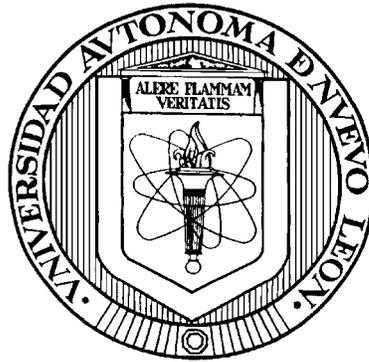


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



COMPARACION DEL EFECTO DE LA ADMINISTRACION INTRADERMICA
DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO A *VERSUS* PLACEBO PARA LA
PREVENCION DE LAS CRISIS DE MIGRAÑA SIN AURA

Por

Dr. Alejandro Marfil Rivera

Como requisito parcial para obtener el grado de DOCTOR EN MEDICINA

Mayo de 2008

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Dr. Med Carlos Eduardo Medina de la Garza su desinteresada y atingente labor como asesor de mi tesis. Asimismo a los doctores José Carlos Jaime Pérez, Dagoberto Tamez Montes, Mario César Salinas Carmona y María de los Ángeles Castro Moreno por haber participado como parte del Comité Doctoral y haber aportado sugerencias y comentarios que me ayudaron a hacer un mejor trabajo.

Al Servicio de Neurología por su apoyo incondicional, especialmente a su jefe, Dr. Héctor Jorge Villarreal Velázquez, de quien no he recibido mas que apoyo. A los doctores Immer Armendáriz Betancourt, Jesús García Izaquirre y Óscar Sánchez Carrera, que durante su residencia de neurología me ayudaron a recopilar y compilar datos. También al Dr. Miguel Ángel Rivas Velázquez, neurólogo encargado de la consulta externa de Neurología del Hospital Universitario por su valiosa cooperación para detectar y seleccionar los pacientes candidatos al estudio.

A mi familia, que me apoyó y aportó tiempo y amor para la conclusión de este trabajo.

INDICE

Capítulos

1. RESUMEN.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	¡Error! Marcador no definido.
3. JUSTIFICACIÓN	¡Error! Marcador no definido.
4. OBJETIVOS	¡Error! Marcador no definido.
5. HIPÓTESIS.....	¡Error! Marcador no definido.
6. MATERIALES Y METODOS	¡Error! Marcador no definido.
6.1 Recursos humanos.....	¡Error! Marcador no definido.
6.2 Recursos biológicos	¡Error! Marcador no definido.
6.3 Recursos materiales.....	¡Error! Marcador no definido.
6.4 Recursos financieros	¡Error! Marcador no definido.
6.5 Recursos metodológicos.....	¡Error! Marcador no definido.
6.5.1 Muestra.....	¡Error! Marcador no definido.
6.5.2 Metodología	¡Error! Marcador no definido.
6.5.3 Manejo estadístico.....	¡Error! Marcador no definido.
7. RESULTADOS.....	¡Error! Marcador no definido.
8. DISCUSIÓN	¡Error! Marcador no definido.
9. CONCLUSIONES	¡Error! Marcador no definido.
TABLAS	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 1. Causas de no inclusión/exclusión	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 2. Características demográficas.....	¡Error! Marcador no definido.

Tabla 3. Cambios en la frecuencia de crisis y en puntaje MIDAS en ambos grupos; **Error! Marcador no definido.**

Tabla 4. Cambios en la frecuencia de crisis por género...; **Error! Marcador no definido.**

Tabla 5. Cambios en puntaje MIDAS por género.....; **Error! Marcador no definido.**

REFERENCIAS.....; **Error! Marcador no definido.**

ANEXO 1. Consentimiento Informado; **Error! Marcador no definido.**

ANEXO 2. Historia Clínica de Migraña.....; **Error! Marcador no definido.**

ANEXO 3. Formato de control de visitas.....; **Error! Marcador no definido.**

Formato de control de visitas; **Error! Marcador no definido.**

ANEXO 4. Cuestionario MIDAS; **Error! Marcador no definido.**

FIGURAS.....; **Error! Marcador no definido.**

Figura 1. Mapa de los sitios de inyección de TBA; **Error! Marcador no definido.**

1. RESUMEN

El efecto analgésico de la toxina botulínica tipo A (TBA) se ha descrito en padecimientos neurológicos que cursan con una contracción muscular excesiva. Su uso con fines cosméticos puso al descubierto su efecto benéfico sobre las crisis de migraña, cuyo mecanismo hasta la fecha no se ha dilucidado. Todos los protocolos han usado TBA intramuscular basados en el efecto conocido de ésta. Existen hipótesis basadas en modelos animales que postulan un efecto sobre las neuronas sensitivas trigeminales preunionesales (presinápticas) que llevarían a terminar con el proceso de sensibilización secundaria periférico y, posteriormente, con el central. Este trabajo puso a prueba la hipótesis de que el mecanismo de acción de la TBA es a través de neuronas sensitivas trigeminales. El diseño fue experimental, prospectivo, doble ciego, comparativo con placebo, aleatorizado y cruzado. Se estimó una muestra suficiente en 22 pacientes, 11 por brazo del estudio. Se les aplicó TBA o placebo intradérmicos en la primera fase y posteriormente, a los cuatro meses, se hizo el cruzamiento hacia el otro brazo del estudio con un periodo de seguimiento igual. La vía intradérmica, se eligió para eliminar el efecto sobre el músculo. Se midieron el número de crisis, su intensidad, duración y parámetros de percepción de satisfacción del tratamiento. Los resultados mostraron grupos balanceados. Hubo mejoría en ambos grupos pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las variables estudiadas. No hubo efectos indeseables. Se concluyó que la TBA administrada por vía intradérmica no es diferente al placebo para prevenir las crisis de migraña sin aura.

2. MARCO TEÓRICO

La migraña es una enfermedad neurogénica cuya fisiopatología no se conoce íntimamente. La teoría más aceptada en la actualidad es la que involucra la activación del sistema trigeminovascular, con la producción de inflamación neurogénica de la pared de los vasos sanguíneos meníngeos intracraneales y activación de los sistemas nociceptores periféricos dependientes del trigémino (que están en la pared de estos vasos) y de todo el sistema nociceptivo central, del tallo, talámico y cortical.¹ Aunque se supone que es un estímulo central aun no determinado el que inicia el proceso, éste es razonablemente bien conocido e involucra la activación de las terminales nerviosas intracraneales dependientes del trigémino, con la liberación de neuropéptidos proinflamatorios, sustancias P y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CRGP), causando una inflamación neurogénica estéril que a su vez induce la liberación de otras sustancias proinflamatorias como las bradicininas, serotonina, histamina y prostaglandinas (“sopa inflamatoria”).²

La estimulación neuronal continua que esta sopa produce, lleva a que tenga lugar el fenómeno de sensibilización secundaria, que es la disminución del umbral de despolarización de las neuronas sensitivas, tanto periféricas como centrales. El resultado es la descarga casi continua de las neuronas del sistema que se traduce clínicamente como dolor y alodinia. Ésta se define como la percepción de dolor con un estímulo no doloroso³ y ocurre en la distribución cutánea e intracraneal de las fibras trigeminales,

explicando el dolor pulsátil (producto de la percepción del latido arterial y cerebral normal por las meninges sensibilizadas) y la sensibilidad de la piel facial y craneal, que se ha detectado en 63% de los pacientes con crisis migrañosas.⁴

Las interneuronas de intervalo dinámico amplio (*wide dynamic range*, WDR) son las células que reciben las aferencias de las neuronas del ganglio de Gasser, y en ellas se ha detectado que se lleva a efecto la sensibilización secundaria central.⁵

Para la migraña existen diversos tratamientos, básicamente divididos en los del ataque y los preventivos. Para el tratamiento del ataque existen medicamentos altamente efectivos, como los triptanos, que ejercen su efecto como agonistas de los receptores serotoninérgicos HTA_{1B-D} a nivel de la célula sensitiva gasseriana (“preunional”).⁶

El panorama para el tratamiento preventivo es diferente. En la actualidad se utilizan varios grupos de medicamentos a los cuales se les ha encontrado utilidad principalmente por serendipia. Los más utilizados son los antidepresivos tricíclicos, los bloqueadores beta, los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de los canales del calcio y los antiepilépticos. La efectividad para prevenir ataques (disminución del número de crisis en 50% o más) se ha estimado en 60% y los efectos indeseables en general aparecen en 30% y son causa de abandono del tratamiento en 8-10%.⁷ Todo lo anterior enfatiza que el tratamiento preventivo actual está lejos de ser satisfactorio.

En años recientes el uso de la toxina botulínica tipo A (TBA) se ha extendido para diversas condiciones neurológicas, principalmente distonías focales y espasticidad,⁸ sin embargo una de las aplicaciones de mayor crecimiento ha sido en el área de la cosmética facial.⁹ De la experiencia con este grupo de pacientes, se observó que algunas, que padecían de crisis de migraña frecuentes, dejaban de tener crisis o éstas disminuían considerablemente.¹⁰ A partir de estas observaciones se ha ido

acumulando experiencia en el manejo de la migraña con el uso de TBA inyectada intramuscularmente en los músculos pericraneales con diferentes esquemas de acuerdo a los autores.^{11,12,13} Hasta el momento se han hecho cinco estudios controlados con placebo; en dos de ellos^{12,13} se han encontrado diferencias significativas a favor de la toxina, reportando además efectos indeseables escasos y de poco impacto clínico, el otro no encontró diferencias entre la TBA y el placebo inyectados en músculos pericraneales.¹⁴

Dos estudios publicados recientemente, comparando la TBA contra placebo, no encontraron diferencias con el placebo.^{15,16} En estos estudios llama la atención la incidencia y la duración del efecto placebo.

La TBA se ha probado en diversos estudios clínicos de condiciones dolorosas, incluyendo dolor de tejidos blandos,¹⁷ modelos experimentales de dolor en extremidades,¹⁸ dolor neuropático,¹⁹ lumbalgia,²⁰ neuralgia del trigémino²¹ con resultados contradictorios. También se ha probado en cefalea tipo tensional con resultados poco alentadores para la disminución del dolor.²²

El mecanismo de acción analgésica de ésta no se conoce, y las hipótesis que invocan su efecto sobre el músculo para explicar el efecto sobre el dolor son, en el mejor de los casos, cuestionables.²³ Durante los últimos dos años se han publicado datos experimentales nuevos que dan lugar a una nueva hipótesis sobre el mecanismo de acción.²⁴

Sabemos que la TBA es una poderosa neurotoxina que actúa en las neuronas colinérgicas impidiendo la liberación de acetilcolina al digerir algunas de las proteínas involucradas en la exocitosis, como la proteína de 25 kDa asociada al sinaptosoma (SNAP 25) y la proteína de membrana asociada a las vesículas (VAMP).²⁵ Gracias a lo

anterior, la TBA se ha utilizado para producir parálisis muscular controlada y para tratar la hiperhidrosis, ya que también las glándulas sudoríparas son colinérgicas.²⁶

Observaciones clínicas hechas en pacientes tratados con TBA para distonías dolorosas, establecían que en muchos de ellos el dolor respondía antes que se hubiese instalado el efecto paralizante, por lo que no se explicaba el efecto analgésico sobre la base del efecto sobre el músculo.²⁷ Experimentos posteriores en modelos animales han demostrado que la TBA también tiene efecto a nivel de la liberación de otros neurotransmisores, como el glutamato, sustancia P, Fos en las neuronas nociceptoras y otras neuronas sensitivas, incluyendo las que no son colinérgicas.²⁸ En modelos animales de sensibilización secundaria, la TBA ha demostrado ser efectiva.²⁸ Estudios hechos en cultivo de neuronas de ganglio trigeminal de la rata han demostrado que la TBA inhibe la liberación del péptido relacionado al gen de calcitonina (que se sabe se libera durante la crisis migrañosa) a la estimulación de la despolarización con cloruro de potasio o capsaicina.²⁹ Lo anterior sugiere que al bloquear los mecanismos de sensibilización periférica progresivamente se “apagaría” también la sensibilización central.²⁸

Hasta la actualidad, no se conoce el mecanismo de acción de la TBA para disminuir las crisis de migraña y no se han hecho estudios en humanos para determinar si la acción analgésica de la TBA es a través de neuronas sensitivas. Pensamos que con la administración intradérmica se puede eliminar el efecto muscular de la TBA y asumir que el efecto que haya, si lo hay, es a través de neuronas no motoras, probablemente las neuronas sensitivas trigeminales.

3. JUSTIFICACIÓN

La migraña es una enfermedad altamente prevalente. En nuestro país su prevalencia se ha estimado en 15%. El impacto de esta enfermedad es alto si se cuantifican las pérdidas por la disminución de la productividad o ausentismo laboral, pero si consideramos el sufrimiento individual y las pérdidas personales no cuantificables, la percepción del impacto de la enfermedad aumenta considerablemente. Aunque existen varios tratamientos preventivos, ninguno es totalmente efectivo pero todos conllevan inevitablemente el riesgo de la exposición prolongada a medicamentos, que en muchas ocasiones conduce al abandono del tratamiento y consecuentemente a disminución de la calidad de vida. Por otro lado, no tenemos manera de predecir el efecto de una droga particular en un paciente individual.

Aunque la TBA no es el tratamiento ideal, conocer su mecanismo de acción llevará a desarrollar nuevas estrategias para el tratamiento de la migraña y otras enfermedades que cursen con dolor crónico.

4. OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar el efecto de la administración intradérmica de la TBA en la migraña sin aura.

Objetivos Específicos:

1. Establecer una sistematización en la evaluación clínica de los pacientes con cefalea.

5. HIPÓTESIS

H₀: La TBA no tendrá efecto preventivo en la migraña sin aura inyectada intradérmicamente en el territorio cutáneo del trigémino.

H₁: La TBA tendrá efecto preventivo en la migraña sin aura inyectada intradérmicamente en el territorio cutáneo del trigémino.

6. MATERIALES Y METODOS

6.1 Recursos humanos

Participó el personal del Servicio de Neurología adscrito a la consulta externa: Dr. Alejandro Marfil Rivera, Dr. Miguel A. Rivas V., Dr. Marco A. Díaz T., Dr. Immer Armendáriz Betancourt, Dr. Oscar Sánchez y Dr. Jesús García Izaguirre de neurología, el personal de enfermería y la secretaria.

Se reclutaron pacientes de la consulta 7 de Neurología del Hospital Universitario Dr. J.E. González. Se publicaron dos avisos en los medios impresos locales invitando a participar en el estudio cuando hubo problemas para completar la muestra.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes de cualquier sexo
2. Mayores de 18 años
3. Que accedieron a participar mediante la firma de consentimiento informado
4. Migraña sin aura de acuerdo a los criterios de la Sociedad Internacional de Cefaleas (Sep. 2003)³¹
5. Frecuencia de crisis de 2-8/mes en los tres meses previos
6. Sin cefaleas secundarias (grupos 5-11 de la clasificación mencionada)

Los criterios de exclusión fueron:

1. Miastenia gravis o enfermedades neuromusculares presentes
2. Cefalea tipo tensional concomitante

3. Mujeres planeando embarazarse
4. Imposibilidad de acudir a las citas de seguimiento
5. Cefalea por abuso de medicamentos concomitante
6. Enfermedad psiquiátrica grave concomitante: psicosis, intento de suicidio, depresión mayor, tratamiento actual con drogas psicoactivas
7. Infección en el sitio de inyección
8. Tratamiento concomitante con aminoglucósidos
9. Uso previo de TBA con cualquier propósito

6.2 Recursos biológicos

La TBA fue suministrada gratuitamente y de manera incondicional por Laboratorios Allergan.

6.3 Recursos materiales

La selección de los pacientes se hizo en la Consulta 7 de Neurología. Todos los pacientes reclutados fueron pacientes del Servicio de Neurología. La aplicación de la toxina se practicó con jeringas de tuberculina que, lo mismo que los sueros necesarios para diluirla y para los placebos fueron adquiridos con recursos propios.

6.4 Recursos financieros

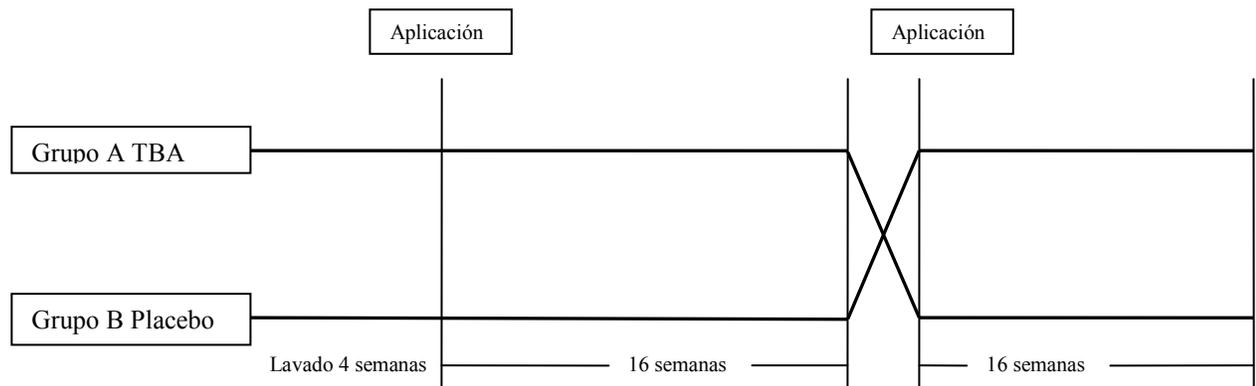
El costo mayor, el de la TBA, fue una donación de laboratorios Allergan. No hubo costo para los sujetos del estudio.

6.5 Recursos metodológicos

El estudio tuvo las siguientes características:

1. Experimental
2. Prospectivo
3. Comparativo
4. Longitudinal
5. Aleatorio
6. Cruzado
7. Doble ciego

DISEÑO DEL ESTUDIO



6.5.1 Muestra

Anticipando un efecto de 15% del placebo y 75% de la TBA, con un error alfa de 5% y un beta de 90%, y calculando una deserción de 10%, con 11 pacientes por brazo se estimó una muestra adecuada.

6.5.2 Metodología

Una vez comprobado que el individuo era candidato a entrar al estudio, se le explicó en qué consistía el estudio y se le solicitó la firma del consentimiento (anexo 1). Posteriormente se le hizo una historia clínica completa enfocada a la migraña (anexo 2). En caso de estar tomando medicamentos profilácticos, se les instruyó que los suspendieran de la manera apropiada a cada droga. El periodo de lavado no fue mayor de cuatro semanas.

A todos los pacientes se les aplicó el cuestionario MIDAS para evaluar el impacto de la enfermedad. La intensidad del dolor se midió en una escala de analogía visual.

Se formarán dos grupos: al primero se le aplicó TBA y al segundo placebo. La aplicación se hizo en periodos libres de dolor. La técnica de aplicación de la TBA fue intradérmica, en 7 puntos por lado, todos en la distribución cutánea de la primera rama del trigémino (figura 1). En los casos de cefalea estrictamente unilateral se aplicaron sólo en el lado sintomático. La dosis de TBA fue de 5 UI por punto en un volumen de 0.05cc de solución fisiológica (concentración de 100 UI/cc). Al otro grupo se le aplicó placebo de solución fisiológica en la misma distribución. Tanto el médico que aplicó, como el paciente estuvieron cegados a lo que se aplicó. El médico a cargo de la tesis (AMR) fue el encargado de asignar los pacientes a cada grupo y de preparar las soluciones, cargarlas en jeringas marcadas como A o B, designando en el momento de la aplicación cuál correspondió a la TBA o a la solución fisiológica de acuerdo al último número del expediente (terminación par o non). Al cabo de cuatro meses, o cuando el

efecto se desvaneció, se hizo el cruce hacia el otro brazo. Se utilizaron medicamentos abortivos habituales para controlar las crisis durante el periodo del estudio.

Se hicieron visitas de seguimiento a las 2, 4, 8, 12 y 16 semanas después de cada aplicación y se consignaron el número y la intensidad de las crisis así como la necesidad de analgésicos en un diario *ad hoc*. El médico tratante hizo las visitas de seguimiento y consignó en el expediente los datos del diario así como la evolución clínica y los resultados de las evaluaciones que se hicieron (valores de los diferentes instrumentos que se utilizaron).

Al principio y al final de cada periodo de cuatro meses se hicieron mediciones de la calidad de vida y de la satisfacción del tratamiento mediante cuestionarios específicos (anexo 3).

6.5.3 Manejo estadístico

Para la comparación de variables numéricas (número de crisis) dentro del mismo grupo al principio y al final de cada periodo se utilizó la prueba de Wilcoxon; para comparar los cambios en las crisis en cada una de las visitas de seguimiento se usó ANOVA. Para evaluar los cambios en la escala de MIDAS se usó chi cuadrada.

7. RESULTADOS

Se escrutaron 106 pacientes y se incluyeron 22 en la primera fase del estudio. La tabla 1 muestra las causas de no inclusión/exclusión de 84 pacientes. Una paciente no completó el estudio por dificultades para acudir a las citas de control. La tabla 2 muestra las características demográficas así como el puntaje basal en la escala MIDAS de los pacientes que completaron el estudio. Los cambios en la frecuencia de crisis y en el puntaje MIDAS se muestran en la tabla 3. Los análisis por géneros de los cambios en la frecuencia y en MIDAS se muestran en las tablas 4 y 5, respectivamente. Los análisis de acuerdo a la secuencia de aplicación (primero TBA o placebo) y del cambio en la frecuencia en las diferentes visitas no mostraron diferencias significativas. No hubo efectos indeseables ni complicaciones.

8. DISCUSIÓN

Nuestros resultados no mostraron diferencias entre los grupos investigados en ninguna de las variables estudiadas. Los grupos formados resultaron balanceados, con una deserción que estuvo dentro de lo estimado. Ningún paciente descubrió el grupo al que fue asignado, por lo que creemos que los resultados son confiables.

A raíz de la publicación de un par de trabajos que resultaron negativos para la TBA, se ha intentado encontrar subgrupos que pudieran ser beneficiados con el tratamiento, y se ha descrito que los pacientes con alodinia craneal o facial durante la crisis pudieran ser los que mejor responden. No estudiamos esta variable, por lo que no podemos hacer comentarios al respecto. Sucede lo mismo con el carácter “explosivo” contra “implosivo” de la cefalea, recientemente descrito por Jakubowski y colaboradores,²⁹ siendo más probable que responda el “*implosivo*”. Tampoco estudiamos esta variable. Cabe notar que los estudios para determinar lo anterior fueron con TBA intramuscular. Hasta la fecha no hay estudios semejantes al nuestro hechos en humanos, por lo que no tenemos un patrón de referencia.

A la luz de los resultados recientes, la utilidad de la TBA para prevenir las crisis de la migraña sin aura debe ser puesta en duda. Quizá exista algún subgrupo de migrañosos que se beneficie de la TBA o quizá la vía intradérmica no sea adecuada para aplicarla. Se requerirán de estudios adicionales para dilucidar estas preguntas.

9. CONCLUSIONES

Se acepta la hipótesis de nulidad y se rechaza la hipótesis de trabajo: la TBA inyectada por vía intradérmica no es diferente al placebo para prevenir las crisis de migraña sin aura en adultos.

TABLAS

Tabla 1. Causas de no inclusión/exclusión

No cumplió con número de crisis	53
Migraña bajo control	20
Enfermedades concomitantes	7
No fue migraña	4
Total	84

Tabla 2. Características demográficas

Sexo		15 M	6 H
Edad	33	34.1	29.1
Número de crisis	5.3	5.4	5.1
Evolución (meses)	124.9	141.9	88.4
MIDAS inicial	8.3	8.1	8.8

Tabla 3. Cambios en la frecuencia de crisis y en puntaje MIDAS en ambos grupos

	Previo	Placebo	TBA
Frecuencia	5.3	3 (<i>p</i> < 0.0003)	3.3 (<i>p</i> < 0.003)
MIDAS	8.3	3 (<i>p</i> = 0.0005)	3 (<i>p</i> = 0.0007)

Tabla 4. Cambios en la frecuencia de crisis por género.

	Frecuencia previa	Frecuencia placebo	Frecuencia TBA
Mujeres	5.4	3 (<i>p</i> = 0.002)	3.6 (<i>p</i> = 0.02)
Hombres	5.1	3.3 (<i>p</i> = 0.04)	2.8 (<i>p</i> = 0.03)

Tabla 5. Cambios en puntaje MIDAS por género.

	MIDAS previo	MIDAS placebo	MIDAS TBA
Mujeres	8.1	4 <i>(p = 0.01)</i>	2.5 <i>(p = 0.0004)</i>
Hombres	8.8	3.5 <i>(p = 0.03)</i>	1.3 <i>(p = 0.002)</i>

REFERENCIAS

1. Welch MK. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003;61:S2-8.
2. Waever C, Moskowitz MA. Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. *Neurology* 2003;61:S9-S20.
3. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil J, Bajwa H. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47:614–624.
4. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001;89:107–110.
5. Cui M, Aoki R. Botulinum toxin type A (BONT/A) reduces inflammatory pain in the rat formalin model. *Cephalalgia* 2000;20:414. abstract.
6. Buzzi G, Carter B, Shimizu T, Heath H III., Moskowitz MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology* 1991;30:1193–1200.
7. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Drug therapy: Migraine. Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-270.
8. Jankovic J, Hallett M. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York, NY. Marcel Dekker. 2nd. Ed. 1994.

9. Binder W, Brin M, Blitzer A, et al. Botulinum toxin type A (BTX-A) for migraine: An open label assessment [abstract]. *Mov Disord* 1998;13 suppl 2: 241(4-104). Abstract.
10. Carruthers A, Langtry J, Carruthers J, et al. Improvement of tension-type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections. *Headache* 1999;39:662-665.
11. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000;40:445-450.
12. Barrientos N, Chana P. Efficacy and safety of botulinum toxin type A (BOTOX®) in the prophylactic treatment of migraine. Presented at: American Headache Society 44th Annual Scientific Meeting; June 21-23, 2002; Seattle, Wash. Abstract S106.
13. Brin M, Swope D, O'Brien C, Abbasi S, Pogoda J. Botox® for migraine: double-blind placebo controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000;20:386-387. abstract.
14. Evers S, Vollmer- Jaase J, Schwaag S, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004;24:838-843.
15. Smith HS, Audette J, Royal MA. Botulinum Toxin in Pain Management of Soft Tissue Syndromes. *Clin J of Pain* 2002;18:S147–S154.
16. Voller B, Sycha T, Gustorff B, Schmetterer L, Lehr S, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study on analgesic effects of botulinum toxin A. *Neurology* 2003;61:940–944.

17. Argoff CE. A Focused Review on the Use of Botulinum Toxins for Neuropathic Pain. *Clin J of Pain* 2002;18:S177–S181.
18. DiFazio M, Jabbari B. A Focused Review of the Use of Botulinum Toxins for Low Back Pain. *Clin J of Pain* 2002;18:S155–S162.
19. Micheli F, Scorticati MC, Raina G. Beneficial Effects of Botulinum Toxin Type A for Patients With Painful Tic Convulsif. *Clinical Neuropharmacology* 2002; 25:260–262.
20. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder J. Effect of botulin toxin injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001;41:658-664.
21. Smuts J, Donovan S, Barnard A. Mechanism of action of botulinum toxin type A in migraine prevention: a pilot study. *Headache* 2004;44:801-805.
22. Aoki R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003;43. Suppl 1:S9-S15.
23. Dolly O. Synaptic transmission inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache* 2003; 43. Suppl 1: S16-S24.
24. Dolly O. Therapeutic and research exploitation of botulinum neurotoxins. *Eur J Neurol* 1997;4. Suppl 2:S5-S10.
25. Arezzo J. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain. *Clin J Pain* 2002;18:S125–S132.
26. Cui M, Aoki R. Botulinum toxin type A (BONT/A) reduces pain in the rat formalin model. *Cephalalgia* 2000;20:414. abstract.

27. Durham P, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonine gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004;44:35-43.
28. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2003;24 Suppl 1.
29. Jakubowski M, McAllister PJ, Bajwa ZH, Ward TN, Smith P, Burstein R. Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with Botulinum Toxin A. *Pain*. 2006 Dec 5;125(3):286-95.

ANEXO 1. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO A PAR PREVENIR LA MIGRAÑA

Se me ha invitado a participar en el estudio “COMPARACION DE LA ADMINISTRACION INTRADERMICA DE LA TOXINA BOTULINICA TIPO A VS PLACEBO PARA LA PREVENCION DE LAS CRISIS DE MIGRAÑA SIN AURA”, dirigido por el Dr. ALEJANDRO MARFIL RIVERA y se me ha explicado lo siguiente:

1. Padezco de una migraña sin aura.
2. Requiere de un tratamiento para prevenir la aparición de los ataques.
3. No he recibido tratamiento para prevenir los ataques o los tratamientos que se me han dado no han sido satisfactorios.

Se me ha explicado que la toxina botulínica tipo A (Botox) es una medicina que se usa regularmente para tratar problemas de exceso de contracción muscular y para algunos problemas cosméticos, pero que para algunas personas con migraña ha resultado útil para prevenir los ataques; que su efecto puede durar hasta seis meses y que durante este periodo probablemente no tendré que tomar otros medicamentos.

Se me ha explicado que hasta el momento no se ha informado de efectos indeseables perjudiciales en las personas que lo han utilizado, y que los efectos indeseables que se han presentado han sido mínimos y sin impacto en la vida diaria.

El estudio se hará en dos grupos; a uno se le dará primero el medicamento y al otro una sustancia sin efecto; ninguno de los participantes, pacientes o doctores sabrán qué se les está administrando, excepto el Dr. Alejandro Marfil. Después de cuatro meses se hará una nueva aplicación, cambiando los grupos. Durante este tiempo estaré acudiendo a las citas de control a la consulta 7 de neurología para que me revisen. También entiendo que llevaré un diario en donde anotaré las veces que tenga dolor de cabeza y la intensidad y que lo entregaré para los médicos anoten en mi expediente los resultados.

El medicamento no me costará ni tampoco los estudios o tratamientos que sean necesarios si llega a haber alguna complicación. De haber algún problema puedo contactar al Dr. Marfil en la Consulta de Neurología del Hospital Universitario en el teléfono 8347-1059 o por el radio 8340-1313 clave 1850.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio.

_____	_____
Nombre y firma del paciente	Fecha de firma
_____	_____
Nombre y firma de testigo 1 parentesco	Fecha de firma
_____	_____
Nombre y firma de testigo 2 parentesco	Fecha de firma

ANEXO 2. Historia Clínica de Migraña

Nombre: _____ Fecha: _____ No _____

Edad: _____ Sexo: _____ Edo. Civil: _____ Ocupación: _____ Dominancia: _____

Cefalea

Antecedentes Familiares de cefalea: _____

Inicio: _____ Frecuencia inicial: _____ Frecuencia actual: _____ Tipo de dolor: _____

Localización: _____

Irradiaciones: _____

Aura/Prodrómico: _____

Cenit: _____ Intensidad: _____ Náusea: _____ Vómito: _____

Fotofobia: _____ Fotofobia: _____ Kinesofobia: _____ Alodina: _____ Osmofobia: _____

Desencadenantes: Si _____ No _____

Alimentos:

Desvelo: _____ Alcohol: _____ Comidas irregulares: _____ Menstruación: _____

Medicamentos: _____ Otros: _____

Remitentes: _____

Limitaciones laborales: _____

Limitaciones sociales: _____

Estado migrañoso previo: _____

Cambios recientes en el patrón de dolor: _____

Fecha de última crisis: _____

Comentarios: _____

Medicamentos actuales

Medicamento	Dosis	Inicio	Resultado

Estudios previos

EEG: _____

TAC: _____

IRM: _____

Otros: _____

Hospitalización previa por cefalea: _____

Desaparición con el embarazo: _____ Modificación por ACO's: _____ Número de médicos: _____

Medicamentos previos	Sí	No	Resultado	Fin
Ergotamina				
Analgésico VO				
Analgésico I.V//IM				
Triptanes				
Opioides				
Otros				
Acupuntura				
Naturismo				
Homeopatía				
Otros alternativos				

Examen Físico: _____

Impresión diagnóstica: _____

Planes diagnósticos: _____

Planes terapéuticos: _____

Fecha de primera aplicación: _____ Complicaciones de aplicación: No _____ Sí: _____

Próxima cita: _____

Firma del médico: _____

ANEXO 3. Formato de control de visitas

Vigilancia post-primera aplicación

Nombre: _____

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates: _____

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia: _____

Kinesofobia: _____ Osmofobia: _____ Alodinia: _____

Efectos indeseables: No: _____ Sí: _____

Cambios en el patrón de las crisis: _____

Nombre y firma del médico responsable: _____

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates: _____

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia: _____

Kinesofobia: _____ Osmofobia: _____ Alodinia: _____

Efectos indeseables: No: _____ Sí: _____

Cambios en el patrón de las crisis: _____

Nombre y firma del médico responsable:

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates:

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia:

Kinesofobia: _____ Osmofobia: _____ Alodinia:

Efectos indeseables: No: _____ Sí:

Cambios en el patrón de las crisis:

Nombre y firma del médico responsable:

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates:

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia:

Kinesofobia: _____ Osmofobia: _____ Alodinia:

Efectos indeseables: No: _____ Sí:

Cambios en el patrón de las crisis:

Nombre y firma del médico responsable:

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates:

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia:

Kinesofobia: _____

Osmofobia: _____

Alodinia:

Efectos indeseables: No: _____

Sí:

Cambios en el patrón de las crisis:

Nombre y firma del médico responsable:

=====

Formato de control de visitas

Vigilancia post- segunda aplicación

Nombre: _____

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates: _____

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia: _____

Kinesofobia: _____ Osmofobia: _____ Alodinia: _____

Efectos indeseables: No: _____ Sí: _____

Cambios en el patrón de las crisis: _____

Nombre y firma del médico responsable: _____

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates: _____

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia: _____

Kinesofobia: _____ Osmofobia: _____ Alodinia: _____

Efectos indeseables: No: _____ Sí: _____

Cambios en el patrón de las crisis: _____

Nombre y firma del médico responsable: _____

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates: _____

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia: _____

Kinesofobia: _____ Osmofobia: _____ Alodinia: _____

Efectos indeseables: No: _____ Sí: _____

Cambios en el patrón de las crisis: _____

Nombre y firma del médico responsable: _____

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates: _____

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia: _____

Kinesofobia: _____ Osmofobia: _____ Alodinia: _____

Efectos indeseables: No: _____ Sí: _____

Cambios en el patrón de las crisis: _____

Nombre y firma del médico responsable: _____

Fecha: _____ Visita No.: _____ Semanas postaplicación: _____

Número total de crisis desde la última visita: _____ Número de crisis intensas (7-10): _____

Número de crisis leves-moderadas (1- 6): _____ Número de rescates: _____

Intensidad de síntomas asociados: Náusea/vómito: _____ Foto/fonofobia: _____

Kinesofobia: _____ Osmofobia: _____ Alodinia: _____

Efectos indeseables: No: _____ Sí: _____

Cambios en el patrón de las crisis:

Nombre y firma del médico responsable:

ANEXO 4. Cuestionario MIDAS

1.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses ha tenido usted que faltar a su trabajo o lugar de estudios a causa de un dolor de cabeza?

2.- ¿Cuántos días en los 3 últimos meses su rendimiento en el trabajo o lugar de estudios se ha visto reducido a la mitad o más a causa del dolor de cabeza? (No incluya los días que ha contabilizado en la pregunta 1, en los cuales faltó al trabajo o al lugar de estudios)

3.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses no ha podido realizar sus labores de hogar a causa del dolor de cabeza?

4.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses, su rendimiento en las labores de hogar se ha visto reducido a la mitad o más a causa del dolor de cabeza? (No incluya los días que usted contabiliza en la pregunta 3, en los cuales no podía realizar las tareas del hogar).

5.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses no ha podido asistir a actividades familiares, sociales o de ocio, a causa del dolor de cabeza?

A.- ¿Cuántos días en los últimos tres meses ha sufrido usted de dolor de cabeza? (Si duró más de un día cuente cada día)

B.-En una escala de 0 a 10, ¿Cómo valoraría sus dolores de cabeza?

FIGURAS

Figura 1. Mapa de los sitios de inyección de TBA



RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Candidato para el Grado de
Doctor en Medicina

Nombre de la tesis: “Comparación de la Administración Intradérmica de la Toxina Botulínica Tipo A versus Placebo Para la Prevención de las Crisis de Migraña Sin Aura”,

Campo de estudio: Neurología, Algología.

Nombre: Alejandro Marfil Rivera

Lugar de Nacimiento: Monterrey, NL.

Fecha de Nacimiento: 1º de Enero de 1958.

Padres: Dr. Eulalio Marfil Alva (QEPD) y Yolanda Aurelia Rivera Muñoz Vda. de Marfil

Estudios Profesionales:

1975 – 1981 Médico Cirujano y Partero, Facultad de Medicina UANL

1981 – 1987 Residencias en Medicina Interna y Neurología, Hospital Universitario, Facultad de Medicina de la UANL

2000 Diplomado en Enseñanza de la Medicina UNAM

Experiencia Docente:

1988 a la fecha: Profesor de tiempo completo de pre y postgrado de Neurología,
Servicio de Neurología, Hospital Universitario, UANL

1988 a la fecha: Profesor de tiempo completo de postgrado de la especialidad de
Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario de la
UANL

2003 a la fecha: Jefe de Enseñanza de pre y postgrado del Servicio de Neurología,
Hospital Universitario de la UANL.

2003 a la fecha: Fundador y Director de la Clínica de Cefaleas y Dolor Crónico No
Oncológico del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de la UANL.

Experiencia Profesional:

1987 a la fecha: Práctica Privada

1987 a la fecha: Neurólogo consultor de instituciones como Banorte, Banamex,
PEMEX, Clínica Vidriera, AC.

Experiencia Administrativa:

1994 – 1996 Fundador y Secretario de la Sociedad de Neurología Clínica del Noreste,
AC.

1996 – 1998 Presidente de la Sociedad de Neurología Clínica del Noreste, AC.

1997 - 2003 Secretario Académico de la Subdirección de Educación Continua de la
Faculta de Medicina de la UANL

Enero - Diciembre 2004 Vicepresidente del Colegio de Medicina Interna del Noreste,
AC.

Enero - Diciembre 2005 Presidente del Colegio de Medicina Interna del Noreste, AC.

Octubre 2005 – Octubre 2007 Fundador y Coordinador del Grupo de Trabajo en
Enseñanza de la Neurología de la Academia Mexicana de Neurología, AC.

Octubre 2006 a la fecha: Coordinador de Educación Continua de la Academia Mexicana de Neurología, AC.

Junio de 2007 a la fecha: Coordinador de Prensa y Difusión del Colegio de Médicos Cirujanos del Estado de Nuevo León, AC.