



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Eficacia del dimenhidrinato endovenoso en el control
de crisis migrañosas en el Servicio de Neurología del
Hospital Daniel Alcides Carrión del Callao. Marzo y
abril 2007**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Neurología

AUTOR

Cesar Augusto SAAVEDRA ROCHA

ASESOR

Roberto Héctor ROMERO SÁNCHEZ

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Saavedra C. Eficacia del dimenhidrinato endovenoso en el control de crisis migrañosas en el Servicio de Neurología del Hospital Daniel Alcides Carrión del Callao. Marzo y abril 2007 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS	8
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	26
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXOS	37

RESUMEN

EFICACIA DEL DIMENHIDRINATO ENDOVENOSO PARA EL CONTROL DE CRISIS MIGRAÑOSAS EN EL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION. CALLAO. MARZO-ABRIL 2007.

AUTOR: Dr. Cesar Augusto Saavedra Rocha.
Asesor: Dr. Roberto Romero Sánchez).

Antecedentes y Propósito: La crisis migrañosa es la causa más severa e incapacitante de cefalea, tiene una muy alta prevalencia y es una causa muy impórtante de morbilidad y ausentismo laboral y estudiantil. Nuestro objetivo es describir el efecto del Dimenhidrinato EV como droga de elección en crisis migrañosas de cualquier tipo, duración e intensidad.

Métodos: Estudio de intervención cuasiexperimental de tipo antes y después, efectuado en pacientes que acudieron al servicio de neurología del Hospital Nacional Daniel A. Carrión, que cumplieran criterios de Crisis migrañosa en curso, se les aplico 50 mg de Dimenhidrinato EV describiéndose todos los efectos producidos, verificando si cumple los requerimientos internacionales para ser droga de primera línea.

Resultados : Se captaron 37 pacientes en 2 meses de estudio, se les aplico la droga inmediatamente , 32 pac (86,9%) controlaron la cefalea en forma estadísticamente significativa, y el 100% los síntomas acompañantes de la crisis, 86,5% recuperaron su nivel funcional luego de un periodo de sueño variable, 86,4% controlaron la crisis antes de las 2 hrs., en 28 pac (75,4%) no recurrió la crisis en mas de 24 hrs., los efectos adversos fueron leves el mas importante : somnolencia leve, referido por los pacientes como beneficioso.

Conclusiones: En nuestro Estudio el Dimenhidrinato EV cumplió con los requerimientos de la Internacional Headache Society para ser droga de 1era elección para el control de crisis migrañosas en general. Se deberán diseñar estudios mayores aleatorizados con grupos de control para verificar eficacia y seguridad.

Palabras clave: Dimenhidrinato, crisis migrañosa, Droga controladora de crisis.

I.-INTRODUCCION:

La cefalea constituye el primer motivo de consulta en neurología LA migraña representa aprox. el 20% de los casos de cefalea, sin embargo es la mas severa e incapacitante de todas. Estudios poblacionales a nivel mundial han encontrado que cerca del 5% de varones y entre 15 a 17% de mujeres sufren de migraña **(31)**

Aualmente los pac con migraña requieren en promedio 5,6 días las mujeres y 3,8 días los varones de reposo en cama, con un costo medico anual en USA de aprox. 1 billón de dólares, además de la disminución acusada del rendimiento académico y laboral en quienes la padecen. **(32).**

La migraña esta constituida por episodios reiterativos o crisis constituidas por cefalea pulsátil o no pulsátil de gran intensidad y duración, además de otros síntomas como fotofobia, sonofobia , nauseas y vómitos que suelen aumentar con el movimiento cefálico, el ejercicio o las maniobras de valsalva, por lo que producen una gran sensación de incapacidad física y funcional **(5)**, lo que dificulta en gran medida su rendimiento académico, laboral y social, por lo que el control precoz de una crisis migrañosa se constituye en una urgencia medica **(2)**.

El mecanismo de producción y el desarrollo de una crisis de migraña es muy complejo y aun no esta del todo aclarada. **El sistema trigémino vascular (STV)** es la pieza clave en la modulación del dolor de cabeza, en el participan mecanismos neuronales y vasculares.**(12)** su estimulación se relaciona directamente con el desarrollo de la crisis, actualmente la migraña es considerada como un tipo especial de **canalopatía. (16)**

La crisis de migraña es el resultado de una disfunción del Tronco cerebral o de los núcleos diencefálicos que intervienen en la función sensitiva, particularmente nociceptiva, y la modulación de los aferentes cráneo vasculares del STV. **(14)**.

El STV se estimula vía aferente desde núcleos del tronco cerebral liberándose principalmente **serotonina e histamina** que inducirían vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular con lo que se estimularían receptores de terminales nerviosas presinápticas y vasculares las cuales reenvían las señales retrógradamente a los núcleos del tronco cerebral y de ahí a la corteza cerebral generándose la percepción consciente de cefalea y los otros síntomas acompañantes de una crisis migrañosa.

El último consenso a nivel internacional referido a las drogas indicadas para el control de crisis migrañosas en el año 2004 patrocinada x la US HEADACHE CONSORTIUM publicó una serie de recomendaciones basadas en evidencias para el tratamiento de las crisis de migraña. se mencionan :AINES, triptanos , antieméticos, opiáceos, y ergotaminicos en caso de resistencia a los anteriores,(26) dejando al DIMENHIDRINATO como droga coadyuvante en situaciones especiales como crisis migrañosas en gestantes, por lo que no hay prácticamente ningún estudio respecto a la utilidad del dimenhidrinato como droga de primera línea.

Solo hay muy escasos reportes aislados sobre algunos resultados favorables con su uso sin embargo, profundizando en su estudio se puede presumir que esta podría ser la droga ideal según los criterios recomendados por la **Internacional Headache Society (IHS)** por lo que se deberían diseñarse mas estudios que lo pongan a prueba, ya que este podría tener ventajas comparativas en relación a las drogas usadas cotidianamente.

Las drogas utilizadas para el control de una crisis migrañosa incluyen las de tipo **no específico** como los AINES, opiáceos, antieméticos y corticoides y las de tipo **específico** como ergotamínicos y agonistas de los receptores 5HT1B/D (triptanos)

Sin embargo todas a pesar de las bondades que presentan, también tienen varias limitaciones que les impiden ser consideradas la droga ideal para el control de una crisis migrañosa. (7). por lo que se debe seguir buscando nuevas opciones terapéuticas o reconsiderar algunas relegadas como el **dimenhidrinato** motivo del presente estudio.

Por ejemplo :Los AINES además de sus conocidos efectos deletéreos gastrointestinales deben utilizarse precozmente en el inicio de la crisis, porque después son menos eficaces, y deben asociarse a antieméticos-procinéticos y corticoides(24), sin embargo están considerados como droga de primera línea según los consensos y son los mas difundidos en nuestro medio ya sea individualmente o en combinación.

En cuanto al uso de terapia combinada esta tiene poca y muy dispersa evidencia a su favor la cual mejora cuando contienen AINES (27), **sin embargo son fácilmente accesibles y muchas veces pueden ser automedicados produciendo intoxicaciones y / o cefalea crónica o migraña transformada, o cefalea de rebote entre otros efectos adversos.**

Generalmente menos del 30% de pacientes responden adecuadamente a estas drogas, y su utilización conlleva a 2 importantes consecuencias: fracaso de la relación de confianza médico-paciente y la posibilidad de producir cefalea crónica por abuso de analgésicos, sobretudo con analgésicos compuestos y opiáceos (7), (30).

Los triptanos, agonistas de receptores 5-HT 1B-1D no obstante su eficacia son muy escasos y onerosos en nuestro país y presentan algunos efectos adversos muy importantes, sobretudo a nivel cardiovascular, aun a dosis terapéuticas, estando contraindicados totalmente en pacientes cardiopatas, hipertensos y coronarios de cualquier edad (29.)

Los ERGOTAMINICOS a pesar de ser eficaces sólo se deben considerar cuando las crisis no responden a los analgésicos no opiáceos, su absorción es escasa .por lo que debe ser asociado a antieméticos. y no deben usarse en la fase de aura, deben tomarse a dosis adecuadas y espaciadas lo antes posible en cada crisis, nunca y superar la dosis recomendada, no se puede usar con regularidad por el riesgo de dependencia, abstinencia y ergotismo crónico. (23)

En cuanto a los OPIACEOS los efectos adversos son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. en el SNC y los aparatos digestivo y respiratorio, tienen gran poder adictivo, entran rápidamente al SNC, producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo, depresión respiratoria, náusea, vómito, "miosis" y disminución de la motilidad del tubo digestivo.

En relación a los antieméticos se utilizan metoclopramida y domperidona casi siempre en asociación con otras drogas como **opiáceos (meperidina)** para el manejo de la gastroparesia y las náuseas y vómitos inducidos por la crisis migrañosa o para optimizar la absorción de drogas vía oral. **(9)**.

Hay algunos estudios que consideran a la Metoclopramida como medicamento efectivo para abortar cefalea pero no los síntomas acompañantes y debe ser combinada con otras drogas para aumentar su eficacia **(10)**. Los corticoides también tienen el inconveniente que requieren de varias horas para el inicio de su efecto terapéutico **(8)**

Sin embargo en relación al **dimenhidrinato** no hay prácticamente estudios en los que sea utilizado como droga de primera línea, para el control de la crisis migrañosa, solamente está mencionado como coadyuvante en el manejo de las mismas, cuando el componente de náuseas o vómitos es muy intenso, como droga de 3era línea o en **status migrañoso en gestantes** **(6)**, sin embargo no se conoce que produzca los efectos adversos de las otras drogas ni que tenga contraindicaciones mayores, ya que no tiene efectos gastrointestinales, es seguro en pacientes cardíopatas o con HTA**(37)**, puede ser usado frecuentemente, no ha reportado adicción, no induce cefalea de rebote ni migraña crónica, es accesible y de fácil aplicación, y **actuaría también sobre los síntomas acompañantes.**

Solo muy aisladamente produciría efectos cardiovasculares pero a dosis tóxicas, además, por su efecto sedante podría ser útil en el control **de la ansiedad** que acompaña las crisis migrañosas, además de producir sueño medida muy eficaz para controlar la crisis y despertar libre de esta, considerando además que por **su acción farmacológica actuaría en niveles moleculares claves dentro de la cascada de la crisis migrañosa.**

El **dimenhidrinato** es una droga perteneciente a la familia de los antihistamínicos de 1era generación, actuaría a nivel molecular sobre varios neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, histamina) **(38)** y receptores específicos involucrados en el desarrollo y perpetuación de las crisis de migraña. El Dimenhidrinato llega adecuadamente al SNC a través de zonas exentas de BHE como el área postrema en el suelo del 4to ventrículo ,de ahí pasaría al tronco cerebral a **nivel bulboprotuberancial(39)**, zona clave en la generación de la migraña por encontrarse allí núcleos centrales para la regulación antinociceptiva y la estimulación vascular cerebral que son los núcleos trigeminales, el núcleo coeruleus, los núcleo del rafe y **(7)**

El Dimenhidrinato estabilizaría membranas excitables al disminuir la permeabilidad de los canales de Na (37) con lo que desactivaría la hiperfunción de estos núcleos alterados, y bloqueando a nivel cerebrovascular la acción de la **histamina**, teniendo además otras acciones no todas bien conocidas ni estudiadas, postulándose su acción de forma inespecífica en otros receptores involucrados en este proceso (39)

Por ejemplo su acción **antiadrenergica** sobre los receptores **alfa 2** podría inducir estabilización vascular cerebral sostenida ya que la cefalea es producto de la desestabilización del control neurovascular produciendo ciclos de vasonstricción y vasodilatación es decir pulsación de arterias cerebrales que estimula a los receptores transmisores de dolor del STV(12)

El Dimenhidrinato tiene además efectos anticolinérgicos, antieméticos y anticinetosicos actuando sobre receptores **muscarínicos M1 (38)**.tiene acción anestésica local demostrada por su capacidad de inhibir canales de Na en membranas excitables.

Actúa sobre diversos receptores neuronales de **serotonina (37)** cuya modulación es crucial para controlar las crisis a corto plazo y probablemente para su evolución a mediano plazo, llevando todos estos efectos en su conjunto a controlar la permeabilidad vascular cerebral, el exudado perivascular e inhibiendo la estimulación del STV con lo que se abortaría la crisis migrañosa y sus síntomas acompañantes.

En este contexto y deseando describir y evaluar los efectos del dimenhidrinato EV en nuestro servicio como droga de elección para el control de crisis migrañosa nos **planteamos la siguiente pregunta:**

¿EL dimenhidrinato EV podría ser usado como droga única de elección para el control de crisis migrañosas de cualquier tipo y duración

HIPÓTESIS:

EL DIMENHIDRINATO EN MONOTERAPIA CONTROLA LA CEFALEA Y LOS OTROS SÍNTOMAS ACOMPAÑANTES DE LAS CRISIS MIGRAÑOSA RAPIDA Y CONSISTENTEMENTE

OBJETIVO GENERAL:

Describir los efectos y limitaciones del dimenhidrinato EV como droga controladora de primera elección para el manejo de crisis migrañosas en general en una muestra tomada del servicio de neurología del HNDAC.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.-Describir los efectos del dimenhidrinato aplicado vía EV en monoterapia como Droga de primera línea para controlar el componente de la cefalea en cualquier tipo de crisis Migrañosa en una muestra determinada
- 2.-Describir la rapidez del dimenhidrinato EV como droga controladora de primera línea en el tratamiento de crisis migrañosa de cualquier tipo y severidad
- 3.-Evaluar la eficacia del Dimenhidrinato EV para controlar Los síntomas acompañantes de la crisis migrañosas: (fotofobia, sonofobia, nauseas o vómitos)
- 4.-Describir la capacidad del dimenhidrinato para evitar la recurrencia de La crisis Migrañosas en pac que han abortado su crisis con dicho fármaco
- 5.-Describir la frecuencia y severidad de efectos adversos
- 6.-Describir la capacidad del Dimenhidrinato EV para recuperar la capacidad funcional en una muestra de pacientes con crisis migrañosa.

II.- PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS

2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1.-Pacientes de ambos sexos de entre 15 a 55 años con Dx de crisis migrañosa en curso, de intensidad moderada o severa o en Status Migrañoso que cumplan los Criterios de la International Headache Society para episodio de crisis migrañosa con aura o sin aura. (26).

2.-Pacientes con Dx de crisis migrañosa que acudan por consultorio externo de neurología el día y la hora que el investigador tenga consulta programada.

3.-Pac con crisis migrañosa en curso con cualquier otra comorbilidad asociada no reagudizada al momento de la inclusión al estudio.

2.2 CRITERIOS DE EXCLUSION:

1.-Pac con Dx de cefalea que no cumpla estrictamente

Criterios de crisis migrañosa definida por lo criterios de la International Headache Society. (IHS): para crisis migrañosa sin aura o con aura típica

2.-Pacientes que presenten crisis de migraña con aura atípica

3.-Pacientes que tengan DX clínico o por imágenes de otro tipo

de cefalea primaria no migrañosa o cefalea secundaria.

2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

La población muestral estuvo constituida por pacientes que acudieron por consultorio externo del servicio de neurología durante los meses de abril y mayo del 2007 con cefalea que fuera diagnosticada como crisis migrañosa y que cumplieran los criterios de inclusión del estudio

2.4. MÉTODO Y TÉCNICAS:

Estudio prospectivo de intervención cuasiexperimental de tipo pre y post intervención en un solo grupo y sin grupo control equivalente

PROCESO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Los pacientes fueron captados a su ingreso por consultorio externo de neurología durante todos los turnos de atención del investigador durante el periodo mencionado (abril y mayo del 2007).

1-La información fue registrada en la ficha de recolección de datos o ficha previa a la aplicación del Dimenhidrinato EV (anexo 1) esta ficha contendrá: datos de filiación, antecedentes familiares y patológicos generales, historia de la enfermedad en estudio (migraña), características de las crisis anteriores y de la crisis actual.

2. Luego de la aplicación del Dimenhidrinato, y en una 2da ficha de recolección de datos (anexo 2), post aplicación de de Fármaco, se consignaran todos los efectos producidos por la droga en estudio, sobre la crisis migrañosa actual.

3.El Dx inicial de crisis migrañosa se hará teniendo en cuenta estrictamente los Criterios de la International Headache Society (IHS).

4. Luego de enrolado el paciente el Dx de Crisis migrañosa en curso en el estudio y de haber firmado el consentimiento informado, se le proporcionara una ampolla de 50 mgs de dimenhidrinato EV y se le enviara con una orden para su respectiva aplicación al tópico de consultorios externos, donde se le aplicara la ampolla EV diluida en 20 cc de suero fisiológico.

5. Esa misma noche el paciente recibirá una llamada telefónica del encargado del estudio, indagando sobre los resultados que la aplicación del fármaco produjo sobre su crisis migrañosa, con lo que se llenara la ficha post aplicación, y el paciente quedara citado al DIA siguiente por consultorio externo de neurología en forma gratuita para ser reevaluado en forma general.

Procesamiento y Análisis de Datos:

Los Datos obtenidos fueron tabulados en una base de datos en programa Excel y analizados utilizando el programa SPSS 10,6 para Windows, El análisis estadístico se realizó en base a medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar) en el caso de variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas.

Los resultados obtenidos se presentaron en una tabla de datos de doble entrada el análisis estadístico, para establecer el grado de significación estadística se aplicó a las variables independiente : intensidad **de cefalea previa a la aplicación del dimenhidrinato** y a la variable dependiente : **intensidad de la cefalea post aplicación** del dimenhidrinato, tomando en cuenta que el factor interviniente mas importante fue el uso del **Dimenhidrinato, EV**.

Como **TEST de validación estadística** se usara el **test de MCNEMAR** en el que se deben recodificar las variables y transformarlas a discretas y dicotómicas.

Una variable es discreta cuando esta formada por un numero finito de alternativas esto exige previamente la codificación en variables numéricas

Al final solo se codifican 2 posibles resultados para cada variable

Este test se debió utilizar para probar si la diferencia entre las mediciones efectuadas antes y después de una intervención (en este caso la aplicación del Dimenhidrinato EV) si es que se produjera algún cambio significativo puede ser atribuible al azar o es el resultado directo de tal intervención,, este test de validación estadística es muy útil para la verificación de estudios diseñados en base a medición de variables , como antes y después de alguna intervención.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

1. CRISIS MIGRAÑOSA (SIN AURA O CON AURA TÍPICA)

Definida por el cumplimiento estricto de los criterios de la Internacional Headache Society (IHS) para crisis migrañosa.

2. INTENSIDAD DE CEFALEA PREVIA A APLICACIÓN DE

DIMENHIDRINATO EV

Definida por el propio paciente **según la aplicación de la escala VISUAL ANALOGA DEL DOLOR (EVA)** que es la escala de percepción subjetiva de la intensidad del dolor, en este caso la cefalea

Para estadificar la intensidad de cefalea al ingreso en niveles según EVA (la escala va del 1 al 10).

Se propusieron 4 niveles de intensidad de cefalea según la puntuación del dolor en

Escala visual análoga (EVA):

NIVEL 0: SIN CEFALEA: 1 punto o menos en EVA

NIVEL 1: CEFALEA LEVE: PUNTUACION EN EVA: 2, 3, 4, PUNTOS

NIVEL 2: CEFALEA MODERADA: PUNTUACIÓN EN EVA: 5, 6, 7, PUNTOS

NIVEL 3: CEFALEA SEVERA: PUNTUACIÓN EN EVA: 8, 9, 10 Puntos

3

. FOTOFOBIA PREVIA A LA APLICACIÓN DE DIMENHIDRINATO EV:

Sensación desagradable y hasta dolorosa (dolor ocular) que se presenta durante el desarrollo de una crisis migrañosa, provocada por la luz más o menos intensa, o sensibilidad anormal a la luz (enrojecimiento del ojo, con o sin anisocoria) y puede ser necesario esquivar la luz o cerrar los ojos. 2 niveles

NIVELES:

0-.SIN FOTOFOBIA

1.- CON FOTOFOBIA

4. SONOFOBIA PREVIA APLICACIÓN DE DIMENHIDRINATO EV:

Sensación desagradable y hasta dolorosa provocada por ruidos más o menos intensos que se presenta durante el desarrollo de una crisis migrañosa. 2 niveles

NIVELES:

0: SIN SONOFOBIA

1: CON SONOFOBIA

5. NAUSEAS - VOMITOS: PRE APLICACIÓN DE DIMENHIDRINATO EV:

Sensación emética, intolerancia oral o vómitos francos durante el desarrollo de la crisis migrañosa. 3 niveles:

NIVELES:

0: sin sensación emética

1: N-v de leve intensidad (sensación emética leve o intolerancia oral alterada)

**2: N-v de severa intensidad que producen intolerancia oral completa o con
Vómitos francos.**

6. NIVEL DE INCAPACIDAD FUNCIONAL X CRISIS MIGRAÑOSA

PREVIA A LA APLICACIÓN DE DIMENHIDRINATO EV:

Usando como referencia la **escala de MIDAS (migraine disability assesment Test)** que incluye el número de días que el paciente presentó algún grado de dificultad o incapacidad funcional para desarrollar sus actividades normales x causa de la crisis, en el presente casos solo se tomara el grado de incapacidad que se produjo en los días previos a la evaluación (arbitrariamente 3 días).

La incapacidad funcional abarca 3 áreas fundamentales de la actividad personal actividades domesticas, de aseo, y cuidado personal, actividades laborales o académicas sociales Y familiares o recreacionales. Habrá 3 niveles:

NIVELES:

0: incapacidad completa por necesidad de guardar reposo en cama

1: incapacidad que disminuye considerablemente la actividad del sujeto hasta solamente el 50% de lo habitual.

2: incapacidad leve o sin incapacidad

7. INTENSIDAD DE CEFALEA POST APLICACIÓN DE TTO:

Se considerara efectiva cuando la intensidad disminuya en al menos 2 niveles
LUEGO DE LA APLICACIÓN DEL FARMACO.

EN AL MENOS 2 NIVELES:

- 1.-DEL NIVEL 2 (CEFALEA MODERADA) A NIVEL 0 (SIN CEFALEA)
- 2.-DEL NIVEL 3 (CEFALEA SEVERA) A NIVEL 1 (CEFALEA LEVE)
3. DEL NIVEL 3 (CEFALEA SEVERA) A NIVEL 0 (SIN CEFALEA)

8) NIVEL DE FOTOFOBIA POST APLICACIÓN DE TTO

Cambio del nivel 1 al nivel 0 tras la aplicación del dimenhidrinato.

0.-SIN FOTOFOBIA

1.- CON FOTOFOBIA

9) NIVEL DE SONOFOBIA POST APLICACIÓN DE DIMENHIDRINATO:

CAMBIO DEL NIVEL 1 AL NIVEL 0 TRAS APLICACIÓN DE DIMENHIDRINATO

0.-SIN SONOFOBIA

1.-CON SONOFOBIA

10) NIVEL DE NAUSEAS – VOMITOS POST APLICACIÓN DE TTO:

Se debe llegar al nivel 0 para ser considerado efectivo

0: sin sensación emética

1: N-v de leve intensidad (sensación emética leve o intolerancia oral alterada)

2: N-v de severa intensidad que producen intolerancia oral completa o vómitos

11. NIVEL DE INCAPACIDAD FUNCIONAL POST APLICACIÓN DE TTO:

Efectividad del fármaco para restaurar la capacidad funcional del paciente perdida por el desarrollo de la crisis migrañosa esta debe llegar al nivel 0, para ser considerada efectiva (sin incapacidad o con incapacidad leve) :**Grado de incapacidad para realizar actividades personales, laborales o sociales:**

Niveles:

0: incapacidad leve o sin incapacidad

1: incapacidad que limita considerablemente las actividades

2: incapacidad completa por necesidad de guardar reposo en cama

12. RAPIDEZ DEL DIMENHIDRINATO EV PARA CONTROLAR

CRISIS MIGRAÑOSA. Debe actuar en menos de 2 hrs. para ser eficaz.

3 opciones:

0: más de 2 horas (ineficaz)

1: de 1 hr a 2 hrs. (eficaz)

2: menos de 1 hora (eficaz)

13.) RECURRENCIA DEL EPISODIO MIGRAÑOSO:

Luego de la aplicación del fármaco y en caso de haber controlado la crisis, no debe

Producirse recurrencia en al menos 24 hrs. Habrá 2 posibilidades de recurrencia

0: que recurra en menos de 24 hrs.

1: que no recurra en más de 24 hrs.

14) TOLERANCIA AL TTO:

Nivel 0: Ausencia de efectos adversos

Nivel 1: Efectos adversos leves o tolerables: (especificar cuales)

Nivel 2: Efectos adversos severos o intolerables: (especificar cuales)

III.-RESULTADOS:

Entre el 1 de abril y el 30 de mayo del 2007 se logro captar por consultorio externo de neurología durante los turnos asignados al investigador, un total de 37 pacientes que cumplieran con los criterios de la IHS para crisis migrañosa en curso. 32 mujeres y 5 varones.

Con una edad promedio de 29,7 años, con un rango que iba de de 16 a 47 años.

13 pac (31,5%) tenían antecedentes familiares de migraña en 1er grado.

19 pac (51,3%) cumplían criterios de trastorno adaptativo o trastorno por ansiedad generalizada.

17 Pac (46%) presentaban antecedentes patológicos previos: 2 pac presentaban dx de epilepsia y trastorno de conducta medicados con FAE, 3 pac asma usando salbutamol a demanda, 3 PAC cumplían criterios de episodio depresivo con tto solo ansiolítico, 3 pac tenían dx de gastritis con tto solo sintomático, 2 con HTA tto irregular, 2 con dislipidemia, 1 hipertiroideo, 1 con síndrome de meniere y una con arritmia supraventricular paroxística.

13 pac (35,1%) presentaban antecedentes familiares en primer grado de migraña, 8 pac 21,6% reconocían tener hábitos nocivos.

Com
o factores desencadenantes de crisis migrañosas,;7 pac las relacionaron con stress y falta de sueño, 2 pac post ingesta de alcohol el dia anterior, 3 pac con exposición prolongada al sol o estímulos luminosos intensos, 2 con el inicio del periodo menstrual, 2 con ejercicio físico, 2 pac con el ruido intenso.

En cuanto a la historia de migraña propiamente dicha en este grupo de pacientes: 29 pac (78,4%) tenían historia solo de migraña sin aura y 8 (21,6%) de migraña con aura siendo los tipo de aura mas frecuentes **la visual y luego la auditiva**,

En cuanto al numero de años con DX de migraña, 7 pac (18.9%) la presentaban hace menos de 1 año, 17 pac (45,9%) la tenían entre 1 años y 5 años, 7 pac (18,9 %) entre 6 años y 10 años, 4 pac (10,8%), entre 11 y 20 años, y 2 pac (5,41%) hace mas de 20 años.

En cuanto al número de días de migraña el mes previo al de su ingreso al estudio en nuestra muestra, la media fue de 8,16 días con un rango que iba desde los 3 días a los 16 días.

3 pac (8%) presentaban hasta 15 días de migraña al mes siendo catalogados como portadores de cefalea crónica diaria.

Solo 5 pac (13,5%) referían haber utilizado medicación preventiva de migraña, 3 propanolol y 2 amitriptilina mas de 3 meses.

En relación al episodio migrañoso actual motivo de la consulta y del ingreso al estudio 5 PAC (14%) presentaban la crisis hace 12 hrs. o menos, 7 pac (19%) la tenían hasta 24 hrs., 10 pac (27%), la tenían hasta 48 hrs., 9 pac (24%), ya la presentaban hasta 72 hrs., y 6 pac (16%) la tenían mas de 72 hrs.,

En relación al uso de drogas abortivas o controladoras de la actual crisis el 100% de los pacientes de esta muestra las habían usado horas o días antes en diversas ocasiones antes de ser enrolados en el estudio, las mas usadas fueron las drogas combinadas VO (aines, caféina o ergotaminicos en combinación) por 19 pac (54%), le seguían el uso de paracetamol o AINES vo: 8 pac (21,6%),

AINES vía parenteral: 6 pac (16%), Tramadol IM 2 pac (21,6%), 2 pac (21,6%): metamizol IM.

Logrando todos ellos solo control parcial o muy parcial con recurrencia precoz y sin controlar todos los síntomas acompañantes de la crisis.

En cuanto a los niveles e intensidad de la cefalea previa al uso del dimenhidrinato

26 pac (70%) estaban en el nivel 3 (puntuación en EVA de 8 a 10 puntos de intensidad de la cefalea), y 11 pac (29%) en el nivel 2 (EVA de 5 a 7 puntos).

En cuanto a la presencia de síntomas acompañantes,

16 pac (43,2%) tenían fotofobia previa al uso de dimenhidrinato, 5 pac (13,5%) tenia sonofobia y 9 (24,3%) pac las tenían ambas.

Las nauseas o vómitos se presentaron en 23 pac (62%), con sensación emética que producía intolerancia oral leve a moderada , mientras que 4 pac (10,7%) tenían sensación emética severa con total intolerancia oral,

La variable de incapacidad funcional previa se distribuyo: 28 pac (75,7%) con incapacidad leve o moderada y 4 pac (10.7) incapacidad severa o completa, 5 no referían incapacidad funcional.

Los resultados obtenidos luego de la aplicación del Dimenhidrinato EV reflejados en los cambios de las variables estudiadas fueron:

En cuanto a la intensidad de la cefalea post tto, 22 pac (59,9%) llegaron al nivel 0 (sin cefalea) y 10 pac (27%) llegaron al nivel 1 (cefalea leve), considerándose efectivo el tratamiento en estos casos.

Dentro de los pacientes que presentaron fotofobia, 23 en total, el 100% refirió control de este síntoma luego de la aplicación del medicamento, así como los 8 pacientes que aquejaban sonofobia.

En relación a las nauseas- vómitos, presentes en 23 pac (62%) del total, esta revirtió al nivel 0 (sin sensación emética) en el 100%

En cuanto al nivel de incapacidad funcional luego de la aplicación de Dimenhidrinato EV, 32 pac, (86,5%), llegaron a nivel 0 (sin incapacidad funcional) y 5 pac (13,5%) llegaron o continuaron en nivel 1, es decir incapacidad que limita considerablemente las actividades.

Evaluando el tiempo que necesito el fármaco para controlar la crisis migrañosa y tomando en cuenta que según estándares internacionales, este no debe tardar mas de 2 horas para ser considerado eficaz, se obtuvieron los sgtes resultados, 20 pac (**54%**) **controlaron la crisis en menos de 1 hr, 12 pac (32,4%)** %, **controlaron la crisis dentro de las 2 primeras hrs., y 5 pac (13,5%) requirieron mas de 2 hrs. o no controlaron la cefalea al nivel esperado.**

En cuanto a la recurrencia del episodio migrañoso:

Luego de la aplicación de un fármaco controlador de la crisis, esta no debe recurrir al menos en las primeras 24 hrs., (**3**) y los resultados fueron los siguientes: en 28 pac (75,7 %) del total, no recurrió la crisis en al menos 24 hrs. luego del control de la misma, y en 9 pac (24,3%) si recurrió el episodio de crisis migrañosa en menos de 24 hrs.

Finalmente en cuanto a los efectos adversos producidos, 6 pac (16,2%) no presentaron ningún efecto adverso, y 29 pac, (78,4%) refirieron solo efectos leves siendo el mas frecuente **somnolencia leve**, lo cual incluso fue considerado por los pacientes como beneficioso, y solo 1 pac reporto como efecto adverso severo : tinnitus y sequedad de boca.

TABLA 1: CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA:

	PRINCIPALES CARACTERISTICAS
Edad	Rango de edad de 16 años a 47 años Edad Media : 29,41 años
Sexo	32 mujeres (86,5%) 5 hombres (13,5%)
Antecedentes familiares (en primer grado de consanguinidad)	13 pac (35,1%)
Transtorno adaptativo por stress agudo o Transtorno x ansiedad	19 pac (51,3%)
Antecedentes patológicos	17 pac (46%): 2 pac epilepsia y trastorno de conducta 3 asma, 3 gastritis, 3 episodio depresivo, 2 HTA, 2 Dislipidemia, 1 arritmia, 1 vértigo periférico
Hábitos nocivos	8 pac (21,6%): alcohol 1 vez x sem o Fuman mas de 5 cig x día hace mas de 1año
Factores desencadenantes	7 pac : stress agudo o falta de sueño, 2 post ingesta de OH ,3 por estar al sol en forma prolongada, 2 x menstruación, 2 x ruido intenso, 2 x actividad física intensa

TABLA 2

CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD (MIGRAÑA):

	Características de la migraña :
Tipo	Migraña sin aura : 29 pac (78,4%) Migraña con aura: 8 pac (21,6%)
N de Años con Dx de migraña	7 pac (18,9%)hace menos de 1 año, 17 pac (45,9%) entre 1 año y 5 años 7 pac (18,9%) entre 6 y 10 años 4 pac (10,8%) entre 11 y 20 años 2 pac (5,4%)mas de 20 años
Días con migraña el ultimo mes	La media fue de 8 días x mes 2 pac tenían cefalea crónica (mas de 15 x mes)
Uso de medicación profiláctica	5 pac (13,5%) : 3 propanolol, 2 pac amitriptilina

TABLA 3: CRISIS MIGRAÑOSA PREVIA A LA APLICACIÓN DE

50 mgs de DIMENHIDRINATO EV:

Numero de hrs. de la actual crisis:(incluye hrs. de sueño que se sigan de cefalea)	<p>5 pac (14%) hasta 12 hrs.</p> <p>7 pac (19%) hasta 24 hrs.</p> <p>10 pac (27%) hasta 48 hrs.</p> <p>9 pac (24%) hasta 72 hrs.</p> <p>6 pac (16%) más de 72 hrs.</p>
<p>Intensidad de cefalea previa al uso de dimenhidrinato :</p> <p>Según puntuación en EVA y en niveles de dolor</p>	<p>-26 pac (70%) nivel 3 (cefalea severa)</p> <p>EVA de 8 a 10 puntos</p> <p>-11 pac (29,7%) nivel 2 (cefalea moderada)</p> <p>EVA de 5 a 7 puntos</p>
Fotofobia	16 pac (43,24%)
Sonofobia	5 pac (13,51%)
Nivel de sensación emética (nauseas-vómitos) :	-23 pac (63%) sensación emética leve a moderada
	-4 pac (10,7%) sensación emética severa
Nivel de incapacidad funcional :	-28 pac (75,8%) incapacidad leve a moderada
	-4 pac (10,7%) incapacidad severa
Uso de medicación abortiva durante la actual crisis :	-37 pac (100%)
	Entre Drogas combinadas y AINES VO : (75,6%)

TABLA 4: CRISIS MIGRAÑOSA POST APLICACIÓN DE 50 mgs de DIMENHIDRINATO EV.

	RESULTADOS POST APLICACIÓN DE DIMENHIDRINATO
Control de cefalea	Controlo en 32 pac (86,4%) No control en 5 pac (13,6%)
Intensidad de cefalea post tto	22 pac (59.9%) llego hasta nivel 0 (sin cefalea) 10 pac (27%) llego hasta nivel 1 (cefalea leve)
Pac con fotofobia post tto	- 100% de pac controlaron fotofobia
Pac con sonofobia post tto	- 100% de pac controlaron sonofobia
Nivel de sensación emética (nauseas-vómitos)	-100 de pac llegaron a nivel 0 (sin sensación emética)
Nivel de incapacidad funcional post Tto	-32 pac (86,5) llegaron a nivel 0 (sin incapacidad). -5 pac (13,5%) llegaron solo a nivel 1 (incapacidad que limita actividades al 50 % de los habitual

Tabla 5: EFECTOS DEL DIMENHIDRINATO:

	EFECTOS DE LA MEDICACION
Tiempo necesario para controlar la cefalea en hrs. : (Debe controlarse en menos de 2 hrs. : IHS)	<p>-En 20 pac (54,05%) la controlo en menos de 1 hr</p> <p>-En 12 pac (32,43%) la controlo en menos de 2 hrs.</p> <p>-En 5 pac (13,5%) demoro mas de 2 hrs. o no la controlo</p>
Recurrencia del episodio : (No debe recurrir en al menos 24 hrs. : IHS)	<p>-En 28 pac (75,7%) no hubo recurrencia</p> <p>- En 9 pac (24,3%) recurrió en menos de 24 hrs. o No controlo la cefalea</p>
Nivel de efectos adversos :	<p>-En 6 pac (16,2%) no hubo ningún efecto adverso</p> <p>-En 29 pac (78,4%) solo somnolencia leve</p> <p>-En 2 pac (5,4%) efectos adversos severos : (tinitus y sequedad de boca)</p>

PRUEBA DE VALIDACION ESTADISTICA DEL RESULTADO DEL CONTROL DE LA CEFALEA:

Como **TEST de validación estadística** se utilizo el **test de MCNEMAR** en el que se deben recodificar las variables y transformarlas a discretas y dicotomicas (2 opciones).

Una variable es discreta cuando esta formada por un numero finito de alternativas esto exige previamente la codificación en variables numéricas

Al final solo se codifican 2 posibles resultados para cada variable

Este test se debió utilizar para probar si la diferencia entre las mediciones efectuadas antes y después de una intervención (en este caso la aplicación del Dimenhidrinato EV) **puede ser atribuible al azar o es el resultado directo de tal intervención**, este **test de validación estadística** es muy útil para la verificación de estudios diseñados en base a medición de variables , antes y después de alguna intervención.

TEST DE MC NEMAR: PARA COMPROBAR si el cambio producido en la medición de 2 variables luego de una intervención es estadísticamente valida o es producto del azar:

Variable independiente: intensidad de cefalea previa

Variable dependiente: intensidad de cefalea post tto

Intervención: Aplicación de 50 mgs de Dimenhidrinato EV

TABLA 6: TEST DE MC NEMAR (TABLA DE 2 x 2) (axb)

Intensidad de cefalea previa al tto cruzada con Intensidad de cefalea post tto (con recodificación de variables):

	Intensidad de cefalea post tto (b)	
Intensidad de cefalea Previa al tto : (a)	1_(b)	2_(b)
1_(a)	10 pac	1pac
2_(a)	22 pac	4 pac

Se recodifican las variables para hacerlas dicotómicas y discretas:

Intensidad de cefalea previa: Se recodifica a 2 variables numéricas

Opción 1: incluye a los pac que referían puntuación en EVA de 5-6-7 que corresponden a nivel 2 de dolor (cefalea moderada)

Opción 2: incluye a los pac que referían puntuación en EVA de 8-9-10, que corresponden a nivel 3 de dolor (cefalea severa)

Intensidad de cefalea post tto. Se recodifica a 2 variable numéricas

Opción 1: aquí se incluyen a todos los pacientes que controlaron la crisis luego de la aplicación del fármaco, es decir todos los que pasan a nivel 0 (sin cefalea) o a nivel 1 (cefalea leve).

Opción 2: aquí se incluyen a todos los pacientes que no controlaron la crisis luego del tto es decir que siguen en nivel 2 (EVA de de 5.-7) o nivel 3 (EVA de 8-10) de intensidad de dolor:

24

EFFECTUANDO OPERACIÓN EN PROGRAMA SPSS:

SE OBTIENE QUE:

Test Statistics^b

	INTENSIDAD DE CEFALEA PREVIA & INTENSIDAD DE CEFALES POST TRAT.
N	37
Exact Sig. (2-tailed)	.000 ^a

a. Binomial distribution used.

b. McNemar Test

· p es 0,000a, menor de 0.005 y por tanto luego de la recodificación, el cambio en las variables por la intervención es estadísticamente válida y no producto del azar.

IV.-DISCUSION DE LOS RESULTADOS:

REQUERIMIENTOS DE LA DROGA CONTROLADORA IDEAL PARA UNA CRISIS MIGRAÑOSA :

La droga controladora ideal para una crisis migrañosa debiera cumplir los siguientes principios para ser consideradas la droga ideal o de primera línea: según las recomendaciones de la **Internacional Headache Society (IHS)**:

- Disminuir o eliminar eficazmente la cefalea y los síntomas acompañantes de la crisis.
- De rápido inicio de acción, (controlar la crisis en menos de 2 hrs.)
- Debe ser consistente, es decir que su efectividad sea igual en el tto de crisis sucesivas.
- Que restauren la actividad funcional, al nivel previo a la crisis
- Que sea, de efecto prolongado (que no se presenten recurrencia del episodio en al menos 24 hrs., evitando la utilización de drogas de rescate posteriores.
- Que sean adecuadamente toleradas y con nulos o muy leves efectos adversos.
- Que no generen dependencia, ni efecto paradójal (complicación de la migraña por el uso reiterado del fármaco ni cefalea de rebote por la supresión de ellos, (5), (8),
- Que no tenga contraindicaciones absolutas y muy pocas relativas.

ANTECEDENTES: VENTAJAS Y DESVANTAJAS DE LAS DROGAS USADAS PARA CONTROLAR CRISIS MIGRAÑOSAS

Dentro de los medicamentos mas utilizados: AINES, opiodes, triptanos , ergotaminicos, antieméticos, corticoides, o las drogas combinadas todos presentan factores que limitan su utilidad por ende su efectividad e inicio de acción suele ser variable o hasta impredecible, incluso tras su aplicación las crisis pueden recurrir con frecuencia, algunas presentan varias contraindicaciones, o tienen potencialidad para efectos adversos, algunos son escasamente accesibles en nuestro medio y muy caros como los triptanos, en otros casos dificultades técnicas para su uso pueden limitar su utilidad, o pueden provocar dependencia , aumento paradójal de la cefalea o cefalea de rebote x supresión (24)

26

La mayoría tienen además el inconveniente de actuar solamente en algunos niveles moleculares o fisiopatológicos dentro de la cascada de generación de una crisis migrañosa, lo cual se ha tratado de superar en algunos casos usando drogas con diferentes combinaciones, pero que aumentan sus efectos adversos por lo que todos están lejos de poder ser considerada la droga ideal.

Dura nte una crisis de migraña se va a producir un **retraso en el vaciamiento gástrico**, por lo que la droga controladora cuando es VO en ocasiones tarda en producir su efecto si la crisis ya tiene varias horas, por lo que esta debiera ser en lo posible de aplicación parenteral. Además la intolerancia oral las nauseas y vómitos son frecuentes, lo que alteraría todavía más la absorción intestinal. (8), (15), **por lo que la vía ideal de administración debe ser la parenteral.**

En cuanto a la eficacia para controlar la cefalea no hay reportes estadísticamente uniformes e relación a los medicamentos abortivos de la crisis, los que están en primer lugar AINES y AAS se sabe que deben ser usados precozmente durante el inicio de la crisis y solo cuando son de moderada intensidad.

Por ejemplo los ergotaminicos pueden causar nauseas y vómitos, su farmacocinética es errática y están contraindicados en pac con HTA no controlada, coronariopatias, enfermedad vascular periférica, o historia de ECV.

En cuanto a los triptanos muy utilizados y estudiados y con múltiples presentaciones en otros países en nuestro medio son escasos y de elevado costo, y solo lo tenemos vía oral no obstante a pesar de su probada eficacia , siguen teniendo algunas desventajas y contraindicaciones por ejemplo :**Rappaport** en el estudio SUMA 2005 en un estudio multicentrico doble ciego en 46 centros usando sumatriptan nasal a dosis de 5, 10 , 20 mgs respectivamente reporto resultados con adecuada significación estadística en todas las variables, pero con efectos adversos de sequedad y mal sabor de boca en 20% a 30%,

Ueberall en Erlangen (Alemania) llevo a cabo 2 estudios abiertos, tomando pacientes con migraña, refractarios a otras medicaciones, la tasa de mejoría a las 2 hrs. de administrado el fármaco se situaba alrededor del 60% y la eliminación total de la cefalea llegaba aprox. 50%

El sumatriptan subcutáneo que es el mas consistente en forma interindividual no esta disponible en nuestro medio, cabe reiterar que todos pueden causar constricción de arterias coronarias, y dolor torácico, estando totalmente contraindicados en cardiopatías isquemicos o hipertensos no bien controlados.

En cuanto a las **drogas combinadas** todas estas tienen múltiples formulaciones con diferentes niveles de eficacia pero con el problema de que al ser de varios grupos farmacológicos, aumentan su potencial deletéreo y pueden haber más interacciones, además del problema de la absorción en crisis muy prolongadas o con gran componente emético. Algunos ejemplos relevantes al respecto:

27

En un estudio doble ciego multicentrico de **Sargent et al** (1997) se demostró que el naproxeno vo era similar a la ergotamina vía oral alrededor de 60% de eficacia, para controlar cefalea y síntomas acompañantes pero la ergotamina producía mas nauseas vómitos y otros. En otro estudio de **Pradalier et al**, el naproxeno fue levemente superior a la ergotamina, pero con este se requiere mas veces drogas de rescate

El estudio **Multimodal oral sumatriptan and cafergot comparison study group** (1992) se comparaba al sumatriptan vía oral vs. una combinación de cafeína mas ergotamina, los resultados fueron 66% para el sumatriptan y 48% de efectividad para la combinación referida siendo el sumatriptan de mas rápido inicio de acción con mayor disminución de síntomas asociados y menor índice de recurrencias, sin embargo ambas causaron nauseas, vómitos dolor abdominal y dolor torácico.

Christie et al (2003) comparo el uso de 1 de ergotamina combinado con 100 mgs de cafeína vs. 10mgs de rizatriptan en un estudio doble ciego con punto de quiebre a las 2 hrs. luego de múltiples, crisis, 69,9%prefieron rizatriptan vo por su mayor rapidez para el control del dolor a las 2 hrs. y 30% prefirió la combinación, ambas drogas fueron bien toleradas, se presentaron nauseas severas en 8,5% con ergotamina mas cafeína y en el 4,2% con sumatriptan,

En cuanto a drogas combinadas con opiodes:

Boureau et al (1994) hizo un estudio comparativo utilizando el equivalente a 900 mgs de AAS en un grupo, 400mgs de paracetamol mas 25 mgs de codeína en otro grupo y un tercer grupo recibió placebo, y en relación a la respuesta de ausencia de cefalea o

muy leve, en el 1er grupo de AAS fue de 52,3%, en la combinación con codeína fue de 49,7% y 29,8 en los que recibieron placebo.

Silberstein SD, et al (Headache 2004) en un estudio doble ciego controlado con placebo y multicentrico uso una combinación de tramadol 37,7mgs mas paracetamol 325 mgs y otra con placebo, obteniendo 56% de control de cefalea a las 2 hrs. y 34% en los que recibieron placebo

Con los ergotaminicos vo específicamente la dihidroergotamina vía parenteral o en spray nasal, casi no existen en nuestro medio sin embargo la vía oral presente en algunas combinaciones reporta una efectividad de hasta 70% de alivio de la cefalea a las 2 hrs. similar al sumatriptan SC: **Gawel MJ, et al 1990.**

En pacientes con HTA y con factores de riesgo coronario esta contraindicado el uso de triptanos y ergotaminicos (**Mathew NT, Arch Neurol 1992**), y pueden producir complicación paradójica de la migraña y cefalea de rebote por supresión.

28

En cuanto a alternativas mas recientes **Keith R et al (Headache 2001)** comparo para el control de crisis migrañosas: 500mgs de Valproato EV vs. La combinación de 10mgs de metoclopramida IM seguida de 1 mg de dehidroergotamina (DHE) IM obteniendo los sgtes resultados: 60% controla la cefalea con valproato EV a las 2 hrs. y 50% la controla con la combinación mencionada, sin embargo ningún paciente mostró con valproato EV efectos adversos, y 15% con DHE tuvieron uno o mas episodios de nauseas y vómitos las primeras 4 hrs. post tto.

OBSERVACION Y COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON DIMENHIDRINATO EV

Según el marco teórico de nuestro estudio el dimenhidrinato podría cumplir esta condición pero se deben diseñar estudios prospectivos de mayor duración en el que este sea usado en varias crisis o como droga única por un determinado periodo comparándolo con grupos de control.

En el presente trabajo con este diseño el porcentaje **de control de la cefalea con el Dimenhidrinato EV, llego al 86,5% al bajar la intensidad de la cefalea en al menos 2 niveles llegando la gran mayoría (81,08%) luego de su aplicación, al nivel 0 (sin cefalea).**

El control de la cefalea confirmada por el Test de McNemar que prueba que el cambio producido en una condición clínica luego de una intervención es decir el efecto antes y después de la misma no es producido por el azar sino por la consistencia de la intervención efectuada

En cuanto al control de los síntomas acompañantes con otras drogas, en su conjunto las estadísticas también están dispersas y son poco congruentes, en nuestra muestra la **totalidad de los pacientes que manifestaban fotofobia, sonofobia o ambas, refirieron**

ya no tenerlas luego del uso del dimenhidrinato conjuntamente con el control de la cefalea.

En relación a la variable de náuseas y vómitos el control fue **igualmente completo** por razones farmacológicamente obvias,

De todos los pac en los que el fármaco fue efectivo para el control de la cefalea y los otros síntomas **todos reportaron recuperación de la capacidad funcional, luego de un periodo de sueño variable atribuido al efecto del mismo fármaco**

Asimismo en nuestro estudio **el inicio de acción del fármaco también fue muy rápido** y aceptable para los criterio de la IHS controlando la crisis en menos de 1 hr, 20 pac (54,05%) y 12 pac (32,43%) requirieron hasta 2 horas para lograrlo, fallando solo en 5 pac (13,5%).

29

El parámetro de la **no recurrencia del episodio luego del uso de la droga controladora** también fue ampliamente alcanzado, con 28 pac (75,7%) en los que no recurrió la crisis luego de ser controlada ni se necesito utilizar drogas de rescate en al menos 24 hrs.

En cuanto a la recomendación de la IHS de la tolerancia al fármaco y de la baja incidencia de efectos adversos estos fueron nulos o muy leves en 34 pac (91,89%), siendo la somnolencia el mas presentado, el cual algunos pacientes consideraron hasta beneficioso teniendo en cuenta la gran ansiedad que presentaron los pacientes y el hecho reconocido de que el sueño es un coadyuvante, ya que la mayoría controla la crisis incluso espontáneamente luego de un periodo de sueño reparador

Cabe destacar en nuestra muestra la **alta incidencia de trastorno x ansiedad** como fondo sobre el que se desarrollan las crisis migrañosas y los trastorno adaptativos por stress agudo como factores o causas desencadenantes de nuevas crisis x lo que el control de los síntomas psicológicos también son muy importantes y pueden controlarse con el efecto ansiolítico y sedante ligero del dimenhidrinato

.PROBABLES VENTAJAS COMPARATIVAS DEL DIMENHIDRINATO

De acuerdo a los estándares de los fabricantes y a los estudios encontrados, el dimenhidrinato no tiene contraindicaciones mayores y relativas solo algunas como el poder inducir trabajo de parto solo en las ultimas 4 semanas de la gestación, siendo por tanto muy seguro en gestantes de cualquier estadio.

La vía oral no sería la más adecuada ya que además la disminución del vaciamiento gástrico durante la crisis, que aumenta progresivamente en el tiempo, junto a la intolerancia oral hace que la vía parenteral sea la más apropiada en todos los casos. Mas aun en **status migrañoso**, donde el tto parenteral se hace ineludible cumpliendo el dimenhidrinato EV este requerimiento adicional

El dimenhidrinato a diferencia de los otros grupos farmacológicos no produce cefalea crónica o migraña transformada por uso frecuente o cefalea de rebote por supresión del fármaco no obstante esta característica debería ser confirmada en estudios aleatorizados y con grupo control.

El dimenhidrinato no tiene contraindicaciones absolutas.

Es accesible, de bajo costo y con el que se tiene mucha experiencia en todos los niveles de salud

30

Los 5 casos en los que el dimenhidrinato no fue efectivo podrían estar relacionados al hecho de haber sido cefaleas con un mayor componente tensional que migrañoso ya que fueron en pacientes mayores de 40 años, pero esto debería aclararse en estudios posteriores.

Las desventajas que según este estudio podrían ser consideradas, son el hecho de que la mayoría de veces este fármaco produce relajación y sueño, en pacientes que pueden haber pasado periodos variables de falta de sueño por lo que en algunos casos la recuperación funcional podría tardar alguna hrs. y el hecho de requerir personal entrenado en la colocación de vía EV.

Este problema podría ser superado en el futuro creando presentaciones Subcutáneas o nasales de Dimenhidrinato, como en otros grupos farmacológicos usados para el control de las crisis migrañosas.

V.-CONCLUSIONES:

En nuestro trabajo prospectivo de intervención cuasiexperimental en pacientes con crisis migrañosas en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrion. Destacamos por su importancia las siguientes conclusiones :

De los 37 pac que cumplieron los criterios de inclusión del presente estudio 32 pac (86,2%) controlaron la cefalea con el Dimenhidrinato y 22 pac (59,9%) la controlaron completamente.

Todos los pacientes controlaron los síntomas acompañantes de la crisis migrañosa.

32 pac (86,5%) recuperaron totalmente la capacidad funcional luego de la aplicación del fármaco en estudio, asimismo 32 pac refirieron control de la crisis en menos de 2 hrs, destacandose el hecho de que 20 pac (54,05%) lo hicieron en menos de 1 hr.

En 28 pacientes (75,71%) no hubo recurrencia del episodio en al menos 24 hrs.

Se presentaron efectos adversos considerados severos en 2 pac (5,4%): tinnitus y sequedad de boca. En 29 pac (78,4%) se presento somnolencia leve luego de la aplicación del fármaco en estudio.

V.1.-RECOMENDACIONES :

Este estudio es cuasiexperimental de tipo antes y después sin grupo control por lo que se deberían diseñar y efectuar estudios mas amplios aleatorizados y con grupo control equivalente para confirmar eficacia y seguridad.

I.-CAPITULO V: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-**Merrit** Neurology 10th edition LP Rowland Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia 2000.
- 2.-**Micheli** 1era Edición Bogue M, Asconape J, Editorial Medica Panamerica Buenos Aires 2003.
- 3.-**Samuels M.A.** 6ta edition Lippincott Williams Wilkins Philadelphia 1999
- 4.-**Ferrari MD** Migraine. Lancet 1998 351: 1043 -1051
- 5.-**Lance JW Goadsby PJ** .Mechanism and Management of Headache, 6th Ed.London: Butterwork, 1998
- 4.-**Raskin NH.** On the origin of head pain. Headache 1998. 28 254-257
- 5.-**SilbersteinSD Rosenberg J** Multiespeciality consensus on diagnosis and Treatment Of Headache. Neurology 2000. 54: 1553- 1555.
- 7.-**Davies GM, SantanelloN, Lipton R.** Determinants of pat satisfaction with migraine Therapy. Cephalalgia 2000, 20: 554 – 60.
- 8.-**Vincenza Snow MD, Kevin Weiss MD** Pharmacological Management of acute Attacks of Migraine and prevention of Migraine Headache, Annals of Internal Medicine 2002: 137: 840-849.(24)

9.-Keith R. Edwards, MD Judith Norton, RN. Comparison of Intravenous Valproate Versus IM Dihydroergotamine and Metoclopramide for acute treatment of Migraine Headache.2001, 41:

10.- Ian Colman, Michael D. Brown Parenteral Metoclopramide for acute Migraine BMJ 2004. 329: 1369-1371.(26)

11.-Elizabeth Loder Fixed Drug combinations for the Acute Treatment of Migraine CNS Drugs 2005, 19:769-784. (27)

12. Castañeda Cesar, Vera José. Fisiopatología de la Migraña .Diagnostico. Volumen 41, num. 5 y 6. Setiembre Diciembre 2002

13.-Ninan, T; Mathew, MD; Pathophysiology, Epidemiology, and Impact of Migraine Excerpta Medica Inc Clin Comerstone 2001:4(3).

33

14. May, A; Goadsby, PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. J Cerebral Blood Flow Metab 1999; 19:115-27.

15. Rasmussen, BK; Olesen, J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a generalpopulation..Neurology.1992;42:1225

16. Randall, A; Benham, CD. Recent advances in the molecular understanding of voltage-gated Ca (2+) channels. Mol Cell Neuroscience. 1999;14:255-272.

17. Olesen, J; Friberg, L; Olsen, TS. et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. Ann Neurol 1990;28:791-8.

18. Peter, J; Goadsby, M.D; D. Sc; Richard B. Lipton, M.D., and Michel, D; Ferrari, M.D; Ph.D. Migraine-current understanding and treatment.2002;346:(4) 257

19.- Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF. Burden of Migraine headache in the United States: disability and Economic costs. Arch Inter Med. 1999, 159: 813-818.

20.-Stewart W, Lipton R, Celentano D, Reed M. Prevalence of migraine Headache in the United States. JAMA.1999, 267 : 64-69.

21-DalessioDJ Silberstein SD Headache and other pains 6th edition. New York : Oxford university press. 1993

21.-Alberca R. Pautas de seguimiento. En: Láinez Andrés JM (ed.). Diagnóstico Diferencial y tratamiento de la jaqueca. Madrid; Ediciones Ergon; 1998. p. 89-96.

22.-Balcells M. Reconocimiento de la entidad. En: Láinez Andrés JM (ed.). Diagnóstico Diferencial y tratamiento de la jaqueca. Madrid; Ediciones Ergon ; 1998. P. 15-30.

23-Colman I, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH. Parenteral dihydroergotamine for acute migraine headache: a systematic review of the literature. Ann Emerg Med 2004; 45: 393-401.

34

24.-Davies GM, Santanello N, Lipton R. Determinants of patient satisfaction with migraine therapy. Cephalalgia 2000; 20: 554-60. 13.- Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, and Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia 2002; 22: 633

25.-García fernández ML. Tratamiento de la migraña. FMC 1999; 6(Supl 10):4-10

26.-Goadsby PJ. To scan or not to scan in headache. BMJ 2004; 329: 469-70.

27.-Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine - Current understanding and treatment. N Engl J Med 2002; 346: 257-70.

28.-Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 (suppl 1):

29.-Iglesias F, Pascual J. Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la migraña. Revista Española de Neurología 1995; 23 (Supl 2): 157-61.

30.-MassenVanDenBrink A, Reekers M, Bax WA, Ferrari MD, Saxena PR. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. Circulation 1998; 98: 25-30.

31.-Morales Asín F. Tratamiento de la migraña. En: Liaño Martínez H (ed.). Dolor de cabeza. Madrid; Ediciones Ergon ; 2000. P. 51-65.

32.-J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. Neurology 2000; 54: 1553.

33.-Solomon S. Primary Headache Management. Primary Care Special Edition 2002; 6 (1): 38-42.

34.-Lipton RB, Stewart WFS Acute Therapy : do doctors Understand What patients with Migraine want from therapy Headache 1999,39 suppl.2: s20-s26.

35.-Silberstein SD, practice Parameters : evidence –based guidelines for migraine headache. Neurology 2000, 55 : 754-762.

35

36.-Alcaraz MJ; Ferrándiz ML y Payá M. Histamina y fármacos antihistamínicos. En Farmacología Básica y Clínica de Velásquez. (P Lorenzo, A Moreno, JC Leza, I Lizasoian y MA Moro, editores). 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana.2005. Cap. 29. pp.487-494.

37.-Brown NJ and Roberts II, J; Hystamine, Bradykinin, and their antagonists. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. (JG Gardman and LE Limbird, editors). 10° Edition. Mc Graw-Hill. New York USA. 2001. Cap. 25 pp. 645-667

38.-Burkhalter, A Julius D and Katzung BG Histamina, serotonina y alcaloides del cornezuelo del centeno. En; Farmacología Básica y Clínica. (Katzung BG; editor) 7ª Edición. 1999, Cap. 16. pp.311-339.

39.Kranke, P; Morin, A. M; Roewer, N; Eberhart, L. H. J. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Mar2002, Vol. 46 Issue 3, p238-244.

ANEXO 1.-

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS PARA PAC CON CRISIS MIGRAÑOSA PREVIA A LA APLICACION DE TRATAMIENTO CONTROLADOR DE CRISIS MIGRAÑOSA (50 mgs de Dimenhidrinato EV en 20 cc de Nacl al 0,9%

Fecha..... HCL.....

Numero de orden.....

1.-Filiación

Sexo.....

Teléfonos.....

Edad.....

dirección.....

2.-Antecedente Patológicos:

Medicamentos () TEC () menstruación ()
alimentos () ejercicio ()

- **Medicación Habitualmente usada para abortar crisis**
Especificar cual y por cuanto tiempo.....
- **Uso de medicación profiláctica si() no ()**
Especificar cual y por cuanto tiempo.....

4.-Crisis Migrañosa Actual :

- **Fecha y hora de inicio de Crisis Actual.....**
- **Fecha de ultima crisis.....**

38

Intensidad de la crisis:

(Escala visual análoga) EVA (1-10).....

- **Fotofobia : si () no ()**
- **Sonofobia : si () no ()**

- **Nauseas- vómitos : según operacionalizacion de variables**
Nivel 0 () nivel 1 () nivel 2 ()

- **Grado de incapacidad funcional**
Nivel 0 () nivel 1 () nivel 2 ()

- **Uso de Medicamentos Abortivos durante la presente crisis**
Si () no ()
(Tipo, fecha de aplicación, resultados).....

Anexo 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS LUEGO DE LA APLICACIÓN de 50 mgs de DIMENHIDRINATO EV

-

-Fecha y hora de aplicación de Dimenhidrinato EV.....

- Controló cefalea si () no ()

Intensidad de cefalea post tratamiento:

Nivel 0 () nivel 1 () nivel 2 () nivel 3 ()

-Nivel de sonofobia post tto: si () no ()

39

-Nivel fotofobia post tto: si () no ()

-Nivel de nauseas vómitos post tto: si () no ()

Nivel 0 () nivel 1 () nivel 2 ()

Tiempo necesario para controlar la cefalea:

0: más de 2 horas ()

1: de 1 hr a 2 hrs ()

2: menos de 1 hora ()

-Recurrencia de episodio migrañoso en menos de 24 hrs. luego de la aplicación de dimenhidrinato.

si () no ()

-Grado de incapacidad funcional post aplicación de Dimenhidrinato EV:

Nivel 0 () nivel 1 () nivel 2 ()

-Efectos adversos post aplicación de tto

Especificar cuales.....

Nivel 0 () nivel 1 () nivel 2

40

ANEXO III

Iniciales del paciente: _____ **Numero de HC:** _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado paciente soy el Dr. Cesar Saavedra Rocha, medico residente de neurología del 3er año del hospital nacional Daniel Alcides Carrión, y estoy realizando un estudio de investigación titulado TRATAMIENTO CON DIMENHIDRINATO ENDOVENOSO PARA CONTROLAR CRISIS MIGRAÑOSAS EN EL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRION. CALLAO. MARZO ABRIL 2007". UD debe decidir voluntariamente si participa o no.

Sírvase tomar su tiempo para llegar a una decisión .Lea cuidadosamente lo que aparece a continuación y consulte con el medico responsable del estudio sobre cualquier duda que pueda tener.

OBJETO DEL ESTUDIO:

La migraña es la causa mas grave e incapacitante de dolor de cabeza, las migraña consiste en episodios repetidos de dolor de cabeza mas otros síntomas como nauseas, molestia excesiva a la luz o al ruido, Sin embargo el tratamiento para dichas situaciones de urgencia no esta adecuadamente establecido y en un gran numero de pacientes la crisis migrañosa no termina completamente o se reinicia muy pronto por poca eficacia de los medicamentos comúnmente usados por lo que se debiera difundir mas el uso de otros medicamentos que podrían tener muchas mas ventajas en comparación con los usados convencionalmente.

41

El objetivo de este estudio es describir los efectos del dimenhidrinato EV para el control de crisis migrañosa.

QUIENES DEBEN PARTICIPAR:

En este estudio podrán participar todos los pacientes con Dx de crisis migrañota en curso que cumplan los criterios dx internacionales de crisis migrañota.

QUE ME PEDIRAN QUE HAGA:

El DIA que usted acuda a su consulta al servicio de neurología por un dolo de cabeza que sea diagnosticada en el consultorio del investigador como crisis migrañosa en curso se le informara y orientara sobre los objetivos y trascendencia del estudio y consignara

su aceptación a través de este consentimiento informado. Una vez firmado, el investigador procederá al llenado de la ficha de investigación consignando sus datos PERSONALES Y SU HISTORIA CLINICA, SUS ANTECEDENTES FAMILIARES, LA HISTORIA

detallada de su enfermedad (migraña) y todos los tratamientos que ha llevado, los factores que la generan, etc.

Se le interrogara sobre todos los detalles de su crisis migrañosa actual incluyendo su fecha de inicio, su intensidad, su duración y todas las molestias y alteraciones que esta crisis le este produciendo.

42

LUEGO se le hará entrega de una ampolla de 50 mgs de Dimenhidrinato la que se colocara en el tópico de nuestro servicio, vía endovenosa diluido en 20 cc de suero fisiológico y posteriormente será enviada a su domicilio a descansar y recibirá una llamada telefónica ese mismo DIA, del investigador, indagando sobre los resultados de la medicación recibida y deberá asistir sin costo alguno en las sgtes 72 hrs. gratuitamente a consultorio para ampliar el interrogatorio y examen respectivo.

Que beneficio puedo esperar:

Podrá contar con una historia clínica detallada respecto a su enfermedad y una comunicación directa con su medico tratante además se podrá determinar el beneficio potencial que se podrá obtener con este fármaco que de ser mas efectivo que los medicamentos usados frecuentemente podrá controlar mas eficazmente futuros cuadros de migraña que UD u otros pacientes presenten.

La información recolectada será confidencial

Si los resultados del estudio son publicados, su identidad permanecerá en el anonimato

Con fines prácticos, el medico investigador proporcionara la información de una manera que no lo identifiquen UD directamente, utilizando las iniciales de su nombre y apellidos y numero de historia clínica.

Si tiene dudas o preguntas puede comunicarse a cualquier hora con el medico investigador responsable del estudio Dr. Cesar Saavedra Rocha a los teléfonos 4632452 o 96617113

43

O al comité de ética del hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Ubicado en Av. guardia Chalaca 2176 Bellavista o al teléfono es 2255996 pudiéndome comunicar con el presidente de dicho comité la Dra. Mercedes Orellana Quito.

YO..... He sido informado debidamente sobre las características de este estudio, entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme en el momento que lo desee. Se que ante cualquier problema que presente puedo comunicarme con el Dr. Cesar Saavedra Rocha responsable del estudio en el servicio de neurología del hospital Daniel Alcides Carrión o a los teléfono 4632453 o 96617113

FECHA.....

.....

Firma del paciente

.....

**Firma del familiar responsable del
Paciente**

.....

Firma del medico responsable

