por mes en el grupo tratado, comparado con una disminución de 13.38 a 7.48 ataques por mes en el grupo placebo ($p=0.025$). La discapacidad medida mediante el puntaje de evaluación de discapacidad (PedMIDAS) también disminuyó significativamente ($p=0.003$), así como el ausentismo escolar ($p=0.002$).

Winner et al. ⁽¹³⁾ realizaron un ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado con placebo en 162 pacientes con migraña (3 a 10 episodios mensuales) con y sin aura, de edades de 6 a 15 años, en quienes se dio tratamiento con Topiramato de 2 a 3 mg kg día. Después de 8 semanas de tratamiento se demostró una reducción de 75% de los ataques de migraña comparado con un 14% del grupo placebo.

Hershey ⁽¹⁴⁾ en un estudio tipo serie de casos evaluó la eficacia de Topiramato para migraña en pacientes pediátricos incluyendo 97 sujetos, 75 de los cuales fueron reevaluados a los 88.7 +/- 45.7 días después de iniciado el tratamiento y 41 fueron vistos después de 203 +/- 45.6 días. Se incluyeron aquellos pacientes con reporte de 3 ataques de migraña por mes. Se administró Topiramato a una dosis de 1.4 +/- 0.74 mg/kg/día, utilizando dosis de incremento de 12.5 mg cada 2 semanas. Observándose disminución de la frecuencia de la cefalea de 16.5 +/- 10 ataques por mes a 11.6 +/- 10 ataques por mes ($p=0.001$). En la primera evaluación se observó que el 43.1% de los pacientes tenían un 50% de reducción en la frecuencia de los ataques mensuales. En la evaluación subsecuente el porcentaje de reducción de la frecuencia fue del 56.1%. Asimismo se observó reducción en la duración y la severidad de los eventos de migraña.

En un estudio tipo serie de casos de Campistol, se administró Topiramato a 24 pacientes pediátricos con migraña, en quienes había fallado la respuesta a otros tratamientos profilácticos, utilizaron una dosis media de 3.5 +/- 1.7 mg kg día durante 4 meses, reportándose una reducción en la duración, frecuencia e intensidad de los ataques de migraña, sin embargo en este estudio no se describe la significancia estadística de los resultados. Los eventos adversos reportados en 33.3% de los pacientes fueron inestabilidad emocional, parestesias, anorexia, astenia y pérdida de peso. ⁽¹⁸⁾

Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que se refieran a la efectividad de Topiramato en pacientes con migraña, la mayoría de los estudios publicados son ensayos clínicos no controlados, series de casos u opiniones de expertos en los cuales los autores coinciden en la reducción de la frecuencia de las crisis que supera el 50% en la mayoría de los casos, así como una reducción notable de la severidad de los ataques. ^(19,8)

IX.- Funciones ejecutivas y su evaluación.

Las funciones ejecutivas son procesos que asocian ideas simples y las combinan hacia la resolución de problemas de alta complejidad. Luria fue el primer autor que sin utilizar este término, que debemos a Muriel Lezak, conceptualizó el trastorno sobre las funciones ejecutivas cuando refirió que pacientes con afectación frontal presentaban problemas de iniciativa y de motivación, se mostraban incapaces de plantear metas y objetivos y no diseñaban planes de acción en áreas a lograr el objetivo deseado. ⁽²⁰⁾

Las funciones ejecutivas están relacionadas, con el sistema frontal dorsolateral, con aferencias sensitivo sensoriales, que llegan al lóbulo frontal directamente a través del tálamo y con funciones motoras de nivel superior y de lenguaje. Las funciones básicas alcanzan en la región prefrontal su nivel conceptual. La función motora se conecta con la región prefrontal a través del área motora suplementaria. Recibe también aferencias del sistema límbico, del hipotálamo y del tronco encefálico principalmente del sistema reticular activador. Los núcleos dopaminérgicos de la sustancia reticular originan los haces dopaminérgicos y constituyen los sistemas mesolímbico y nigroestriado. ^(20, 21)

Lezak planteó el problema de evaluar las funciones ejecutivas refiriéndose a 4 categorías de capacidades ejecutivas: la formulación de metas, la planificación, la realización de planes dirigidos a metas y la ejecución efectiva de las actividades dirigidas a metas. Para la planificación de metas son necesarios la atención sostenida, el manejo de sí mismo en relación con el entorno y la consideración de éste de forma objetiva. Por otra parte la planificación requiere de pensar en las alternativas, evaluarlas y tomar la mejor en base a un marco conceptual que pueda servir para desempeñar la actividad. Para la evaluación cuantitativa de la planeación se utilizan pruebas como la figura compleja de Rey y los dibujos del test de Bender. Para la realización de planes dirigidos a metas se requiere de iniciar el plan, mantener la conducta y tener la capacidad de cambiar o detener la secuencia. Esta programación de conductas es sumamente útil para escribir, dibujar o hablar. Asimismo se evalúan las funciones cerebrales que corresponden a la programación, regulación y verificación de la actividad y la ejecución motora. Este último bloque funcional corresponde a tres zonas del cerebro: la zona primaria correspondiente al córtex motor de la circunvolución precentral responsable de la ejecución motora contralateral, la zona secundaria corresponde al córtex premotor responsable de preparar los programas motores, mediante el análisis, la organización y el seguimiento del desarrollo de los actos motores y por último la zona terciaria situada en la zona más anterior de los lóbulos frontales encargada de la formación de intenciones y programas así como la planificación y regulación de las formas más complejas de la conducta humana. La corteza prefrontal también está implicada en el funcionamiento de la atención selectiva, de la concentración, de la flexibilidad mental y de la personalidad. ^(21 -22)

Las funciones ejecutivas pueden ser evaluadas desde tres perspectivas diferentes y con diferentes objetivos, aunque ninguna de ellas excluye a la otra: Evaluación clínica cualitativa, evaluación clínica cuantitativa y evaluación experimental, esta última utilizada para la investigación de casos o grupos de casos seleccionados de manera estricta y en la que se controlan y manipulan todas las variables, criterios y los demás factores para evitar su influencia sobre las variables observadas. La evaluación experimental de las funciones ejecutivas está destinada a medir de manera precisa una sola operación cognoscitiva. ^(21,23)

La evaluación clínica cualitativa se realiza mediante la observación directa del paciente y busca definir los comportamientos y conductas que indiquen la presencia de los síntomas de lesión prefrontal como impulsividad, falta de autorregulación verbal o incapacidad para

posponer respuestas así como incapacidad de autoinhibición, inatención generada por falta de un adecuado control mental. El sujeto se muestra distraído e incapaz de terminar una tarea sin control ambiental externo. La dependencia ambiental se relaciona con los síntomas anteriores e indica una falta de planeación, programación y autorregulación del comportamiento. Un síntoma a observar es la ecopraxia o imitación de las actividades de los demás. La perseverancia patológica y la inercia del comportamiento que indican una falta de flexibilidad en la autorregulación de los comportamientos y conductas. La alteración metacognoscitiva es la capacidad para reconocer la naturaleza, los alcances y consecuencias de una actividad cognoscitiva, el sujeto es incapaz de evaluar conceptual y objetivamente las cosas que hace o dice. No hay capacidad metacognoscitiva para sospechar una situación o un evento y atribuir de manera justa las causas del éxito o el fracaso de la acción a los elementos externos o a las decisiones y acciones propias. Este sistema atributivo metacognoscitivo, que inicia su aparición alrededor de los 6 años, debe estar totalmente desarrollado en la adolescencia y debe afinarse y sincronizarse culturalmente para garantizar una adecuada modulación conductual. ⁽²²⁾

La evaluación cuantitativa de las funciones ejecutivas utiliza pruebas neuropsicológicas estandarizadas para una aproximación clínica más objetiva y especialmente para investigaciones que puedan ser replicables. Se utilizan pruebas como la de Stroop y de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST), sensible a los daños o a las alteraciones funcionales de la región frontal dorsolateral. El test de fluidez verbal: fonológico - /f /, /a/, /s/, y semántico de animales y frutas que se mide mediante el número de palabras producidas dentro de cada categoría en un minuto. Es considerado una prueba de producción verbal controlada y programada que es sensible a las alteraciones en el funcionamiento de las áreas prefrontales izquierdas. La prueba de conflicto palabra/color o de Stroop, es una prueba que discrimina bien entre personas con daño frontal y normales; lo que se busca es inhibir la tendencia automática y responder de manera controlada mediante la solución de estímulos en conflicto. Esta prueba tiene la limitación en pacientes que no han consolidado el aprendizaje de la lectura porque requiere cierto nivel de lectura automatizada. La figura compleja de Rey, desarrollada por Rey en 1941, es una figura relativamente abstracta formada por múltiples características que deben ser copiadas simultáneamente, así como inmediatamente después de la primera reproducción y a los 30 minutos evalúa el recuerdo libre inmediato y recuerdo libre diferido (copia), siendo también útil para evaluar atención, función visoperceptual y praxia de construcción. ⁽²²⁻²³⁾

X.- Mecanismo de acción del Topiramato en la prevención de la migraña y su efecto sobre las funciones ejecutivas.

El mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos en la prevención de los ataques de migraña es múltiple e incluye la facilitación de la transmisión gabaérgica, la estabilización de las membranas neuronales, la reducción de la transmisión excitatoria y atenuación de la inflamación neurogénica al interferir con la transmisión 5 HT y la transmisión nociceptiva. ⁽²⁴⁾

El Topiramato es un fármaco antiepiléptico con efectos neuroestabilizadores que lo hacen útil para la profilaxis de migraña. Actúa bloqueando al receptor glutamatérgico ionotrópico AMPA/Kainato, por lo tanto disminuye el flujo de sodio y calcio a través de la membrana postsináptica y consecuentemente la tasa de despolarización, estabilizando así la membrana neuronal. El efecto sobre el receptor NMDA es nulo. El Topiramato reduce también la actividad de los canales lentos de calcio, refuerza la neurotransmisión inhibitoria mediada por ácido gama aminobutírico por facilitación del receptor postsináptico GABA_A lo cual incrementa la frecuencia de apertura de los canales de cloro, hiperpolarizando la membrana neuronal y disminuyendo así el umbral excitatorio neuronal. ⁽²⁴⁾

El Topiramato tiene la capacidad de modular la neurotransmisión excitatoria ya que reduce la depresión cortical extendida y elimina uno de los disparadores del ataque de migraña. Al igual que en la epilepsia, a través de mecanismos múltiples y complementarios de acción, puede interrumpir el ciclo fisiopatológico de la migraña modulando la hiperexcitabilidad cortical que conduce a la depresión cortical extendida a través de la inhibición de la señalización glutamatérgica por las vías aferentes del trigémino, y por la modulación de la señalización nociceptiva a través de los receptores de GABA_A del núcleo caudal del trigémino en el tallo cerebral. Estos mecanismos de inhibición cortical podrían estar también implicados en la disminución de las funciones cognitivas observada en pacientes tratados con Topiramato. ^(25,26)

Los pacientes epilépticos tratados con Topiramato frecuentemente sufren de deterioro cognitivo en grado variable, particularmente relacionado a memoria de trabajo, enlentecimiento de las habilidades psicomotoras y del lenguaje especialmente sobre fluencia verbal, manifestado por dificultad para encontrar las palabras que se quieren expresar. Por otra parte

se ha documentado que la repercusión cognitiva se relaciona más frecuentemente con la utilización de dosis altas, progresión rápida de la dosificación y politerapia antiepiléptica. ⁽²⁷⁾

Romigi et al. En un estudio abierto llevado a cabo en 24 pacientes con migraña con edades de 18 a 51 años, en quienes se administró tratamiento profiláctico con Topiramato, demostró mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas para memoria episódica, praxia constructiva, memoria verbal a corto plazo, lenguaje e inteligencia no verbal, una repercusión predominante sobre la función verbal y fonémica tras un período de 8 semanas de tratamiento con dosis de 25 a 100 mg/día. ⁽²⁸⁾

El Topiramato generalmente tiene buena tolerancia en pacientes epilépticos, pero se asocia con disminución de la concentración y de la fluidez verbal así como disquinesias y labilidad emocional en sujetos sanos y pacientes con epilepsia. Cuando se comparan los efectos cognoscitivos de Topiramato con otros fármacos antiepilépticos como Lamotrigina y AVP en voluntarios sanos, se observa repercusión predominante sobre las áreas de atención, lenguaje y memoria. ⁽²⁹⁻³⁰⁾

Salinski y Cols en un estudio realizado en 40 pacientes de 21 a 51 años, en donde se comparan los efectos cognoscitivos de Topiramato y Gabapentina, observó que con la utilización de Topiramato a dosis de 400 mg/día luego de 12 semanas de tratamiento hubo una disminución en la generación de palabras del 42% comparado con la evaluación basal en el test de fluidez verbal, así como disminución en la velocidad de discriminación palabra color (prueba de Stroop). Cambios menos sustanciales se observaron en pruebas que requieren de memorizar palabras. En este estudio no se observaron alteraciones en las pruebas de velocidad motora. ⁽³¹⁾

Los efectos del Topiramato sobre la función cognoscitiva también han sido reportados en estudios cuyo objetivo principal es demostrar su eficacia y tolerabilidad como tratamiento en pacientes con migraña, sin hacer una descripción específica de la utilización de pruebas neuropsicológicas. Coppolla et al. ⁽³²⁾ en un estudio realizado a 30 pacientes adultos con migraña en tratamiento profiláctico con Topiramato a dosis de 100 a 300 mg/día encontró repercusión en las funciones del lenguaje en el 27% de los casos luego de 6 meses de

tratamiento. Aunque el mecanismo a través del cual el Topiramato influye en las funciones del lenguaje no se conoce muy bien, en pacientes epilépticos con afección del lenguaje que utilizan Topiramato se ha documentado una asimetría en el sistema de neurotransmisores que hipotéticamente podría conferir gran susceptibilidad de lesión a las áreas del lenguaje particularmente con la utilización de fármacos que poseen residuos de sulfhidrilo como Topiramato y Zonisamida. ^(33,19)

El deterioro de las funciones cognoscitivas, particularmente sobre las áreas del lenguaje puede estar en relación a su mecanismo de acción, incluyendo su acción sobre receptores NMDA, canales de sodio y calcio sensibles a voltaje y potenciación del receptor GABA. Algunas áreas que se evalúan en la exploración neuropsicológica mediante la aplicación de pruebas que evalúan funciones del lenguaje, como son la corteza cingulada anterior derecha, la corteza cingulada posterior, cerebelo, tálamo, ínsula, corteza prefrontal y lóbulos temporales, también están involucradas en la elaboración emocional del dolor durante los ataques espontáneos de migraña. Ello supondría que un trastorno como la migraña, en donde están involucradas numerosas áreas corticales y circuitos subcorticales que participan en el procesamiento del dolor y en los procesos conductuales y emocionales, podrían representar un sustrato facilitador para la ocurrencia de los trastornos del lenguaje. ⁽³⁴⁾ Rosman et al. Reportó dos casos de pacientes epilépticos tratados con Topiramato y repercusión sobre la función verbal y memoria visoespacial en los cuales hubo recuperación de dichas funciones luego de 5 semanas del retiro del Topiramato. ⁽³⁵⁾

XI.- Efectos secundarios del Topiramato.

La mayoría de los efectos secundarios a la administración del Topiramato se producen a nivel de sistema nervioso central. El Topiramato se ha asociado a la aparición de mareo, somnolencia, fatiga, nerviosismo, parestesias, ataxia, náusea y vómitos. Estos síntomas son de leve a moderada intensidad, generalmente aparecen al inicio del tratamiento y suelen remitir con el uso continuado del fármaco. ^(36,26)

En el ensayo clínico realizado por Lakshmi y colaboradores los efectos secundarios relacionados a la administración de Topiramato fueron: pérdida de peso (0.3 kg como

promedio) en 81% de los pacientes, parestesias 23.8%, disminución de la concentración 19% y dolor abdominal en 14.3%.⁽¹⁷⁾ En el estudio realizado por Winner y colaboradores⁽¹³⁾ los efectos adversos documentados fueron anorexia 13%, pérdida de peso 10.2% con un promedio de 2.6kg, dolor abdominal 10.2%, parestesias 8.3%, y somnolencia 8.3%. En el estudio de Hershey⁽¹⁴⁾ el 25% de los pacientes presentaron los siguientes efectos adversos: Cambios cognitivos (12.5%), pérdida de peso (5.6%) y síntomas sensoriales (2.8%).

Efectos relacionados con la dosis:

La disminución de la cifra de Bicarbonato por debajo de 17 mEq/l se ha documentado en 11% de los niños que reciben dosis superiores a 6 mg/kg/día. Dicho efecto está relacionado con nefrocalcinosis y formación de cálculos renales en pacientes con tratamiento crónico con Topiramato. El riesgo de acidosis metabólica grave incrementa sustancialmente en pacientes con enfermedades concomitantes como Insuficiencia renal crónica, enfermedades pulmonares crónicas, diarrea aguda o asociado a fármacos que inhiben la anhidrasa carbónica como Zonisamida o acetazolamida.⁽³⁶⁾

Efectos idiosincráticos.

El Topiramato puede producir miopía con glaucoma de ángulo cerrado con síntomas que pueden ocurrir dentro del primer mes de iniciado el tratamiento e incluyen disminución de la agudeza visual y dolor ocular. Cabe mencionar que dicho efecto es poco frecuente y solo existen algunos casos publicados en la literatura. La aparición de glaucoma es indicación de suspender la medicación con TPM.⁽³⁷⁾

Se ha relacionado a la administración del Topiramato con oligohidrosis e hipertermia con síntomas que incluyen disminución o ausencia de sudoración, elevación de la temperatura corporal y rubor facial. La mayoría de los reportes han sido en niños que habitan en climas muy cálidos. La aparición de erupción cutánea relacionada con la administración es un efecto que se relaciona con la predisposición del paciente en quien se administra y no con la dosis.⁽³⁶⁾

DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS

Baterías neuropsicológicas:

1. Escala de inteligencia para niños de Wechsler revisada (WISC-R)

La escala de inteligencia para niños de Wechsler, WISC-R es una versión revisada en 1974 actualizada y revisada de la escala de 1949 (WISC). Está constituida, como lo estaba el WISC, por doce subtests, seis en la escala verbal y seis en la escala manipulativa. ⁽³⁸⁾

Escala verbal

1. Información. Evalúa la información que el sujeto puede adquirir tanto a través de la educación formal, en la escuela, como informal, en el ambiente en el que se desenvuelve.
2. Semejanzas. Mide la habilidad para seleccionar y verbalizar las relaciones entre dos conceptos, el pensamiento asociativo y la capacidad de abstracción verbal.
3. Aritmética. Evalúa la habilidad para utilizar conceptos numéricos abstractos, operaciones numéricas y la capacidad de atención y concentración.
4. Vocabulario. Requiere que el sujeto diga el significado de 32 palabras de dificultad creciente. Refleja el nivel de educación, la capacidad de aprendizaje y el ambiente en el que se desenvuelve el sujeto.
5. Comprensión. El sujeto debe explicar qué haría en determinadas circunstancias o por qué se siguen determinadas prácticas. Evalúa el juicio práctico, el sentido común y la adquisición e interiorización de elementos culturales.
6. Dígitos. (Prueba verbal complementaria). La tarea del sujeto es repetir una serie de dígitos que se le presentan oralmente. Evalúa la memoria auditiva inmediata y la capacidad de atención y resistencia a la distracción.

Escala de ejecución.

1. Figuras incompletas. La tarea del sujeto es indicar qué parte de los dibujos presentados es la que falta. Requiere la identificación de objetos y utensilios familiares y el aislamiento de los aspectos esenciales de los no esenciales.
2. Historietas. La tarea del sujeto es disponer las tarjetas en una secuencia determinada para que relaten o reflejen una historia. Evalúa la percepción, la integración visual de una serie de elementos presentados secuencialmente y su síntesis en un conjunto inteligible.
3. Cubos. En este subtest el sujeto debe construir con cubos unos dibujos, de complejidad creciente. Evalúa la capacidad para analizar, sintetizar y reproducir dibujos geométricos abstractos.
4. Rompecabezas. La tarea consiste en ensamblar una serie de figuras, que se presentan cortadas en trozos, para formar una figura completa, dentro de un tiempo límite. Mide la capacidad para sintetizar un objeto conocido a partir de sus partes. Requiere capacidad de síntesis visual, coordinación visomotora y capacidad para trabajar imaginando lo que está construyendo.
5. Claves. La tarea del sujeto es completar, con los símbolos adecuados, los dibujos o dígitos que se le presentan. Evalúa sobre todo la destreza visomotora, el manejo de lápiz y papel y la capacidad de aprendizaje asociativo.
6. Laberintos. (Prueba manipulativa complementaria). La tarea es encontrar la salida del laberinto, señalándola con un lápiz. Mide la coordinación visomotora, la rapidez y la capacidad de planeamiento y previsión.

La prueba requiere para su aplicación de 50 a 75 minutos, se debe aplicar en un lugar con adecuada ventilación e iluminación. Después de obtener una puntuación natural para cada

subescala se realizará mediante las tablas de conversión de puntuación natural a puntuación normalizada, una vez obtenida la puntuación normalizada mediante las tablas correspondientes de conversión se determinará el CI verbal, de ejecución y total. Se incluyeron pacientes con un CI total igual o superior a 70 en este estudio. El objetivo de aplicar la escala de Inteligencia de Wechler es determinar el CI como criterio de inclusión en esta investigación. Se tomó como rango de normalidad de CI total, así como para las subescalas verbal y ejecutiva a una puntuación de 70 a 110. ⁽³⁸⁾

II. Prueba de conflicto palabra color (Prueba de Stroop).

La prueba de Stroop ⁽³⁹⁾ de colores y palabras se desarrolló a partir de investigaciones de los primeros psicólogos experimentales que observaron que la identificación de colores era siempre más lenta en adultos que sabían leer que la lectura de los nombres de colores. El primer informe publicado por Cattell en 1886 estimó que las palabras se podían leer e identificar en ¼ de segundo mientras que la identificación de un tono de color requería un tiempo dos veces más largo. Cattell atribuyó esta diferencia a la idea de que ver y nombrar una palabra era una asociación automática mientras que nombrar un tono de color era producto de un esfuerzo consciente para elegir y decidir el nombre del mismo. Stroop en 1935 sugirió que la diferencia entre ambas tareas era debida a que los colores estaban asociados a una variedad de respuestas de tipo conductual, la lectura. Con el fin de facilitar el estudio de las relaciones entre colores y palabras, Stroop diseñó el test que ha llegado a ser conocido como Test Stroop de colores. Los estímulos del Stroop activan un proceso automático de respuesta verbal que interfiere con el nombramiento de los colores aprendido conscientemente, afectan por tanto, a niveles básicos, a la capacidad del sujeto para clasificar información de su entorno y reaccionar selectivamente a esa información.

La versión normalizada del test de Stroop consta de 3 láminas, conteniendo cada una 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 elementos. La primera lámina está formada por las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL”, ordenadas al azar e impresas en tinta negra en una hoja de tamaño A4. No se permite que la misma palabra aparezca dos veces seguidas en la misma columna. La segunda lámina consiste en 100 elementos iguales (“XXXX”) impresos en tinta azul, verde o roja. El mismo color no aparece dos veces seguidas

en la misma columna. Los colores no siguen el mismo orden de las palabras de la primera lámina. La tercera lámina consiste en las palabras de la primera lámina impresas en los colores de la segunda mezcladas ítem por ítem. El primer ítem es el color del ítem 1 de la primera lámina impreso en tinta del color del ítem 1 de la segunda lámina, no coincide en ningún caso el color de la tinta con el significado de la palabra.

Para la aplicación del test se entregan al sujeto las tres láminas en el orden mencionado en la descripción previa y se registra en el caso de la primera lámina la cantidad de palabras que el sujeto puede leer durante 45 segundos. En la segunda lámina la cantidad de colores que puede nombrar durante 45 segundos y en la tercera lámina la cantidad colores que puede pronunciar (de la tinta) sin tener en cuenta el significado de la palabra.

Las puntuaciones directas de cada lámina se analizan por separado y se comparan con un valor de referencia para la edad. Se obtendrá también el patrón de interferencia para la tercera lámina (palabra-color). El patrón de interferencia se obtiene de la suma del tiempo de leer una palabra más el tiempo de nombrar un color mediante el resultado de dividir el puntaje de la lámina uno (lectura de palabras) entre 45 segundos (tiempo del test) y el puntaje de la lámina dos (nombramiento de colores) entre 45 segundos. Siendo también éste patrón de interferencia diferente para cada edad. De esta manera se obtiene la puntuación natural o directa y posteriormente se convierte mediante la tabla de puntuación (T) al puntaje estandarizado de acuerdo a edad. Puede inferirse la zona cerebral afectada de acuerdo a los puntajes de cada categoría; de esta manera los pacientes con lesiones hemisféricas cerebrales izquierdas o difusas presentan puntuaciones bajas en todos los subtest.

Los pacientes con prueba de palabra normal y prueba de color y conflicto palabra color bajo presentan muy probablemente lesiones prefrontales aisladas. Se hará un análisis cualitativo en caso de que los pacientes presenten puntuación baja de cualquiera de las categorías de la prueba para tratar de identificar el área cerebral involucrada en la disfunción. Se considera a esta prueba dentro de la normalidad al obtenerse un puntaje superior a 50 en todas las subcategorías. Es importante mencionar que las puntuaciones establecidas como normales para la edad pediátrica se determinaron mediante el ajuste estadístico en valores de la población adulta y no son el reflejo de estudios dirigidos específicamente en niños, por lo

tanto la determinación de normalidad será evaluada con cautela haciendo una correlación con el resto de las pruebas neuropsicológicas aplicadas en la población a incluirse en este proyecto⁽³⁹⁾

III. Prueba de las tarjetas de Wisconsin.

La prueba de las tarjetas de Wisconsin⁽⁴⁰⁾ fue originalmente desarrollada para evaluar la capacidad de reconocimiento abstracto así como para cambiar estrategias cognitivas en respuesta a cambios ambientales de contingencia. Se utiliza para medir la función ejecutiva y requiere de la capacidad del sujeto de desarrollar y mantener una estrategia de solucionar el problema de forma sostenida ante diferentes condiciones de estímulo para llevar a cabo la meta planteada. Requiere por lo tanto de la búsqueda organizada de una estrategia de planeación para llevar a cabo el objetivo.

El test de tarjetas de Wisconsin se compone de 4 tarjetas de estimulación y 128 tarjetas de respuesta que muestran figuras de varias formas (cruces, círculos, triángulos y estrellas) en colores rojo azul, amarillo o verde. Se colocan las 4 tarjetas de estímulo se ordena al paciente que las ordene. El principio de la prueba es cambiar los estímulos y hacer que el paciente ordene las tarjetas de acuerdo a forma, número o color, de tal manera que la estrategia del paciente para ordenar las cartas tendrá que cambiar y éste podrá hacer una fila de cartas verdes, otra azul, roja o amarilla. En un ejercicio posterior podrá hacer una fila de cartas de estrellas otra de cruces, otra de círculos y una más de triángulos para posteriormente hacer 4 filas una de unos, dos, tres y cuatros. Se da un puntaje finalmente de acuerdo a la edad del paciente el número de errores obtenidos en cada ítem. El rango normal para esta prueba se establece entre 40 y 54 puntos, considerándose una puntuación menor de 40 como baja, normal de 40 a 54 y superior una puntuación mayor a 54.⁽³⁴⁾

IV. Prueba de fluidez verbal.

La prueba de fluidez verbal⁽⁴¹⁾ tiene a su vez dos subcategorías. La fluidez verbal semántica y la fluidez verbal fonológica. Para calificar la fluidez verbal semántica se pide al paciente que pronuncie todos los nombres de animales que recuerde dando un minuto para realizar la tarea, si el paciente se detiene antes de completar los 30 segundos se le motiva a

seguir: Por ejemplo, se le pregunta ¿Qué otro animal conoce?, luego de un minuto se suspende la prueba. Se califica el número de intrusiones, perseveraciones y el total de la siguiente forma:

Las intrusiones son entendidas como los nombres que no sean de animales. Las perseveraciones son entendidas como los nombres que hayan sido previamente mencionados. El total semántico es el número total de palabras reportadas en la categoría semántica. Sólo se califican las respuestas correctas. No se toman en cuenta las repeticiones o nombres derivados (por ejemplo, decir perro, perrito), ni las categorías supraordinadas por ejemplo decir pájaros, peces, insectos, mamíferos. No se toman en cuenta las intrusiones.

La fluidez verbal fonológica consiste en pedir al paciente que pronuncie todas las palabras que recuerde que inicien con una letra determinada (por ejemplo palabras que inicien con la letra P), sin que sean nombres propios o palabras derivadas (por ejemplo pan, panadería). Si el paciente dice algún nombre propio se le recuerda que no se aceptan nombres de personas. Finalmente se califica número de intrusiones, perseveraciones y total de la siguiente manera.

Las intrusiones son entendidas como aquellas palabras mencionadas por la persona que no inicien con la letra que se le pidió.

Las perseveraciones son entendidas como las palabras que haya mencionado de manera repetida.

El total fonológico se califica con el número total de palabras reportadas en la categoría fonológica. Solo se califican respuestas correctas sin tomar en cuenta las intrusiones, perseveraciones, nombres propios, ni palabras derivadas. Se establece como punto de normalidad un rango de 7 a 13, se consideró una puntuación baja menor de 7 y puntuación superior mayor a 13. ⁽⁴¹⁾

V. *Figura compleja de Rey.*

El test de la figura compleja de Rey-Osterrieth, diseñada por Rey en 1941 para investigar tanto la organización perceptual como la memoria visual en individuos con lesión cerebral,

consiste en una figura geométrica compleja multicompartimental monocroma, que el sujeto ha de memorizar para reproducirla después de 3 minutos. Consta de 18 unidades de análisis que se evalúan para detectar errores en la localización, rotación, repetición, distorsión, error de ángulo, trazado, tamaño, sustitución de figura y confabulación. Obteniendo un puntaje final que dependerá de la edad del paciente. La figura compleja de Rey ha sido validada en la población mexicana. De acuerdo con la puntuación total se sitúa de acuerdo a la edad a cada paciente dentro de la desviación estándar correspondiente, para fines de este trabajo de investigación se calificará a la figura compleja de Rey únicamente como normal o anormal. ⁽⁴²⁾

JUSTIFICACIÓN

El impacto sobre la calidad de vida en pacientes con episodios frecuentes de migraña hace necesaria la instalación de un tratamiento preventivo. La terapia con Topiramato ha demostrado ser eficaz y segura en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego como medida preventiva en el tratamiento de la cefalea migrañosa, disminuyendo algunas de las características clínicas de la migraña como son: La duración, la frecuencia y la intensidad de los ataques, no obstante también el tratamiento implica repercusión sobre las funciones ejecutivas. Dichos efectos se han estudiado más frecuentemente en series de pacientes adultos y con epilepsia.

Existen pocos estudios dirigidos en población pediátrica acerca del impacto sobre las funciones ejecutivas provocado por Topiramato en el tratamiento profiláctico de migraña, ello supone un desconocimiento en nuestra población del grado de repercusión sobre dichas funciones al iniciar y mantener dicha terapia comparado con los beneficios ofrecidos de ésta. Esto hace necesario determinar la repercusión del Topiramato sobre las funciones ejecutivas en la Población Mexicana mediante la utilización de baterías neuropsicológicas estandarizadas que evalúen cuantitativamente las funciones ejecutivas.

Objetivo General:

Evaluar las características clínicas de los pacientes pediátricos con migraña así como el grado de repercusión sobre las funciones ejecutivas que tiene la terapia profiláctica con Topiramato.

Objetivos Específicos:

- 1.-Evaluar las características clínicas de la migraña pediátrica.
- 2.-Determinar cuantitativamente, mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas estandarizadas el efecto sobre las funciones ejecutivas de la terapia profiláctica con Topiramato en pacientes pediátricos con migraña.

Hipótesis:

Las características clínicas de la migraña en población del INP son similares a las reportadas en la literatura.

La utilización del Topiramato como tratamiento profiláctico de la migraña en pacientes pediátricos tiene repercusión sobre las funciones ejecutivas.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Diseño y Tipo de estudio:

Estudio de cohorte abierta prospectiva.

- a) De acuerdo a la intervención del investigador: Cuasiexperimental (Ensayo antes-después).
- b) De acuerdo a la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal.
- c) De acuerdo a la captación de la información: Prolectivo.
- d) De acuerdo a la dirección del análisis (De causa a efecto): Prospectivo
- e) De acuerdo al conocimiento de la maniobra de intervención: Abierto.

Características de la población de estudio:

Criterios de inclusión:

1. Sujetos con diagnóstico de migraña con aura o sin aura de edad mayor a 8 años y menor de 18 años, con peso adecuado para su edad y talla determinado mediante valores percentilares estandarizados para cada edad.
2. Pacientes con 3 o más ataques de migraña mensuales.
3. Pacientes con menos de 3 ataques de migraña mensuales pero que alguno de los episodios se acompañe de algún grado de incapacidad.
4. Que sean residentes del Distrito Federal y zona conurbada.
5. Que no sean derechohabientes de otras instituciones de salud.
6. Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría referidos de todos los servicios al Servicio de consulta externa de Neurología del mismo instituto.
7. Pacientes que no hayan utilizado tratamiento profiláctico para migraña en los últimos 4 meses.
8. Pacientes con capacidad de lectura y escritura (necesaria para la aplicación de la prueba conflicto palabra color de Stroop).
9. Pacientes sin trastornos psiquiátricos asociados, abuso de drogas o terapia neuroléptica.
10. Pacientes sin epilepsia o discapacidad motora.
11. Pacientes con CI total igual o superior a 70 determinado mediante la prueba de WISC.

12. Pacientes de 8 a 11 años con carta de consentimiento informado.
13. Pacientes mayores de 12 años y menores de 18 años con carta de consentimiento y asentimiento informado (Se utilizará carta de consentimiento y asentimiento informado en los pacientes mayores de 8 años capaces de comprender el contenido de la carta de asentimiento).

Criterios de exclusión:

Pacientes que abandonen el tratamiento antes del período de evaluación clínica establecido para este estudio.

1. Pacientes que no acudan a las citas mensuales de vigilancia y provisión de medicamento.
2. Pacientes con diagnóstico previo de glaucoma, falla renal, enfermedad pulmonar crónica.

Criterios de eliminación

1. Fallecimiento.
2. Aparición de erupción cutánea durante el período de eliminación del Topiramato.
3. Pacientes con datos clínicos de elevación de la presión intraocular como miopía, ambliopía o dolor ocular que sugieran la aparición de glaucoma.
4. Pacientes que desarrollen alguna enfermedad sistémica concomitante durante el proceso de evaluación que pudiese afectar la evaluación.
5. Decisión del paciente o de su tutor de no continuar participando en el estudio.

Tamaño de la Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideraron los datos del servicio de Neurología. Los datos utilizados son la frecuencia de pacientes con migraña atendidos en el último año por el servicio $n=93$, de los cuales solo el 50% cumplen los criterios de inclusión del presente estudio. Considerando además lo reportado por Lakshmi que la prevalencia observada de alteraciones en las funciones ejecutivas en pacientes tratados con Topiramato es del 19%.⁽¹⁷⁾

Definimos un valor $Z\alpha = 0.05$, un valor $1 - \beta = 0.80$, para una hipótesis de dos colas. Los cálculos fueron realizados con el paquete *tamaño de la muestra* versión 1.1 mediante la rutina para la estimación puntual de la prevalencia para estudios de cohorte. De acuerdo a los datos

anteriores el número de sujetos a estudiar, incluyendo la corrección por las no respuestas, las pérdidas y los abandonos (20%) es de 15.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis Univariado.

Variables Cuantitativas: En el caso específico de las variables de los marcadores biológicos y clínicos (edad, frecuencia de la migraña, duración en horas) de los pacientes fueron variables cuantitativas (discretas y continuas). Se observó su distribución mediante el gráfico Tallo y Hoja y se comprobó su normalidad mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Si alguna de estas variables tuviera una distribución sesgada, se utilizó la transformación logaritmo neperiano (Ln), para lograr una aproximación a la distribución normal; se buscó su distribución, media, mediana, DE, valores mínimos y máximos.

Se describen los resultados estandarizados y normalizados totales así como en las subescalas de cada prueba utilizada *Escala de inteligencia para niños de Wechsler (WISC-R), Prueba de conflicto palabra color: Test de Stroop, Test de las tarjetas de Wisconsin, Test de fluidez verbal y Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth* ⁽³⁸⁻⁴²⁾

Variables Cualitativas: Consistió en la revisión de la distribución y frecuencias simples de cada una de las variables categóricas, área de localización, intensidad del dolor, tipo de dolor, frecuencia, pródromos, factores desencadenantes y síntomas acompañantes.

En el caso de los niños que salieron alterados en alguna de las pruebas *Escala de inteligencia para niños de Wechsler (WISC-R), Prueba de conflicto palabra color: Test de Stroop, Test de las tarjetas de Wisconsin, Test de fluidez verbal y Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth*. Se analizaron cualitativamente cada subescala para poder inferir la zona cerebral afectada de acuerdo a los puntajes de cada categoría; de esta manera los pacientes con lesiones hemisféricas cerebrales izquierdas o difusas presentaron puntuaciones bajas en todos los subtest ⁽³⁸⁻⁴²⁾

METODOLOGIA DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte abierta, prospectivo y longitudinal en el Instituto Nacional de Pediatría cuyo objetivo principal fue determinar la repercusión sobre las funciones ejecutivas de la utilización de la terapia profiláctica para migraña con Topiramato y evaluar las características clínicas de la migraña en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. La selección de los pacientes se realizó de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos, previa lectura y firma de la carta de consentimiento informado diseñada para este estudio, así como carta de asentimiento en aquellos en los pacientes mayores de 6 años que tengan capacidad de comprender los procedimientos a realizarse.

Una vez obtenido el consentimiento y/o asentimiento informado, en la primera visita se determinó mediante una prueba de inteligencia (WISC R) el coeficiente intelectual (CI) de los sujetos de investigación y se incluyeron aquellos pacientes con un CI superior a 70. Posteriormente se realizó una primera evaluación clínica que tuvo como objetivo recoger las características clínicas de la migraña en la hoja de captura de datos especialmente diseñada para este estudio, tomando en cuenta las características clínicas predominantes. Se llevó a cabo en esta primera visita el registro de la historia clínica completa y datos sociodemográficos (Ver anexos). Se aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas para evaluar las funciones ejecutivas con los siguientes instrumentos: prueba de fluidez verbal, prueba de conflicto palabra/color (prueba de Stroop), prueba de tarjetas de Wisconsin y figura compleja de Rey. Posterior a la aplicación de estas pruebas se inició la farmacoterapia preventiva para migraña con Topiramato utilizando la experiencia del estudio de Lakshmi ⁽¹⁷⁾ con una dosis inicial de 25 mg e incrementos cada semana de 25 mg hasta llegar a una dosis final de 100 mg al día. Después de 12 semanas de mantenimiento se realizó una segunda evaluación neuropsicológica utilizando los mismos instrumentos.

Al inicio del tratamiento se realizó una evaluación integral del paciente y se registró en una hoja de captura las características clínicas de la migraña (ver anexos), incluyendo localización, intensidad, duración, tipo de dolor, frecuencia, pródromos, factores desencadenantes y síntomas acompañantes. Durante el período de titulación y mantenimiento se tuvo comunicación permanente entre el investigador y el paciente vía telefónica y además se

les brindó seguimiento mensual para evaluar la administración del Topiramato y vigilar la aparición de posibles efectos adversos relacionados con la administración del mismo. Asimismo se dan datos de alarma a los familiares acerca de los efectos secundarios relacionados con la administración del Topiramato (somnolencia, hiperoxia, nerviosismo y parestesias), se explica al familiar acerca de la transitoriedad de dichos efectos sin que esto sea motivo de suspender el fármaco. Es motivo de suspensión del Topiramato y salida del paciente del estudio, efectos como erupción cutánea o síntomas de hipertensión intraocular.

DEFINICION DE VARIABLES (Pruebas neuropsicológicas)

Variable	Definición operacional	Nivel de Medición
Edad	Meses transcurridos desde el momento de la concepción hasta el momento de la inclusión del paciente en la investigación.	Cuantitativa discreta
Género	Caracterización fenotípica femenino o masculino.	Nominal
Escolaridad	Grado de escolaridad que tiene el paciente al momento del estudio expresado en años cursados de educación primaria, secundaria o preparatoria.	Cuantitativa discreta
Antecedente familiar de migraña.	Antecedente de un familiar en primer grado con diagnóstico de migraña de cualquier tipo.	Nominal.
Puntuación de CI verbal.	Puntuación normalizada obtenida mediante la puntuación natural del Test de WISC revisado.	Cuantitativa discreta
Puntuación CI de ejecución.	Puntuación normalizada obtenida en base a la puntuación natural del Test de WISC revisado.	Cuantitativa discreta.
Puntuación de CI total.	Puntuación de CI Total normalizado obtenido mediante la puntuación natural del test de WISC revisado.	Cuantitativa discreta.
Puntaje para la lámina de palabras del test de Stroop.	Obtenido mediante la calificación total para la lámina de palabras del test de Stroop.	Cuantitativa discreta.
Puntaje para lámina de color del test de Stroop.	Obtenido mediante la calificación total de la lámina de colores del test de Stroop.	Cuantitativa discreta.
Puntaje para la lámina de palabra-color del test de Stroop.	Obtenido mediante la calificación total de la lámina de palabra color del test de Stroop.	Cuantitativa discreta.
Puntaje de interferencia del test de Stroop.	Obtenido mediante la determinación de la interferencia del test de Stroop una vez calificadas las láminas de palabra, color y palabra color.	Cuantitativa de rango.
Puntuación t del test de tarjetas de Wisconsin.	Obtenido mediante la calificación total de aciertos y errores de la prueba de tarjetas de Wisconsin traspolada a tabla normalizada para cada grupo de edad.	Cuantitativa discreta.
Porcentaje de Errores de tarjetas de Wisconsin	Obtenido mediante la calificación del número de errores en la Prueba de tarjetas de Wisconsin.	Cuantitativa continua.
Porcentaje de respuestas perseverativas.	Obtenido mediante la calificación del número de respuestas perseverativas de la prueba de Wisconsin.	Cuantitativa discreta.
Puntuación total de la prueba de fluidez verbal semántica.	Obtenida mediante la calificación del número de palabras nombradas en un minuto para cada categoría.	Cuantitativa discreta.
Puntuación total fluidez verbal fonológica.	Obtenida mediante la calificación del número de palabras nombradas en un minuto para cada categoría.	Cuantitativa discreta
Puntuación (Copia y memoria) de la figura compleja de Rey.	Obtenido mediante la calificación total obtenida después de la aplicación del test de la figura compleja de rey tanto para copia como para memoria.	Cuantitativa discreta.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

De acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 fracción II se considera al presente estudio de investigación con riesgo mínimo.⁽⁴³⁾

De acuerdo a la guía internacional de buenas prácticas clínicas⁽⁴⁴⁾, se solicitó la firma de consentimiento informado de Padres o tutores por escrito así como carta de asentimiento. En pacientes mayores de 8 años con capacidad de comprender los procedimientos a realizarse también se solicitó carta de asentimiento.

El presente trabajo de investigación se sometió a revisión y fue aprobado por las comisiones de investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de salud otorgándose el número de registro 69/2009 en el mes de Diciembre del 2008.

RESULTADOS

Se valoraron inicialmente 19 pacientes, nueve abandonaron el protocolo antes de la visita de seguimiento, finalmente se incluyeron 10 casos, de los cuales 7 pacientes del sexo femenino (70%), la edad media de los pacientes fue de 14 años (rango de 12-17 años), 8 pacientes (80%) acudían a secundaria. En cuanto a los antecedentes personales 6 pacientes (60 %) tenía el antecedente familiar de migraña.

La cefalea fue bilateral en 7 pacientes (70%) con predominio temporal en 8 casos (80%), de intensidad moderada en un 70 % y severa en 3 pacientes (30%). La característica de la cefalea fue de tipo pulsátil en todos los pacientes presentándose con una frecuencia 2-4 episodios semanales en 7 pacientes (70%). La duración de la cefalea fue en promedio de 5.5 hrs (DE 7.4).

Solo 2 pacientes (20%) tuvieron pródromos (visual), 8 pacientes (80%) tuvieron factores desencadenantes de los cuales el estrés, la exposición al sol y los alimentos fueron los más comunes en un 20 % respectivamente.

Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes fueron las náuseas y vómitos en 7 pacientes (70%), la fotofobia fue el síntoma visual más común en 6 pacientes (60%), la palidez y la sudoración fue la manifestación vasomotora más frecuente en 5 casos (50%).

El CI total fue en promedio de 95 (DE 13.5). 8 pacientes con CI dentro de límites normales y solo el 20 % (2 casos) con un CI por encima de 110.

En la escala verbal se evaluaron las siguiente sub escalas: información, semejanza, aritmética, vocabulario, comprensión de dígitos y figuras incompletas encontrándose puntuaciones mínimas de 69 y máxima de 111 con una media de 92.5, el 80 % de la población (8 casos) posee un CI verbal normal, el 10 % bajo y un paciente (10%) con un CI verbal superior.

En la escala ejecutiva se valoraron figuras incompletas, historietas, cubos, rompecabezas, claves y laberintos, la media de CI fue de 98, con 9 pacientes (90%) dentro de la normalidad y solo un 10 % (un caso) con CI superior a 110.

Previo al inicio del manejo profiláctico con topiramato se realizó una batería de pruebas (Stroop, Wisconsin, fluidez verbal y figura compleja de Rey).

En la prueba de Stroop para palabra se obtuvo una media de 43.6 (DE 9.87), en la prueba de Stroop para colores una DE de 7.56 (media de 39.6).

En la sub categoría de palabra-color (DE 11.49) con una media de 44.3 así mismo la sub categoría de interferencia tuvo un promedio de 51 (DE 8.61).

Se realizó la prueba de tarjetas de Wisconsin a nivel conceptual con un promedio de 44 (DE 8.47), 4 pacientes (40%) obtuvieron una puntuación baja, el 40 % normal y 20 % superior. El porcentaje de errores con una media de 45, (DE 9.84) y el 30 % de los pacientes obtuvo una puntuación baja, 50 %normal y 20 % superior.

En cuanto al porcentaje de respuestas perseverativas se observó una media 47.8 (DE 10.34), el 20 % (2 pacientes) tuvo puntuación baja, 4 pacientes normal (40%) y el 40 % superior.

Se aplicó el test de fluidez verbal tanto semántico como fonológica encontrando en la sub categoría semántica una media de 11.9, (DE de 2.8) encontrando puntuaciones bajas solo en el 10%, normal en el 70% y superior en un 20 % de los pacientes. En el aspecto fonológico la (DE 2.16), con una media de 9. El 10 % tuvo puntuación baja, 90 % normal.

Se realizó la construcción de la figura de Rey y en la modalidad de copia se obtuvo 6 pacientes anormal (60%) y 4 (40%) normal, en la modalidad de memoria se obtuvo 50 % (5 casos) normales y 50 % anormales.

Al término del período de titulación (4 semanas) y un período de mantenimiento de 12 semanas con topiramato se llevo a cabo una segunda evaluación neuropsicológica con las pruebas antes mencionadas con el objetivo de evaluar si existía repercusión en las funciones ejecutivas.

Los resultados para el test de Stroop palabra se obtuvo una media de 41.2 (DE 8.47), en la prueba de Stroop para colores con una media de 39, (DE 6). En la sub categoría de palabra-color la DE fue de 10.74 con una media de 42.8 así mismo la sub categoría de interferencia tuvo un promedio de 49.1 (DE 8.98).

Se realizó la prueba de tarjetas de Wisconsin a nivel conceptual con un promedio de 56.1 (DE 9.19), un paciente (10%) obtuvo una puntuación baja, el 20 % normal y 70 % superior. El porcentaje de errores de puntuación media fue de 60, (DE 10.98) y el 10 % de los pacientes obtuvo una puntuación baja, 10 % normal y 80 % superior. En cuanto al porcentaje de respuestas perseverativas se obtuvo una media 51.4 (DE 7.2), el 10 % (un paciente) tuvo puntuación baja, 5 pacientes normal (50%) y el 40 % superior.

En la prueba de fluidez verbal se encontró en la sub categoría semántica una puntuación media 7.6 (DE 3) encontrando puntuaciones bajas solo en el 30 %, normal en el 70%. En el aspecto fonológico la DE encontrada fue de 1.61, con una media de 6.8 %, 5 pacientes (50%) con puntuación baja y 50 % normal.

Se realizó la construcción de la figura compleja de Rey posterior al uso del topiramato en la modalidad de copia todos los casos estaban anormales y la modalidad de memoria se obtuvo puntaje de normalidad del 50 % (5 pacientes) y 5 pacientes anormales (50%)

Se realizaron pruebas estadísticas: tipo t pareada para cada uno de los test neuropsicológicos comparándolas tanto el puntaje medio previo con posterior al uso profiláctico de topiramato. Encontrando para la prueba de Stroop palabra una media de 41.2, con una desviación estándar de 9.8 en la primera evaluación y 8.4 para la segunda evaluación con una correlación de 0.8 ($p < 0.001$).

En el Stroop color en la evaluación pre y post se reportó una media de 39.9 (DE de 7.5 y 6) respectivamente una correlación de 0.82 ($p < 0.003$).

En el Stroop color/palabra se obtuvo una media de 42.8 y con una DE de 11.4 previo al uso del fármaco y de 10.7 posterior a su uso con una correlación 0.72 (p de 0.018).

En la prueba de interferencia de Stroop se observó una media de 49.1, y una DE de 8.6 y 8.9 para las evaluaciones pre y pos con una correlación de 0.5 (p de 0.13).

En el test de Wisconsin tanto en la sub categoría conceptual, porcentaje de errores y porcentaje de respuestas perseverativas no se encontraron diferencias estadísticamente significativos.

Para la prueba de fluidez verbal semántica se obtuvo una media de 7.6 y una DE de 2.8 y 3 para la primera y segunda evaluación respectivamente con una correlación de 0.8 (p 0.003), la fluidez verbal fonológica no hubieron cambios estadísticamente significativos (p 0.4).

La figura de compleja de Rey en la sub categoría de copia reportó una media de 18.0, con una DE previo al uso de topiramato de 4 y posterior a su uso de 2.1 con una correlación 0.78 (p 0.007), en la sub categoría memoria se observó una media de 12.9 y una DE en la primera evaluación de 5.5 y en la evaluación posterior al uso del fármaco de 4.3 con una correlación de 0.9 (p 0.0001).

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios que evalúen los efectos a nivel cognitivo en pacientes con migraña a través evaluaciones psicométricas.

En nuestra serie encontramos que la mayoría de los pacientes fueron del género femenino con una media de edad de 14 años y el 60 % tenían antecedentes familiares de migraña lo cual concuerda con lo publicado por W.Lewis ⁽¹⁾ quien refiere que en la adolescencia es el sexo femenino es quien predomina y reporta cifras de antecedentes familiares entre el 60 -85 %.

En cuanto a las características de la cefalea fue de predominio bilateral y temporal similar a lo reportado por W. Lewis ⁽¹⁾, la intensidad de la cefalea fue moderada en el 70 % y de tipo pulsátil en todos los pacientes, B Migliario ⁽⁵⁾ reportó que la intensidad de la cefalea en el 72 %de sus pacientes fue moderada y 83 % de tipo pulsátil.

Encontramos que la frecuencia y duración de la cefalea 2-4 episodios a la semana y 5.5 hrs respectivamente. ⁽¹⁾

El tipo de migraña más frecuente fue sin aura en el 80% de los pacientes lo que concuerda con lo encontrado por W. Lewis ⁽¹⁾ quien reporta cifras del 80 %, el factor desencadenante más común fue el estrés, exposición al sol y ciertos alimentos lo que concuerda con la literatura aunque B. Migliario ⁽⁵⁾ reporta que todos sus pacientes tuvieron estrés como factor desencadenante, 44 % alimentos y 16 % exposición al sol.

Dentro de los síntomas acompañantes encontramos que los vómitos, fotofobia, palidez y sudoración fueron los más frecuentes concordando con lo reportado por W. Lewis. ⁽¹⁾

Todos los pacientes presentan un CI total normal en promedio de 95, así todos los pacientes tuvieron un CI normal en la subdivisión ejecutiva y solo el 10 % en la subdivisión verbal tuvo un CI bajo.

Karen et al ⁽⁴⁵⁾ realizó una cohorte de 114 paciente con diagnóstico de migraña realizando evaluaciones periódicas de CI con la prueba de Wechler a los 7, 9, 10, 11 y 13 años de edad encontrando disminución significativa con el grupo control (sin migraña) sugiriendo que puede existir una disminución del nivel de inteligencia a largo plazo en los pacientes migrañosos no relacionado con la ingesta de fármacos si no con disfunción cortical del lóbulo frontal o que influyan ciertos factores externos como la pérdida de oportunidades educativas relacionadas con la asistencia inconsistente a la escuela asociado al grado y severidad de los ataques. Cabe hacer la aclaración que en este caso el paciente de nuestra serie con CI verbal bajo tenía diagnóstico previo de hipoacusia lo cual pudo condicionar este resultado.

En cuanto a la comparación de las pruebas neuropsicológicas previo y posterior al uso profiláctico de topiramato en nuestro estudio se encontró afeción en la prueba de Stroop color, palabra y palabra/color (p 0.001, p 0.003, p 0.018 respectivamente) sin afectar el grado de interferencia (p 0.13) que en este caso se podría interpretar como una falta de respuesta por mayor afeción verbal.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de Wisconsin lo que significa que el uso profiláctico del topiramato no produce alteraciones en ésta, sin embargo si se observó una clara afeción en la fluidez verbal exclusivamente en la sub categoría semántica así como en la figura de rey (copia y memoria).

Existen estudios donde se evalúa la afección cognitiva del uso del topiramato M. Mula ⁽²⁷⁾ reportó que pacientes epilépticos tratados con topiramato frecuentemente sufren de deterioro cognitivo en grado variable, particularmente relacionado a memoria de trabajo, enlentecimiento de las habilidades psicomotoras y del lenguaje especialmente sobre fluencia verbal lo que concuerda con lo reportado en este estudio. Lamentablemente existen pocos estudios donde se evalúe de forma aislada el uso de este fármaco como terapia profiláctica en la migraña donde no exista otra patología asociada ya que la presencia de epilepsia en estos pacientes podría ser por si sola causante de alteraciones cognitivas y no ser necesariamente producto del uso del topiramato.

Romigi et al. ⁽²⁸⁾ efectuó un estudio abierto muy similar al nuestro, realizado en 24 pacientes adultos con migraña, en edades de 18 a 51 años, en quienes se administró tratamiento profiláctico con topiramato, y demostró que había una repercusión predominante sobre la función verbal y fonémica tras un período de 8 semanas de tratamiento con dosis de 25-100 mg/día; resultados que se obtuvieron mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas para memoria episódica, praxia constructiva, memoria verbal a corto plazo, lenguaje e inteligencia no verbal. Lo cual es similar con nuestros resultados.

CONCLUSION

En nuestro estudio podemos concluir que en la población el uso profiláctico del topiramato a dosis de 100 mg/día, es eficaz como tratamiento preventivo de migraña; sin embargo, dicho medicamento produce alteraciones en las funciones ejecutivas, por lo tanto se sugiere hacer una evaluación cognitiva previo al uso de dicho fármaco, así como valorar su evolución clínica del paciente. Se añade a lo anterior, que es conveniente ampliar el tamaño de la muestra para que sea realmente significativo dicho estudio.

BIBLIOGRAFÍA.

1. - Donald. W. Lewis. *Pediatric Migraine*. Pediatrics in Review 2007; 28:43-54.
2. - Oleson J. *The International Classification of Headache Disorder*. Cephalalgia 2004; 24 (1):1-260.
- 3.- Medrano, Sempere, Morera et al. *El tratamiento preventivo con Topiramato mejora la calidad de vida de los pacientes con migraña*. Revista de Neurología 2006; 43(5): 259-263.
4. - Pietrobon D, Striesnig J. *Neurobiology of migraine*. Nature 2003; 4:386-398.
5. - Bravo Migliario, Delfino Aurora. *Características clínicas de la migraña en la infancia*. Archivos de Pediatría de Uruguay 2004; 75 (1):59-66.
6. - Manuel Domínguez. *La cefalea en la infancia una aproximación diagnóstica*. Anales Españoles de Pediatría 2002; 57 (5):432-43.
7. - Black D. *Sporadic and familial hemiplegic migraine: diagnosis and treatment*. Seminars in Neurology 2006; 26:208-216.
8. - D. Lewis. Ashwal, Hershey. Practice parameter: *Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescent*. Neurology 2004; 63: 2215-2224.
9. - Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, et al. *Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study*. Neurology 1997; 48: 102–107.
- 10.- Lewis DW, Kellstein D, Burke B, et al. *Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache*. Headache 2002; 42:780–786.
11. - Stephen D Silberstein. Practice parameter: *Evidence-Based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology 2000; 754-762.
12. - J Artigas. *Tratamiento profiláctico de la migraña en niños en "Cefaleas en la infancia y la adolescencia"*. Ed. Ergon. 2003. Páginas 181-197.
- 13.- Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. *Topiramate for migraine prevention in Children: a randomized, double blind, placebo controlled trial*. Headache 2005; 45:1304-1312.
14. - Hershey AD. Powers SW. Vockel AL. Le Cates S. *Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headache*. Headache 2002; 42: 810-818.
15. - Sorge F. DeSimone R. Marano E. *Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled crossover study*. Cephalalgia 1988; 8:1-6.
16. Sills M. Congdon P. Forsythe I. *Clonidine and childhood migraine*. Dev Med Child Neurol 1982; 24:837–841.

17. - Lakshmi CV. Singhi P, Malhi P, Ray MJ. *Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double blind placebo controlled trial.* Child Neurology 2007; 22(7): 829-835.
18. - Campistol J. Campos J. Casas C. Herranz JL. *Topiramate in the prophylactic treatment of migraine in children.* Journal of Child Neurology 2005; 20(3): 251-253.
19. - Ferraro D, Di Trapani G. *Topiramate in the prevention of pediatric migraine: literature review.* Journal Headache Pain 2008; 9: 147-150.
- 20.- Tirapu J. Muñoz J. *Memoria y funciones ejecutivas.* Revista de Neurología 2005; 41 (8):475-484.
- 21.- Rebollo M. Montiel S. *Atención y funciones ejecutivas.* Revista de Neurología 2006; 42 (2): 3-7.
- 22.- Manga A. Ramos F. *Evaluación de los síndromes neuropsicológicos infantiles.* Revista de Neurología 2001; 32(7):664-675.
- 23.- Van Der E. Martin PJ. Gerard JP. *Detecting the significance of changes in performance on the Stroop color-word test, Rey's Verbal Learning Test, and the Letter digit substitution test: The Regression-based change approach.* Journal of the International Neuropsychological Society 2008; 14:71-80.
24. - Cutrer F. *Antiepileptics Drugs: How they work in headache.* Headache. 2001; 41 (S1): S3-S10.
25. - White HS. *Molecular pharmacology of topiramate: Managing seizures and preventing migraine.* Headache 2005; 45(1): 48-56.
26. - Biton V. Edwards K R. Montouris GD, et al. *Topiramate titration and tolerability.* The annals Of Pharmacotherapy 2001; 35(2): 173-179.
27. - Mula M, Trimble MR. LaHood SD. Sander JWA. *The importance of being seizure free: Topiramate and Psychopathology in epilepsy.* Epilepsy and Behavior 2003; 4: 430-434.
28. - Romigi A. Cervellino A. Marciani G. et al. *Cognitive and psychiatric effects of topiramate monotherapy in migraine treatment: an open study.* European Journal of Neurology 2008; 15: 190-195.
29. - Meador K. J. Loring B. Vahle J. et al. *Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers.* Neurology 2005; 64: 2108-2113.
30. - Meador K. Hulihan J. Kamin M. et al. *Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate.* Neurology 2003; 60: 1483-1488.
31. - Salinski M.C. Storzbach D. Spencer, MD. Et al. *Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers.* Neurology 2005; 64: 792-798.
32. - Coppolla F. Rossi C. Manikin M. Et al. *Language disturbance as a side effect of prophylactic treatment of migraine.* Headache 2007; 48: 86-94.
33. - Thompson PJ. Baxendale SA. Duncan JS. Sander J. *Effects of topiramate on cognitive function.* Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry 2000; 69:636-641.
34. - Varda G. Shalev R. *Reversible language regression as an adverse effect of topiramate treatment in children.* Neurology 2004; 62: 299-300.
35. - Rorsman I. Kallen K. *Recovery of cognitive and emotional functioning following withdrawal of topiramate maintenance therapy.* Seizure 2001; 10: 592-595.

36. - Panayoutopoulos. *Pharmacopoeia on prophylactic antiepileptic drugs*, Topiramate en: "The epilepsies". Ed. Bladon Medical Publishing. 2005; Páginas 513-515.
37. - Banta JT, Hoffman K. Budenz. *Presumed Topiramato-induced bilateral acute angle closure glaucoma*. American Journal Ophtalmology. 2001; 132:112-114.
- 38.- Wechler D. *WISC-R-Español. Escala de inteligencia revisada para el nivel escolar*. Editorial Manual Moderno. México. 1974.
- 39.- Charles Golden. *Stroop, test de colores y palabras*. Publicaciones de psicología aplicada. Madrid. 1994.
40. - Heaton, Gordon, Talley. Key, Curtis. *Wisconsin card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources Inc. U.S.A 1981.
- 41.- Feggy Ostrosky. *Neuropsi atención y memoria*. American Book Store. 2003.
42. - Galindo, Cortés. Salvador. *Rey Osterrieth complex figure in Mexican population*. 1992.
- 43.- Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación. Artículo 17, Fracción II.1984.
- 44.- Grupo Experto de Trabajo de la Conferencia Internacional de Armonización. Guía de buenas prácticas clínicas. 1996.
45. - Karen E. Hausman. Barry J. *Migraine and cognitive function: A life Course study*. Neurology 2002; 59:904-908.

Anexo 1

Hoja de captura de datos de evaluación neuropsicológica

DATOS DEMOGRAFICOS Y DE IDENTIFICACION										
Registro										
Edad (Meses)										
Género: 1=Masc. 0= Fem	Masculino				Femenino					
Escolaridad :(Años cursados)	Primaria		Secundaria			Preparatoria				
Fecha de nacimiento: (dd/mm/aa)										
Dirección:										
Teléfono:										
Antecedente Familiar de Migraña 1= Si 0= No										
EVALUACION NEUROPSICOLOGICA INICIAL										
Puntaje WISC	CI Verbal	CI Ejecutivo	CI Total.							
Test de Stroop.	Palabra	Color	Palabra – color	Interferencia						
Puntaje WCST	Nivel conceptual Puntuación t		Porcentaje de Errores			Porcentaje de respuestas Perseverativas.				
Prueba de fluidez verbal	Semántico		Fonológico			<u>Observaciones:</u>				
Figura compleja de Rey 1=normal 2=anormal.	Copia		Memoria							
EVALUACION NEUROPSICOLOGICA FINAL										
Puntaje WISC	CI verbal	CI ejecutivo	CI Total.							
Test de Stroop.	Palabra	Color	Palabra color	Interferencia						
Puntaje WCST	Nivel conceptual Puntuación t		Porcentaje de Errores			Porcentaje de respuestas Perseverativas.				
Prueba de fluidez verbal	Semántico		Fonológico			<u>Observaciones:</u>				
Figura compleja de Rey 1=normal 2=anormal.	Copia		Memoria							

Anexo 2

Hoja de registro de características clínicas de los episodios migraña

Fecha y número de episodio:						
Localización: 1= Unilateral (derecha o izquierda) 2 = Bilateral.						
1 = Frontal 2 = Temporal 3 = Occipital						
Intensidad 1= Leve 2 =Moderado 3 =Severa						
Duración (tiempo en horas)						
Tipo de dolor. 1 =Pulsátil, 2 =Opresivo 3 =Mal definido						
Frecuencia 1 = 0-1 por semana 2 = 2-4 por semana 3 = 4 o más por semana.						
Pródromos. 1= Con aura 2 = Sin aura						
Factores desencadenantes:						
1= Estrés emocional. 2= Alimentos: Lácteos. Chocolates, frutos secos, frituras. 3=Ejercicio 4= Infecciones 5=Menstruales 6= Desvelo 7= Exposición al sol.						
Síntomas acompañantes:						
Digestivos: 1=Dolor abdominal 2=Náusea 3=Vómito 4=Anorexia						
Oftálmicos: 1=Fotofobia 2=Escotomas 3=Fosfenos						
Vasomotores: 1=Palidez 2=Sudoración.						
Otros: 1=Confusión mental 2=Sueño 3= Otros (Especificar) _____						

Anexo 3

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. SERVICIO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA.

CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Se invita a su hijo a participar en un estudio de investigación clínica en el Instituto Nacional de Pediatría en el cual se incluirán a por lo menos 15 pacientes de todos los géneros, con edad mayor a 8 años y menor a 18 años con diagnóstico de migraña y sus variantes. Antes de que decida si su hijo va a participar es importante que usted entienda porque se esta realizando la investigación, para que usted pueda tomar una decisión informada sobre la participación de su hijo.

Como es de su conocimiento su hijo padece MIGRAÑA. La intensidad del dolor y la frecuencia de los ataques pueden repercutir sobre las actividades escolares y cotidianas así como en el rendimiento académico de su hijo. Existen fármacos como el Topiramato que tienen la capacidad de prevenir la aparición de los ataques y de disminuir la intensidad del dolor y su hijo reúne criterios para la utilización de terapia preventiva. El objetivo principal de este estudio es evaluar las características clínicas (tipo y forma de dolor así como síntomas acompañantes) y en que medida afecta las funciones de pensamiento, organización y trabajo el Topiramato como tratamiento preventivo.

LIBERTAD DE PARTICIPACION.

En el caso de que por alguna razón usted o su hijo no desee participar o bien seguir participando en el estudio, podrá solicitar su salida del estudio, sin que por esto haya repercusiones en su tratamiento de forma habitual.

RIESGOS PARA EL PACIENTE.

La mayoría de los medicamentos tienen efectos adversos. Los más frecuentemente reportados del Topiramato son pérdida de apetito, pérdida de peso, sensación de hormigueo en zonas pequeñas de piel, somnolencia y disminución de la capacidad de concentración, la mayoría de los efectos ya comentados con transitorios y no ameritan de suspender el fármaco. Con mucha menor probabilidad existe riesgo de reacción alérgica manifestada como enrojecimiento de la piel o ronchas así como elevación de la presión ocular que pueda generar dolor o enrojecimiento ocular en cuyo caso si existe la necesidad de suspender el Topiramato y cambiarlo por otro medicamento que ayude también a prevenir los ataques de migraña. Tanto la elevación de la presión ocular y las reacciones alérgicas desaparecen al retirar el Topiramato. En el caso que su hijo presente cualquiera de estos efectos existirá de manera permanente comunicación vía telefónica con los médicos encargados de esta investigación.

PROCEDIMIENTOS A REALIZAR EN EL PACIENTE

Como se ha explicado con anterioridad, su hijo amerita la administración de fármacos que ayuden a disminuir la frecuencia de los ataques de migraña y su intensidad. Se realizará una evaluación clínica integral así como la aplicación de 5 pruebas (cuestionarios). No se le tomarán muestras sanguíneas ni se le hará ningún procedimiento invasivo. Se trata de cuestionarios validados científicamente y que nos ayudarán a tener un registro de la evolución de su hijo. Los cuestionarios serán aplicados en dos o tres sesiones. Se iniciará posteriormente la terapia preventiva con Topiramato en tabletas de 25 mg vía oral cada 24 hrs, escalando gradualmente una tableta de 25 mg cada semana en un período de 4 semanas alcanzando una dosis final de 100 mg diarios. Después de un periodo de 12 semanas posterior a que se haya alcanzado la dosis final se realizará una segunda evaluación en donde se repetirán las pruebas realizadas al inicio del estudio y se tendrá de esta manera un registro clínico subsecuente. El tratamiento de acuerdo al grado de respuesta y a la mejoría que se tenga se podrá prolongar hasta 6 meses.

COMPROMISO

En calidad de padres o tutores los abajo firmantes nos comprometemos a asistir puntualmente a las citas y evaluaciones que el tratamiento de nuestro hijo requiera.

BENEFICIOS PARA EL PACIENTE

Puede recibir el beneficio de obtener información acerca de la salud de su paciente y de su enfermedad. La atención médica no tendrá ningún costo durante el transcurso del estudio.

BENEFICIOS PARA LA SOCIEDAD

Identificar la repercusión que tiene la administración de Topiramato como medida profiláctica en migraña sobre las funciones ejecutivas en la población mexicana.

REPOSABILIDADES DEL PACIENTE

Si decide participar en este estudio, su participación durará un máximo de 4 meses, la evaluación neuropsicológica inicial comprende 5 citas, la evaluación neuropsicológica subsecuente comprende una cita. Las evaluaciones clínicas incluyen un total de 4 entrevistas que tienen como finalidad realizar historia clínica completa y examen clínico inicial en la primera visita y vigilar la evolución en las 3 citas subsecuentes. Es responsabilidad de usted asistir a todas las citas de evaluación. Es responsabilidad de usted supervisar la administración del Topiramato a informar al médico antes de tomar cualquier medicamento nuevo. Incluidos los medicamentos que usted compre en una farmacia sin una receta de su médico. Asimismo notificar al médico o al investigador si hay aparición de reacciones alérgicas (Erupción cutánea o Rash), molestias oculares o cualquier molestia que usted considere pueda ser atribuible a la ingesta de Topiramato.

RESPONSABILIDAD DE LOS INVESTIGADORES

Serán responsabilidad de los investigadores las siguientes:

GARANTIZAR LA RESPUESTA A SUS DUDAS

Si existieran dudas acerca del estudio, los tutores o el paciente podrán realizar todas las preguntas que deseen y se les tratara de responder en forma sencilla y completa, se proporcionará el teléfono celular de los investigadores para aclarar en cualquier momento también vía telefónica cualquier pregunta que surja durante el tratamiento.

GARANTIZAR LA CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE

El presente estudio se analizará por el grupo de investigadores, sin divulgar los datos personales de su hijo, lo que le brinda total confidencialidad.

DARLE INFORMACION ACERCA DE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En caso de que durante la fase de estudio surja algún tratamiento para mejorar la salud del paciente, los investigadores se comprometen a informar sobre la posibilidad de dicho tratamiento a los padres, tutores o al paciente.

CONTACTO EN CASO DE EMERGENCIA

Si tiene preguntas o dudas acerca del tratamiento o la evolución de su paciente o si desea informar sobre aparición de efectos secundarios comunicarse con:

DR. JUAN PABLO MUÑOZ MONTUFAR: Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono (55-10-84-09-00, extensión 1358 Cel. 04455-33-52-48-97.

DRA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ. Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono (55-10-84-09-00, extensión 1358. Cel.: 04455-54-05-49-22.

DR. RICARDO AVALOS PLATA Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono (55-10-84-09-00, Ext. 1358 1186) Cel. 04455-36-47-97-57

Si tiene inquietudes o quejas sobre la investigación o si desea hacer preguntas sobre sus derechos como sujeto de un estudio, puede comunicarse con:

DR. MARIO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA. Presidente del comité de ética. Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono (55)-10-84-09-00. (Ext. 1581 ó 1881).

AUTORIZACION

Doy por entendido todo lo que se me ha explicado referente a la enfermedad de mi paciente, de su evolución y de la necesidad que existe de instalar la terapia preventiva para migraña en mi hijo (a), estoy enterado(a) de los efectos adversos de la administración del Topiramato y autorizo para que mi hijo sea incluido en este estudio de investigación en el entendido de que si fuera mi voluntad no continuar en dicho estudio estaré en plena libertad de así decidirlo. Me comprometo a asistir a todas las citas de evaluación subsecuentes y a informar al médico acerca de la evolución de mi hijo. He recibido una copia de este documento de consentimiento bajo información y he firmado un duplicado de recibido al calce.

NOMBRE DEL PACIENTE:

México, D.F a ____ de _____ de 20__.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR QUE OBTUVO EL CONSENTIMIENTO:

TESTIGOS

Testigo 1

Nombre y firma:

Domicilio: _____

Relación con el paciente: _____

Testigo 2

Nombre y firma

Domicilio: _____

Relación con el paciente: _____

Anexo 4

CARTA DE ASENTIMIENTO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. SERVICIO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA.

CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Se te invita a participar en un estudio de investigación clínica en el Instituto nacional de Pediatría en el cual se incluirán a por lo menos 15 pacientes de todos los géneros, con edad mayor a 8 años y menor a 18 años con diagnóstico de migraña y sus variantes. Antes de que tomes la decisión de participar es importante que conozcas los objetivos del estudio y los procedimientos que se te realizarán.

La intensidad del dolor de cabeza y la frecuencia de los ataques pueden repercutir sobre tus actividades escolares y cotidianas así como en tu rendimiento diario. Existen fármacos como el Topiramato que tienen la capacidad de prevenir la aparición de los ataques y de disminuir la intensidad del dolor que padeces. Estos medicamentos están indicados para el tratamiento de tu dolor de cabeza. Se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría un estudio para determinar las características clínicas (tipo y forma de dolor así como síntomas acompañantes) y en qué grado afecta la capacidad de concentración mental la administración del Topiramato en pacientes que como tú padecen migraña.

LIBERTAD DE PARTICIPACION.

Si por alguna razón no deseas participar o decides en cualquier momento no seguir participando en el estudio, podrás hablar con tus padres y solicitar tu salida de la presente investigación, sin que por esto haya repercusiones en tu seguimiento o tratamiento habitual. Tus consultas te seguirán siendo dadas y el trato hacia ti seguirá siendo el mismo de siempre.

RIESGOS PARA EL PACIENTE.

La mayoría de los fármacos tienen efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes del Topiramato son pérdida de apetito, pérdida de peso, sensación de hormigueo o entumecimiento en la piel, somnolencia y en casos más raros dolor en los ojos, visión borrosa y ronchas en la piel. Es tu responsabilidad informar a tus padres si sientes cualquiera de estos efectos cuando tomas el Topiramato ya que si es así es necesario que tus padres informen al médico.

PROCEDIMIENTOS QUE TE SERAN REALIZADOS.

Para saber en qué grado el Topiramato puede afectar tus funciones ejecutivas se te realizarán 5 pruebas (Exámenes) al inicio del tratamiento y después de 4 meses de que lo hayas tomado. Los exámenes a aplicar son únicamente cuestionarios y no se utilizarán pruebas que te lastimen como agujas o toma de muestras de sangre.

COMPROMISO

Después de que se me ha explicado de manera detallada en qué consiste el estudio y lo procedimientos que se me realizarán, he tomado la decisión en conjunto con mis padres o tutores de participar en el estudio y de asistir puntualmente a las citas que se me indiquen.

GARANTIA DE RESPUESTA A DUDAS

Si tuviera alguna duda de los procedimientos que se me realizarán mis médicos tendrán la obligación de resolvérmelas.

GARANTIA DE CONFIDENCIALIDAD

El presente estudio se analizará por el grupo de investigadores si divulgar datos personales.

GARANTIA DE INFORMACION DE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En caso de que durante la fase de estudio surja algún tratamiento para mejorar la salud del paciente, los investigadores se comprometen a informar sobre la posibilidad de dicho tratamiento a los padres, tutores o al paciente.

AUTORIZACION

Doy por entendido todo lo que se me ha explicado referente a mi enfermedad, de su evolución, de la necesidad que existe de que utilice terapia preventiva para migraña y de los efectos adversos de la administración del Topiramato y autorizo para que se me incluya en este estudio de investigación en el entendido de que si fuera mi voluntad no continuar en dicho estudio estaré en plena libertad de así decidirlo.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE _____

México, D.F a ____ de _____ de 20__.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR QUE OBTUVO EL CONSENTIMIENTO:

TESTIGOS

Nombre y firma

Nombre y firma

TELEFONOS DE CONTACTO DE EMERGENCIA: DRA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ. (Cel.: 04455-54-05-49-22).
DR. RICARDO AVALOS PLATA (Cel. 04455-36-47-97-57).

Tabla 1. Valores de las pruebas neuropsicológicas previo y posterior al uso de topiramato

Pruebas neuropsicológicas	Previo al uso del topiramato	Posterior al uso del topiramato
Stroop color*	39.6 (7.56)	39 (6.)
Stroop palabra*	43.6 (9.87)	41.2 (8.47)
Stroop color/palabra*	44.3 (11.49)	42.8 (10.74)
Stroop interferencia	51 (8.61)	49.1 (8.98)
Wisconsin conceptual	44 (8.47)	56.1 (9.19)
Wisconsin porcentaje de errores	45 (9.84)	60 (10.98)
Wisconsin porcentaje de perseveración	47.8 (10.34)	51.4 (7.12)
Fluidez verbal (semántica)*	11.9 (2.8)	7.6 (3)
Fluidez verbal (fonológico)	9 (2.16)	6.8 (1.61)
Figura de Rey (copia)*	21.4 (4)	18 (2.16)
Figura de Rey (memoria)*	14.1 (5.51)	12.9 (4.39)

Los valores son medias (DS)

*P < 0.05



*INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE NEUROLOGIA*

**CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON
TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS.**



*INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE NEUROLOGIA*

**CARACTERISTICAS CLINICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
MIGRAÑA Y REPERCUSION DEL TRATAMIENTO PROFILACTICO CON
TOPIRAMATO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS.**