

# Estudio clínico aleatorizado de tetracaína intranasal versus placebo en el ataque agudo de migraña en el Hospital Central Militar

Eduardo Ramos-Reyna<sup>1</sup>, Marisol Jannet Figueroa-Medina<sup>2</sup>,  
Juan Pablo García-Hurtado<sup>3</sup>

## RESUMEN

La migraña es una enfermedad neurovascular incapacitante, común y crónica se caracteriza por ataques de cefalea de intensidad moderada a severa, acompañado de sintomatología variada. Una de las causas del dolor se atribuye a la activación del nervio trigémino. La incapacidad producida por el dolor implica ausencia laboral y reducción de productividad al afectar a personas económicamente activas. *Objetivo:* demostrar la efectividad de tetracaína intranasal en el manejo de la crisis aguda de migraña y evaluar sus efectos secundarios. *Material y métodos:* se realizó un estudio clínico experimental, prospectivo, longitudinal, descriptivo y comparativo, utilizando tetracaína intranasal comparado con solución salina isotónica al 0.9%. Se incluyeron 36 pacientes con ataque agudo de migraña que acudieron al servicio de urgencias y consulta externa de neurología; de los cuales 18 fueron tratados con tetracaína y 18 con placebo. *Resultados:* en los pacientes tratados con tetracaína intranasal se observó alivio del dolor en el 83% en los primeros 10 minutos después de la aplicación y en sólo 6% en los tratados con placebo. Esto representa una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). Sólo se reportó adormecimiento en la faringe en pacientes tratados con tetracaína intranasal.

Recibido: 6 febrero 2008. Aceptado: 29 febrero 2008.

<sup>1</sup>Hospital Central Militar, Sección de Neurología. <sup>2</sup>Escuela Militar de Graduados de Sanidad. <sup>3</sup>Escuela Médico Militar, Departamento de Farmacología. Correspondencia: Eduardo Ramos. Escuela Médico Militar Periférico Norte esquina Gral. Cabral S/N. 11200 México, D.F. E-mail: dredramos@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** migraña aguda, tetracaína intranasal, nervio trigémino, estudio clínico.

## CLINICAL TRIAL OF INTRANASAL TETRACAINE AND PLACEBO IN AN ACUTE MIGRAINE ATTACK AT THE CENTRAL MILITARY HOSPITAL

## ABSTRACT

Migraine is a disabling, common and chronic neurovascular disorder, that is characterized by moderate to severe headache attacks, accompanied of varied symptomatology. It has been assumed that one of the causes of the pain is the activation of the trigeminal nerve. Migraine is a well known cause of economic loss due to the decreased productivity and labor day loss. *Objective:* to demonstrate the effectiveness of intranasal tetracaine in treatment of acute attack of migraine and to evaluate its side effects. *Material and methods:* there was carried out a clinical, experimental, pilot, longitudinal, descriptive and comparative study, using intranasal tetracaine compared with placebo (isotonic saline solution 0.9 %). Thirty six patients with acute attack of migraine were included, who arrived to the emergency room and outpatient clinic of neurology. Eighteen patients were treated with tetracaine and 18 patients with placebo. *Results:* relief of pain was observed in 83% of patients treated with intranasal tetracaine in the first 10 minutes after the application, compared with only 6% in patients treated with placebo. This represents a statistically significant difference ( $p < 0.0001$ ). Only numbness throat was observed as side effect in patients treated with tetracaine.

**Key words:** acute migraine, intranasal tetracaine, trigeminal nerve, clinic study.

La migraña es una enfermedad neurovascular que se caracteriza por ataques de dolor moderado o severo y debe incluir las siguientes características: dolor en sólo un lado de la cabeza, náusea, vómito, fotofobia, fonofobia y dolor que empeora con el movimiento. Los síntomas y duración varían considerablemente de paciente a paciente, así como de un ataque a otro<sup>1</sup>. Se piensa que la migraña es causada por vasodilatación en cabeza y cuello, pero investigaciones más recientes sugieren que la causa del dolor es por activación del nervio trigémino<sup>2</sup>. Aun cuando los ataques de migraña son episódicos, pueden ocasionar incapacidad importante traduciendo en días laborables perdidos. En Europa se estima que hay una pérdida de 1.8 a 7.1 días en los hombres y de 0.9 a 10.5 en mujeres por cada episodio. El impacto financiero de la migraña está implicado por el costo indirecto de la ausencia laboral y reducción de la productividad, así como el costo directo del servicio médico<sup>3</sup>.

La Sociedad Internacional de Cefalea (IHS, siglas en inglés) clasifica a la migraña de acuerdo a sus características clínicas y en base a estas se establece el diagnóstico clínico de la enfermedad, siendo una guía útil para iniciar el tratamiento correspondiente<sup>4</sup>. Los tratamientos convencionales se enfocan en tres áreas: eliminación de desencadenantes, control de síntomas, y medicación preventiva<sup>5</sup>.

La tetracaína (pontocaina), inició su aplicación clínica en 1932, es un aminoéster de larga acción, mucho más potente y de acción más prolongada que la procaína. Se metaboliza con mayor lentitud que los otros ésteres anestésicos locales de uso frecuente. En la actualidad se usa extensamente para la anestesia raquídea, cuando se requiere un fármaco de acción prolongada. La tetracaína se incorpora también en diversos preparados anestésicos tópicos de uso oftalmológico. El mecanismo que se supone que actúa es la tetracaína para el control de las crisis migrañosas similar a la lidocaína; mediante el bloqueo del ganglio esfenopalatino que se encuentra dentro del arco reflejo trigémino-vascular. Este circuito con las fibras parasimpáticas que salen del núcleo salivar superior pasan en el nervio petroso superior mayor, hacen sinapsis con el ganglio esfenopalatino que contiene un pequeño número de fibras provenientes del trigémino que se proyectan a la arteria cerebral con fibras vasodilatadoras. Las fibras aferentes de los vasos atraviesan el ganglio trigeminal que desciende al tracto espinal y

después envía colaterales al núcleo salivar superior, completándose este arco reflejo.

Hasta el momento no hay datos de uso de la tetracaína para el tratamiento de la migraña. El motivo de este trabajo fue buscar un tratamiento de fácil aplicación, con pocos efectos colaterales, que disminuyera el costo e incorporará al paciente a sus actividades lo más pronto posible para disminuir el ausentismo laboral.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### A. Diseño del estudio

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo, causa-efecto, efecto-cause, de uso de tetracaína intranasal *versus* placebo. La tetracaína usada fue ponti ofteno® solución en presentación de 5 mg en 1 ml.

Con hoja de autorización y consentimiento informado del paciente. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Central Militar (HCM).

El estudio tuvo una duración de 4 meses, de abril a julio del 2007, en el servicio de urgencias y de consulta externa de neurología del HCM.

### B. Población de estudio

El estudio fue realizado en el servicio de urgencias y consulta externa de neurología del HCM que es un centro de atención de tercer nivel, quien recibe una población en promedio 90,000 pacientes al año.

#### Los criterios de inclusión:

- Pacientes que estuvieran en rangos de edad entre los 15 y 65 años.
- Historia de cefalea migrañosa.
- Contar con los criterios diagnósticos de migraña de la IHS.

#### Los criterios de exclusión:

- Alergia a lidocaína.
- Enfermedad ácido péptica.
- Uso de antidepresivos o inhibidores de mono-amino-oxidasa.
- Cefalea migrañosa de tipo basilar o hemipléjica.
- Pacientes con diálisis peritoneal.
- Haber usado lidocaína nasal previo al ingreso a urgencias.
- Sospecha de emergencia hipertensiva, trauma craneoencefálico, encefalopatía, neuroinfección o enfermedad vascular cerebral.

- Aquel paciente que no aceptará entrar al estudio.

### C. Protocolo de experimentación

Una vez reunidos los criterios de inclusión y consentimiento informado los pacientes, fueron divididos en dos grupos de manera aleatoria. A un grupo se le aplicó tetracaína intranasal y al otro solución salina al 0.9% intranasal.

Previo al tratamiento los pacientes respondieron un cuestionario para obtener las características de su migraña, el cual incluía básicamente los criterios diagnósticos de migraña de la IHS y escala visual análoga del dolor. Después el paciente fue colocado en decúbito supino, con el cuello ligeramente hiperextendido, y se le aplicó del lado ipsilateral al dolor tres gotas del medicamento o del placebo según el caso. Para el control clínico del paciente y de su mejoría se evaluó cada 5 minutos, hasta llegar a los 30 minutos. Después al paciente se le pidió que contestará un cuestionario para saber la satisfacción que tuvo con el tratamiento. En los casos en que no hubo ningún efecto mayor al 50% de mejoría o después de 30 minutos se les administró el tratamiento de rescate que consistió en ketorolaco intravenoso o un triptano.

El análisis estadístico para identificar las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.5$ ) de las variables expresadas fue mediante la prueba *t* de student para variables cuantitativas; y la prueba de  $\chi^2$  (chi cuadrada) para variables cualitativas, comparando el grupo tratado con tetracaína intranasal *versus* el grupo tratado con placebo.

## RESULTADOS

Se incluyeron 36 pacientes que cubrieron de manera satisfactoria los criterios de inclusión, los cuales se dividieron en dos grupos de 18 pacientes con uso de tetracaína y 18 pacientes con placebo. El 18% correspondió al sexo masculino (7 pacientes) y un 82% al sexo femenino (29 pacientes) (figura 1).

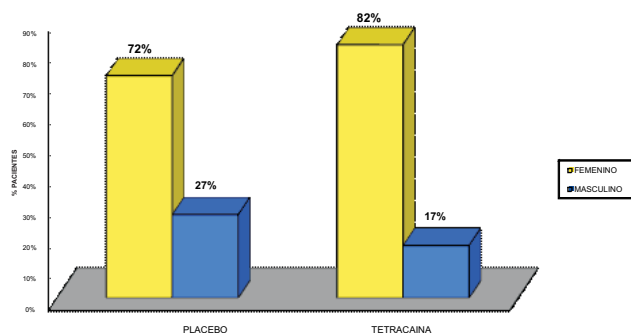


Figura 1. Pacientes distribuidos por sexo.

En el estudio se presentó un promedio de edad de 32.3 años. Al realizar grupos etarios se encontró que la mayor frecuencia de los casos estaba entre los 20 a 40 años, que correspondía a la población económicamente activa (figura 2 y 3).

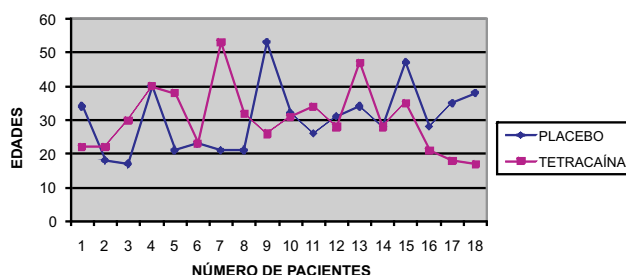


Figura 2 y 3. Distribución por edades.

En cuanto a la severidad del dolor se encontró lo siguiente: 9 pacientes con dolor moderado (50%) y 9 pacientes con dolor severo (50%); por otra parte el grupo tratado con tetracaína presentaba lo siguiente; 9 pacientes con dolor moderado (50%) y 9 pacientes con dolor severo (50%), la mayoría de estos pacientes correspondió al grupo de entre los 20 y 38 años de edad.

De los 36 pacientes que ingresaron al estudio, el comportamiento en cuanto a la sintomatología fue la siguiente: la totalidad presentó fotofobia en los dos grupos de estudio; en cuanto a las náuseas se observó en 17 pacientes (94%) en el grupo placebo y 17 pacientes (94%) en el grupo tratado con tetracaína; en relación a la fonofobia, se observó en 15 pacientes (83%) en el grupo placebo y en 16 pacientes (89%) en el grupo tratado con tetracaína, y por último se reportó vómito en 8 pacientes (44%) en el grupo con placebo y 7 pacientes (38%) en el grupo tratado con tetracaína, náusea en 17 pacientes (94%) en ambos grupos (figura 4).

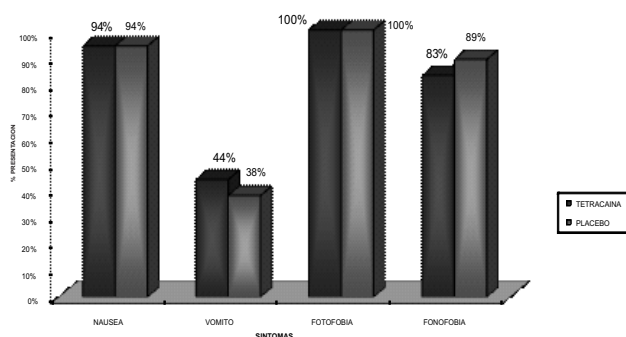


Figura 4. Síntomas en ambos grupos, al inicio del tratamiento.

Según el grado de incapacidad laboral de los 36 pacientes que ingresaron al estudio 12 pacientes (33%) necesitó reposo, 3 pacientes (8%) la incapacidad laboral fue severa, en 9 pacientes (25%) con moderada incapacidad laboral y por último en 12 pacientes (34%) cursaron con incapacidad laboral leve (figura 5).

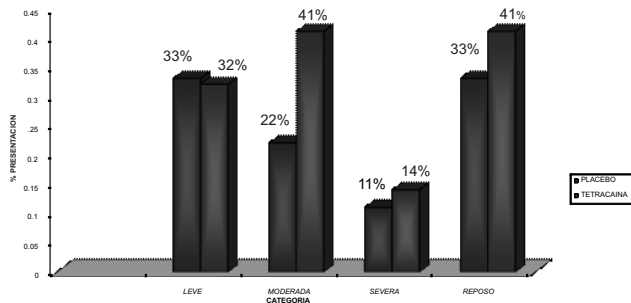


Figura 5. Presentación de incapacidad laboral.

En cuanto al tiempo de recuperación del dolor se observó lo siguiente; en el grupo de tetracaína 11 pacientes (61%), fue antes de los 5 minutos; 4 pacientes (22%) mejoró entre los 6 y 10 minutos; un paciente (6%) su recuperación se observó a los 11 a 15 minutos; un paciente (6%) mejoró entre los 20 a 25 min; por último un paciente (6%), no mejoró después de 30 minutos y se le administró los dos medicamentos de rescate. Por otro lado, en el grupo de pacientes tratados con placebo; sólo una paciente mejoró entre los 6 y 10 minutos, el resto de los pacientes de ese grupo, no mejoraron pasados los 30 minutos (figura 6).

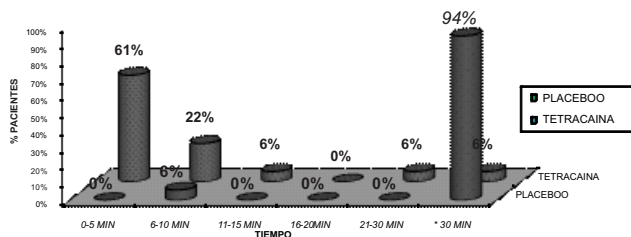


Figura 6. Tiempo de mejoría comparativo entre los dos grupos de estudio.

El porcentaje observado de recuperación del dolor, en el grupo de tetracaína fue de la siguiente manera: 6 pacientes (33%) mejoró entre el 76 a 95%, 9 pacientes (50%), mejoró entre un 51 a un 75%; 2 pacientes (11%), mejoraron entre un 26 a un 50%, y sólo una paciente (6%) su recuperación fue del 5%. Haciendo la aclaración que aquellos pacientes que estuvieron por debajo del 50% de su recuperación o mejoría se les administró ketorolaco 30 mg intravenoso, y en sólo un caso hubo necesidad de aplicar tramadol intravenoso

para controlar el dolor.

En cuanto al grupo placebo el 94% (17) de los pacientes no mejoró en absoluto y sólo un paciente mejoró un 75% (figura 7).

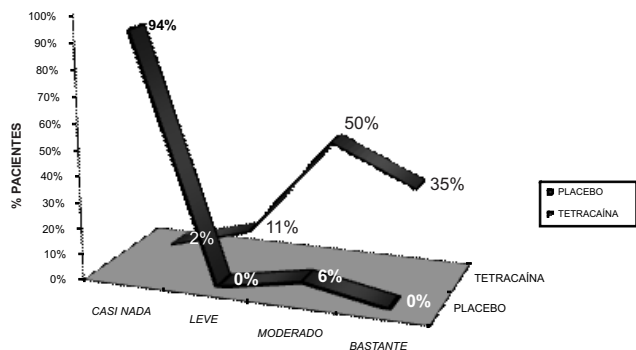


Figura 7. Distribución de mejoría del dolor.

En relación con los efectos secundarios sólo se refirió como adormecimiento de la faringe y sabor extraño en la boca de manera aislada (2 pacientes), no siendo de relevancia o de significancia estadística. Y en cuanto a la cita de control tanto a la semana como al mes no hubo signos o síntomas de importancia médica.

## DISCUSIÓN

La migraña es una enfermedad que de acuerdo a estadísticas se ha evidenciado en un 10% de hombres y un 16% de mujeres han sufrido alguna vez de una cefalea unilateral de características migrañosas; lo que la hace una enfermedad frecuente e incapacitante, esto conlleva por lo tanto a un impacto en las actividades laborales, sociales y económicas de los pacientes, ya que este padecimiento tiende a presentarse con mas frecuencia en la población de mayor productividad económica.

La mayoría de los pacientes de este estudio fueron del sexo femenino (80%), dato que concuerda con la literatura reportada. En nuestro estudio encontramos que la edad en la que más casos de migraña se presentaron fue entre los 21 a 34 años (50%), con un promedio de edad de 32 años.

En cuanto al tiempo de mejoría del dolor para los pacientes tratados con tetracaína, un 61% (11) de estos fue antes de los 5 minutos, otro 22% (4) entre los 6 y 10 minutos, alcanzando un 83% la mejoría en los primeros 10 minutos de aplicación del medicamento. En cuanto al grupo tratado con placebo, el 94% (17) de ellos no hubo ninguna mejoría, ni cambios en su sintomatología. Lo que representa una diferencia

estadísticamente significativa (*t student*  $p < 0.0001$ ).

### CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran un nuevo fármaco de acción rápida, bajo costo, fácil aplicación y con mínimos efectos secundarios para el control del ataque agudo de migraña.

En cuanto a la dosis de tetracaína utilizada, se estableció la dosis de tres gotas en forma arbitraria y a pesar de esto se obtuvieron resultados favorables. Lo anterior da paso a otros estudios para poder establecer si con dosis menores o por medio de un atomizador se pudiera lograr el mismo control de dolor.

### REFERENCIAS

1. Jennsen K, Tfelt-Hansen. Classic migraine. A prospective reporting of symptoms. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 359-62.
2. Kaube H, Katsarava Z. Acute migraine headache; possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2000; 58: 1234-8.
3. Lainez MJA, Monzón, the Spanish Occupational Migraine Study Group (2003). The socio-economic impact of migraine in Spain. In J. Olesen TJ, Steiner, & R. B. Lipton (Eds.). *Reducing the burden of headache*. New York: Oxford University Press.
4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalgia* 2004;24(supply 1), 24-36.
5. Goadsby PJ, Olesen TJ. Diagnosis and management of migraine. *BMJ* 1996; 312: 1279-82.