

# Desimipramina para el manejo de la cefalea tensional crónica

Pablo Venegas, Marcelo Miranda.

## Resumen

*La Cefalea Tensional es una patología frecuente y poco estudiada. Escasos fármacos ha sido beneficiosos, dentro de éstos, los Antidepresivos Tricíclicos son los más utilizados. Se estudia la utilidad de Desimipramina en el manejo de Cefalea Tensional. Se recluta una cohorte de pacientes portadores de Cefalea Tensional y se les prescribe Desimipramina 50 mg en dosis única nocturna por 30 días, período tras el cual se investiga sobre frecuencia e intensidad de la cefalea.*

*Los resultados de este estudio arrojaron que la Desimipramina es altamente eficaz y segura para el manejo de Cefalea Tensional, aunque estudios doble ciego, placebo controlado, son necesarios para generalizar una recomendación.*

## Summary

*Tensional headache is a frequent and poorly reviewed disease. Few drugs has been useful, specially Triciclics Antidepressants. In this study we investigated the utility of Desimipramina in the management of Tensional headache. A cohort of patients with this disease received Desimipramina 50 mg daily for 30 days; then we asked about frequency and intensity of headache.*

*The results of this study showed that Desimipramina is highly useful and safety for the management of Tensional type Headache, even double blind, placebo controlled trial is needed for a global recommendation.*

*Correspondencia: Dr. Pablo Venegas F  
Santos Dumont 999, Independencia,  
Santiago de Chile  
Fono: 56 2 6788260  
Fax: 56 2 7378546  
E Mail: pablov1@vtr.net*

Departamento de Neurología  
Hospital Clínico Universidad de  
Chile.

## Introducción

Las cefaleas son la primera causa de consulta neurológica ambulatoria <sup>(1,2)</sup>. Su alta frecuencia y la incapacidad temporal que producen las transforman en un problema de salud pública, que escapa al manejo exclusivo del médico especialista, siendo una patología que debe ser conocida y manejada en un primer enfrentamiento, también por médicos psiquiatras, internistas y médicos generales. En nuestro país no hay estudios de prevalencia, pero la práctica clínica diaria orienta a que las cifras están acordes a las de reportes internacionales.

Dentro de las cefaleas existe una gran variedad de formas clínicas, clasificadas actualmente según la Clasificación Internacional de las Cefaleas <sup>(3)</sup>. A pesar de la complejidad de esta clasificación, en la práctica clínica cotidiana, son dos las formas más usuales de presentación: la Jaqueca o Migraña y la Cefalea Tensional, pudiendo esta última presentarse de manera episódica o crónica. Los trabajos nacionales e internacionales han estado, clásicamente enfocados al estudio, manejo y prevención de la jaqueca, dejando a la cefalea tensional en segundo plano. Sin embargo esta forma de cefalea no es siempre fácil de manejar y usualmente están complicadas por la utilización y abuso por parte de los pacientes de fármacos ergotamínicos u otros, que solo dificultan el manejo.

La etiología de las cefaleas tensionales no está del todo aclarada, tradicionalmente se atribuyó a la tensión muscular en la región cervical posterior y occipital la génesis del dolor. Sin embargo repetidos estudios han demostrado que no existen diferencias clínicas ni electromiográficas del grado de actividad muscular de la zona entre sujetos que padecen de cefalea tensional respecto a otros tipos de cefaleas <sup>(4,5)</sup>. Mecanismos centrales se han propuesto y estudios en tal sentido están en curso, sobre todo en aquellas cefaleas que han adquirido un patrón

más bien crónico. Vías descendentes de control del dolor desde parte alta del tronco cerebral jugarían un rol causal en la cefalea tensional <sup>(6-10)</sup>.

En el manejo de las cefaleas tensionales, se ha utilizado una gran gama de terapias y fármacos con diferentes mecanismos de acción. Los antiinflamatorios no esteroideos han sido y siguen siendo, la primera herramienta farmacológica, sin embargo el carácter prolongado del cuadro hace poco útil su uso y son sólo recomendables para episodios agudos. Los relajantes musculares son útiles, pero los efectos colaterales agudos y alteraciones a largo plazo descritas en algunos reportes, hacen de su uso crónico un tratamiento riesgoso. En los últimos años la introducción de toxina botulínica ha demostrado ser útil en casos puntuales al inyectarse en musculatura pericraneal, aunque estudios a mayor escala aún no se han desarrollado <sup>(11,12)</sup>.

Los antidepresivos también se han utilizado para el manejo de la Cefalea Tensional, como terapia profiláctica y dentro de éstos, los antidepresivos tricíclicos son en los que mejores resultados se han reportado. La Amitriptilina es el fármaco con el que mayor experiencia se tiene. Cuando ésta está indicada, su efectividad es alta comparada con los fármacos antes descritos <sup>(12,13)</sup>. Sin embargo los efectos colaterales y su uso masivo para ésta y otras patologías de la esfera psiquiátrica, han repercutido en la adhesión de los pacientes para con el tratamiento. La Imipramina y Clomipramina presentan las mismas consideraciones, por lo que la reciente introducción al mercado de la Desimipramina pudiera representar un aporte en tal sentido.

El mecanismo de acción de los tricíclicos en esta patología no es del todo conocida, sin embargo se han postulado mecanismos centrales en el control del dolor. Los tricíclicos en dosis bajas, las que se utilizan en cefalea tensional, son sedantes y pueden ayudar a controlar la sintomatología ansiosa que usualmente acompaña a las cefaleas tensionales. En cuanto a manejo del dolor propiamente tal, los tricíclicos favo-

recen la transmisión catecolaminérgica central. Estos neurotransmisores (catecolaminas) en especial la Noradrenalina, participan en las vías de control medular del dolor. Existen vías descendentes que desde núcleos en el tronco, en especial mesencéfalo, llegan a los distintos niveles de la médula espinal, donde inhiben la transmisión de la vía algésica ascendente, teniendo de esta manera un rol analgésico. Este sería también el mecanismo responsable de la analgesia que los tricíclicos tienen en dolores neuropáticos.

Es razonable plantear, por tanto, que los tricíclicos que favorezcan de manera especial la transmisión noradrenérgica tendrán una especial utilidad en el control del dolor. La Desimipramina, dentro de los tricíclicos, es el fármaco que tiene mayor efecto noradrenérgico.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la efectividad y efectos colaterales de la Desimipramina en el manejo de la cefalea tensional.

### **Método**

Se recluta una cohorte de 40 pacientes que acuden a consultar por cefalea durante los meses de abril y mayo de 2001, a los médicos participantes de este trabajo, y que cumplen con los criterios de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, de Cefalea Tensional Crónica, asociada o no a contractura muscular. Se excluyen aquellos pacientes menores de 18 años o mayores de 80 y aquellos con contraindicación formal del uso de tricíclicos.

A cada uno de los pacientes se les prescribe Desimipramina, como monoterapia profiláctica, en dosis única diaria nocturna de 50 mg ó 25 mg en personas de peso menor a 50 Kg, que deben mantener por un mes. El fármaco se le entrega gratuitamente en la primera consulta.

A cada paciente se le explica la naturaleza del estudio, así como eventuales efectos colaterales del fármaco. Se les ofrece teléfono de contacto de uno de los autores del estudio en caso de emergencia. Aquellos pacientes que no aceptaran participar se

les indicaría tratamiento farmacológico alternativo de acuerdo al caso particular.

En la primera entrevista se registran las variables de sexo, edad, tiempo de evolución del dolor, frecuencia semanal e intensidad del mismo (en una escala de 1 a 10).

En una segunda entrevista personal y/o telefónica realizada 1 mes desde iniciado el tratamiento se interroga nuevamente sobre frecuencia semanal e intensidad del dolor así como sobre efectos colaterales y una impresión final por parte del paciente sobre conformidad o no con el tratamiento, transcurrido este tiempo.

Los datos se almacenan y procesan en una planilla de cálculo, Microsoft Excel 2000, aplicando pruebas de significación estadística, para el análisis cuantitativo de las diferencias encontradas previas y después del tratamiento. Se utilizó batería estadística del paquete software EPI Info 6.0.

### **Resultados**

Se reclutaron 40 pacientes que cumplían con los criterios de cefalea tensional. De este grupo de pacientes un 77.5% fueron mujeres. La cefalea tenía una evolución de 17 y 8 semanas según se tratara de hombres o mujeres respectivamente, con una frecuencia diaria para ambos sexos y de una intensidad de 4.7 en una escala subjetiva de 1 a 10, tanto para mujeres como para hombres. Las características basales del grupo estudiado se detallan en la tabla 1. No hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las variables analizadas, salvo la proporción mayor de mujeres de la muestra en cuestión.

De los 40 pacientes inicialmente reclutados, se logró establecer contacto al cabo de 30 días, con 29 de ellos (72.5%), siendo 23 mujeres y 6 hombres. Los restantes pacientes no pudieron contactarse por errores en sus datos de contacto y porque no asistieron a control posterior, aunque las características basales de este grupo son las mismas que aquellos que completaron el estudio. Se exploró frecuencia e intensi-

## Tabla 1

Características basales del grupo de pacientes estudiados.

	Hombres	Mujeres	P value
Número	9	31	-
Porcentaje (%)	22.5	77.5	0.007
Edad Promedio (años)	36.2	37.6	0.54
Evolución Promedio (sem)	17.6	8.8	0.37
Frecuencia Promedio (d/sem)	7.0	6.36	0.21
Intensidad Promedio (1 a 10)	4.7	4.7	0.92

dad de la cefalea. La Intensidad bajó, completado el tiempo de tratamiento con Desimipramina, de un promedio de 4.7 (en una escala de 1 a 10) a 2.09 en hombres y de 4.7 a 1.93 en el caso de las mujeres. En ambos casos las diferencias observadas pre y post tratamiento son estadísticamente significativas.

La frecuencia semanal de episodios varió desde un promedio de 7 a 1.86 en el caso de los hombres y desde 6.36 a 1.6 en el caso de las mujeres, diferencias que son estadísticamente significativas.

Se estudió el tiempo de latencia en días, del efecto de Desimipramina, sus efectos colaterales y conformidad con el fármaco. La latencia promedio fue 9.27 días en el caso de hombres y 8.96 en el de mujeres. Los efectos colaterales afectaron al 50% de los hombres y 34% de las mujeres, siendo en ambos grupos efectos tolerables, que no requirieron suspensión del fármaco ni ajuste de dosis. Los más frecuentes fueron sequedad bucal y mínima somnolencia matinal.

La gran mayoría de los pacientes (100% de los hombres y 82% de las mujeres) que siguieron el tratamiento, al finalizar este, reportó estar conforme con los resultados obtenidos.

Para el detalle de los resultados obtenidos ver Tablas 2 y 3.

### Discusión

Las características de la población que consultó por Cefalea Tensional (CT), en esta muestra al menos, revelan un claro predominio femenino (estadísticamente significativo), con cefaleas de evolución mayor a dos meses en el caso de mujeres y mayor a 4 meses en el caso de varones, lo que hace suponer, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa por el pequeño tamaño de la muestra, que las mujeres consultan más precozmente frente a cefalea tensional. La frecuencia observada previa a tratamiento refleja que es una cefalea prácticamente diaria tan-

## Tabla 2

Promedio de intensidad y frecuencia de la cefalea, antes y después de uso de desimipramina por 30 días en hombres y mujeres

	Intensidad Antes	Después	P value	Frecuencia Antes	Después	P value
Hombres (6)	4.7	2.09	0.011	7.0	1.86	0.000027
Mujeres (23)	4.7	1.93	0.0000001	6.36	1.6	0.0000001

### Tabla 3

*Tiempo de latencia, conformidad y efectos colaterales reportados por los pacientes*

	<b>Latencia (días)</b>	<b>Colaterales (%)</b>	<b>Conformidad (%)</b>
Hombres	9.27	50	100
Mujeres	8.96	34	82

to para varones como para mujeres, aunque de intensidad no invalidante.

Los hallazgos favorables obtenidos son los esperables si se considera la fisiopatología involucrada en la CT. Existirían mecanismos periféricos y centrales en la génesis del dolor. Los primeros se asocian con mayor frecuencia a aquellos casos de cefalea tensional episódica y los segundos estarían involucrados en la forma crónica, caso que corresponde a la cohorte de pacientes analizada. Los mecanismos centrales son varios e incluyen la modulación espinal de entrada de la vía ascendente algésica, por parte de vías descendentes, que utilizan opioides y catecolaminas como neurotransmisores<sup>16-81</sup>. Es a este nivel donde los tricíclicos jugarían un rol analgésico. Otros mecanismos centrales tendrían relación con el significado que se le atribuye al dolor, mecanismos de control del dolor dependientes del sistema límbico<sup>19-101</sup>.

La alta frecuencia de trastornos del ánimo y ansiosos en pacientes que padecen de CT, hacen plantear que el mecanismo de los tricíclicos pudiera corresponder al tratamiento que se le da a la patología psiquiátrica asociada, más que al tratamiento de la cefalea propiamente tal. Sin embargo las dosis de tricíclicos utilizadas, usualmente son menores a las necesarias para el tratamiento de un cuadro depresivo y por otra parte ensayos clínicos con antidepresivos no tricíclicos, de la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), no han demostrado diferencias respecto a placebo para el manejo de la CT<sup>113-141</sup>. Por lo tanto el mecanismo mediante el cual los tricíclicos son útiles, parece no tener relación con su efecto antidepresivo.

A pesar de la importante frecuencia que presenta la CT, son escasos los trabajos sistemáticos para el manejo de esta patología. Está demostrada la utilidad de la Amitriptilina como terapia profiláctica, siendo el único fármaco en tal sentido que consistentemente se reporta como beneficioso<sup>112-13-141</sup>. Los estudios con ISRS no han demostrado utilidad y otros fármacos solo se han comunicado como útiles en reportes aislados. Respecto a otros tricíclicos, existe solo un estudio que hace referencia respecto de la utilidad de Protriptilina como terapia profiláctica en CT, sin otros estudios que confirmen esos hallazgos<sup>121</sup>. La Desimipramina es por lo tanto una nueva herramienta terapéutica, cuya utilidad desde un punto de vista teórico pudiera ser mayor aún a la de Amitriptilina, dado su mayor potencial Noradrenérgico y por ende mayor acción a nivel de vía descendentes del dolor. Los resultados de este estudio, si bien dada la metodología utilizada no pueden generalizarse, son alentadores. La alta tasa de efectividad lograda, en pacientes muchas veces que habían recibidos varios esquemas terapéuticos frustrados y que padecían de larga data de CT, hacen de este fármaco una alternativa a considerar como terapia profiláctica de primera elección en CT.

Los efectos colaterales reportados en nuestra cohorte son de intensidad discreta, siendo los más usuales sequedad bucal y somnolencia, efectos dependientes de la acción anticolinérgica del fármaco. Estos efectos colaterales observados, si bien las muestras no son estrictamente comparables, son proporcionalmente menores a aquellos reportados con Amitriptilina<sup>1121</sup>. Esto es de central importancia para la adherencia al trata-

miento y está en concordancia con las descripciones en tal sentido que de este fármaco se han realizado cuando se ha utilizado como antidepresivo; es decir, a pesar de corresponder también a un tricíclico la Desimipramina presenta menos efectos colaterales que Amitriptilina.

En suma en la cohorte de pacientes estudiados, que padecían de cefalea tensional crónica, la Desimipramina fue altamente eficaz y segura, al usarse como terapia profiláctica en esta enfermedad. Debe considerarse junto a Amitriptilina como fármaco de elección en esta patología, aunque estudios placebo controlado, doble ciego, son necesarios para corroborar estos hallazgos.

### Referencias

1. Sandrini G, Manzoni GC, Zanferrari C, Nappi G. *An epidemiological approach to the nosography of chronic daily headache. Cephalalgia* 1993; 13: S72 - 7.
2. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. *Epidemiology of tension - type headache. JAMA* 1998; 279: 381 - 3.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia* 1988; 8: S1-96.
4. Paiva T, Nunes JS, Moreira A, Santos J, Texeiras J, Barbosa A. *Effects of frontalis EMG biofeedback and diazepam in the treatment of tension headache. Headache* 1982; 22: 216 - 20.
5. Silberstein S, Lipton R y Sliwinski M. *Classification of daily and near - daily headaches: Field trial of revised HIS criteria. Neurology* 1996, 47: 871 - 5.
6. Bove G, Nilsson N. *Spinal manipulation in the treatment of episodic tensional type headache: a randomized controlled trial. JAMA* 1998, 280: 1576-9.
7. Bach F, Langemark M, Secher N y Olesen J. *Plasma and cerebrospinal fluid B - endorphin in chronic tension type headache. Pain* 1992, 51: 163 - 8.
8. Saper J. *Daily chronic headache. Neurol Clin* 1990; 8: 891-901.
9. Facchinetti F, Martignoni E, Gallo V, Micieli G, Mercantini F, Nappi G et al. *Neuroendocrine evaluation of central opiate activity in primary headache disorders. Pain* 1988; 34: 29-33.
10. Lance JW, Curran DA, Anthony M. *Investigations into the mechanism and treatment of chronic headache. Med J Aust* 1965; 2: 909 - 14.
11. Carruthers A, Langtry JA, Carruthers J, Robinson G. *Improvement of tension - type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections. Headache* 1999; 39: 662 - 5.
12. Bogaards MC, ter Kuile MM. *Treatment of recurrent tension headache: a meta-analytic review. Clin J Pain* 1994; 10: 174-90.
13. Diamond S, Baltus BJ. *Chronic tension - type headache treated with amitriptyline: A double blind cross over study. Headache* 1985; 25: 273-5.
14. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. *A non - selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension - type headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 285-90.

### Agradecimientos.

Los autores de este estudio agradecen el apoyo de Laboratorio Royal Pharma de Chile.