

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIZACION EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL
TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

**Efectividad y tolerabilidad del naratriptán y metoclopramida en la
fase premonitora de crisis aguda de migraña**

**Área de Investigación:
Medicina Humana- Neurología**

AUTOR:

M.C. BELIZARIO ESTEBAN CARRILLO MARCOS

ASESOR:

JARA GARCIA WILMER

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4424-3472>

TRUJILLO – PERU

2021

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO O NOMBRE DEL PROYECTO:

Efectividad y tolerabilidad del naratriptán y metoclopramida en la fase premonitoria de crisis aguda de migraña.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Neurología.

3. TIPO DE INVESTIGACION:

3.1 De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2 De acuerdo a la técnica de contratación: Explicativa.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO:

Escuela Profesional de Medicina Humana.

Departamento Académico de Postgrado de Medicina.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Belizario Esteban Carrillo Marcos.

5.2. Asesor: Jara García Wilmer.

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTE EL PROYECTO

Institución: Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta EsSalud.

Lugar: Distrito La Esperanza, Provincia de Trujillo y Departamento La Libertad.

7. DURACIÓN (FECHA DE INICIO Y TÉRMINO)

7.1. Fecha de Inicio: enero 2021

7.2. Fecha de Término: diciembre 2021

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS:

Con el objetivo de determinar la efectividad y tolerabilidad del naratriptán y metoclopramida en la fase premonitoria de crisis aguda de migraña, se realizara un estudio experimental, primero se seleccionara paciente con diagnóstico de migraña y a la vez que ellos mismo sepan identificar los síntomas premonitores o prodrómicos de la crisis aguda de migraña, en total se estudiara un total de 368 pacientes que acudan al Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta - EsSalud durante el año 2021. De manera aleatoria a 184 que se le indicará naratriptán 2.5mg y otro número semejante metoclopramida 10mg.

Ambos grupos deben tomar la medicación solo en la fase premonitoria o prodrómica de la crisis aguda de la migraña (es decir 48 horas antes del inicio del dolor), para esto cada paciente debe identificar los síntomas en dicha fase, posterior a esto se evaluará ambos grupos después de 12 meses y se tomará una ficha de investigación tomando la última crisis aguda de migraña para el estudio.

La efectividad se evaluará mediante la reducción del dolor 2 horas después de la administración mientras que la tolerabilidad a través de los efectos secundarios. Para el análisis estadístico se utilizará la prueba de chi cuadrado, fijando el nivel de significancia en $P < 0.05$.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La migraña es una enfermedad crónica caracterizada por la aparición de ataques de dolor de cabeza con una localización específica y que se agravan por actividad física; puede estar acompañada de náuseas y/o vómitos; así como fotofobia y fonofobia¹.

En la actualidad, la migraña es una de las enfermedades más frecuentes, reportándose que a nivel mundial 12% de la población la

padecen^{2, 3}. Su prevalencia es más alta en las Américas, seguida de Europa, mientras que es más baja en África y Asia⁴. En el año 2020, Navarro M. et al.⁵ al realizar una búsqueda bibliográfica de estudios de epidemiología sobre migraña entre los países de Latinoamérica; hallaron que Brasil tuvo una prevalencia de 29.5%, Colombia 22.5%, México 19%, Venezuela 16,8%, Cuba 16.9%, Puerto Rico 13.5%, Chile 7.3% y Ecuador 3,6%. Además, reportó para el Perú tres estudios de prevalencias realizados en Cuzco (5.3%), Cerro de Pasco (12,4%) y Lima (9,1%).

Nuestra epidemiología con respecto a la Migraña en el territorio nacional del Perú era de 5.3% lo que significaba una prevalencia considerable por tal motivo se elaboró una Guía en la Práctica Clínica respecto al tratamiento de la Migraña por el Instituto Nacional de Ciencias Neurológica del MINSA.⁴

Un estudio en la ciudad de Trujillo se encontró una prevalencia alta del consumo de medicamento como los triptanos como el sumatriptán generando varios efectos colaterales, además del abuso del dicho medicamento, por tal motivo nace la necesidad de alguna alternativa como metoclopramida en la fase premonitora de la migraña.⁵

Desde hace más de 20 años la migraña ha sido incluida en la lista de enfermedades de importancia mundial con gran repercusión para la humanidad⁶. De acuerdo con los datos de la Migraine Research Foundation migraine la migraña es la tercera dolencia más prevalente y la séptima enfermedad más discapacitante a nivel mundial. Además, en términos de costos de diagnóstico y tratamiento, la migraña ocupa el puesto 20 entre todas las enfermedades existentes siendo considerada en la actualidad como una enfermedad que ocasiona pérdidas económicas importantes^{7, 8, 9}.

Uno de los pilares del tratamiento de la migraña es establecer un plan eficaz de tratamiento agudo y de rescate. Las pautas actuales recomiendan los triptanos como tratamiento de primera línea para los ataques de migraña de moderados a graves¹⁰.

Dentro de este grupo de medicamentos se encuentra el naratriptán, un agonista de 5-hidroxitriptamina_{1B / D} (5-HT_{1B / D}), es un medicamento anti migraña eficaz y bien tolerado, informándose que este fármaco reduce la frecuencia de los ataques de migraña; por lo que se ha sugerido como tratamiento profiláctico debido a su larga vida media¹¹. En cuanto a su tolerabilidad los eventos adversos que comúnmente resultan de la terapia con triptanos incluyen sensación de hormigueo, entumecimiento, calor y presión u opresión en el pecho y el cuello¹²; aunque un gran número de pacientes no lo manifiestan.

De igual manera la metoclopramida 10mg dosis recomendada por la FDA que se usa mucho en la crisis de migraña aguda¹⁴, pero muy poco se enfocan en tratar en inicio de la fase premonitora generando desconocimiento sobre este tema, por tal motivo nace la necesidad de investigar dicho tema respecto a su eficacia y tolerabilidad del medicamento del naratriptán y metoclopramida en la fase premonitora de crisis aguda de migraña; debido a que los estudios revisados sostienen que sigue habiendo una gran necesidad insatisfecha de un tratamiento agudo eficaz de la migraña^{15,16}.

Además se sabe que la que la migraña y la dopamina están muy asociado, según un consenso los paciente con migraña padecen de hipofunción dopaminérgica crónica, lo que lleva a una sobreexpresión de receptores dopamina en especial receptores D₂, es decir son más sensible, y cuando hay una crisis aguda de migraña comienza con una baja concentración de dopamina que estimula los receptores pre sinápticos produciendo los síntomas premonitores para posterior

desencadenar la crisis de dolor, entonces al tener este conocimiento se administrara un medicamento que actué a este nivel en este caso es la metoclopramida como antagonista receptores dopamina y así evite los síntomas del dolor.

También debo de agregar que muchos estudios no se enfocan en el tratamiento en la fase premonitora de crisis aguda de migraña, por muchos motivos siendo un enigma su conocimiento y por lo tanto ante lo dicho es de carácter inaplazable entender un poco más el tratamiento en la fase premonitora de crisis aguda de migraña, lo que me llevo a investigar en este proyecto.

En el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – EsSalud se atiende un número considerable de pacientes con migraña, en nuestra realidad durante los últimos 2 años hay un promedio del 300 paciente con diagnóstico de migraña atendido en el consultorio de neurología, quienes por su misma dolencia reciben naratriptán 2.5mg, una dosis recomendado por la FDA en caso de crisis de migraña¹³, pero muy poco se enfocan en usar dicho medicamento en la fase premonitora de crisis aguda de migraña, que podría tener un mejor utilidad en disminución de la frecuencia de crisis, o reducción del dolor, de esta manera el paciente dejaría de utilizar medicamento profiláctico y mejoraría la calidad de vida del paciente.

Formulación del problema:

¿El naratriptán 2.5mg presenta mayor efectividad y tolerabilidad que la metoclopramida 10mg en la fase premonitoria de crisis aguda de migraña en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta en el año 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Dekker F.¹⁸ (Holanda, 2021) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparando los triptanos con los analgésicos para el alivio del dolor durante la migraña en adultos. Se asignaron al azar 31 participantes sin tratamiento previo con triptano a 2,5 mg de naratriptán o 1000 mg de paracetamol. Se utilizó como técnica de estudio Chi cuadrado, los resultados fueron que el naratriptán presento una tasa de ataque sin dolor a las 2 horas del 20%, mientras que el paracetamol la tasa de ataque sin dolor a las 2 horas solo fue el 12%, en ambos medicamentos el $p=0.25$.

Ito Y. et al.¹⁹ (Japón, 2020) se realizó un estudio retrospectivo, con la finalidad de determinar si el naratriptán es eficaz como tratamiento profiláctico para la cefalea. Se revisaron retrospectivamente a 43 pacientes con migraña que recibieron tratamiento preventivo con naratriptán. La población de estudio incluyó a 30 hombres (69,8%) y 13 mujeres (30,2%). Veintidós casos recibieron naratriptán y otros tratamientos preventivos (51,2%), mientras que 21 casos solo recibieron naratriptán (48,8%). La prueba estadística fue Chi cuadrado, el resultado fue del total de 43 casos solo el 37 paciente (86,0%) lograron una mejoría de la cefalea con naratriptán, por lo que concluyeron que el naratriptán es un medicamento preventivo para la cefalea en racimos quizás debido a su vida media biológica más prolongada.

Leroux X. et al.¹⁷ (Alemania, 2020) realizaron una revisión sistemática del uso de los triptanos para el tratamiento agudo de la migraña evaluando su eficacia y tolerabilidad. Identificaron 35 publicaciones, de las cuales 22 describieron ensayos controlados aleatorios y estudios abiertos, y 13 describieron estudios observacionales, de estos un estudio de ensayo clínico aleatorizado con una prueba estadística exacta de Fisher, ($p<001$) demostró que el naratriptán es

estadísticamente superior al placebo para aliviar el dolor de cabeza a las 4 horas.

Iljazi A. et al.²⁰ (USA, 2020) realizaron un estudio observacional prospectivo en el que documentaron la efectividad de los enfoques de tratamiento para la migraña comúnmente utilizados en una clínica terciaria de dolor de cabeza. Se estudiaron a 54 pacientes con migraña episódica y crónica que experimentaron ataques continuos y prolongados durante más de 72 horas, quienes fueron tratados con dexametasona (4 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días), ketorolaco (60 mg por vía intramuscular), bloqueos nerviosos bilaterales (1-2 % de lidocaína, 0,1 a 0,2 ml para los nervios supraorbitario y supra troclear, 1 ml para ambos nervios auriculo-temporales y 1 ml para los dos nervios occipitales mayores) o naratriptán (2,5 mg dos veces al día durante 5 días). La Prueba estadística Chi cuadrado, con resultado con una tasa de éxito de dejar a los pacientes sin dolor en 24 horas y mantener el estado sin dolor durante 48 horas fue 4/13 (31%) para dexametasona, 7/29 (24%) para bloqueos nerviosos, 1/9 (11%) para ketorolaco y 1/9 (11%) para naratriptán. Estas tasas de éxito dependían del tiempo transcurrido hasta la remisión, ya que cuanto más tiempo permitíamos que los tratamientos comenzaran a funcionar y que los pacientes se liberaran del dolor, más probable era que los pacientes logaran y mantener un estado libre de dolor durante al menos 48 horas.

Thorlund K. et al.²¹ (Canadá, 2017) realizaron una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis en red para estudiar la tolerabilidad comparativa de los tratamientos orales para la migraña en adultos, la tolerabilidad priorizaba todos los eventos adversos relacionados. El tamaño de muestra fue de 141 ensayos que cubrieron 15 tratamientos distintos como los triptanos, sumatriptán, eletriptán, rizatriptán, solmitriptán y el tratamiento combinado de sumatriptán y naproxeno, en este meta-análisis se usó la prueba estadística Chi cuadrado. De

todos los triptanos el que presentó menos efectos colaterales fue el naratriptán comparado con el placebo, con una OR: 1,11 y con un intervalo de confianza del 95%.

Cameron C. et al.²² (Canadá, 2016) realizaron revisiones sistemáticas y meta-análisis en red para comparar la eficacia relativa de los triptanos (solos o en combinación con otros medicamentos) para el tratamiento agudo de las migrañas en comparación con otros agentes triptanos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico (ASA), acetaminofén, cornezuelo de centeno, opioides o antieméticos. Las búsquedas incluyeron la Cochrane Library, MEDLINE y EMBASE. Se encontraron que un total de 133 ensayos controlados aleatorios cumplieron los criterios de inclusión, de estos en el medicamento del naratriptán participaron unos 521 paciente. Para esto se utilizó una prueba estadística es meta análisis en red de bayesiana. De los resultados de todos los triptanos, el naratriptán 2.5mg a dosis estándar presento a las 2 horas un alivio del dolor de cabeza en un 46% con un OR: 2,02 con IC 95% (1.5-2.7) que es estadísticamente significativo, también presento un alivio del dolor de cabeza sostenida por 24 horas en un 38.6% con un OR: 3.06 con IC 95% (2.1 – 4.3) que es estadísticamente significativo.

Kristian S²³ (Germany 2017), se realizó un estudio observacional tipo de tipo descriptivo sobre las reacciones adversas medicamento para la metoclopramida según a la base de datos de las Vigibase entre 1967 y mayo del 2016, con una muestra de 47,000 reporte de reacciones adversas, en este estudio se utilizó el Índice de notificación proporcional (PRR), el resultado de las reacciones adversas con el uso de la metoclopramida en los primeros 5 días fue de un 35.6% con un intervalo de confianza del 95%, de los cuales los síntomas neurológico fueron la discinesia tardía, distonía, síntomas extra piramidales leves.

Shin-Chia T,²⁴ (Taiwán 2018), se realizó un estudio de cohorte, utilizando los datos de seguros de salud a nivel nacional sobre el uso de metoclopramida y a su asociación con el evento adversos como el riesgo de parkinsonismo, el tamaño de la muestra es de 437862 pacientes, de los cuales 218 931 uso metoclopramida a dosis altas mayor de 30mg con mayor de 5 días de tratamiento y comparado con otros 218 931 que estuvieron expuesto a una dosis menor de 30mg de metoclopramida y con menos de 5 días de tratamiento, en este estudio la prueba estadística era Chi cuadrado, respecto a los resultados en desarrollar efecto adverso como el parkinsonismo fue de un Hazard ratio de 1,83 con IC 95%(1.28 -2,63), lo que significa que los usuarios que usan altas de metoclopramida tenían 1, 83 veces más riesgo respecto a los usuarios de dosis bajas de metoclopramida, además presenta un intervalo de confianza que estadísticamente significativo, por lo tanto se recomienda evitar usar metoclopramida a dosis altas y también evitar usar > 5 días.

Gago V, ²⁵(España 2017), Revisión de artículo, en donde la explica la fase premonitoria comprenden una amplia esfera de síntomas desde bostezo, polaquiuria, sed, náuseas, vómitos, alteración del ánimo (depresión, irritabilidad), fatiga, dificultad de concentración, cambios del ciclo del sueño, alimentación, síntomas disautonómicos, antojos, fotofobia, sonofobia, osmofobia, rigidez de nuca, y todos estos síntomas se encuentra antes de las 48 horas del inicio del dolor en una crisis de migraña, además se demostró que el hipotálamo tiene un papel esencial en el origen de una crisis de migraña.

Turgay D²⁶, (EEUU 2017), Neurobiológica Bases de Migraña, menciona la fase de síntomas premonitores de la migraña está relacionado con la región del hipotálamo, esto explicaría muchos de los síntomas en la fase premonitoria de la crisis de migraña.

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO:

La importancia fundamental del proyecto de investigación es que hay un gran enigma o misterio si el naratriptán y la metoclopramida tienen un efecto la fase premonitora de la crisis aguda de migraña.

Por lo tanto, se justifica teóricamente con el único propósito de generar un conocimiento sobre el uso del naratriptán y metoclopramida en la fase premonitora de crisis aguda de migraña y de esta manera saber si existe una efectividad al usar dichos medicamentos.

El beneficio desde el punto de vista de accesibilidad y económico respecto a los pacientes que son usuario de triptanos una buena alternativa es el naratriptán por ser menor costo y mejor accesibilidad en nuestra realidad, que se podría usar en la fase premonitora de crisis aguda de migraña, de igual forma la metoclopramida, lo que aumentaría el acceso de dicho medicamento población en general y a la vez generando una alternativa en nuestro medio.

Una vez realizado el proyecto de investigación se puede utilizar dicha información como base o para ampliar a un estudio con mayores casos, también se podría utilizar en la elaboración de una guía nacional respecto al tratamiento en la fase premonitora de la crisis aguda migraña en el primer nivel de atención médica.

Por último, esto tendría un impacto social, ya que daría una alternativa en el tratamiento de la migraña en la fase premonitora de crisis aguda de migraña dando una disminución en su frecuencia y dolencia de las crisis, dando con el tiempo una mejor calidad de vida al paciente.

5. OBJETIVOS

5.1. General

Comparar la efectividad y tolerabilidad del naratriptán 2.5mg y metoclopramida 10mg en la fase premonitoria de crisis aguda de migraña en el Hospital del Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el año 2021.

5.2. Específicos

- Comparar la efectividad medida a través de la reducción del dolor del naratriptán 2.5mg y metoclopramida 10mg en la fase premonitoria de crisis aguda de migraña.
- Comparar la tolerabilidad medida a través de los efectos secundarios del naratriptán 2.5mg y metoclopramida 10mg en la fase premonitoria de crisis aguda de migraña.

6. MARCO TEORICO:

La migraña es una enfermedad neurológica caracterizada por dolor de cabeza palpitante pulsátil de moderado a intenso, frecuentemente unilateral que se incrementa directamente a la intensidad de la actividad física. El dolor de cabeza se encuentra acompañado de falta de apetito (95%), náusea (80%), vómitos (40-50%), fotofobia (60%), sensibilidad al ruido (50%) e hipersensibilidad a ciertos olores (10%)^{27,28}.

Los factores de riesgo de migraña incluyen la edad, el sexo y la genética; condicionando este último el 50% de riesgo. En cuanto a la edad, antes de la pubertad su prevalencia varía entre 3-7% no existiendo diferencias según sexo. Mientras que la mayor prevalencia se observa entre las edades de 20 y 50, siendo las mujeres las más afectadas^{1, 21}.

Según la última clasificación internacional de cefalea publicada en 2018 existen varios tipos de migraña, entre los que se encuentran la migraña sin aura que es la más común y afecta al 85-90% de los pacientes; y la migraña con aura que incluye alteraciones neurológicas caracterizadas por síntomas visuales como ver manchas, líneas o manchas grises; síntomas sensoriales que incluyen hormigueo o entumecimiento; o dificultad para hablar que suele preceder al dolor de cabeza y durar hasta una hora. El aura generalmente comienza con síntomas visuales y luego sensoriales seguidos de dificultad para hablar o comprender el lenguaje. El aura sensorial es más comúnmente unilateral que afecta la cara y el brazo, y menos comúnmente en el tronco y la pierna. Mientras que la migraña sin aura no incluye los síntomas anteriores.^{21,}

²²

Ambos tipos de migraña se pueden ser de forma episódica o crónica caracterizándose esta última como la presencia de dolor de cabeza 15 o más días al mes (con 8 o más días de dolor de cabeza que cumplen los criterios de migraña) durante un período de más de tres meses,

mientras que la migraña episódica se define por tener menos de 15 días de dolor de cabeza al mes durante un período de más de tres meses²¹.

Un ataque de migraña tiene cinco fases: el pródromo, el aura, dolor, resolución y posdromo¹. La primera fase se presenta hasta 48 horas antes del dolor, posteriormente un tercio de los pacientes experimentan una constelación de síntomas cognitivos, afectivos y autonómicos craneales conocida como el nombre de aura; cabe señalar que estas sensaciones pueden presentarse antes del dolor o durante la fase misma del dolor. La tercera fase corresponde al dolor propiamente dicho el cual ya ha alcanzado su acmé cuya duración oscila entre 4 y 72 horas en pacientes sin tratamiento. En la fase prodrómica, la mayoría experimenta una sensación de letargo o fatiga generalizada, que puede durar desde varias horas hasta un día^{11,29}.

Cabe señalar que los síntomas premonitorios son experimentados por aproximadamente 20-60% de pacientes con migraña en las horas o días previos al inicio del dolor de cabeza. Siendo estos ampliamente variados e incluyen fonofobia, fotofobia, hiperosmia, dificultad para concentrarse, ansiedad, depresión, euforia, irritabilidad, somnolencia, hiperactividad, inquietud, poliuria, diarrea, estreñimiento, rigidez en el cuello, bostezos, sed y anorexia³⁰.

Actualmente se desconoce una fisiopatología única y exacta que implique todos los eventos que se producen en la migraña. Se ha sugerido que la teoría más antigua y con mayor base científica, la teoría vascular, es incorrecta, ya que no explica la totalidad de los eventos. Se han propuesto distintos mecanismos que, en conjunto, permiten comprender las alteraciones presentes. Entre estas se encuentran cambios estructurales, implicación de neuropéptidos, sensibilización, e inflamación neurogénica³¹.

Esta enfermedad, se ha definido en la actualidad como un trastorno neurobiológico gracias a la evidencia de la sensibilización de las vías del dolor a nivel periférico y central, unido a la demostración del origen

de los ataques en el sistema nervioso central, de la existencia de un sistema de circuitos del dolor de migraña, que incluye al sistema trigémino vascular, la sustancia gris mesencefálica y el tálamo, además de la identificación de los mediadores químicos implicados en la generación de los eventos que desencadenan el dolor, de los receptores específicos de los mismos y la confirmación, mediante técnicas de neuroimagen de la existencia cambios estructurales y funcionales en el sistema nervioso central de estos pacientes³².

El tratamiento para la migraña es de dos tipos, aquellos utilizados para la crisis aguda de migraña y los empleados como profilácticos o preventivos³³. Son diversos los fármacos empleados durante la migraña aguda entre los que se puede citar al acetaminofén, los antiinflamatorios no esteroideos, los triptanos, los antieméticos, los alcaloides del cornezuelo de centeno y los analgésicos combinados; cada uno de ellos presentan pruebas que respaldan su eficacia en el tratamiento de la migraña³⁴.

Los triptanos, se viene utilizando desde hace casi 25 años y han reemplazado en gran medida a los derivados del cornezuelo de centeno. El primer triptano utilizado en 1991 fue el sumatriptán siendo considerado aun el estándar de oro; sin embargo, tiene varios inconvenientes como baja biodisponibilidad, una vida media plasmática corta y baja liposolubilidad. Mientras que los seis triptanos de segunda generación incluyen: zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán y frovatriptán, muestran mejores propiedades farmacocinéticas⁶.

El naratriptán, fármaco de segunda generación que forma parte de los triptanos, es un agonista de la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) con alta afinidad por los receptores 5-HT 1B y 5-HT 1D. Inicialmente, se pensó que estos fármacos aliviaban la migraña debido a su capacidad para causar vasoconstricción craneal, probablemente a través de la acción de los receptores 5-HT 1B postsinápticos en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos. Más recientemente,

se ha descubierto que los triptanos también bloquean la liberación de péptidos vasoactivos de las neuronas perivasculares del trigémino a través de su acción en los receptores presinápticos 5-HT 1D en las terminales nerviosas. También, se unen al 5-HT 1D presináptico receptores en la asta dorsal, que parece bloquear la liberación de neurotransmisores que activan neuronas de segundo orden que ascienden al tálamo. Además, también pueden facilitar los sistemas inhibidores del dolor descendente^{8, 10}.

Uno de los fármacos recomendados en la prevención a corto plazo de la migraña es la naratriptán³⁵; sosteniéndose que su eficacia radica en sus propiedades farmacocinéticas, que incluyen una vida media prolongada y una biodisponibilidad mejorada en comparación con otros agonistas de 5-HT^{16,36}. Aunque hay que tener presente que las contraindicaciones para el uso de triptanos incluyen hipertensión no controlada, enfermedad coronaria, síndrome de Raynaud, antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, embarazo, lactancia e insuficiencia hepática o renal aguda^{1,20}.

Varios ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo y numerosos meta-análisis han confirmado la eficacia de triptanos para el tratamiento abortivo de la migraña; aunque otros estudios han demostraron que los triptanos no eran muy efectivos siendo su efectividad solo alrededor del 60%, recomendando que su uso debe iniciarse inmediatamente después del comienzo del ataque, cuando el dolor es leve o moderado lo que previene una mayor recurrencia del dolor; llegándose a afirmar que la ingesta temprana de triptanos se relaciona a un tratamiento más eficaz^{1,37}.

Si bien existen estudios de la efectividad de los triptanos, son escasas las investigaciones sobre el uso del naratriptán en la fase premonitora de crisis aguda de migraña por lo que la presente investigación estudia la efectividad de este fármaco frente a la metoclopramida, medicamento indicado con alta frecuencia durante la crisis de migraña.

Frente a la migraña en los servicios de urgencias suelen utilizarse también los antieméticos, si bien estos medicamentos que alivian los síntomas de los vómitos y náusea; su uso como terapia directa para las migrañas fue un descubrimiento fortuito llegándose a convertir en el fármaco de elección, especialmente entre los médicos de urgencias, para tratar los dolores de cabeza resistentes a los analgésicos³⁴.

Dentro de los antieméticos se encuentra la metoclopramida, un procinético antagonista de los receptores D2 de dopamina, que ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del dolor de las crisis de migraña en diversos estudios, aunque su mecanismo de acción no se encuentra aún claro.^{39, 40}

La metoclopramida tiene una eficacia analgésica leve en la migraña cuando se administra por vía oral y una eficacia mayor cuando se administra por vía intravenosa. La dosis habitual de metoclopramida es de 10 mg, que puede administrarse con seguridad hasta 4 veces al día. Un meta-análisis de 13 ensayos controlados aleatorios concluyó que la metoclopramida intravenosa debe considerarse un tratamiento de primera línea para las migrañas en el servicio de urgencias y sugiere que la metoclopramida tiene un efecto primario sobre la migraña, más allá de su propiedad antiemética^{39,41}.

Son escasas las investigaciones en donde se comparan la eficacia de los triptanos contra los antieméticos frente a la migraña. Por lo que los estudios al respecto llegan afirmar que la eficacia es la misma, aunque los triptanos puede ser un tratamiento menos aconsejable debido principalmente a sus efectos secundarios en contraste con los antieméticos, y específicamente con la metoclopramida, que tienen mínimos efectos adversos. El segundo defecto de los triptanos es su precio a menudo alto, en comparación a los antieméticos³⁸.

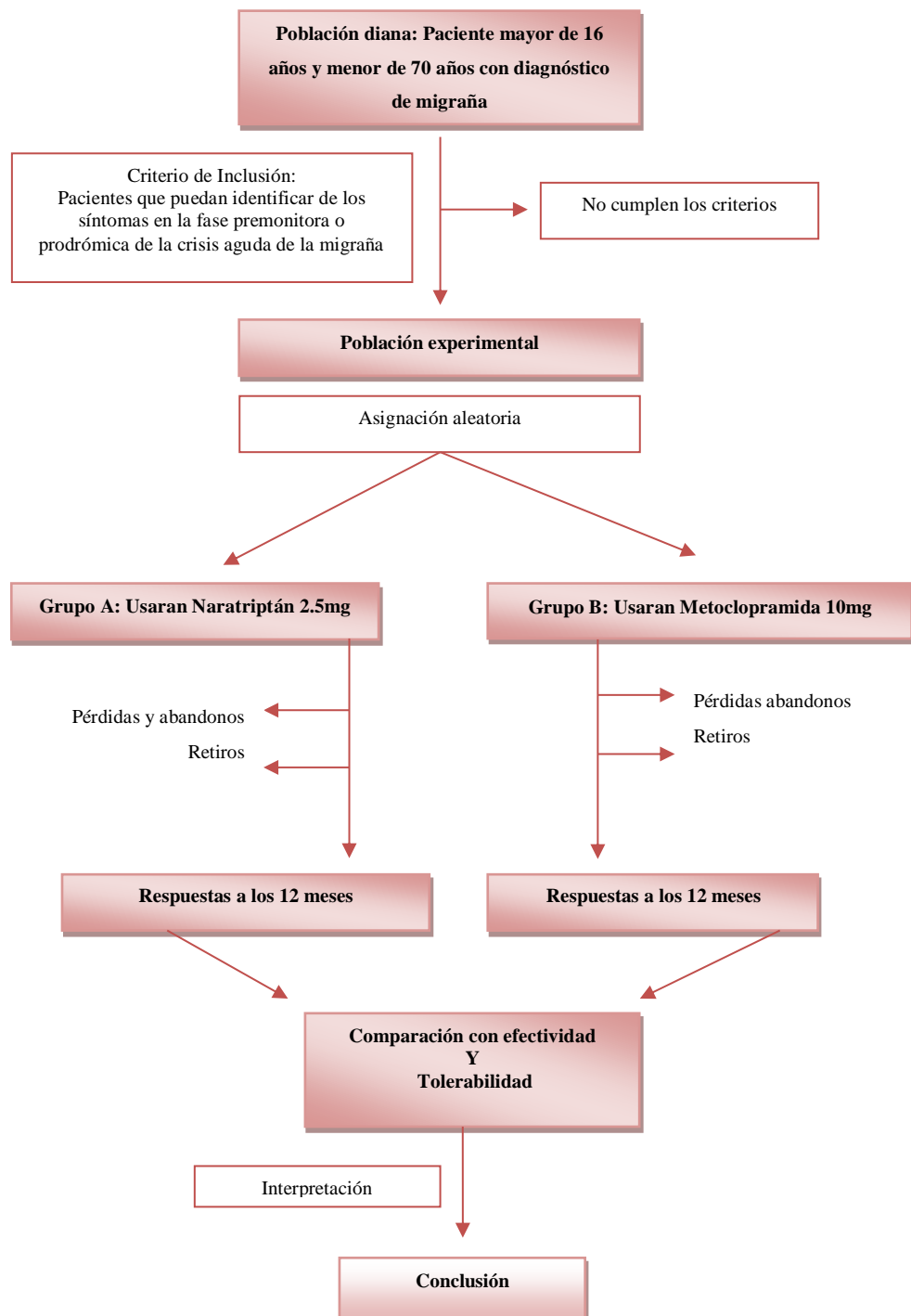
7. HIPÓTESIS:

El naratriptán 2.5mg presenta mayor efectividad y tolerabilidad que la metoclopramida 10mg en la fase premonitoria de crisis aguda de migraña. Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta. EsSalud. 2021.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA:

a) Diseño de estudio:

Es experimental, analítico, prospectivo y longitudinal, correspondiendo a un ensayo clínico aleatorio en grupos en paralelo, cuyo esquema es:



Grupo A (GE): Pacientes con uso de naratriptán 2.5mg en la fase premonitoria de crisis aguda de migraña.

Grupo B (GC): Pacientes con uso de metoclopramida 10mg en la fase premonitoria de crisis aguda de migraña.

b) Población, muestra y muestreo

Población de estudio:

La población estará constituida por todos los pacientes con diagnóstico de migraña atendidos en el consultorio externo de neurología del Hospital Virgen de la Puerta EsSalud de Trujillo, durante el año del 2021; y que cumplan los criterios de selección.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años y menores de 70 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de migraña hace un año.
- Pacientes con o sin aura
- Pacientes con una a más ataques de migraña moderado a severo por mes en los últimos seis meses.
- Pacientes no fumadores.
- Paciente que identifiquen los síntomas en la fase premonitoria o prodrómica de la crisis aguda de la migraña como bostezo, polaquiuria, sed, náuseas, vómitos, alteración del ánimo (depresión, irritabilidad), fatiga, dificultad de concentración, cambios del ciclo del sueño, alimentación, síntomas disautonómicos, antojos, fotofobia, sonofobia, osmofobia, rigidez de nuca.

Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas o que den de lactar.
- Pacientes mujeres con uso de anticonceptivos hormonales.
- Pacientes que no deseen participar voluntariamente.
- Pacientes con hipertensión incontrolada.
- Pacientes con historial de enfermedad cardiovascular, ataque isquémico transitorio, enfermedad aterosclerótica, epilepsia, migraña basilar o migraña hemipléjica.
- Pacientes con alteración de la función renal o hepática.
- Pacientes con uso actual o histórico durante el último año de ergotamina o analgésicos opiáceos
- Pacientes usuarios de litio
- Pacientes con hipersensibilidad conocida, intolerancia o contraindicaciones para el uso de sumatriptán, naratriptán u otros agonistas de 5-hidroxitriptamina¹.

Muestra:

La muestra estará conformada por 52 pacientes con migraña, 26 usarán naratriptán 2.5 mg y 26 metoclopramida 10 mg.

El tamaño de la muestra fue determinado empleando la fórmula para comparar los niveles de los pacientes sujetos a ambos tratamientos, dada por⁴⁴:

$$N_k = \Gamma \frac{(1 + \varphi)^2 (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{\varphi (\log OR)^2}$$

Donde:

N_k	Número de pacientes en la muestra
$n_A = \frac{N_k}{1+\varphi}$	Número de pacientes con naratriptán
$n_B = \frac{\varphi N_k}{1+\varphi}$	Número de pacientes con metoclopramida

$z_{1-\alpha}=1.96$	Valor normal con error tipo I del 2.5%.
$z_{1-\beta}=1.2.82$	Valor normal con potencia del 10%.
$\varphi=1$	Proporción de pacientes metoclopramida/ naratriptán
OR=5.662	Es la ventaja (odds) relativa de un paciente presente una categoría de dolor o superior con metoclopramida en comparación con las mismas categorías usando naratriptán, estimado ^{42,43} .

$$\Gamma = \frac{3}{1 - \sum_i^4 \bar{\pi}_i^3} = 3.592 \quad \text{Factor de multiplicación}$$

donde

$\bar{\pi}_i$ Proporción de pacientes promedio en la categoría de dolor i , independientemente de los dos tratamientos metoclopramida o naratriptán^{42,43}

Obteniéndose:

$$N_k = 3.592 \frac{(1 + 1)^2 (1.96 + 1.282)^2}{1 (\log 5.662)^2}$$

N_k	= 52 pacientes, reajustado.
n_A	= 26 pacientes con naratriptán
n_B	= 26 pacientes con metoclopramida

Unidad de análisis

La unidad de análisis será cada uno de los pacientes cumplan los criterios de selección.

Unidad de muestreo

Será cada paciente seleccionado aleatoriamente que formará parte de la muestra.

C. Definición operacional de variables

Variable dependiente: Efectividad
Tolerabilidad

Variable Independiente: Tipo fármaco:
* Naratriptán.
* Metoclopramida.

Operacionalización de variables

Variable	Definición Operacional	Dimensiones	Indicador	Índice	Escala
Tipo fármaco	Se considerará según el medicamento indicado para la fase premonitora de la crisis aguda de la migraña.		Naratriptán Metoclopramida		Nominal
Efectividad	La efectividad del tratamiento será evaluada mediante la reducción del dolor dentro 2 a 6 horas después de la administración.	Intensidad	Escala visual analógica (EVA)	0: Sin dolor 1,2,3: Leve dolor 4,5,6: Moderado dolor 7,8,9,10: Severo dolor	Ordinal
Tolerabilidad	Será definido mediante los efectos secundarios	Efectos secundarios	Efectos adversos	Si No	Nominal

d) Procedimientos y Técnicas:

Una vez aprobado el proyecto por la universidad y con la autorización de dirección del Hospital Virgen de la Puerta EsSalud de Trujillo se iniciará la ejecución de este.

Para ello seleccionara a todos los paciente con diagnóstico de migraña y que cada paciente pueda identificar los síntomas premonitores de la crisis aguda de la migraña, es decir síntomas que aparecen hasta las 48 horas previos al dolor de cabeza, entre los síntomas más comunes son bostezo, polaquiuria, sed, náuseas, vómitos, alteración del ánimo (depresión, irritabilidad), fatiga, dificultad de concentración, cambios del ciclo del sueño, alimentación, síntomas disautonómicos, antojos, fotofobia, sonofobia, osmofobia, rigidez de nuca.

Luego se procederá a en forma aleatoria mediante un sorteo con papel realizado de manera discreta, así un grupo de paciente ingresa al estudio con el medicamento de naratriptán 2.5mg y el otro grupo ingresa al estudio con el medicamento de metoclopramida 10mg, posterior a esto se procede a firmar el consentimiento informado del mismo (Anexo 2), seguido a esto se entregará uno de los dos fármacos en estudio.

Durante un tiempo de estudio de 12 meses se administrará el medicamento de naratriptán o metoclopramida siempre que el paciente comience a reconocer los síntomas premonitores de la crisis aguda de migraña es decir síntomas que aparece hasta un máximo de tiempo 48 horas previo al inicio del dolor de cabeza.

En esta fase de la identificación de los síntomas premonitores se llama fase premonitora de la crisis aguda de la migraña, y es en esta fase donde se administrará por vía oral el naratriptán 2.5mg o metoclopramida 10mg, esto se repetirá en cada crisis de la fase premonitora de crisis aguda de migraña por un tiempo 12 meses.

Se insiste al paciente que cada vez que tome la medicación deberá llenar una ficha de recolección de datos, que es una ficha simple donde colocaran fecha y hora de la administración del medicamento, también se le explicara la forma del llenado, en donde cada paciente debe asignar al dolor en un numero entre 0 y 10, donde el 0 es paciente sin dolor y donde 10 es el dolor máximo, cada paciente de acuerdo a como lo perciba a dolor lo asignara a las 2 horas y 4 horas después de la administración de la medicación.

Además, cada paciente indicara si presento síntoma de efectos colaterales después de la administración del medicamento, para esto marcara SI o NO presento y cuáles fueron los síntomas con hora de aparición, esto nos ayudara a determinar la tolerabilidad de cada medicamento, todo esto se realizará durante un tiempo de 1 año.

Una vez cumplido los 12 meses de administración de medicamento se recolectarán todas las fichas de cada paciente y solo se tomará para el estudio la última ficha que presento la crisis aguda de migraña como referencia para evaluar la efectividad.

Toda la información obtenida será registrada en un formato diseñado para la presente investigación. (Anexo N° 1)

e) Plan de análisis de datos

Para el procesamiento de los datos se utilizará el paquete estadístico SPSS v.25.0, presentándose los resultados de tablas comparativas de los grupos respecto a la efectividad y tolerabilidad.

La efectividad será comparada empleando el test U de Mann-Whitney, y la tolerabilidad mediante el test Z para comparación de proporciones. La significancia será fijada en $P < 0.05$.

f) Aspectos éticos:

El presente trabajo de investigación será presentado al comité de Bioética de la UPAO. Además, durante su ejecución considerará las normas éticas de la Declaración de Helsinki; así como los principios universales de investigación, descritos en el Informe Belmont siendo estos: Respeto por las personas, Beneficencia y Justicia.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

N R O.	ACTIVIDADES	2021											
		Maz	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic		
1	Elaboración del Proyecto	■											
2	Aprobación del proyecto	■	■										
3	Organización e implementación		■										
4	Ejecución			■	■	■	■						
5	Control y evaluación							■	■				
6	Informe final										■	■	

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
2.3.1.5.1.2	Papel Bond A4	01 millar	50.00	50.00
2.3.1.5.1.2	Lapiceros	5	2.00	10.00
2.3.1.5.1.2	Resaltadores	03	5.00	15.00
Servicios				
2.3.2.2.2.3	INTERNET	100	2.00	50.00
2.3.2.1.2	Movilidad	300	3.00	900.00
2.3.2.2.4.4	Empastados	10	12	120.00
2.3.2.2.4.4	Fotocopias	300	0.10	30.00
2.3.2.7.4.2	Asesoría Estadístico por	2	300	800.00
2.3.2.7.4	Tipeado	70	0.50	35.00
2.3.2.2.4.4	Impresiones	300	0.30	90.00
			TOTAL	2 100.00

Financiamiento: Recursos propios del autor.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Stępień A, Kozubski W, Roźniecki J, Domitrz I. Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society. *Neurol Neurochir Pol* 2021; 55 (1): 33–51.
2. Hrynkiv Y, Zaliska O, Maksymovych N, Blavatska O. Cost analysis of migraine pharmacotherapy with selective 5HT1 receptor agonists in Ukraine. *Pharmacia*. 2021; 68(1): 235–241.
3. Villate S. Prevalencia de casos nuevos de migraña en la demanda ambulatoria neurológica del Hospital de Área Programa El Bolsón. *Neurol. Arg.* 2020; 12(4):233-238.
4. Mazzeti S, Valencia Ch, Novoa M, Segura Ch, Quispe Z, Vargas N, Lozano V, Alva D, Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del paciente con crisis de migraña episódica. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN). GPC N°01 Perú, Julio 2018.
5. Cjuno J, Caballero J, Síntomas de ansiedad y abuso de medicamentos en pacientes con migraña crónica en Trujillo, *Revista chilena de neuropsiquiatría*, Perú. 2020, Vol.58, n.2.
6. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *Springer plus*. 2016; 5: 637.
7. Navarro M, Marín M, Bellosta E, Santos S. Epidemiología de la migraña en España y Latinoamérica. *Rev. Neurol* 2020; 71:110-118.
8. Miljković S, Smajlović D, Tirić M, JurinaR, Duranović V, Janković S. et al. The first comparative double-blind trial on efficacy and safety of ergotamine based five-component combination and sumatriptan in migraine without aura. *HIPPOKRATIA*. 2018; 22(1): 17-22.

9. Cortelli P, Allais G, Benedetto C. Overview of Triptans in the Treatment of Acute Migraine. *European Neurological Review*, 2017; 12(2):71–7.
10. Agboola F, Atlas S, Touchette D, Borrelli E, Rind D, Pearson S. The effectiveness and value of novel acute treatments for migraine. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020; 26(11): 1456-62.
11. Cooper W, Gautier E, Hochstetler H, Hake A, Martin V. The current state of acute treatment for migraine in adults in the United States, *Postgraduate Medicine*. 2020; 132(7): 581-589.
12. Allais G, Benedetto C. Spotlight on frovatriptan: a review of its efficacy in the treatment of migraine. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 10: 3225-3236.
13. Amerge (naratriptan) [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; October 2020.
14. Solano A, Ramírez X, Solano A, Actualización de la Migraña, *Revista Médica Sinergia*. Vol. 5 Núm. 4. abril 2020.
15. Kikui S, Takeshima T. Naratriptán May Become an Alternative Prophylactic Option for Patients with Cluster Headache. *Intern Med*. 2017; 56(19): 2547-2548.
16. LeClair J, Ostroff J, Ostroff M. An Overview of Generic Triptans for Migraine. *US Pharm*. 2017; 42(6):14-18.
17. Leroux E, Buchanan A, Lombard L. Evaluation of Patients with Insufficient Efficacy and/or Tolerability to Triptans for the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2020; 37: 4765–4796.
18. Dekker F. Naratriptan 2.5 mg versus paracetamol (acetaminophen) 1000 mg for the acute treatment of migraine in General Practice: patients' preference as primary outcome. <https://scholarlypublications.universiteitleidennl/access/item%3A2926558/view>.

19. Ito Y, Mitsufuji T, Asano Y, Shimazu T, Kato Y, Tanahashi N. et al. Naratriptan in the Prophylactic Treatment of Cluster Headache. Intern Med Advance Publication 2017.
20. Iljazi A, Chua A, Rich R, Veronesi M, Melo A, Ashina S. et al. Unrecognized challenges of treating status migraineurs: An observational study. Cephalalgia. 2020; 40(8): 818–827.
21. Thorlund K, Toor K, Wu P, Chan K, Druyts E, Ramos E. et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. Cephalalgia. 2017; 37(10): 965-978.
22. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A. et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Headache. 2016; 55(4):221-35.
23. Svendsen K, Wood M, Olsson E, Nordeng H. Reported time to onset of neurological adverse drug reactions among different age and gender groups using metoclopramide: an analysis of the global database Vigibase®. European Journal of Clinical Pharmacology, 2017; 74(5), 627–636. Doi: 10.1007/s00228-017-2407-z.
24. Tsai SC, Sheu SY, Chien LN, Lee HC, Yuan EJ, Yuan RY. High exposure compared with standard exposure to metoclopramide associated with a higher risk of parkinsonism: a nationwide population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2018 Sep;84(9):2000-2009. doi: 10.1111/bcp.13630. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29745438; PMCID: PMC6089802.
25. Gago-Veiga, A. B., Vivancos, J., Sobrado, M. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. Neurología. Año 2017. Doi: 10.1016/j.nrl.2017.09.014.
26. Turgay D, Neurobiological Basis of Migraine, First Edition, Publicado por Academia de Ciencias de Nueva York, Año 2017, Pagina 202-208.
27. Diener H, Holle-Lee D, Na“gel S, Dresler T, Gaul C, Go“bel H. et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the

- German Society of Neurology. Clinical and translational neuroscience. 2019; 1–40.
28. Pórtela M, Becerra D, Zapata J, Martínez JD, Rodríguez LM. Prevalencia de migraña y caracterización de una población estudiantil universitaria Medellín, 2014. *Med. U.P.B.* 2018; 37(2):107-115.
 29. Montañez B. Actualización en el tratamiento de la migraña. *Revista Médica Sinérgica.* Año 2020. <http://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/M%C3%93DULO-1.-Actualizaci%C3%B3n-en-el-tratamiento-de-la-migra%C3%B1a.pdf>
 30. Patel N, Adil P. Role of Triptans in the Management of Acute Migraine: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2016; 10(4).
 31. Benavides D, Rodríguez L, Restrepo J, Vargas D. Fisiopatología de la migraña: Teoría vascular, ¿Cierta o no? *Acta Neurológica Colombiana.* 2015; 31(3): 84-91.
 32. Quesada VAJ, Contreras MLJ, Pérez JAS, et al. Prevalencia y características clínico-epidemiológicas de la migraña en Bayamo. *MulMed.* 2017; 21(4):414-429.
 33. Osorio D, Toro J, Giraldo N, Vargas L, Machado J, Castrillón J. Profilaxis en la Migraña: Descripción de la Prescripción en un Primer Nivel de Colombia. *Rev. Ecuat. Neurol.* 2020; 29(1).
 34. Mayans L, Walling A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *Am Fam Physician.* 2018; 97(4):243-251.
 35. Al-Quliti K, Assaedi E. New advances in prevention of migraine. Review of current practice and recent advances. *Neurosciences (Riyadh).* 2016; 21(3):207-14.
 36. Bordini C, Roesler C, Carvalho D, Macedo D, Piovesan É, Melhado E. et al. Recommendations for the treatment of migraine attacks - a Brazilian consensus. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2016; 74(3): 262-27.

37. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. I. The Journal of Headache and Pain. 2016; 17:113.
38. Reisman S. Treating Acute Migraines: Triptans vs. Antiemetics. The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences. 2015; 8(2).
39. Lira D, Custodio N, Herrera E, Núñez del Prado L, Guevara E. et al. Eficacia y efectos adversos de la metoclopramida endovenosa en el tratamiento de las crisis de migraña. Revista de Neuro-psiquiatría. 2015; 77(2).
40. Doganay H, Vuralli D, Akcali D, Bolay H. Metoclopramide inhibits trigemino vascular activation: evidence for effective acute attack treatment in migraine. Turk J Med Sci. 2017; 47: 343-347.
41. Ong J, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. Neurotherapeutics. 2018; 15(2):274-290.
42. Luciani R, Carter D, Mannix L, Hemphil M, Diamond M, Cady R. Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. Cephalalgia. 2000; 20:122-126, London. ISSN 0333-1024.
43. Salazar G, Huertas A, Vergez L, Ramos A, Luch J. Metoclopramida como analgésico en la cefalea migrañosa intensa en urgencias. Revista de Neurología. 2008; 47: 506-8.}
44. Machin D, Campbell M, Tan SB, Tan SH. Sample Sizes for Clinical, Laboratory and Epidemiology Studies. USA. Wiley. 2018.

12. ANEXOS:

**ANEXO N°1
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Instrucciones:

Fecha de crisis: _____ **Hora de crisis:** _____

Edad: _____ **Sexo:** 1. Masculino 2. Femenino

Fármaco utilizado: 1. Naratriptán 2.5mg 2. Metoclopramida 10mg

Datos sobre el dolor:

Escala visual analógica:

¿Entre estas dos condiciones donde sitúa usted a la intensidad del dolor durante el episodio de migraña?

Intensidad	Escala de EVA	2 horas después de la administración	4 horas después de la administración
No dolor	0		
Dolor Leve	1,2,3		
Dolor Moderado	4,5,6		
Dolor Severo	7,8,9,10		

Datos sobre los efectos colaterales:

¿Después de la toma de medicamento para la migraña presento usted, algunos de los siguientes efectos secundarios durante 2 a 6 horas?

No (___)

Si (___): cuáles? Y Horas después administrar _____

- Sensación de hormigueo (___)
- Mareos (___)

- Adormecimiento (___)
- Somnolencia (___)
- Alteración visual (___)
- Palpitaciones (___)
- Náuseas (___)
- Vómitos (___)
- Erupción cutánea (___)
- Dolor en el pecho (___)
- Sensación de calor (___)
- Fatiga (___)
- Otros: _____

ANEXO N°2

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, después de haber recibido orientación acerca del Trabajo de Investigación titulado: EFECTIVIDAD Y TOLERABILIDAD DEL NARATRIPTAN Y METOCLOPRAMIDA EN LA FASE PREMONITORA DE CRISIS AGUDA DE MIGRAÑA EN EL HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA. ESSALUD 2021, cuyo autor es el Dr. Belizario Esteban Carrillo Marcos, quien me ha explicado la finalidad del estudio señalándome que la información que les proporcione será utilizada manteniendo mi identidad en reserva y anonimato, por tal motivo acepto ser encuestado(a) con el propósito de contribuir a la realización del estudio.

Asimismo, preciso que podré retirarme en cualquier momento si lo considerase conveniente. Además, me señalaron que los resultados serán únicamente utilizados para fines de la investigación.

Fecha.....

DNI N.º.....

