

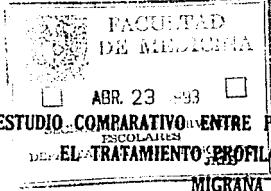
11237  
166  
293



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado  
Hospital General Centro Médico La Raza  
L. M. S. S.



ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PROPRANOLOL Y AMITRIPTILINA EN ESCOLARES  
DE EL TRATAMIENTO PROFILACTICO DE EPISODIOS DE MIGRAÑA EN NIÑOS.

T E S I S  
Que para obtener el Diploma de  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA  
p r e s e n t a

DR. LUIS CARLOS VELEZ DOMINGUEZ

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



IMSS

México, D. F.

1993



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

INTRODUCCION .....	1
ANTECEDENTES .....	2
OBJETIVOS .....	4
HIPOTESIS .....	5
MATERIAL Y METODOS .....	6
RESULTADOS .....	10
DISCUSION .....	13
BIBLIOGRAFIA .....	18

## I N T R O D U C C I O N

La cefalea es un síntoma común de nuestro tiempo del que existen referencias en la literatura desde hace por lo menos 3000 años antes de ahora; hecho que sugiere que siempre ha estado con nosotros.<sup>1</sup>

Se estima que de un 5 al 10% de la población general sufre de cefaleas recurrentes que requieren de atención médica, y en los Estados Unidos de Norteamérica, el 40% de la población ha experimentado un episodio severo de cefalea en algún momento de su vida.<sup>2</sup> Es por esto un problema de salud pública que amerita estudio formal y atención seria.

La migraña ha sido definida como un síndrome caracterizado por episodios de "cefalea vascular recurrente con o sin trastornos encefálicos, sin evidencia de una anomalía estructural primaria".<sup>3</sup> Probablemente es la causa más frecuente de cefalea recurrente en la infancia.

## ANTECEDENTES

Krupp y Friedman en 1953, encuentran en un estudio realizado en 100 niños con cefalea recurrente que la migraña estuvo presente en el 75% de los casos, y la cefalea tensional en 17% de los pacientes.<sup>4</sup> En cambio Millichap en 1978, encuentra una frecuencia de migraña en el 42% de los casos, frente a un 18% de cefalea tensional.<sup>5</sup>

Los episodios de migraña en los niños son similares a los que ocurren en adultos. Sin embargo, la migraña durante la edad pediátrica se diferencia por las siguientes características: preponderancia en el sexo masculino, episodios más cortos (menos de 12 hs.), vómitos más frecuentes, alta incidencia de crisis epilépticas u otros eventos paroxísticos (dolor abdominal, sonambulismo, terrores nocturnos); y un pronóstico más favorable con remisión frecuente de los episodios después de la adolescencia, principalmente en los varones.<sup>2.3</sup>

Los factores más comúnmente asociados a la migraña en la

edad pediátrica son: a) tensión emocional, b) cambios ambientales de la luz o temperatura, c) cambios emocionales (depresión-ansiedad), d) traumas craneales, e) ingestión de bebidas o alimentos con un alto contenido en sustancias conservadoras, y f) reacciones alérgicas.<sup>3</sup>

En el 20% de los pacientes con migraña se han observado elementos paroxísticos en el electroencefalograma (EEG).<sup>6</sup> Estos cambios se atribuyen a fenómenos biológicos intra y extracraneales relacionados con la liberación de sustancias como: serotonina, prostaglandinas, tromboxano A<sub>2</sub> y enzimas proteolíticas que producen vasoconstricción inicial y vasodilatación posterior tanto intra como extracraneal, desencadenantes de la sintomatología prodromica y la acompañante de la cefalea.

Los tratamientos para inhibir o disminuir la aparición de episodios de migraña son múltiples. El propranolol y la amitriptilina, por ejemplo, han sido estudiados en forma aislada y conjunta en la prevención de migraña en el adulto.<sup>7,8</sup>

**OBJETIVOS**

Comparar la efectividad de la amitriptilina y el propranolol en la prevención de episodios de migraña en población pediátrica.

## H I P O T E S I S

### Hipótesis de nulidad (H<sub>0</sub>):

La efectividad de la amitriptilina es igual a la del propranolol en el tratamiento preventivo de episodios de migraña en población pediátrica.

### Hipótesis alterna (H<sub>1</sub>):

La amitriptilina es más efectiva que el propranolol en el tratamiento preventivo de episodios de migraña en población pediátrica.



## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 8 pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, I.M.S.S., seleccionados de un grupo de 50 pacientes enviados con el diagnóstico presuncional de migraña.

### Criterios de Inclusión:

- a) Pacientes del sexo masculino y femenino de 6 a 16 años de edad.
- b) Historia en cada caso de cefalea recurrente por lo menos 6 meses antes del inicio del estudio y frecuencia mínima de 1 a 2 episodios por semana.
- c) Ausencia de patología funcional o estructural intra o extracraneal.

### Criterios de No Inclusión:

- a) Pacientes de edades diferentes a las propuestas.
- b) Pacientes que ya hubieran recibido algún manejo farmacológico previo para prevenir sus episodios de migraña.

c) Pacientes que estuvieran bajo cualquier tratamiento farmacológico por otras patologías diferentes a la migraña.

d) Pacientes cuyos familiares no aceptaron su inclusión en el estudio.

Criterios de Exclusión:

a) Pacientes a los cuales durante el estudio se les demostró patología estructural intra o extracraneal, o un diagnóstico diferente de migraña.

b) Pacientes quienes presentaron efectos secundarios persistentes con cualquiera de los medicamentos empleados en el estudio.

c) Pacientes que no llevaron regularmente el tratamiento farmacológico o las instrucciones para el seguimiento del estudio.

A todos los pacientes y a sus familiares o tutores se les informó a cerca del protocolo de estudio. También se les informó a cerca de los efectos benéficos esperados y los posibles efectos secundarios de los medicamentos. En todos los casos se obtuvo autorización por escrito de los familiares o tutores responsables de los pacientes y se les indicó que estaban en la libertad de abandonar el estudio en el momento que así lo decidieran.

Así mismo, se les entregó un formato especial para el

registro domiciliario de la hora de inicio del episodio migrañoso, su duración, su intensidad calificada de 1 a 4 si era leve, de 5 a 7 moderada, y 8 a 10 grave incapacitante, presencia de fenómenos prodrómicos, síntomas acompañantes, y efectos colaterales de los medicamentos.

El diagnóstico de migraña se estableció cuando los pacientes presentaban episodios recurrentes de cefalea de características vasculares (pulsátil), asociado con los siguientes requisitos: a) fenómenos prodrómicos, b) manifestaciones autonómicas acompañantes, y c) historia familiar positiva de migraña.

En todos los casos se realizó historia clínica y exámen neurológico completos, biometría hemática, química sanguínea, exámen general de orina, radiografías simples de cráneo y EEG. Otros estudios paraclínicos de laboratorio o gabinete se indicaron cuando así se consideró necesario, incluyendo estudios angiográficos cerebrales, Tomografía Craneal Computarizada (TCC), y en un caso, Imágenes por Resonancia Magnética (IRM).

El estudio se dividió en 5 períodos a saber:

- 1) período inicial de 4 semanas con placebo.
- 2) período de 4 semanas con propanolol a dosis de 1 mg/kg/día, fraccionado en 3 tomas iguales por vía oral.
- 3) período de 6 semanas de lavado-placebo.

4) período de 4 semanas con amitriptilina a dosis estándar de 12.5 mg por vía oral en una toma diaria por la noche.

5) período de 6 semanas de lavado placebo.

Al inicio de cada período y al finalizar el último se aplicaron pruebas psicológicas para evaluar el estado de depresión o ansiedad, mediante las pruebas de Zung y Hamilton respectivamente, modificadas para la edad pediátrica.

Para el análisis estadístico de los resultados se empleó el Análisis de Varianza por rangos de Friedman y la  $X^2$  con corrección de Yates.

## RESULTADOS

Se estudiaron 8 pacientes cuya edad promedio fué de 14.2 años y preponderancia de 3:1 del sexo femenino sobre el masculino (6 mujeres y 2 hombres). Las características basales y las respuestas a los distintos tratamientos se describen a continuación:

**CONDICIONES BASALES.**- Al inicio del estudio el 100% de los pacientes presentaba cefalea de intensidad calificada como grave incapacitante, con tiempo de evolución promedio de 2.6 años y frecuencia variable, con una media de 8 episodios por mes. La duración de los episodios en el 37.5% de los pacientes variaba de 1 a 5 horas, mientras que en el restante 62.5% era mayor de 5 horas. La depresión fué leve en el 62.5% de los casos, moderada en el 25%, y severa en el restante 12.5% (Cuadro 1).

**INTENSIDAD.**- Los períodos de tratamiento con propranolol y amitriptilina disminuyeron la intensidad de la cefalea en forma estadísticamente significativa con una  $p < 0.01$ . Al comparar los

grupos propanolol/amitriptilina entre si, se encontró que la amitriptilina es más efectiva que el propanolol con una  $p < 0.01$ . Cuando se compararon los grupos con propanolol y amitriptilina con aquellos manejados con placebo, se observó que la mejoría clínica perdura después del tratamiento con amitriptilina, con una  $p < 0.01$  (Cuadros 2 y 3).

**FRECUENCIA.**- Al comparar los grupos bajo tratamiento con placebo, propanolol y amitriptilina, contra las condiciones del grupo al inicio del estudio, se encontró una mejoría estadísticamente significativa. Sin embargo, no se presentaron diferencias significativas cuando se compararon los grupos entre si.

**DURACION.**- Se observó mejoría estadísticamente significativa bajo tratamiento con ambos fármacos, con una  $p < 0.01$ , pero no se encontró diferencia entre propanolol y amitriptilina. En el grupo con placebo, posterior al uso de propanolol, perduró la mejoría estadísticamente significativa cuando se comparó el grupo de placebo después del uso de amitriptilina, con una  $p < 0.01$ .

**DEPRESION.**- En el grupo con propanolol hubo incremento en la incidencia de la depresión, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con las alteraciones observadas antes del inicio del estudio. Con la amitriptilina se presentó mejoría estadísticamente significativa en relación a las

condiciones basales del grupo, con una  $p < 0.01$  (Cuadros 2 y 3).

**ANSIEDAD.**— En el grupo bajo tratamiento con amitriptilina se observó mejoría estadísticamente significativa;  $p < 0.01$ , en relación al grupo con propanolol. Al comparar los grupos con placebo, después del uso de propanolol y amitriptilina, no se encontraron diferencias significativas, pero al compararlos con el grupo en condiciones basales, la respuesta posterior al uso de ambos fármacos fué satisfactoria, ya que la sintomatología remitió consistentemente en el 62.5% de los casos (Cuadros 2 y 3).

CUADRO 1

CONDICIONES DE LOS PACIENTES A SU INGRESO

PARAMETROS VALORADOS	CONDICIONES INICIALES GRADO DE SIGNO-SINTOMATOLOGIA		
	LEVE	MODERADA	SEVERA
INTENSIDAD	00.00 %	00.00 %	100 %
FRECUENCIA	4 - 30 EPISODIOS AL MES		
DURACION	25.00%	37.50 %	37.50%
DEPRESION	62.50%	25.00 %	12.50%
ANSIEDAD	VARIABLE		



CUADRO 2

## RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON AMITRIPTILINA Y POSTERIOR A PLACEBO

PARAMETROS	AMITRIPTILINA			PLACEBO DESPUES DE AMITRIPTILINA.		
	LEVE	MODERADA	SATISFACTORIA	LEVE	MODERADA	SATISFACTORIA
INTENSIDAD	00.00 %	37.50 %	62.50 %	12.50 %	25.50 %	62.50 %
FRECUENCIA	12.50 %	00.00 %	87.50 %	00.00 %	12.50 %	87.50 %
DURACION	00.00 %	37.50 %	62.50 %	12.50 %	37.50 %	50.00 %
DEPRESION	00.00 %	25.00 %	75.00 %	00.00 %	37.50 %	62.50 %
ANSIEDAD	00.00 %	25.00 %	75.00 %	37.50 %	00.00 %	62.50 %

CUADRO 3

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PROPRANOLOL Y POSTERIOR A PLACEBO

PARAMETROS VALORADOS	PROPRANOLOL			PLACEBO DESPUES DE PROPRANOLOL .		
	LEVE	MODERADA	SATISFACTORIA	LEVE	MODERADA	SATISFACTORIA
INTENSIDAD	12.50 %	50.00 %	37.50 %	25.00 %	37.50 %	37.50 %
FRECUENCIA	00.00 %	12.50 %	87.50 %	00.00 %	12.50 %	87.50 %
DURACION	00.00 %	37.50 %	62.50 %	00.00 %	25.00 %	75.00 %
DEPRESION	12.50 %	37.50 %	50.00 %	12.50 %	25.00 %	62.50 %
ANSIEDAD	87.50 %	00.00 %	12.50 %	37.50 %	00.00 %	62.50 %

## D I S C U S I O N

El tratamiento farmacológico para la prevención de la migraña se inicia en 1960 con la introducción de la metisergida<sup>5</sup>, droga que demostró una respuesta favorable en el 50% de los pacientes estudiados. Poco tiempo después tuvo que ser proscrito su empleo debido a los graves efectos colaterales que producía, tales como la fibrosis retroperitoneal. En la última década en base a los estudios realizados a cerca de la fisiopatología de la migraña, han sido propuestos nuevos fármacos para el manejo de esta entidad.

Los bloqueadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos han sido utilizados en la prevención de ataques de migraña, al haberse observado en forma indirecta una disminución en la intensidad y frecuencia de las crisis de cefalea en aquellos pacientes hipertensos, o con cardiopatía isquémica tratados con este tipo de fármacos. Su mecanismo de acción es aun motivo de controversia, sin embargo, se han propuesto algunas hipótesis:

a) Por bloqueo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, evitando en esta forma la posibilidad de incrementos súbitos y sostenidos del flujo plasmático a nivel de las estructuras meníngeas de la base del cráneo.

b) Por el efecto antagonístico que ejerce sobre la serotonina en el SNC, evitando por un lado incrementos bruscos en el flujo plasmático cerebral, y por el otro, bloqueando la actividad del sistema de kalidinas.

c) Por su efecto inhibitorio sobre la síntesis y liberación de  $\text{Tx A}_2$  en el SNC, por lo que mantiene un flujo cerebral más constante, evita los fenómenos súbitos de vasoespasmo y disminuye la agregabilidad plaquetaria, impidiendo la liberación de kalidinas.

Petty y Rose por ejemplo, hacen hincapié en que sólo aquellos fármacos que inhiben la síntesis de  $\text{Tx A}_2$  son efectivos en la prevención de los ataques de migraña, como son el propranolol, timolol y el metoprolol. Desafortunadamente, los  $\beta$ -bloqueadores al ser antagonistas de acción directa, pueden desencadenar a la larga un fenómeno de externalización celular, incrementando de esta forma el número de receptores beta sobre la superficie celular, provocando hipersensibilidad de denervación y consecuentemente una disminución de la efectividad del fármaco a la dosis prescrita<sup>7</sup>. En nuestro estudio, encontramos que la capacidad del

propranolol para disminuir la frecuencia de los episodios de migraña fué del 87.5% frente al reportado por Forsythe<sup>8</sup> que fué del 50-70% . Posterior al tratamiento con propranolol se registraron síntomas de depresión leve en pacientes que al ingreso fueron catalogados como normales, remitiendo la sintomatología con la suspensión del fármaco. Los bloqueadores de los receptores beta han demostrado actuar en forma directa sobre el SNC, ejerciendo su acción bloqueadora en las regiones cerebrales asociadas con la conducta emocional, sobretodo hipotálamo, tálamo y corteza cerebral (IV capa), en donde existe una cantidad considerable de estos receptores.

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico aminado, perteneciente al grupo de las dibenzocicloheptadinas que ha sido utilizado en la prevención de la migraña desde 1960. Los procesos moleculares descritos para explicar el efecto terapéutico de este grupo de fármacos, no son claros del todo. Está bien establecido que los antidepresivos tricíclicos potencialmente inhiben la recapatación neuronal de noradrenalina y serotonina<sup>11-13</sup>, incrementando consecuentemente la disponibilidad de estos neurotransmisores en los receptores postsinápticos del cerebro. Estudios recientes han demostrado que ejercen diversos efectos sobre los receptores pre y postsinápticos<sup>14</sup>, inhibiendo el sistema de la guanilatociclasa, heteroprotido mediador de los recepto-

res H<sub>2</sub>.

Hall<sup>14</sup> y colaboradores han sugerido que el bloqueo de los receptores H<sub>2</sub> puede explicar en parte, algunas de las bases moleculares de su actividad antidepressiva. Además, estos fármacos tienen una gran afinidad por los receptores serotoninérgicos cerebrales, al igual que son potentes bloqueadores de los receptores muscarínicos. Por otro lado, se ha encontrado que la amitriptilina y la imipramina potencian la acción analgésica de la morfina, fármaco que remeda la acción de opioides endógenos (endorfinas) a nivel de las sinápsis centrales. Es decir, los antidepressivos tricíclicos, en especial la amitriptilina, estimulan la liberación de endorfinas (leucín y metionin-enkefalinas) a nivel de los núcleos intralaminares del tálamo, incrementando consecuentemente el umbral de estimulación del dolor; fenómeno que puede ser bloqueado por la acción de la naloxona.<sup>15-18</sup> Algunos antidepressivos tricíclicos tienen además afinidad por los sitios de unión  $\alpha$ -adrenérgicos en el cerebro, lo que reduce la agitación psicomotriz y produce sedación.

En nuestro estudio el uso de la amitriptilina demostró una clara influencia en relación a la disminución de la intensidad de la cefalea y un efecto menos marcado en relación a la disminución de la frecuencia y duración del dolor, cuando se comparó estadísticamente a este grupo con el grupo tratado con propanolol.

Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Watson<sup>16</sup> en 1984 en su estudio de un grupo de pacientes adultos tratados con amitriptilina a "dosis bajas". Como era de esperarse, éste fármaco produjo un efecto antidepresivo mayor al encontrado con el propanolol ( $p < 0.01$ ), no obstante que se prescribió a dosis muy por debajo de las recomendadas para ejercer una actividad antidepresiva. La amitriptilina mostro además, ser más efectiva que el propanolol como agente preventivo de las crisis de migraña en nuestros casos.

No obstante que el tamaño de la muestra de la población estudiada en esta investigación es pequeña, nuestros resultados son estadísticamente significativos, y por lo tanto, pueden ser tomados en cuenta para el manejo profiláctico de episodios de migraña en la etapa pediátrica.

## B I B L I O G R A F I A

1. Friedman AP. The headache in history, literature and legend. Bull NY Acad Med 1972;48:661-681
2. Ziegler DK, Hassanein RS, Couch JR. Characteristics of life headache histories in a nonclinic population. Neurol 1977; 27:265-269.
3. Raskin NH, Appenzeller O. Migraine: Clinical aspects. In: Headache. Philadelphia. WB Saunders, 1980. pp 28-83.
4. Krupp GR, Friedman AP. Recurrent headache in children; a study of 100 clinic cases. NY State J Med 1953;53:43-45.
5. Millichap JG. Recurrent headache in 100 children. Child Brain 1978;4:95-105.
6. Prenskey AL. Migraine and migraines variants in pediatric patients. Pediatr Clin North Am 1976;23:461-471.
7. Turner P. Beta-blocking drugs in migraine. Postgrad Med J 1984;60(2):51-55.
8. Forsythe WI, Gilles D, Sills MA. Propranolol in the treatment of childhood migraine. Dev Med Child Neurol 1984;26:737-741.
9. Reznikoff AG, Manaker S, Rhodes H, Winokur A, Rainbow CT. Localization and quantification of beta-adrenergic receptors in human brain. Neurology 1986;36:1067-1073.
10. Ahuja GK, Verma AK. Propranolol in prophylaxis of migraine. Indian J Med Res 1985;82:263-265



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

19.

11. Baker CC. Prophylactic treatment of migraine headache. *Posgrad Med* 1983;74:114-115.
12. Couch RJ, Ziegler KD, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. *Neurology* 1976;26:121-127.
13. Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW. Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Ann Neurol* 1983;13:462-465.
14. Hall H, Ogren SO. Effects of antidepressant drugs on difenrent receptors in the brain. *Eur J Pharmacol* 1981;70:393-397.
15. Edelbroek MP, Linssen GC, Zitman F, Rooymans MGH, Wolf AF. Analgesic and antidepressive effects of low-dose amitriptyline in relation to its metabolism in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:156-162.
16. Watson CPN. Therapeutic window for amitriptyline analgesia. *Can Med Assoc J* 1984;130:105-106.
17. Koppel SB. Amitriptyline in the treatment of thalamic pain. *South Med J* 1986;79:759-761.
18. Botney M, Fields LH. Amitriptyline potentiates morphine analgesia by direct action on the central nervous system. *Ann Neurol* 1983;13:160-164.
19. Ziegel KD, Hurwitz A, Hassanein SR, et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987;44:486-489.