PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



EFICACIA Y SEGURIDAD DE GALCANEZUMAB Y ERENUMAB COMO TRATAMIENTOS PREVENTIVOS DE MIGRAÑA. ENSAYO CIENTÍFICO.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES: Velarde Mayorga Sofía Elizabeth, Enríquez Paredes Martín Alejandro

DIRECTOR: Dr. Moreno Piedrahita Hernández Felipe Gonzalo

Quito, 2022

DEDICATORIAS

Lo dedicó a mis padres, que son la inspiración de mis éxitos. A mi padre Saúl Velarde por ser un modelo de disciplina, responsabilidad y sabiduría, a mi madre Jacqueline Mayorga por ser mi inspiración de amor, de bondad, benevolencia y de perseverancia, por guiarme en todas las etapas de mi vida. A mi hermano Saúl Velarde que fue siempre mi apoyo, mi mentor en la carrera de medicina, que con su gran inteligencia y bondad nunca dudo en apoyarme. A mi hermosa hermana Andrea Velarde por todo su atención, cariño y cuidado, por enseñarme a sonreír en los momentos difíciles. A mi tío Hugo Velarde que siempre lo llevo guardando en mi vida y mi corazón, por inculcarme el amor y entrega por los pacientes, sin duda fue un excelente médico. Y a Martín por su responsabilidad, apoyo, amistad, cariño que me ha regalado y por ser un excelente compañero de trabajo. Valoró todo el sacrificio y esfuerzo de mi familia por apoyarme a cumplir este gran sueño y como Steve Jobs una vez dijo "El único modo de hacer un gran trabajo es amar lo que haces ". Pues bueno para mí la medicina representa un gran desafío y un arte. ***Sofia Elizabeth Velarde Mayorga.***

''Dedico principalmente este trabajo a mis padres y abuelitos, quienes me cuidaron y me dieron cariño incondicional al crecer, me formaron en la persona que me he convertido y es gracias a ellos que logre estar en este momento y en este lugar, y son las personas más importantes en mi vida, a mi hermano, para quien espero ser siempre un gran ejemplo y un modelo, para que con perseverancia se convierta en una persona mejor de la que yo me he convertido, más capaz y con muchas más cualidades, y por último, dedico este éxito personal a mi compañera Sofia y a mí, ya que pusimos un arduo trabajo para completarlo de la mejor manera como un gran equipo''. ***Martín Alejando Enríquez Paredes***

AGRADECIMIENTOS

''Quiero agradecer desde lo más profundo de mi corazón al universo por darme la oportunidad de existir y poder disfrutar de este grandioso camino. A mi enfermedad inflamatoria por reformar mi personalidad y mi carácter pues he aprendido a conocerme, a ser fuerte, valiente, perseverante a llevar un estilo de vida mejor psicológica y físicamente. Ser una gran persona y luego un excelente profesional. También quiero agradecer a toda mi familia y mis amigos por apoyarme, por regalarme momentos inolvidables de aprendizaje mutuo, diversión y su inmenso amor. Agradezco a su vez a Martín por realizar este trabajo conmigo y apoyarme en esta meta''. ***Sofia Elizabeth Velarde Mayorga.***

''Agradezco a mis padres quienes fueron las personas que me permitieron tener esta educación, su apoyo incondicional y confianza, y agradezco infinitamente eso, agradezco a mi compañera de tesis por siempre tener la dedicación de realizar un trabajo constante con la determinación de hacerlo bien y terminar a tiempo, siempre trabajando en un ambiente lleno de simpatía''. ***Martín Alejando Enríquez Paredes***

Para finalizar, agradecemos a nuestro tutor de tesis el Dr. Felipe Moreno Piedrahita que fue nuestra guía en todo este proceso, por su gentileza, amabilidad y compartir su conocimiento. A la Dra. Troya quien siempre estuvo dispuesta a repetir hasta que quede completamente claro. Al doctor Carlos Aveiga y Ramiro Ramadán, por estar presentes en este logro y no dudar en ayudarnos y al Dr. Marcelo Placencia, que nos brindó su tiempo y colaboración para que esta investigación sea de calidad. Para finalizar agradezco a todos los profesores de la universidad que nos inspiraron a seguir adelante, a las autoridades y a esta prestigiosa institución PUCE por poder dejar nuestra huella en esta y en la vida. ***Sofia Elizabeth Velarde Mayorga y Martín Alejando Enríquez Paredes.***

Tabla de contenido

Resumen - 1
Lista de abreviaturas. 5
CAPITULO I**....6**
Introducción. - 6
Justificación. - 6
Objetivo General. -....7
Objetivos Específicos. -....7
CAPÍTULO II 8
Marco Teórico.....8
Términos y Definiciones. - 8
Situación actual y Epidemiología. - 8
Etiología. -....9
Fisiopatología de la migraña. -....10
Factores desencadenantes de migraña. -....15
Clasificación de la migraña. - 18
Criterios diagnósticos. -....19
Fuente:....21
Manejo Integral de la migraña. -....21
Tratamiento de la migraña aguda. -....21
Manejo No farmacológico. - 24
Tratamiento profiláctico. -....26
Medicamentos biológicos. -....29
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina. - 31
Mecanismo de acción. -....32
Erenumab. -....32
Galcanezumab. -....33
Farmacocinética y Farmacodinámica. -....33
Farmacocinética. - 33
Inmunogenicidad. -....35
Farmacodinámica. -....36
Formas Farmacéuticas. -....36
Erenumab. -....36
Galcanezumab. – 37
Descripción de los indicadores de efectividad de la terapéutica antimigrañosa. -....37

CAPITULO III **39**
Materiales y métodos. - 39
Hipótesis. – 39
Tipo de estudio. – 39
Pregunta de revisión. - 39
Desenlaces clínicos buscados. – 39
Criterios de inclusión. – 39
Criterios de exclusión. – 40
Estrategia de Búsqueda. – 40
Análisis y síntesis de los resultados 41
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios. 41
Aspectos Bioéticos 41
CAPÍTULO IV **42**
Selección de estudios. – 42
Fases de búsqueda. - 42
Riesgo de sesgo de Cochrane. – 43
Análisis de los estudios seleccionados para la síntesis de resultados. 51
Galcanezumab 51
EVOLVE-1 51
Eficacia. – 51
EVOLVE-2 51
REGAIN 52
CONQUER 53
PERSIST 53
Erenumab 54
ARISE 54
STRIVE 55
LIBERTY 55
EMPOWER 56
NCT03812224 56
CAPÍTULO VI **58**
Discusión. – 58
Limitaciones. – 61
CAPÍTULO VIII **62**
Conclusiones. – 62

Recomendaciones. – 65
Bibliografía: 66
ANEXOS 74

Resumen -

a) Título

Eficacia y seguridad de galcanezumab y erenumab como tratamientos preventivos de migraña. Ensayo Científico.

b) Introducción

La migraña es un trastorno incapacitante que cursa con dolor de cabeza y, se clasifica según su sintomatología clínica en dos grupos en función de la presencia o ausencia de aura, así también por la cantidad de episodios migrañosos por mes que sufre la persona catalogándose como crónica o episódica. El tratamiento de la migraña es complejo y existe una variedad de opciones farmacológicas, pero ninguna con un mecanismo de acción específico y tardan hasta 6 meses en lograrse. A lo largo de los años ha incrementado la investigación sobre la fisiopatología de esta enfermedad y, cada vez toma más relevancia el papel del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), estudiado por sus propiedades como un potente vasodilatador e implicado en la sensibilización de la vía trigémino-vascular, como en la inflamación neurovascular y su mantenimiento durante el episodio agudo. Debido a esto han surgido fármacos que tienen como diana terapéutica la inactivación del CGRP, galcanezumab y erenumab, fueron aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a partir de 2018 para el tratamiento preventivo. Estos fármacos actúan uniéndose al propio ligando o su receptor de CGRP, El objetivo de esta investigación es unificar la evidencia disponible de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre la seguridad y efectividad de los anticuerpos monoclonales CGRP en pacientes con migraña, que permitirá ratificar su importancia como medicamento para tratar esta condición (Fernández-Bravo-rodrigo et al., 2022a).

c) Objetivos

Describir la eficacia y seguridad de galcanezumab y erenumab como tratamiento preventivo de la migraña

d) Métodos:

Se realizo una búsqueda sistemática de información en las siguientes bases de datos: Medline a través de Pubmed, Epistemonikos y Scopus. Las estrategias de búsqueda se elaboraron utilizando conectores lógicos, encabezados temáticos, lenguaje común y lenguaje controlado según la base de datos: "Migraine Disorders"[MeSH Terms] AND ("Galcanezumab"[Supplementary Concept] OR "Galcanezumab"[Title/Abstract] OR ("Erenumab"[Supplementary Concept] OR "Erenumab"[Title/Abstract]))

Se tomaron en cuenta estudios comparados con placebo, se seleccionaron únicamente los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, fase 3, que tuvieron como intervención galcanezumab o erenumab y que se realizaron en cualquier tipo de población mayor de 18 años con migraña crónica o episódica, con o sin aura.

Los desenlaces clínicos buscados de eficacia fueron: días mensuales con migraña y evaluación de discapacidad por migraña, calidad de vida, percepción global de la gravedad de la enfermedad y de seguridad: número de eventos adversos, reacciones adversas graves, interrupción del tratamiento y tasas de inmunogenicidad desarrollada. Se manejo la información en base a las normativas de flujo PRISMA para documentar este proceso, se sintetizo el riesgo de sesgo mediante la Colaboración Cochrane utilizando el programa revised tool for assessing risk of bias (Rob-2).

e) Resultados y Conclusiones:

Las dosis de galcanezumab y erenumab son eficaces seguras y bien toleradas para la prevención de la migraña crónica y episódica después del tratamiento en los 3 y 6 meses de estudio. Se

asoció con una reducción en los días de migraña mensuales, aumentó significativamente el logro de una reducción de ≥50 % en los días de migraña mensuales. Los ensayos de fase 3 de galcanezumab y erenumab coinciden con efectos adversos emergentes que fueron aproximadamente 65% en su mayoría fueron de leves a moderados los cuales fueron: eritema, prurito, dolor y reacción en el lugar de la inyección para galcanezumab y para erenumab fueron nasofaringitis y estreñimiento. Los efectos adversos graves fueron menores al 3% y se obtuvo una alta tasa de finalización del estudio. Además, no existió evidencia de que los efectos adversos relacionados con los sitios de inyección, eventos de hipersensibilidad se relacionaran con los ADA emergentes del tratamiento que también informaron tasas muy bajas de aparición.
f) Palabras clave:
Migraña, Galcanezumab, Erenumab, Tratamiento preventivo, migraña crónica, anticuerpos monoclonales, terapia biológica.

Abstract. –

a) Title
Efficacy and safety of galcanezumab and erenumab as preventive migraine treatments. Scientific essay.
b) Introduction
Migraine is a disabling disorder that causes headaches and is classified according to its clinical symptoms into two groups based on the presence or absence of aura, as well as the number of migraine episodes per month that the person suffers, classifying them as chronic. or episodic. The treatment of migraine is complex and there are a variety of pharmacological options, but none with a specific mechanism of action and they take up to 6 months to achieve. Over the years, research on the pathophysiology of this disease has increased, and the role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) is becoming increasingly relevant, studied for its properties as a potent vasodilator and implicated in the sensitization of the trigeminal-vascular pathway, as in neurovascular inflammation, and its maintenance during the acute episode. Due to this, drugs have emerged that have the inactivation of CGRP as a therapeutic target, galcanezumab and erenumab, they were approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) as of 2018 for preventive treatment. These drugs act by binding to the CGRP ligand itself or its receptor. The objective of this research is to unify the available evidence from randomized clinical trials (RCTs) on the safety and effectiveness of CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine, which will allow ratifying their importance. as medication to treat this condition (Fernández-Bravo-rodrigo et al., 2022a).
c) Objectives
To describe the efficacy and safety of galcanezumab and erenumab as preventive treatment for migraine.
d) Methods:
A systematic search for information was carried out in the following databases: Medline through Pubmed, Epistemonikos and Scopus. The search strategies were elaborated using logical connectors, subject headings, common language and controlled language according to the database: "Migraine Disorders"[MeSH Terms] AND ("Galcanezumab"[Supplementary Concept] OR "Galcanezumab"[Title/Abstract] OR ("Erenumab"[Supplementary Concept] OR "Erenumab"[Title/Abstract]))
e) Results and Conclusions:

The doses of galcanezumab and erenumab are effective, safe and well tolerated for the prevention of chronic and episodic migraine after treatment at 3 and 6 months of study. Associated with a reduction in monthly migraine days, the achievement of a ≥50% reduction in monthly migraine days was significantly increased. Phase 3 trials of galcanezumab and erenumab coincide with emerging adverse effects that were approximately 65% mostly mild to moderate which were: erythema, pruritus, pain, and injection site reaction for galcanezumab and erenumab were nasopharyngitis and constipation. Serious adverse events were less than 3% and a high study completion rate was obtained. In addition, there was no evidence that injection site-related adverse effects, hypersensitivity events were related to treatment-emergent ADAs which also reported very low rates of occurrence.
f) Keywords:
Migraine, Galcanezumab, Erenumab, Preventive treatment, chronic migraine, monoclonal antibodies, biological therapy.

Índice de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo para progresión a migraña crónica. 17

Tabla 2. Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea (ICHD). 18

Tabla 3. Criterios diagnósticos de migraña. 19

Tabla 4. Tratamiento para migraña aguda. 23

Tabla 5. Tratamiento de migraña aguda en entornos de emergencia. 23

Tabla 6. Fármacos de uso profiláctico en migraña crónica. 26

Tabla 7. Fármacos para la profilaxis de migraña y dosis. 28

Tabla 8: Formas Farmacéuticas de Erenumab. 36

Tabla 9: Formas Farmacéuticas de Galcanezumab. 37

Tabla 10: Resumen de los datos demográficos de los pacientes incluidos en los estudios que utilizaron Galcanezumab como tratamiento preventivo para la migraña. 44

Tabla 11: Resumen de los datos demográficos de los pacientes incluidos en los estudios que utilizaron Erenumab como tratamiento preventivo para la migraña. 45

Tabla 12: Resumen de los hallazgos de eficacia de los estudios que incluyeron Galcanezumab como tratamiento preventivo de la migraña. 46

Tabla 13: Resumen de los hallazgos de seguridad de los estudios que incluyeron Galcanezumab como tratamiento preventivo de la migraña. 47

Tabla 14: Resumen de los hallazgos de eficacia de los estudios que incluyeron Erenumab como tratamiento preventivo de la migraña. 48

Tabla 15: Resumen de los hallazgos de seguridad de los estudios que incluyeron Erenumab como tratamiento preventivo de la migraña. 49

Tabla 16. Resumen de disminución de al menos 50% de los MHD de los estudios incluidos en la revisión. 50

Tabla 17. Resumen GRADE de eficacia y seguridad de los estudios de galcanezumab. 63

Tabla 18. Resumen de eficacia y seguridad de los estudios de erenumab. 64

Índice de tabla

Figura 1. Fases de la migraña 11

Figura 2: Sitios anatómicos de los mecanismos, síntomas y dianas terapéuticas de la migraña. 13

Figura 3. Factores que desencadenan la migraña 15

Figura 4: Vías generales de absorción, distribución y eliminación de IgG. 33

Figura 5: Flujograma PRISMA. 42

Figura 6: Riesgo de sesgos de Cochrane. 43

Índice de figuras

Anexo 1: Cuestionario MIDAS 74

Anexo 2: Escala PGI-S 74

Anexo 3: Escala MSQ.....75

Anexo 4. Escala MPFID. 76

Índice de anexos

Lista de abreviaturas.

DMM: cambio medio en los días mensuales de migraña
AE: evento adverso
SAE: evento adverso grave
EAG: evento adverso grave
ADA: anticuerpos de unión antifármaco
EAET: efectos adversos emergentes del tratamiento
PGI-S: calificación de la Impresión Global de Gravedad del Paciente
CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.
mAbs: anticuerpos monoclonales
RF-R: puntuación del dominio función restrictiva.
CM: migraña crónica
MIDAS: Evaluación de discapacidad por migraña
MSQ: Migraine -Cuestionario de calidad de vida específica Rol Función-Puntuación restrictiva
MHD: reducción media de días mensuales con migraña
MPFID-EA: Diario de del impacto de función diaria (actividades diarias)
MPFID-PI: Diario de del impacto de función diaria (actividad física)

CAPITULO I

Introducción. -

La migraña es un tipo de cefalea episódica que genera una repercusión económica, laboral y social importante a nivel mundial. Encuestas epidemiológicas en los Estados Unidos y Europa muestran datos de que el dolor de cabeza es la cuarta razón por la que los pacientes acuden al departamento de emergencia. Esta enfermedad neurológica afecta al 12 % de la población a nivel mundial y es la segunda causa de años vividos con discapacidad (1).

El tratamiento de la migraña es complejo y existe una variedad de opciones farmacológicas, pero ninguna con un mecanismo de acción específico. Los agentes preventivos para la migraña que están aprobados por la FDA incluyen propanolol, timolol y topiramato, pero los efectos terapéuticos completos tardan hasta 6 meses en lograrse (Peters, 2021).

Una nueva terapia preventiva son los anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina implicado de forma directa en la patogenia de la migraña. En el 2018, la FDA aprobó 3 anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos al péptido similar al gen de la calcitonina (CGRP) en la prevención de migrañas en adultos: erenumab, fremanezumab y galcanezumab. Estos se administran por vía subcutánea (SC) mensualmente, esto ofrece una ventaja aparente frente a otros agentes orales de uso diario, repercutiendo en la presentación de efectos colaterales y la diferencia de adherencia terapéutica que esto podría significar (S. J. Wang et al., 2021).

En 2019, la European Headache Federation (EHF) emitió la primera guía para el uso de CGRP-mAbs para la prevención de la migraña en adultos y recientemente publicó una actualización de directrices sobre el tratamiento en este año (2022). Este documento recomienda el uso de los CGRP sobre el topiramato por su mejor tolerabilidad. Galcanezumab y erenumab como tratamiento preventivo de migraña crónica o episódica, las dosis indicadas para galcanezumab son de 240 mg como impregnación y de 120 como mantenimiento por vía subcutánea cada mes. Las dosis recomendadas para erenumab son de 140 y 70 mg (Sacco, Amin, et al., 2022).

El objetivo de esta investigación es unificar la evidencia disponible de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre la seguridad y efectividad de los anticuerpos monoclonales CGRP en pacientes con migraña, que permitirá ratificar su importancia como medicamento para tratar esta condición (Fernández-Bravo-rodrigo et al., 2022).

Justificación. -

El desarrollo de terapias basadas en anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos a la vía CGRP resultó de una necesidad insatisfecha de tratamientos preventivos, específicos, altamente eficaces y bien tolerados, lo que abrió una brecha de conocimiento, de investigación e innovación (Gklinos & Mitsikostas, 2021). Dentro de los fármacos que se pueden emplear para el control de la migraña se pueden mencionar bloqueadores beta, antiepilépticos, bloqueadores de los canales de calcio, antihipertensivos, toxina botulínica-A, entre otros, algunos de ellos tienen costos directos elevado, se usan indiscriminadamente y tienen varias contraindicaciones (Reuter et al., 2022; Sacco, Amin, et al., 2022).

En Latinoamérica el propanolol, el ácido valproico y la amitriptilina son los fármacos más utilizados para la profilaxis de la migraña, sin embargo, 99,6% de los pacientes podrían tener

problemas como prescripción inadecuada, uso de medicinas fuera de etiqueta o no cumplir con las dosis ni tiempos recomendados (Osorio-Bustamante Daniel et al., 2020).

El estudio American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP), evidenció que entre el 3% y 13% de pacientes consumen terapias para la prevención de la migraña (Blumenfeld et al., 2013; Diamond et al., 2007). Las tasas de abandono de estos fármacos se han documentado hasta en el 68 %. Las principales razones fueron poca tolerabilidad y/o falta de eficacia percibida (Bigal et al., 2015; Loder & Rizzoli, 2011). Por lo que conocer si las alternativas terapéuticas como la terapia biológica es segura y eficaz en la prevención de la migraña permitirá utilizarlas como herramientas adicionales en el arsenal terapéutico de los clínicos.

Las características farmacocinéticas y dinámicas de galcanezumab y erenumab representan una oportunidad sobre los tratamientos existentes, puesto que son moléculas grandes, de alta especificidad, con riesgo mínimo de toxicidad, no experimenta metabolismo hepático ni eliminación renal, y no compiten por los sitios de unión. Además, tienen una probabilidad baja de interacciones farmacológicas (Pellesi et al., 2020). Se ha descrito que estos fármacos podrían tener menor frecuencia de eventos adversos, representando una oportunidad de mejor balance riesgo beneficio. Conocer los resultados de la investigación existente permitirá ratificar esta aseveración, generar insumos para ratificar su utilidad y producir análisis posteriores sobre su eficiencia en los sistemas de salud (Fernández-Bravo-rodrigo et al., 2022).

Galcanezumab y erenumab tienen una vida media larga, razón por la que se administran por vía subcutánea y en una dosis mensual, esto ofrece una ventaja aparente frente a otros agentes orales de uso diario, repercutiendo en la presentación de efectos colaterales y la diferencia de adherencia terapéutica que esto podría significar (Pellesi et al., 2020). Esto podría significar un impacto en otras esferas del manejo de la migraña, un estudio demostró que aquellos pacientes que usan terapia preventiva tienen una probabilidad del 16% mayor de abusar de analgésicos en comparación con la población general (Sacco, Amin, et al., 2022).

Unificar la evidencia sobre la seguridad y eficacia permitirá ratificar su importancia como medicamento para tratar esta condición. Además, permitirá identificar vacíos en la investigación y valorar la calidad de la evidencia que sustenta su uso. Los datos de esta investigación aportarán un insumo más para la toma de decisiones terapéuticas, farmacovigilancia y posteriores políticas en farmacoeconomía y en salud pública.

Objetivo General. -

Describir la eficacia y seguridad de galcanezumab y erenumab como tratamientos preventivos de la migraña.

Objetivos Específicos. -

1. Identificar la eficacia de galcanezumab y erenumab como tratamientos preventivos para la migraña.
2. Identificar la seguridad de galcanezumab y erenumab en el tratamiento de la migraña.

CAPÍTULO II

Marco Teórico.

Términos y Definiciones. -

Migraña. -

La migraña es una cefalea primaria, que cursa con episodios recurrentes de dolor de cabeza unilateral, generalmente de tipo pulsátil que empeora con el esfuerzo o el movimiento. Los ataques de migraña suelen ser moderados o severos y comúnmente está precedido por síntomas prodrómicos, consta de dos subtipos principales denominados como, migraña con aura y migraña sin aura (Cutrer, 2019; Maglinte, 2019; Olesen, 2018).

Migraña sin aura. -

Trastorno que cursa con cefalea de caracterizado típicamente por ser pulsátil, unilateral, de intensidad moderada a severa, con una duración entre 4-72 horas y se encuentra asociado a síntomas como náuseas, vómito, fotofobia y fonofobia (Cutrer, 2019; Maglinte, 2019).

Migraña con aura. -

Trastorno que cursa con cefalea con características clínicas similares a la migraña sin aura, sin embargo, es precedido por síntomas neurológicos transitorios, que son recurrentes, duran de minutos, son reversibles y usualmente son visuales y sensoriales (Cutrer, 2019; Maglinte, 2019).

Migraña crónica. -

La migraña crónica se define como cefalea que se presenta 15 o más días al mes durante más de 3 meses y que, al menos 8 días al mes, tiene las características de la migraña (Maglinte, 2019). En esta definición se toma en cuenta pacientes con migraña con o sin aura (Cutrer, 2019).

Migraña episódica. -

La migraña crónica se define como cefalea que se presenta 15 o menos días al mes durante 3 meses y que, al menos 8 días al mes, tiene las características de la migraña. En esta definición se toma en cuenta pacientes con migraña con o sin aura (Cutrer, 2019; Maglinte, 2019).

Situación actual y Epidemiología. -

La migraña es un trastorno común e incapacitante que repercute en la situación económica, social, laboral y escolar del individuo que la padece y, que se le atribuye de forma sustancial un aumento de la demanda de recursos de atención médica. A través del estudio Global Burden of Disease (GBD) 2019, los trastornos de dolor de cabeza se revelan como una de las principales preocupaciones de salud pública a nivel regional y mundial (Sacco, Martelletti, et al., 2022).

Globalmente, según los datos de GBD, la migraña por sí sola ocupa el segundo lugar entre las causas de discapacidad y el primero entre las mujeres menores de 50 años. La prevalencia para

el 2019 fue del 15.16% lo que indica que afecta a un estimado de 1.128 millones de personas, en hombres corresponde al 11.24%, en mujeres fue del 19,01%, el rango de edad con la tasa más alta fue de 40-44 años para ambos sexos (Stovner et al., 2022).

La prevalencia de migraña según la etnia en los Estados Unidos varía, se ha encontraron frecuencias mayores en mujeres que en hombres blancos (20,4 %, 8,6 %), intermedia en afroamericanos (16,2 %, 7,2 %) y baja en asiáticos americanos (9,2 %, 4,2 %) (Burch et al., 2019). La Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria en Hospitales Nacionales basada en la población de los Estados Unidos, encontró una relación inversa entre la prevalencia de migraña y el nivel socioeconómico bajo, esta hipótesis expone factores asociados como ingresos bajos, estilo de vida estresante o mala alimentación, como potenciadores de esta patología.

En Ecuador la prevalencia de migraña en la población hasta el 2019 fue de 12.7% lo que corresponde a 2´119,376 habitantes, en el sexo masculino fue de 8.52% que corresponde a 696,283 hombres, y en el sexo femenino de 16.74% (1´423,093 mujeres), el rango de edad más afectado estaba entre los 40 a 44 años para las mujeres (24% de las mujeres con migraña están en esa edad) y entre los 20-24 años para los hombres (11.71% de los hombres con migraña están en esta edad) (*GBD Comparar | Centro de Visualización IHME*, 2019).

En países desarrollados se ha estimado el costo total de este trastorno, llegando a tener un impacto económico estimado en 22 millones de dólares al año por persona que sufren episodios esta patología en USA, se contemplan costos directos, aquellos resultantes de la atención médica, la medicación costos indirectos y el costo atribuido a los días incapacidad de las personas, la pérdida que generan en la productividad (MaassenVanDenBrink, 2020).

La migraña crónica (MC) representó el 7,7% de los casos de esta patologia y la proporción aumentó con la edad. Hay pocos datos de migraña crónica según los datos del estudio AMPP muestran que entre el 2,5 % y el 3 % de las personas con migraña episódica (ME) en 1 año cumplen los criterios de CM al año siguiente. Las estimaciones globales de la prevalencia de la CM generalmente oscilan entre el 1,4 % y el 2,2 %. Una revisión sistemática mostró que la migraña transformada (migraña que pasó de episódica a crónica) y la CM encontró que estas afecciones eran más prevalentes en Europa, seguida por el Pacífico Occidental y luego las Américas. En este análisis, la prevalencia de MC en adolescentes se estimó en 0,76 %, con un aumento gradual con la edad hasta la adolescencia. La prevalencia fue mayor en chicas adolescentes que en chicos (1,39% vs. 0,15%) (Burch et al., 2019).

Etiología. -

La migraña tiene un componente genético importante entre las personas con antecedentes familiares. Investigaciones han demostrado la existencia de mutaciones puntuales en polimorfismos de un solo nucleótido.

En la migraña hemipléjica familiar y las vasculopatías monogénicas se han encontrado mutaciones de tres genes causales: CACNA1A, ATP1A2 o SCN1A y existe evidencia de que tienen un patrón de herencia heterogéneo de forma autosómica dominante. Existen dos mutaciones

genéticas relacionadas con el gen que codifica la enzima caseína quinasa 1δ (CK1δ) sin embargo este se asocia a otros síndromes y los pacientes pueden adaptarse a los síntomas que en su mayoría son leves. También en un estudio poblacional se encontró que la hipercalcemia se asocia con un mayor riesgo de migraña. Se concluye que hay una fuerte interacción entre mutaciones genéticas y factores epigenéticos como causantes de migraña (Charles, 2018).

Fisiopatología de la migraña. -

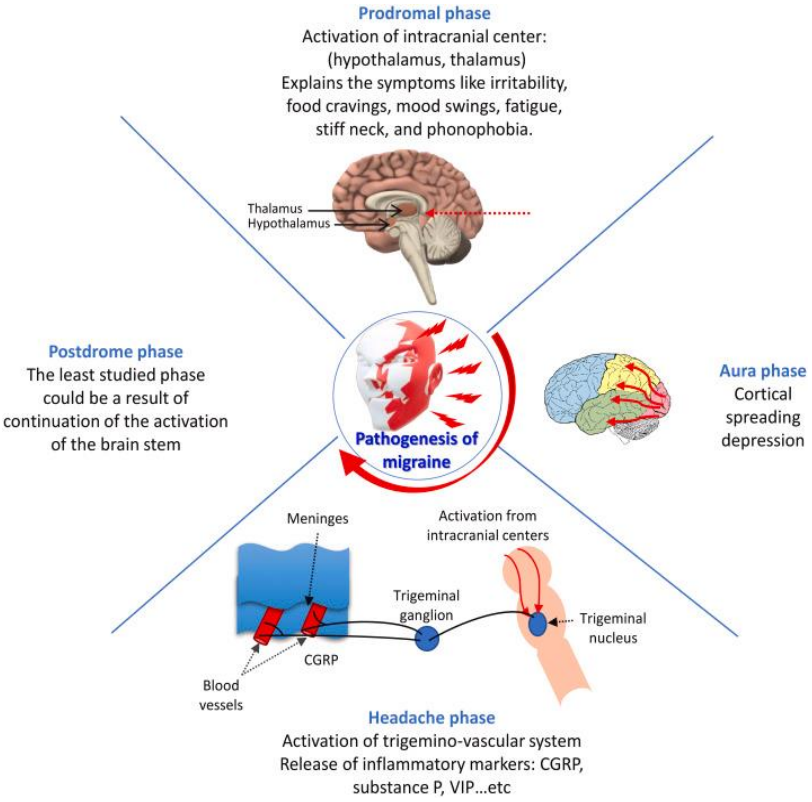
Estudios demuestran que existe una despolarización e hiperpolarización cortical lo que activa los núcleos del tronco encefálico y diencefálico que controlan el sistema trigémino vascular, que está conformado por las neuronas eferentes que suministran redes vasculares y neuronas aferentes que alimentan información al núcleo caudalis del trigémino (Peck et al., 2020).

La activación de este sistema provoca una vasodilatación e inflamación meníngea y de los vasos intracraneales, que se produce por una sensibilización y liberación de neuropéptidos en las fibras nociceptivas que se originan en el ganglio del trigémino como: la neurocinina A, sustancia P 21, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el péptido vasoinhibidor (VIP). Estos provocan la liberación de otras sustancias inflamatorias como histamina, prostaglandinas y serotonina que estimulan las terminaciones sensitivas del trigémino y provocan dolor de cabeza (Gasparini et al., 2017; Khan et al., 2021).

Fases de un ataque de migraña y Características Clínicas. -

Un ataque de migraña se lo puede dividir de forma práctica según la aparición de la cefalea en cuatro fases: la fase premonitoria (precede a la cefalea), la fase de aura (inmediatamente de la cefalea), la fase de dolor de cabeza y la fase prodrómica (después de la resolución de la cefalea), aunque es importante tener en cuenta que estas son variables y pueden superponerse. Estos cambios ayudan a distinguir fisiopatológicamente cómo se produce un ataque de migraña desde su inicio hasta su recuperación (Khan et al., 2021).

Figura 1. Fases de la migraña.



Tomado de: (Khan et al., 2021)

La fase premonitoria. -

- Se produce en el 75% de los migrañosos
- Inicio gradual y de evolución hasta por 72 horas
- Variedad de síntomas subjetivos como bostezos, poliuria, cambios de humor, irritabilidad, sensibilidad a la luz, dolor de cuello, dificultad de concentración, afección dérmica, mareo, visión borrosa, aumento o disminución de la temperatura corporal o sudoración y otros como la sensibilidad sensorial.

Estudios de PET demuestran un aumento del flujo sanguíneo en la región hipotalámica del cerebro, lo que indica el papel del hipotálamo en las primeras etapas de un ataque de migraña. También existe un aumento de la actividad en la corteza occipital que es responsable de la sensibilidad a la luz y la activación del tronco encefálico que produce náuseas (Marmura, 2018).

Fase de Aura. -

El aura es un conjunto de síntomas neurológicos focales y reversibles inicia de 5-20 minutos antes del dolor de cabeza y no dura más de 1 hora.

Este fenómeno tiene múltiples focos de inicio dentro de la corteza visual, que las características clínicas del aura visual corresponden a las regiones específicas de la corteza visual a través de

las cuales se propaga este fenómeno, y que puede ser clínicamente silencioso en ciertas regiones de la corteza (Charles, 2018).

Existen hipótesis de trabajos realizados en animales murinos sobre el principal mecanismo patológico asociado a esta fase de aura, la principal es una despolarización de propagación cortical que activa la señalización del dolor a través del trigémino periférico y vías descendentes centrales, pero existe una controversia debido a que el aura de migraña comúnmente ocurre sin dolor de cabeza, indicando que el aura no es necesaria ni suficiente para el dolor de cabeza. Una hipótesis es que la propagación cortical solo es un pequeño componente de una disfunción variable y generalizada del sistema nervioso (Khan et al., 2021; Pavlovic et al., 2014).

- Presente solamente en el 25% de los pacientes.
- Síntomas visuales: visión borrosa, destellos de luz (fotopsia), escotoma centellante
- Somatosensorial: hormigueo o pinchazos y piquetes, menos común entumecimiento en cara, brazos, manos o piernas.
- Disfasia: dificultad para el entendimiento y para la expresión verbal

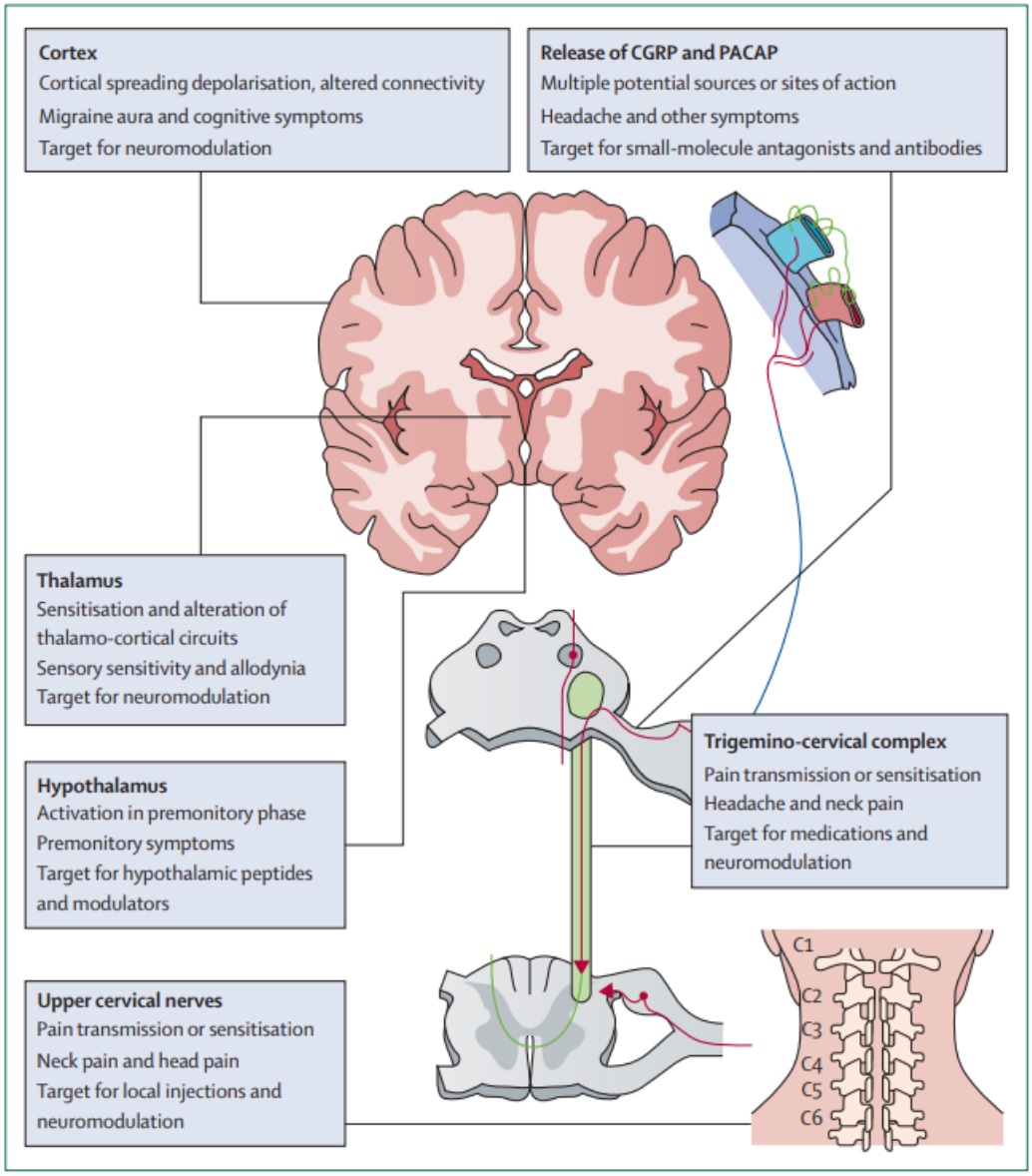
Fase de migraña. -

En esta fase el dolor puede explicarse por la teoría neurovascular donde existe una activación del sistema trigémino-vascular. Se caracteriza por un dolor pulsátil, hemicraneal, comúnmente en la región frontotemporal extendiéndose a la región occipital, que puede variar entre moderado a severo, puede acompañarse de otros síntomas como náuseas, vómitos, alteraciones sensoriales como fotofobia, sensibilidad al movimiento, luz y sonidos, dificultad para concentrarse, limitación para realizar actividades, dolor de cuello, depresión y/o ansiedad. La duración es de 4-72 horas; comúnmente 2-6 horas en los niños y 6-24 horas en los adultos (Khan et al., 2021).

Fase de resolución (postdromo). -

Hasta 2 horas después de que la cefalea haya desaparecido. Se acompaña de síntomas similares a la resaca como: anorexia, cansancio, mialgias, diuresis, fatiga, deterioro cognitivo, cambios de humor. Una posible explicación de esta fase podría ser la activación persistente del tronco encefálico durante y después del procesamiento de los estímulos dolorosos (Maniyar et al., 2014) .

Figura 2: Sitios anatómicos de los mecanismos, síntomas y dianas terapéuticas de la migraña.



Tomado de: (Charles, 2018)

Circuitos talámicos y tálamo-corticales. -

Estudios electrofisiológicos evidencian que, en la fase premonitoria, actúa de manera esencial la actividad talámica y tálamo-cortical. El tálamo es responsable de mediar la alodinia cutánea y la exacerbación del dolor de cabeza por la luz, claves en el procesamiento sensorial aberrante que es una característica neta en un ataque de migraña (Charles, 2018).

Conectividad de red. –

Estudios han utilizado IRM en estado de reposo confirman que la migraña implica alteraciones en la conectividad cerebral regional en los ataques de migraña. Existen alteraciones en la conectividad a nivel de la corteza, tálamo, hipotálamo, tronco encefálico, amígdala, y cerebelos implicados en procesos sensoriales, estado de ánimo y del dolor. Otro síntoma relacionado a

interrupciones de la conectividad funcional cerebral normal es de la disfunción cognitiva que causa discapacidad durante un ataque de migraña (Charles, 2018).

Dolor de cuello. -

Un síntoma frecuente en los episodios de migraña es el dolor del cuello que empieza en la fase premonitoria y durante la fase prodrómica. Estudios demuestran que existe una implicación directa en la transmisión del dolor de migraña por los nervios cervicales superiores estos convergen con las del nervio trigémino en las neuronas de segundo orden en el tronco encefálico y la médula espinal cervical superior (Charles, 2018). Este patrón se demostró al estudiar pacientes con migraña a los cuales recibieron estimulación a nivel de C1 en pacientes que desencadenó dolor en una distribución periorbitaria esto se debe a una sensibilización central del complejo trigémino-cervical, otro factor que contribuye es la variación anatómica de las raíces nerviosas cervicales superiores, principalmente C1 plantea que pueden influir en el patrón de dolor de la migraña y en la respuesta a terapias locales. También se demostró que ramas del nervio trigémino pueden llegar a la musculatura del cuello a través del cráneo y cumplen un papel en el dolor del cuello relacionado con la migraña (Charles, 2018).

Sistema Trigémino Vascular. -

El sistema trigémino vascular tiene múltiples implicaciones en la fisiopatología de la migraña, este está compuesto por neuronas sensoriales pseudounipolares que inervan vasos cerebrales y senos venosos, las fibras de igual manera se proyectan al tálamo y la corteza sensorial, y algunos sitios subcorticales como, el mesencéfalo y núcleos parabraquiales pontinos, el tálamo ventrobasal, tálamo posterior y medial (Schwed, n.d.).

Las raíces nerviosas del núcleo caudal del trigémino se unen a las cervicales superiores, lo que puede estar asociado con la ubicación de del dolor en la migraña, la activación del ganglio del trigémino da como resultado la inflamación neurogénica y los procesos de sensibilización, como consecuencia de la liberación de múltiples neuropéptidos (Schwed, n.d.).

Neuropéptidos como mediadores de la migraña. –

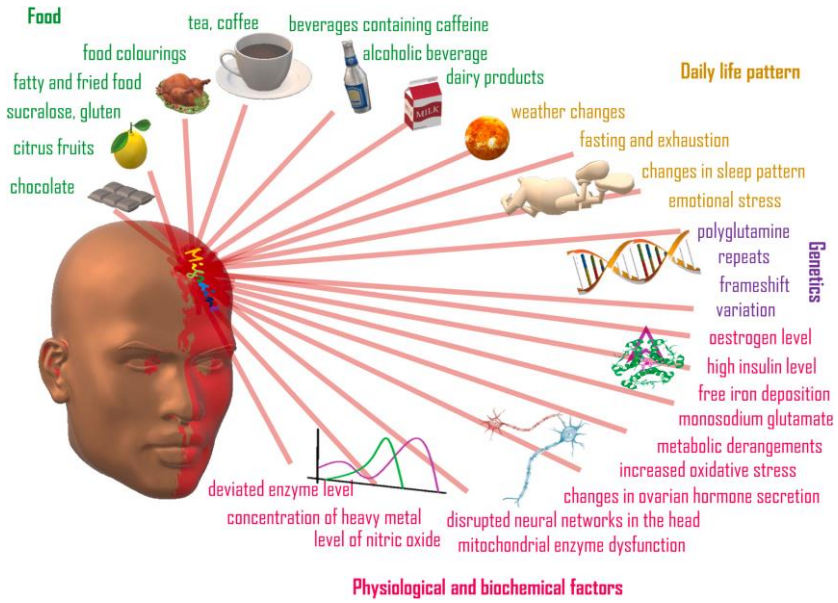
La evidencia encontró que el CGRP se libera a la circulación durante un ataque de migraña. Estudios demuestran que la infusión de CGRP desencadena migraña además varios antagonistas de CGRP de molécula pequeña han demostrado eficacia como terapias para la migraña aguda. La evidencia demuestra que la liberación de CGRP no es un componente de la inflamación neurogénica generalizada y que estos tampoco pueden atravesar la barrera hematoencefálica por lo que se dirigen al CGRP o a sus receptores en regiones y componentes fuera del cerebro como el ganglio trigémino, la eminencia media, el área postrema y la glándula pineal (Charles, 2018).

El rol de la serotonina. -

El papel que tiene la serotonina en la patogenia de la migraña no es del todo conocido, sin embargo se le atribuye su asociación debido al efecto sobre los vasos craneales que tiene la serotonina así como a su acción directa sobre las vías centrales de dolor, esto sumado a que el uso de medicamentos tricíclicos que inhiben la recaptación de serotonina demostraron un efecto beneficioso, además se ha encontrado que una concentración baja de serotonina predispone a activación de la vía nociceptiva trigémino vascular (Schwed, n.d.).

Factores desencadenantes de migraña. -

Figura 3. Factores que desencadenan la migraña



Tomado de: (Khan et al., 2021).

En la actualidad se ha distinguido múltiples causas desencadenantes de un episodio agudo de migraña, el estrés, los estímulos auditivos, la fatiga, el ayuno, la menstruación, estímulos olfatorios, consumo de alcohol, calidad de sueño y alimentación, son algunos de los factores más comunes que prevalecen, generalmente la combinación de varios de estos desencadena el episodio (Marmura, 2018).

Existe una dificultad al momento de investigar los factores desencadenantes, ya que mucho de ellos pueden confundirse con los síntomas prodrómicos que aparecen en las 2-48 h previas al episodio, sumado a esto también existe la posibilidad de que los pacientes no reconozcan o pasen por alto factores leves que predisponen al episodio, esto causa que la identificación del agente causal sea imprecisa, por ejemplo varios de los síntomas prodrómicos tales como fotosensibilidad y dolor de cuello, pueden ser confundidos como desencadenantes (Marmura, 2018).

Alimentación como desencadenante. –

La alimentación se ha postulado como coadyuvante en lugar de ser un factor desencadenante único, tanto los hábitos alimenticios, como la dieta consumida y la susceptibilidad de cada individuo a alimentos específicos pueden ser considerados como desencadenantes. Dentro de los hábitos el ayuno y abstinencia a la cafeína son los más nombrados, se cree que el periodo de ayuno y la consiguiente hipoglucemia puede tener efecto en la actividad simpática (Marmura, 2018).

El alcohol es uno de los desencadenantes más evitados por los pacientes con migraña, sin embargo, la cefalea que presentan en su mayoría es tardía y debido a productos del

metabolismo del mismo, como el acetato, y la minoría de individuos que es susceptible al alcohol presenta un dolor de cabeza inmediato al momento de la ingesta. El rol genético influye en la respuesta del individuo al alcohol ya que personas con genotipos específicos del alcohol deshidrogenasa 2 presentan un mayor riesgo de padecer migraña con la ingesta de alcohol (Marmura, 2018).

De igual manera ocurre con otros alimentos como derivados de productos lácteos, particularmente el queso o carnes en conserva, por su contenido de nitritos, los cuales se describen como desencadenantes a personas con susceptibilidad específica (Marmura, 2018). Un compuesto en particular, la tiramina, está presente en los alimentos antes mencionados, así como en el chocolate, esto llevó a que se lo tomará en cuenta como posible factor implicado, sin embargo, estudios recientes encontraron que puede no tener asociación. En cuanto a la dieta la disminución de lípidos en el consumo diario se encontró beneficioso para pacientes con migraña previa, así como puede prevenir la obesidad que es otro factor importante (Marmura, 2018).

Ciclo menstrual. -

El ciclo menstrual es uno de los principales desencadenantes de migraña en el sexo femenino y su relación con la misma es principalmente por la privación de estrógenos en la fase previa al primer día de la menstruación, debido a esto la mayoría de los pacientes presenta la migraña días antes o en el primer día de la menstruación, el porcentaje de pacientes que tiene migraña junto con la menstruación es del 3.9% y estas pacientes tienden a tener una respuesta menor al tratamiento agudo (Marmura, 2018).

Factores climáticos. –

Existen varios estudios centrados en la identificación de factores climáticos, el método utilizado es la identificación de constantes climáticas, en días previos a una concurrencia aumenta en los servicios de emergencias por dolor de cabeza, los factores más relevantes encontrados son la altura o accesos rápidos, temperaturas muy bajas o muy altas, y un nivel de presión barométrico bajo, los días que indica estos factores generalmente tenían una mayor concurrencia (Marmura, 2018).

Estimulación Sensorial. -

La mayoría de pacientes con migraña tienen un umbral más sensible a diversos estímulos, ya sea en la propia fase prodrómica de la migraña como en pacientes específicos que son susceptibles a estos estímulos, los principales mencionados son luces, sonidos u olores, dentro del espectro de estímulos luminosos incluye el tiempo de exposición a luz solar con un rango de entre 5-10 minutos en verano y de 60 minutos en invierno, así como diversos estímulos olfatorios tales como perfumes, pinturas, gasolina, lejía y olores rancios (Marmura, 2018).

Estrés. -

El estrés es un factor importante que la mayoría de los pacientes atribuyen como causa de la migraña, si bien es cierto que la prevalencia de migraña es menor en días festivos o libres, puede deberse a diversos factores como mejorar los hábitos de sueño y alimentación, se ha encontrado que la migraña no tiene una relación causal única con los días estresantes de un individuo, sin

embargo, un episodio de estrés fuerte en reducido tiempo es un desencadenante más probable de migraña (Marmura, 2018).

Factores de riesgo para la cronificación. -

Existen una variedad de factores que pueden predisponer que una persona evolucione de episodios de migraña agua a migraña crónica, dentro de los cuales destacan.

Tabla 1. Factores de riesgo para progresión a migraña crónica.

Factores de riesgo para progresión a migraña crónica	
No modificables	***Potencialmente modificables***
Sexo femenino	*Mayor frecuencia inicial de cefalea*
Predisposición genética	*Uso excesivo de medicamentos analgésicos*
Antecedentes de lesiones de cabeza o cuello	*Depresión*
Nivel socioeconómico bajo	*Ronquidos Habituales*
Bajo nivel educativo	*Alto consumo de cafeína*
Presencia de alodinia cutánea	*Obesidad*
Trastornos dolorosos diferentes a cefalea.	*Trastornos de sueño*
Acontecimientos vitales estresantes	*Baja eficacia en el tratamiento de migraña aguda*
Edad más joven de inicio	*Nauseas frecuentes y persistentes*
	Asma

Elaboración propia

Uso excesivo de medicamentos. -

El uso excesivo se describe como el consumo mayor a 15 días por mes de medicación analgésica para episodios agudos de la migraña, un uso excesivo de analgesia puede conducir a una frecuencia más alta de cefalea, y puede ser un impedimento incluso para instaurar un tratamiento preventivo si es requerido (7). En estudios realizados se encontró que el riesgo de cronificación de la migraña es del doble para pacientes que no reciben un medicamento adecuado con respecto a quienes sí lo reciben, el estudio sugiere que una mayor dosis o un intervalo adecuado al momento de recibir la medicación en un episodio agudo, contribuye a que los pacientes tengan mayor recurrencia de cefalea lo que puede causar que las terminales nerviosas se sensibilicen más fácilmente (7).

Obesidad. -

La obesidad por sí sola o asociada a resistencia a la insulina es un factor conocido de riesgo para padecer migraña, tanto de cronificación como para desarrollar migraña en un paciente sano (7). Se conoce que aproximadamente un 10% de los pacientes que cursó con migraña crónica y obesidad presentan los episodios de cefalea por comorbilidades asociadas a hipertensión intracraneal (7).

Otros factores asociados. -

Se han identificado más factores que pueden promover a la cronificación de la migraña, dentro de estos existe la presencia de trastornos cráneo mandibulares, de personalidad y psicológicos. La enfermedad psicológica que más relación causal tiene con el desarrollo y cronificación de la migraña es la depresión, seguido de situaciones estresantes como pérdida de familiares o pacientes con estrés post traumático (7).

Clasificación de la migraña. -

Existen diversas clasificaciones de la migraña, tanto por su sintomatología, su temporalidad y su respuesta al tratamiento, en este apartado explicaremos sus componentes, según la Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea (ICHD) (Maglinte, 2019a).

Tabla 2. Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea (ICHD).

<table>
<tr><th colspan="4">Clasificación de la migraña</th></tr>
<tr><td>Migraña sin aura</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td rowspan="2">Migraña con aura típica</td><td colspan="2">Aura típica con cefalea</td></tr>
<tr><td colspan="2">Aura típica sin cefalea</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Migraña hemipléjica familiar tipo 1</td></tr>
</table>

Migraña con Aura	Migraña hemipléjica	Migraña familiar hemipléjica	Migraña hemipléjica familiar tipo 2
			Migraña hemipléjica familiar tipo 3
			Migraña hemipléjica familiar, otros loci
		Migraña hemipléjica esporádica	
	Migraña con Aura del tronco encefálico		
	Migraña Retinal		
Migraña crónica			
Complicaciones de la migraña	Estatus migrañoso		
	Aura persistente sin infarto		
	Infarto Migrañoso		
	Convulsión desencadenada por aura de migraña		
Síndromes episódicos posiblemente asociados con migraña	Trastorno gastrointestinal recurrente	Síndrome de vómitos cíclicos	
		Migraña abdominal	
	Tortícolis paroxístico benigna		
	Vértigo paroxístico benigno		
Probable migraña	Probable migraña con aura		
	Probable migraña sin aura		

Elaboración propia

Fuente:(Maglinte, 2019a)

Criterios diagnósticos. -

El diagnóstico es clínico según el ICHD-3 incluye lo siguiente:

Tabla 3. Criterios diagnósticos de migraña.

Criterios diagnósticos de migraña	
Tipo de migraña	Criterios diagnósticos
	A. Al menos cinco ataques cumpliendo criterios BD

MIGRAÑA SIN AURA	B. Ataques de cefalea que duran de 4 a 72 horas (sin tratamiento o sin tratamiento) C. El dolor de cabeza tiene al menos dos de las siguientes cuatro características: 1. ubicación unilateral 2. calidad palpitante 3. intensidad del dolor moderada o severa 4. agravamiento por lo que causa la evitación de la actividad física de rutina (p. ej., caminar o subir escaleras) D. Durante el dolor de cabeza al menos uno de los siguientes: 1. náuseas y/o vómitos 2. fotofobia y fonofobia E. No se explica mejor por otro diagnóstico ICHD-3.
MIGRAÑA CON AURA	A. Al menos dos ataques que cumplan los criterios B y C B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles: 1. Visual 2. Sensorial 3. habla y/o lenguaje 4. motor 5. tronco encefálico 6. de retina C. Al menos tres de las siguientes seis características: 1. al menos un síntoma de aura se propaga gradualmente durante ≥5 minutos 2. dos o más síntomas de aura ocurren en sucesión 3. cada síntoma de aura individual dura de 5 a 60 minutos 4. al menos un síntoma de aura es unilateral 5. al menos un síntoma de aura es positivo 6. el aura está acompañada o seguida dentro de los 60 minutos por dolor de cabeza D. No se explica mejor por otro diagnóstico ICHD-3.

MIGRAÑA CRONICA	A. Cefalea (similar a migrañosa o tensional) en ≥15 días/mes durante >3 meses y que cumple los criterios B y C B. Ocurre en un paciente que ha tenido al menos cinco ataques que cumplen los criterios BD para *Migraña sin aura* y/o los criterios B y C para Migraña *con aura* C. En ≥8 días/mes durante >3 meses, cumpliendo cualquiera de los siguientes: 1. criterios C y D para *Migraña sin aura* 2. criterios B y C para *Migraña con aura* 3. el paciente cree que es migraña al inicio y se alivia con un triptán o un derivado ergotamínico D. No se explica mejor por otro diagnóstico ICHD-3.

Elaboración propia.

Tomado de: (Maglinte, 2019b)

Manejo Integral de la migraña. -

Tratamiento de la migraña aguda. -

Educar a los pacientes de migraña sobre su condición y su tratamiento y alentarlos a participar en su manejo consta de varios ámbitos que se enumeran a continuación.

Manejo conservador. -

Los factores que pueden conducir a un episodio migraña son varios y tienen un efecto diferente en cada persona, sin embargo, existen recomendaciones generales (garza ivan, todd, 2022).

- Llevar un intervalo regular entre cada comida
- Evitar el exceso de azúcar
- Evitar el abuso de cafeína
- Evitar alimentos desencadenantes.

Una adecuada alimentación, junto con conductas saludables en el estilo de vida como perder peso, ejercicio regular, manejo del estrés, hábitos de sueño y evitar un uso desmedido de medicamentos son las principales indicaciones a tomar en cuenta en el asesoramiento de la migraña (Stephen D. Silberstein, 2015).

Terapia Farmacológica. –

La terapia farmacológica de la migraña depende de factores propios del paciente, características y gravedad del ataque de migraña. Se han descrito dos estrategias para abordarlo: estratificado y el escalonado.
El tratamiento estratificado es útil porque los pacientes pueden discriminar su dolor de cabeza y a que medicamento responden más. Este tratamiento disminuye el tiempo de resolución del dolor de cabeza, los costos del tratamiento del ataque de dolor de cabeza, significativamente el tiempo de discapacidad y ligeramente los costos directos de atención médica al cabo de 1 año (Álvarez-Bueno, 2016; Jerry, W Sawason, 2022).
En cambio, la terapia escalonada tiene la ventaja de permitir la combinación de medicamentos, un ejemplo sería un paciente que toma un AINE antes de que la migraña alcance su punto máximo y luego toma un triptán o dihidroergotamina (DHE) tan pronto como le sea posible. Sin embargo, la desventaja de esta terapia es que puede provocar un retraso en la resolución del dolor de cabeza. En varios estudios se prefiere el abordaje estratificado al tratamiento escalonado (Álvarez-Bueno, 2016).

La American Headache Society (AHS) desarrolló una guía para el tratamiento de las migrañas agudas. Para los ataques leves, se recomienda analgésicos simples o combinados como el paracetamol, aspirina y AINE ya que son efectivos y no representan un gasto económico elevado (Gómez Ayala, 2008).

Para el tratamiento de una migraña moderada a severa se recomiendan los triptanos o dihidroergotamina (DHE), para los pacientes que desarrollan una migraña recurrente definida como el regreso de un dolor de cabeza con una dosis inicial de un triptán, deben tomar una segunda dosis del triptán (Jerry, W Sawason, 2022).

Los tripanes son fármacos antimigrañosos que actúan por medio de unión selectiva a los receptores de serotonina 5-HT1B y 5-HT1D dando como resultado tres distintos mecanismos de acción(Nicolas & Nicolas, 2020).

1. Mecanismo Vascular. - conduce a la vasoconstricción de las arterias craneales.
2. Mecanismo trigémino-vascular. - inhibe la trasmisión nociceptiva del nervio trigémino.
3. Mecanismo Central. - evita la liberación de péptidos vasodilatadores.

Si el paciente tiene una respuesta inconsistente a los triptanos o sufren de migrañas recurrentes y si no se asocia a vómitos o náuseas se puede ofrecer una combinación oral de sumatriptán y un AINE, como naproxeno (Osorio-Bustamante Daniel et al., 2020).

La dihidroergotamina es un agonista alfa-adrenérgico y un potente agonista del receptor 5-HT 1b/1d que es un vasoconstrictor arterial más débil y un venoconstrictor más potente que la ergotamina. Está disponible para uso intravenoso (IV), intramuscular (IM), subcutáneo e intranasal. La dihidroergotamina se utiliza a menudo en combinación con un fármaco antiemético, y este es siempre el caso cuando se administra por vía intravenosa (Jerry, W Sawason, 2022).

Los tripanos se prefieren a los DHE debido a la mayor disponibilidad de formas de dosificación, tolerabilidad, perfil de efectos adversos y mejor eficacia. Para migrañas severas y con náuseas y vómitos, pueden ser más efectivos los DHE nasal e inyectable, sumatriptán intranasal y subcutáneo y zolmitriptán intranasal (Álvarez-Bueno, 2016; Osorio-Bustamante Daniel et al., 2020). Se incluye una lista con el Tratamiento para migraña aguda en la Tabla 6 y la tabla 7.

Tabla 4. Tratamiento para migraña aguda.

Medicación	Dosis	Cuadro básico Nacional	Nivel de Evidencia
Paracetamol	1000 mg PO	500 mg PO	A
ASA	1000 mg PO	500 mg PO	
Diclofenaco	50 mg, 100 mg PO	50 mg PO	
Ibuprofeno	200 mg, 400 mg, 600 mg PO	400 mg PO	
Naproxeno	200, 250 mg PO 500, 825 mg PO	No disponible	
Sumatriptán	25, 50, 100 mg PO	No disponible	
Ketorolaco	30, 60 mg IV/IM	30 mg/mL IV	B

PO: Vía Oral, IV: intravenoso, IM: intramuscular, ASA: acido acetil salicílico, CBN: Cuadro Básico Nacional

Elaboración propia.

Tomado de: (Álvarez-Bueno, 2016).

Tabla 5. Tratamiento de migraña aguda en entornos de emergencia.

Medicación	Dosis	CBN	Nivel de Evidencia
Metoclopramida	10-20 mg IV	5 mg/mL IV, 10 mg PO	B
Sumatriptán	6 mg Sc	No disponible	
Paracetamol	1 g IV	10 mg/mL IV	C
Diclofenaco	75 mg IM	25 mg/mL IM, IV	
Ketorolaco	30-60 mg IM, IV	30 mg/ml IV, IM	

SC: subcutáneo, IV: intravenoso, IM: intramuscular

Elaboración propia

Tomado de: (Álvarez-Bueno, 2016).

Contraindicaciones habituales del tratamiento farmacológico . –

Los pacientes con migrañas pueden tener comorbilidades que limitan el uso de medicamentos utilizados actualmente para la migraña. En pacientes con migraña con aura de tronco encefálico, enfermedad arterial coronaria, migraña hemipléjica, enfermedad vascular periférica e

hipertensión no controlada, está contraindicado el uso de DHE y triptanos. Los AINE no deben usarse en pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal y enfermedad de úlcera péptica y deben usarse con precaución en aquellos con enfermedad cardiovascular (CVD) o un mayor riesgo de CVD. Zolmitriptán, rizatriptán y sumatriptán no deben usarse dentro de los 14 días posteriores a la toma de inhibidores de la monoamino oxidasa (Álvarez-Bueno, 2016).

Terapia antiemética. -

- En pacientes con náuseas y/o vómitos se recomienda administrar metoclopramida 10 mg como complemento por vía oral o parenteral (Puledda & Shields, 2018)

Manejo No farmacológico. -

Nutracéuticos. –

Los nutracéuticos se definen como suplementos alimenticios que se tienen un efecto beneficioso para la salud especialmente en enfermedades crónicas, muchos han tomado relevancia en los últimos años, los más utilizados son el magnesio, la riboflavina o vitamina B2 y la coenzima Q10.La riboflavina, actúa en la producción de energía en el interior de la mitocondria. La Coenzima Q10 actúa en el transporte de electrones. Sin embargo, existe evidencia contradictoria en los ensayos clínicos realizados (Puledda & Shields, 2018).

Técnicas conductuales. –

Existen varias alternativas conductuales para pacientes con migraña, dentro de ellas se encuentran, meditación, relajación muscular, enfocadas principalmente a educar al paciente a manejar su condición de dolor y disminuir la tensión muscular y el estrés. La terapia cognitivo conductual se utiliza de igual manera como manejo del estrés, estas terapias conductuales pueden ser beneficiosas en pacientes con un abuso de automedicación (Puledda & Shields, 2018).

Acupuntura. –

La acupuntura consiste en la punción superficial de zonas específicas según la afección a tratar, y es un método sumamente conocido para manejo de dolor a nivel mundial. Existen numerosos ensayos que sugieren que al menos tan beneficiosa como el tratamiento farmacológico convencional (Linde et al., 2016). La estimulación en la piel, sea por punción o presión únicamente, genera una respuesta en las fibras aferentes no mielinizadas, que actúan sobre la región insular sin activar la corteza somatosensorial, de este modo eliminando el componente afectivo del dolor (Giovanardi et al., 2020).

Ejercicio. –

El ejercicio, tanto si está dirigido a la región cráneo cervical, como si es ejercicio activo no dirigido, tiene un efecto beneficioso en pacientes con episodios de migraña. El ejercicio cráneo cervical está enfocado a los músculos flexores profundos del cuello, en combinación con movimientos articulares y correcciones posturales, realizada de 15-30 minutos tres veces por

semana (Alfonso Gil-Martínez 1, Paula Kindelan-Calvo, Diego Agudo-Carmona, Rosa Muñoz-Plata, Ibai López-de-Uralde-Villanueva, 2013). En el caso de los ejercicios no dirigidos, consta de ejercicios de fortalecimiento, estiramientos musculares, ejercicios aeróbicos y ejercicios de respiración, con un mínimo de 3 veces por semana en periodos de 45-60 minutos. La evidencia sugiere que el ejercicio puede ser beneficioso a mediano plazo disminuyendo los síntomas asociados, la frecuencia e intensidad del dolor, así como una mejora en la calidad de vida (Alfonso Gil-Martínez 1, Paula Kindelan-Calvo, Diego Agudo-Carmona, Rosa Muñoz-Plata, Ibai López-de-Uralde-Villanueva, 2013).

Neuromodulación no invasiva. –

Consiste en la estimulación no invasiva del sistema nervioso central o periférico a través de diversos métodos que utilizan corriente eléctrica o magnetismo con la intención de modular los mecanismos implicados en el dolor dentro de los cuales podemos encontrar (Puledda & Shields, 2018).

- Estimulación transcutánea de nervios craneales
- Estimulación magnética transcraneal de un solo pulso
- Estimulación de corriente directa transcraneal

Entornos de emergencia. –

El tratamiento de los ataques de migraña en el departamento de emergencias sigue los mismos principios que el tratamiento en entornos no urgentes, con la diferencia de la administración parenteral (Jerry, W Sawason, 2022).

Si la migraña se acompaña de náuseas o vómitos intensos, sugerimos un tratamiento inicial con sumatriptán subcutáneo o un antiemético parenteral:

- Sumatriptán 6 mg inyección subcutánea.
- Antieméticos-bloqueadores de los receptores de dopamina.
    - Proclorperazina 10 mg intravenoso (IV) o intramuscular (IM).
    - Metoclopramida 10 mg IV.
    - Clorpromazina 0,1 mg/kg (o 12,5 mg) en dosis única como infusión intravenosa. lenta (velocidad máxima de 1 mg/minuto); dosis acumulada máxima 25 mg.
- Dihidroergotamina (1 mg IV) combinada con metoclopramida (10 mg IV).
- Ketorolaco 30 mg IV o 60 mg IM (15 mg IV o 30 mg IM para pacientes ≥65 años, <50 kg o insuficiencia renal).

Cuando se administran antieméticos parenterales para la migraña, sugerimos el uso complementario de difenhidramina (12,5 a 25 mg IV cada hora hasta dos dosis) para prevenir la acatisia y otras reacciones distónicas (Gómez Ayala, 2008).

La dihidroergotamina (DHE 45) 1 mg IV combinada con metoclopramida 10 mg IV también es una alternativa razonable para el tratamiento de la migraña grave intratable en el servicio de urgencias, y puede usarse si la monoterapia con metoclopramida es ineficaz (garza ivan, todd, 2022).

Tratamiento profiláctico. -

La terapia preventiva contra la migraña se usa diariamente para reducir la frecuencia, la gravedad y la duración de los ataques de migraña. Se debe considerar la terapia preventiva para pacientes con migrañas que tienen: más de 5 días al mes con dolor de cabeza, que los ataques reduzcan su calidad de vida y que la terapia aguda esté contraindicada o no sea efectiva (Álvarez-Bueno, 2016).

Los agentes preventivos para la migraña aprobados por la FDA incluyen propanolol, timolol y topiramato. Instaurado el tratamiento preventivo, deberá evaluarse a las 8 semanas. La duración mínima no será inferior a 6 meses, y estudios apoyan una duración del tratamiento preventivo no inferior a un año, dado que un 50% de los pacientes presentan un gran riesgo de recidiva si se retira la medicación antes (Gómez Ayala, 2008).

Las pautas actuales abordan qué agentes son efectivos en la prevención de la migraña, pero la falta de evidencia impide la capacidad de elegir una opción sobre otra. La terapia preventiva se elige en función de los perfiles de efectos adversos y las comorbilidades coexistentes del paciente (Lynch, 2022). En la tabla 4 están descritos los fármacos de uso profiláctico en migraña crónica y en la tabla 5 Fármacos para la profilaxis de migraña y dosis.

Tabla 6. Fármacos de uso profiláctico en migraña crónica.

Fármacos de uso profiláctico en migraña crónica			
Familia	Fármaco	Mecanismo de acción	Observaciones
Antidepresivos	Amitriptilina	Tricíclicos Inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina dentro de las hendiduras sinápticas del sistema nervioso central	Puede preferirse cuando la migraña coexiste con cefalea tensional o depresión
	Protriptilina		La evidencia es contradictoria o inadecuada para apoyar o refutar el uso
	Fluvoxamina	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) i. Interferir con la recaptación de noradrenalina y serotonina ii. Antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT2.	Los efectos adversos incluyen disminución del sueño, convulsiones, nerviosismo
	Venlafaxina		

Drogas Antiepilépticas	Valproato sódico	modulación pre y postsináptica de la transmisión GABA-érgica y modula la transmisión de aminoácidos excitadores, como el glutamato.	Está asociado con un mayor riesgo de muerte fetal y malformaciones
	Topiramato	reduce la despolarización de la membrana por los receptores AMPA/Kainate y bloqueo canales de sodio implicados en la despolarización neuronal.	Contraindicado en embarazo
	Gabapentina y pregabalina	Unión a la proteína alfa 2 - delta (α 2 –δ), una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo la excitabilidad neuronal.	Efectos secundarios frecuentes son fatiga, mareos, síntomas parecidos a los de la gripe, somnolencia y riesgo de adicción.
Betabloqueantes	Propanolol	bloqueador ß no selectivo	Eficacia de producir una reducción de más del 50% en la frecuencia de las migrañas. Efectos secundarios: somnolencia, trastornos del sueño, trastorno depresivo, deterioro de la memoria y alucinaciones, mala tolerancia al ejercicio, disminución del ritmo cardíaco, hipotensión ortostática y disfunción eréctil. Las contraindicaciones incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos de la conducción cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, trastorno depresivo y enfermedad vascular periférica. Timolol presenta una eficacia del 44 % en la migraña en comparación con el placebo.
	Metoprolol	bloqueador ß1 selectivo	
	Timolol	bloqueador ß no selectivo • Se inhiben los receptores ß de localización central e impide la vigilancia aumentando las vías adrenérgicas • Interacción de los receptores 5HT y • Modulación del sistema serotoninérgico.	
Triptanos	Frovatriptán Naratriptán	Agonistas selectivos de los receptores de 5-hidroxitriptamina $_{1B/1D}$ (5-HT $_{1B/1D}$)	Contraindicados en pacientes con riesgo cardiovascular debido a la vasoconstricción mediada por el receptor 5-HT

Bloqueador de los receptores de angiotensina	Cardesartán	Se une de forma selectiva y no competitiva al receptor de angiotensina II tipo 1	Puede requerir control de la presión arterial y la creatinina sérica y el potasio.
Antihistamínicos	Ciproheptadina	antagonistas competitivos de los receptores H1 de histamina.	Puede resultar en un aumento de las secreciones bronquiales que agrava un ataque agudo de asma o enfermedad pulmonar obstructiva, no se recomiendan durante la lactancia.
	Pizotifen		
Neurotoxina producida por Clostridium botulinum	Toxina Botulínica A	consiste en el bloqueo selectivo, temporal y reversible de la neurotransmisión en las terminaciones periféricas colinérgicas de la unión neuromuscular	No es un tratamiento de elección de primera línea y no se recomienda su uso, puede tener beneficios en pacientes con tres o más tratamientos profilácticos orales para la migraña anteriores.
Anticuerpos monoclonales	Galcanezumab	Anticuerpos monoclonales humanizados destinados al ligando CGRP. Erenumab actúa neutralizando el receptor de CGRP	No es un tratamiento de primera línea. No se encuentra aprobado su uso en embarazo.
	Fremanezumab		
	Eptinezumab		
	Erenumab		

Elaboración propia.

Tomado de : (Ranganathan et al., 2021; Sign, n.d.; S. D. Silberstein et al., 2012).

Tabla 7. Fármacos para la profilaxis de migraña y dosis.

Medicación	Dosis	CBN	Nivel de Evidencia
Propanolol	40–240 mg/día PO	10 mg, 40 mg y 80 mg	A
Metoprolol	50–200 mg/día PO	No disponible	
Acido Valproico	500-1500 mg/día PO	250 mg - 500 mg PO, 100 mg/Ml IV	
Topiramato	25–100 mg/día PO	No disponible	
Nuevas terapias para la profilaxis de migraña			
Medicación	Dosis		
Erenumab	70 mg/ mes, 140mg/mes SC		
Galcanezumab	240mg /mes seguida de 120 mg/mes SC		
Fremanezumab	225 mg/mes o 675 mg/trimestral SC		

SC: subcutáneo PO: Vía Oral, CBN: cuadro básico Nacional, propanolol: se encuentra dentro del CBN pero no está disponible para la profilaxis de migraña.

Elaboración propia.

Tomado de: (Álvarez-Bueno, 2016).

Medicamentos biológicos. -

Cronología de la evidencia. -

Estudios preclínicos de erenumab se destinaron inicialmente a verificar si existía interacción con las células sanguíneas, este medicamento no se unió a plaquetas, glóbulos rojos, monocitos o linfocitos en los ensayos in vitro y tampoco demostró tener reactividad tisular cruzada (Bussiere et al., 2019).

Estudios preclínicos con galcanezumab identificaron una fuerte afinidad por CGRP (constante de disociación 31 pmol/L) y una selectividad por la unión con CGRP en comparación de otros péptidos relacionados con la familia de las calcitoninas, esto se vio reflejado en los primeros estudios en donde galcanezumab inhibió la liberación de AMPc mediada por CGRP (Benschop et al., 2014). De igual manera en los estudios iniciales se utilizó la capsaicina junto con imágenes Doppler del flujo sanguíneo dérmico como marcadores biológicos, ya que la capsaicina promueve la liberación de CGRP. La reducción del flujo sanguíneo fue efectiva tanto en roedores como en primates y con efectos dosis dependiente (Urits et al., 2020).

Posteriormente el flujo sanguíneo dérmico inducido por capsaicina, se continuó usando como marcador biológico en estudios de fase I. En un estudio doble ciego en adultos sanos se aplicó dosis únicas subcutáneas de galcanezumab de 1, 5, 25, 75, 200 y 600 mg a 6 cohortes de 9 hombres sanos, y a una séptima cohorte se le aplicó 4 dosis de 150mg con un intervalo de 2 semanas por cada dosis, cada cohorte aplicó la dosis respectiva de galcanezumab a 7 pacientes y una dosis placebo a 2 pacientes, en todas las cohortes el fármaco fue bien tolerado, no hubo diferencias dependientes de la dosis en la frecuencia o tipo de los eventos adversos emergentes del tratamiento, y no hubo diferencias clínicamente significativas en comparación con el placebo. Se demostró una inhibición del flujo sanguíneo dérmico a partir de 75 mg en dosis única y 150 mg en dosis múltiple (Sun et al., 2016a).

En otros ensayos clínicos fase I que se aplicaron en primates no humanos y voluntarios sanos, se evaluó el flujo sanguíneo dérmico inducido por capsaicina, tanto en galcanezumab como en erenumab, en ambos fármacos se evidenció una reducción del flujo sanguíneo dérmico, galcanezumab presentó un efecto dosis respuesta a partir de 5 mg por vía subcutánea, en comparación con erenumab que presentó una inhibición de ≈75% del flujo sanguíneo sin dependencia de la dosis a partir de 21 mg (de Hoon et al., 2018; Vermeersch et al., 2015).

En estudios fase 2 controlados con placebo se evaluó efectos adversos de galcanezumab, el efecto que ocurrió con más frecuencia fue dolor en el lugar de la inyección. La frecuencia de interrupción de tratamiento por cualquier motivo fue baja (< 1%) y los efectos adversos fueron predominantemente leves a moderados en ambos grupos, no hubo evidencia de hepatotoxicidad ni efectos de inmunogenicidad en un periodo de administración de 12 semanas, la disminución en el número de días con migraña fue de un 62.5% para el grupo de galcanezumab y de 42.3% para el grupo con placebo (Dodick et al., 2014; Fernández-Bravo-rodrigo et al., 2022b).

Con respecto a erenumab en un estudio fase 2 se aplicó diferentes dosis, 7 mg, 21 mg y 70 mg comparado con placebo, el principal efecto secundario fue nasofaringitis y se reportó ≈50% de

todos los grupos, incluido el grupo placebo. El cambio medio en los días mensuales de migraña en la semana 12 fue de una reducción de 3,4 días con erenumab 70 mg frente a 2,3 días con placebo, no hubo cambios significativos a dosis menores en comparación con el placebo (Sun et al., 2016b).

En el estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de galcanezumab (EVOLVE, REGAIN) se indica un alto perfil de seguridad y tasas de efectos adversos leves a moderados (Dodick et al., 2018). Erenumab ha demostrado una adecuada eficacia y seguridad en varios estudios fase 3 como ARISE y STRIVE, por lo que agencias de vigilancia y regulación de más de 60 países lo han aprobado como tratamiento preventivo para migraña crónica o episódica a dosis de 70 y 140 mg, una dosis mensual por vía subcutánea con una reducción significativa en la discapacidad física y una mejora en la calidad de vida (Overeem et al., 2019).

En 2019, la European Headache Federation (EHF) emitió la primera guía para el uso de CGRP-mAbs para la prevención de la migraña en adultos y recientemente publicó una actualización de directrices sobre el tratamiento en este año (2022). Este documento recomienda el uso de galcanezumab y erenumab como tratamiento preventivo de migraña crónica o episódica, las dosis indicadas para galcanezumab son de 240 mg como impregnación y de 120 como mantenimiento por vía subcutánea cada mes. Las dosis recomendadas para erenumab son de 140 y 70 mg; incluso, sobre sobre topiramato ya que presenta mejor tolerabilidad (Sacco, Amin, et al., 2022).

La Sociedad Neurológica Alemana redactó un consenso en 2019, las directrices de la sociedad indican que se recomienda el uso a pacientes con migraña crónica o episódica, con un mínimo de 4 episodios agudos al mes, y que tengan antecedente de 5 fármacos de primera línea que no fueron efectivos, no se toleraron o tuvieron otro tipo de contraindicación, la terapia con anticuerpos monoclonales se recomienda por un periodo inicial de tratamiento de 3 meses tras lo cual se evalúa si disminuyó más del 50% de los días con migraña, de ser así se continúa la terapia por 6-9 meses, de lo contrario se recomienda suspender (Diener et al., 2020).

Los efectos adversos a largo plazo que podría ocasionar la terapia con galcanezumab y erenumab no están del todo claros, ya que se requiere de estudios de fase 4, sin embargo, se postula que las comorbilidades del sistema cardiovascular podrían aumentar el riesgo de isquemia cerebral o cardiaca. Sumado a esto se argumenta que, ya que el CGRP facilita el flujo sanguíneo a la mucosa gástrica, su antagonismo a largo plazo podría generar estreñimiento, dificultad en la cicatrización de heridas de la mucosa gástrica y dificultad en el proceso de neovascularización (Holzer & Holzer-Petsche, 2022).

Generalidades. -

La terapia biológica consiste en anticuerpos monoclonales totalmente humanizado los que se han estudiado específicamente para prevenir la migraña al actuar sobre la vía CGRP y el sistema del dolor del trigémino, estos son galcanezumab erenumab, eptinezumab y fremanezumab (Kielbasa & Helton, 2019).

Nomenclatura y estructura de anticuerpos. -

Los anticuerpos son glicoproteínas del tipo gammaglobulina, conocidas como inmunoglobulinas (Ig). Son elaborados por las células b y células plasmáticas con una gran importancia en el sistema inmunológico pues su función es identificar y neutralizar patógenos (Kielbasa & Helton, 2019).

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son proteínas artificiales que actúan como anticuerpos humanos estos se derivan de una población clonada de células. La mayoría de los mAbs con los cuales se ha desarrollado fármacos y se comercializan en el mercado son del isotipo IgG. Los anticuerpos utilizados para prevención de la migraña son humanizados y del isotipo IgG. Los anticuerpos humanizados tienen el sufijo "-zumab" y la secuencia de aminoácidos se deriva ~10 % de una secuencia de ADN animal y 90 % de una secuencia de ADN humano, mientras que los anticuerpos humanos tienen el sufijo "-umab" y el 100 % de la secuencia de aminoácidos se deriva de una secuencia de ADN humano (Kielbasa & Helton, 2019).

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina. -

Generalidades. -

El CGRP se describió por primera vez en 1982, y 1984 se encontró su presencia en el sistema trigémino vascular, a partir de ese punto han existido varios estudios destinados a su función, e implicaciones en la fisiopatología de la migraña. Dentro de sus características generales, está conformado por 37 aminoácidos, forma parte de la familia de las calcitoninas, donde se encuentran calcitonina, adrenomedulina, amilina e intermedina. Este se expresa tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, con una presencia importante en los ganglios del sistema trigémino y sus proyecciones, presenta dos isoformas que difieren en su presencia y resultados funcionales con su activación y son α-CGRP y el β-CGRP (Kielbasa & Helton, 2019).

El péptido tiene relevancia en el episodio agudo de migraña como en pacientes con migraña crónica, en estudios realizados, a pacientes con migraña crónica se ha evidenciado un aumento de CGRP tanto en el periodo agudo de migraña como el intervalo entre los mismos, además de esto la administración exógena de CGRP recrea el dolor de la migraña en pacientes con antecedente de migraña crónica.

Isoformas del CGRP. -

Las dos isoformas que posee el CGRP le confieren propiedades diferentes, en el caso de α-CGRP se expresa en nervios somatosensoriales periféricos a diferencia de, β-CGRP que lo hace en el sistema nervioso entérico y neuronas motoras, su relevancia en la fisiopatología de la migraña se da porque alrededor del 50% de las neuronas del sistema trigémino, presentan CGRP, principalmente las fibras C nociceptivas (Iyengar et al., 2019). Tras la estimulación nerviosa de dichas fibras existe una liberación presináptica de CGRP mediada por exocitosis dependiente de calcio (Andreou et al., 2020).

Familia de receptores CGRP. -

El CGRP se libera tanto de forma periférica como central, sin embargo su principal implicación en la fisiopatología es a partir del sistema trigémino vascular, estos actúan sobre una familia de receptores conformados por dos tipos de receptores asociados a proteína G, el receptor de calcitonina (CTR) o el receptor similar al receptor a calcitonina (CLR), los cuales actúan junto con un conjunto de proteínas transmembrana, dentro de ellas, la proteína modificadora (RAMP), la familia de proteínas transmembrana RAMP consta de 3 tipos de proteínas ((Andreou et al., 2020)-(Overeem et al., 2019)), la asociación de estos receptores con un subtipo de proteína

RAMP es lo que le confiere las diferentes características de funcionalidad y unión de estos receptores a cada péptido de la familia de las calcitoninas, se ha demostrado que el receptor CLR por sí solo no tiene una respuesta funcional ante el ligando CGRP, sin embargo, por sí solo es funcional a la molécula de calcitonina, es a partir de la unión CLR-RAMP1 que existe selectividad y una respuesta con el ligando CGRP, las asociaciones de CLR-RAMP2 y CLR-RAMP3 han demostrado formar receptores para adrenomodulina (Edvinsson et al., 2022).

Sensibilización. -

La liberación de CGRP por parte de las neuronas del sistema trigémino vascular, activa a las células satélite o células gliales, y su consecuente liberación de 1L-1B, a su vez incrementa la actividad de la ciclooxigenasa, incrementando la actividad de la PGE2, sumado a esto recientes estudios han demostrado que la activación de las células gliales de igual manera da como resultado la liberación de TNF-α que actúa sobre las fibras nerviosas promoviendo la secreción de más CGRP, se cree que a través de este mecanismo contribuye y se mantiene el episodio agudo de migraña (Iyengar et al., 2019). Otra interacción recíproca que presenta el CGRP es en los receptores del endotelio, ya que tras recibir el ligando CGRP este activa el AMPc y el óxido nítrico sintasa, esto resulta en la liberación de óxido nítrico al sistema vascular del trigémino, ayudando a la pronta difusión del CGRP (Edvinsson et al., 2022).

Efectos periféricos no cardiovasculares. -

El CGRP es un péptido con una potente acción vasodilatadora, sin embargo, tiene un rol fisiológico en diversos sistemas, e incluso en el embarazo, la relevancia de CGRP en la fisiología de estos sistemas y su consecuencia con la interrupción, a largo plazo no está clara, sin embargo, aquí describimos ciertas funciones fisiológicas del CGRP. En el sistema inmunitario actúa como un inhibidor de la quimiotaxis de mediadores proinflamatorios, Presenta efectos gastrointestinales tanto promoviendo la secreción de la somatostatina como la secreción de ácido clorhídrico. En el sistema osteo-articular se encontró que actúa inhibiendo los osteoclastos, y promueve la actividad de los osteoclastos. De igual manera se encontró que en el sistema respiratorio promueve la producción de moco y regula la respuesta inflamatoria local. Por último, se encontró, que en el embarazo CGRP actúa en la relajación uterina (Andreou et al., 2020).

Mecanismo de acción. -

Erenumab. -

Erenumab está constituido por 1344 aminoácidos lo que le confiere un peso molecular de 150 kilo Dalton, lo que condiciona su paso por la barrera hematoencefálica, teniendo un efecto periférico que actúa sobre los receptores de los ganglios del nervio trigémino, donde existen también células con receptores a CGRP, principalmente en las fibras Aδ, y en las células gliales satélite (Andreou et al., 2020).

Se dirige de manera competitiva y reversible al receptor de CGRP, específicamente bloqueando la subunidad RAMP1, evitando la unión ligando-receptor y su consecuente efecto, la activación de las células con receptores para CGRP induce la liberación de cAMP, y de glutamato por parte de las fibras Aδ lo que conlleva a la sensibilización central y periférica de las fibras, CGRP induce la producción de mediadores inflamatorios y la liberación de ON de las células satélite, la cual se difunde a las células de músculo liso induciendo su relajación y su consecuente vasodilatación (Andreou et al., 2020). De esta manera erenumab tiene un rol limitando la interacción de CGRP con su receptor impidiendo tanto la vasodilatación, la activación de las neuronas del trigémino y posterior liberación de glutamato.

Galcanezumab. -

Concentraciones de CGRP se elevan en sangre durante un ataque de migraña lo que produce vasodilatación. Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une al ligando del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Se une al CGRP con una alta afinidad y especificidad (> 10.000 veces vs péptidos relacionados como adrenomedulina, amilina, calcitonina e intermedina). Tiene una vida media larga de (27 días) lo que hace que su acción se mantenga durante varias semanas (Gklinos & Mitsikostas, 2021).

Farmacocinética y Farmacodinámica. -

Farmacocinética. -

Los anticuerpos monoclonales son un grupo de fármacos relativamente nuevos de investigación y adelanto continuo, pero a su vez son moléculas más grandes que poseen propiedades complejas tanto en su farmacocinética y farmacodinámica. La farmacocinética es el estudio del curso temporal de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos, y estos procesos se aplican para permitir el manejo terapéutico seguro y eficaz de los fármacos en los pacientes (Kielbasa & Helton, 2019).

Absorción y Metabolismo. -

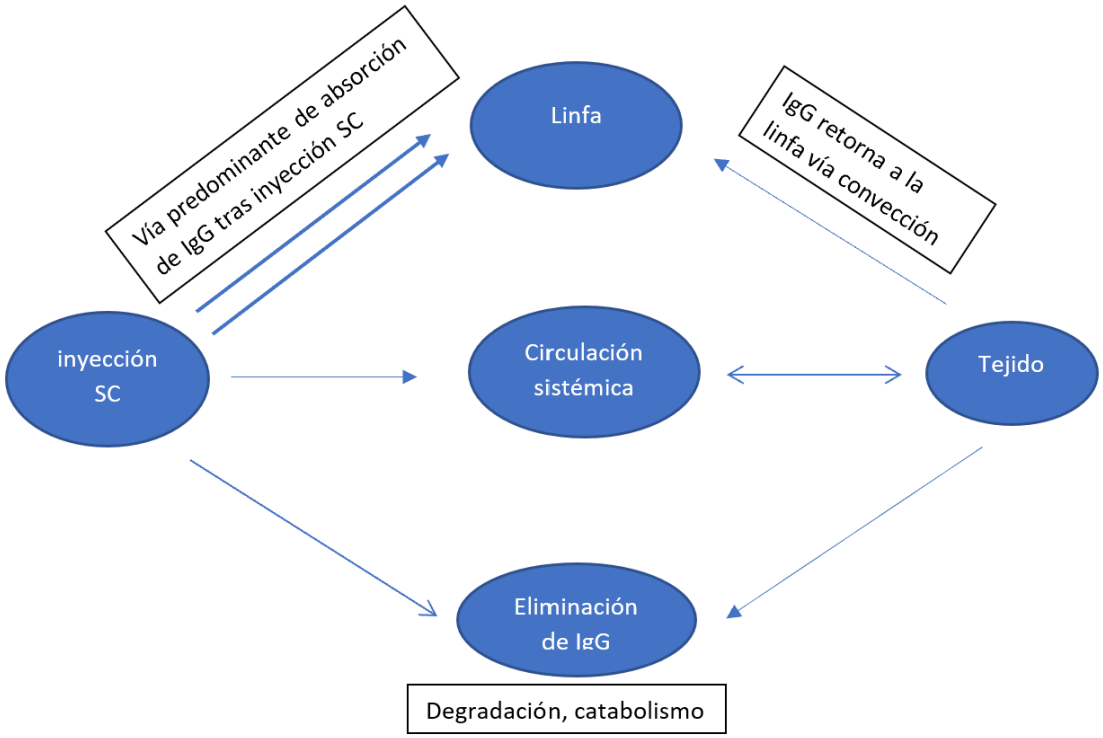
Los mAbs son fármacos de moléculas grandes que no pueden administrarse por vía oral por la limitada capacidad de absorción y degradación en el tracto gastrointestinal GI y la difusión o convección ineficaz a través del epitelio. Se administran por vía IV, SC, intramuscular (IM) u oftálmica. La vía IV es la preferida para este tipo de medicamentos por la rápida disponibilidad sistémica, mayor dosis y volumen de administración sin embargo esta vía requiere que los pacientes acudan a un centro de salud para recibir la medicación. (1) La dosificación SC o IM es útil cuando el tratamiento es mantenido o se necesita dosificación crónica pues permite una autoadministración. La dosis en inyección de 1 mL es de 120 mg para galcanezumab y 70 mg o 140 mg para erenumab (Eli Lilly y Compañía., n.d.).

El receptor Brambell (es decir, FcRn) se encuentra en el epitelio gastrointestinal GI de forma abundante y se encarga de transportar la IgG en los neonatos pero en los adultos este pierde su capacidad funcional provocando una absorción mínima en de IgG a nivel GI.(1)En los adultos FcRn se encuentra en otros tejidos como las células endoteliales de los riñones, el hígado, los pulmones, los hepatocitos, los macrófagos intestinales, los monocitos de sangre periférica y las células dendríticas .En estos el FcRn se encarga de proteger a la IgG de la degradación, y la disposición de esta en el tejido (Zhu et al., 2001).

El líquido linfático drena lentamente hacia la circulación sistémica y la absorción de anticuerpos después de la administración IM o SC puede ocurrir durante días, lo que da como resultado concentraciones máximas de anticuerpos en suero ~1 a 2 semanas después de la administración. El tiempo de concentración sérica máxima es de 5 días para galcanezumab y para erenumab es de aproximadamente 6 días. Luego de la administración subcutánea de una dosis única de 70 mg o 140 mg (Amgen y Novartis., n.d.).

La biodisponibilidad SC o IM de los anticuerpos depende de la dosis el catabolismo y la absorción sistémica pero generalmente oscila entre 50 y 100%. La biodisponibilidad SC de Erenumab es del 82 % (Kielbasa & Helton, 2019).

Figura 4: Vías generales de absorción, distribución y eliminación de IgG.



Traducido por los autores. Tomado de: (Kielbasa & Helton, 2019)

Distribución. -

Los anticuerpos poseen una limitada capacidad para atravesar las membranas celulares por lo que el principal mecanismo de extravasación de anticuerpos de la sangre al líquido intersticial de los tejidos es el transporte convectivo a través de los poros paracelulares. “El transporte convectivo es impulsado por el gradiente de presión hidrostática entre la sangre y los tejidos y depende del gradiente de presión osmótica y del diámetro y tortuosidad de los poros paracelulares” (Kielbasa & Helton, 2019).

La convección facilita también la distribución y transporte fuera del tejido a medida que el líquido intersticial ingresa a los capilares linfáticos. Los capilares linfáticos poseen poros paracelulares más grandes que los del endotelio vascular, es así que las concentraciones de anticuerpos monoclonales son relativamente bajas en el líquido intersticial, debido a la eficacia de este aclaramiento convectivo (Kielbasa & Helton, 2019).

La distribución limitada de anticuerpos monoclonales en el cerebro se ha explicado principalmente por las uniones estrechas en el endotelio vascular del cerebro, y las proporciones de concentración de plasma a cerebro suelen estar en el rango de 500:1. la distribución central de galcanezumab en el sistema nervioso central y el líquido cefalorraquídeo es baja pero no se puede descartar definitivamente un efecto central. No existen datos para los otros anticuerpos monoclonales (Kielbasa & Helton, 2019).

Eliminación. -

Los anticuerpos monoclonales al ser molécula grande no entran en el metabolismo de Fase 1 o 2 en el tracto GI y el hígado, la eliminación ocurre por excreción y catabolismo. Luego de la endocitosis en fase líquida o mediada por receptor se produce la eliminación el cual en su mayor parte se produce por catabolismo intracelular. El sistema reticuloendotelial consta de

macrófagos y monocitos los cuales se encargan de catabolizar y fagocitar los mAb en péptidos y aminoácidos. Varios órganos participan en el catabolismo de mAb el hígado con un 33 %, la piel 24 %, el músculo 16 % y el intestino 12 % (Ferri et al., 2016).

El hígado y los riñones contribuyen en una pequeña parte a la eliminación y el catabolismo de los anticuerpos por su gran tamaño (150 kDa). La t 1/2 de eliminación es de 3 a 4 semanas. Varios órganos también participan en el catabolismo y degradación de los mAb como la piel, los músculos y el intestino, por lo que no se ve afectada la eliminación en pacientes insuficiencia renal o hepática en los que no está justificado un ajuste de dosis de un mAb (Kielbasa & Helton, 2019).

En estudios clínicos se demostró que el aclaramiento de creatinina no afectó a la farmacocinética de galcanezumab y erenumab en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en relación con aquellos con función renal normal. Tampoco influye en el aclaramiento hepático que se demostró al medir la bilirrubina un marcador indirecto de esta función (Eli Lilly y Compañía., n.d.).

Inmunogenicidad. -

Al administrar mAb el organismo puede desarrollar anticuerpos antidrogas (ADA). Se producen cuando el cuerpo reconoce a los mAb como extraños y activas respuestas inmunitarias uniendo al ADA con el anticuerpo terapéutico. La formación de ADA, depende de varios factores del paciente incluidos el estado inmunitario o la genética. Y factores relacionados al fármaco como el proceso de fabricación, la estructura del anticuerpo (es decir, derivado de roedor, quimérico, humanizado, humano), la dosis, la frecuencia de dosificación, la vía de administración (Kielbasa & Helton, 2019).

Los perfiles de inmunogenicidad galcanezumab y erenumab no demuestran un impacto del desarrollo de ADA en la farmacocinética eficacia o la seguridad, los datos disponibles son demasiado limitados para sacar conclusiones definitivas. Los estudios realizados se evidencia una tasa de inmunogenicidad del 2-8% sin embargo no todos los anticuerpos desarrollados neutralizan al fármaco, y aquellos lo hacían, no afectan la efectividad del fármaco ni su prevalencia de efectos adversos (Kielbasa & Helton, 2019).

Demografía. -

Existen factores demográficos como la edad, el tamaño/peso corporal, el sexo y el origen étnico que marcan un dominio en la exposición, la eficacia y la seguridad del fármaco que son indispensables para guiar tener regímenes de dosificación clínica esto se los estudia mediante los análisis farmacocinéticos poblacionales. Estos estudios muestran que no se afectada la farmacocinética de galcanezumab y erenumab por la edad, el sexo, la raza o los subtipos del espectro de la migraña (migraña episódica o crónica). El peso corporal no tiene un efecto clínicamente relevante (Eli Lilly y Compañía., n.d.)(Amgen y Novartis., n.d.).

Dosis. -

La dosis preventiva de la migraña con galcanezumab subcutáneo que se asoció con una reducción de numero de episodios fue de 120 mg como de 240 mg, además el mayor tiempo de vida media (25-30 días) permite administrar el fármaco una vez al mes, por lo tanto, la eficacia del tratamiento aumenta y puede mejorar la adherencia que los medicamentos preventivos orales (Gklinos & Mitsikostas, 2020).

En los estudios iniciales de erenumab se utilizó el flujo sanguíneo dérmico inducido por capsaicina como marcador de efectividad ya que la capsaicina promueve la liberación de CGRP por parte de las fibras c aferentes, en este tipo de estudios se evidenció que erenumab tiene un efecto dosis dependiente en la inhibición de los efectos del péptido CGRP, el efecto encontrado era de 75% tras los primero 2 días de la administración inicial y se encontró que a partir de 21mg no incrementaba su eficacia en relación con la dosis (Overeem et al., 2019).

Farmacodinámica. -

La farmacodinámica es la relación entre la concentración medida del fármaco y el efecto resultante, incluido el curso temporal y la intensidad de los efectos terapéuticos y adversos. Para establecer la interacción, entre un anticuerpo y su ligando diana, en este caso CGRP, y definir la relación que tiene la dosificación con los efectos clínicos en un paciente, estableciendo medidas como la cantidad de ligando que se requiere inhibir para tener un efecto clínico, establecer si tiene alguna relación temporal y de dosificación (Iyengar et al., 2019).

Sin embargo, este tipo de estudios tienen varios impedimentos, los más importantes en este caso son las concentraciones bajas de CRGP y su rápida eliminación, además de esto, la determinación, del ligando CRGP tras la administración del mAb es poco sensible ya que la determinación se ve afectada por que la unión ligando-anticuerpo se acumula de igual manera en la medición e imposibilita determinar la fracción de ligando libre (Kielbasa & Helton, 2019).

Tras una administración inicial de galcanezumab, su concentración aumenta y alcanzó su pico a los 5 días y disminuye a la mitad aproximadamente al día 27 tras la dosis, se evidencio que en este periodo hubo un aumento lento de las concentraciones de CGRP que se estabiliza entre 4 a 8 semanas después de la dosis inicial, esto demuestra la dificultad para medir la fracción del ligando libre y se explica ya que cuando galcanezumab se une a CGRP, el ligando pierde su propiedad de distribución y eliminación rápida, y adquiere la de galcanezumab, por esta razón se acumula el complejo formado y se elevan sus niveles a pesar de que la fracción esté disminuida (Kielbasa & Helton, 2019).

Por la dificultad de este estudio se utilizaron modelos de simulación para inferir los efectos de diferentes dosis de galcanezumab, dosis de 5, 50, 120, 240 y 300 mg, se buscó la disminución de la fracción libre de CGRP tras una dosis inicial y tras un mes de la dosis, la disminución de CGRP libre fue de 39% con una dosis inmediata de 5mg y de 0% al transcurrir el mes, sin embargo se encontró que tanto con dosis de 240mg y de 300 mg la reducción inmediata fue de 97% y del 70% en el transcurso de un mes, lo que indica un efecto beneficioso que es dosis dependiente con la administración mensual de galcanezumab (Kielbasa & Helton, 2019).

Formas Farmacéuticas. -

Erenumab. -

Tabla 8: Formas Farmacéuticas de Erenumab.

Presentación	Posología	Valor
Autoinyección	70 miligramos	545,33$
Autoinyección	140 miligramos	551,38$

Elaboración propia.

Tomado de: (Kielbasa & Helton, 2019).

Galcanezumab. –

Tabla 9: Formas Farmacéuticas de Galcanezumab.

Presentación	Posología	Valor
Autoinyección de 1 ml	120mg/ml	761.71$

Elaboración propia.

Tomado de: (Hu et al., 2022).

Descripción de los indicadores de efectividad de la terapéutica antimigrañosa. -

MHD: Días mensuales con migraña. -

Cambio medio general desde el inicio en el número de días mensuales de migraña durante el período de tratamiento del estudio (Fernández-Bravo-rodrigo et al., 2022b).

MIDAS: Migraine Disability Assessment Test. -

El cuestionario se basa en cinco preguntas acerca de la discapacidad que genera la migraña en tres dominios diferentes, trabajo escolar o trabajo remunerado; tareas o tareas domésticas; y actividades familiares, sociales y de ocio (Skljarevski, Oakes, et al., 2018). (Ver Anexo 1)

Score:

- Grado 1 (puntuaciones que van de 0 a 5): poca o ninguna discapacidad.
- Grado 2 (puntuaciones que van de 6 a 10): discapacidad leve.
- Grado 3 (puntuaciones que van de 11 a 20): discapacidad moderada.
- Grado 4 (puntuaciones iguales o superiores a 21): discapacidad grave.

PGI-S: Impresión Global del Paciente-Gravedad de la Enfermedad Reactiva. –

Es un índice global que se puede utilizar para calificar la gravedad de una afección específica (una escala de un solo estado). Es una escala simple, directa y fácil de usar que es intuitivamente comprensible para los médicos y pacientes (Hareendran et al., 2017). (Ver Anexo 2)

Tiene 7 puntos (PGI-S), tiene ítems que contienen en seis opciones de respuesta que van desde 1 (ninguna) a 7 (Extremadamente severa) y la escala de cambio posterior a una intervención (PGI-C) comprueba si se presentó un cambio mínimo individual que van desde 1 (muy buena mejoría) a 7 (muy mala mejoría).

Validez: La escala del PGI-S demostró características de medición favorables (validez, confiabilidad, capacidad de respuesta y sensibilidad) (Rendas-Baum et al., 2013).

MSQ: Cuestionario de calidad de vida específico para la migraña. -

El Cuestionario de calidad de vida específico de la migraña (MSQ) es un cuestionario específico para migraña ideado para evaluar las limitaciones en la calidad de vida y el efecto de los tratamientos. Se estructura en 3 dominios que evalúan la reducción o prevención en

socialización, actividades relacionadas con el trabajo y las emociones relacionadas con la migraña. La versión 2.1 mejoró su contenido para una mayor claridad y se acortó para facilitar la administración (Gago-Veiga et al., 2022). (Ver Anexo 3).

Validación: Los coeficientes de consistencia interna oscilaron entre 0,86 y 0,96, y los coeficientes de correlación intraclase oscilaron entre 0,57 y 0,63 en las tres dimensiones. El MSQ ha demostrado evidencia de validez de constructo (Rendas-Baum et al., 2013).

MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary. –

Es un instrumento desarrollado para medir el impacto subjetivo de la migraña en el desempeño físico, consta de un cuestionario de autoinforme con alrededor de 13 a 17 preguntas, según la versión, dirigidas a tres diferentes dominios (Benschop et al., 2014). (Ver Anexo 4).

1. Impacto en las actividades cotidianas (8 items)
2. Discapacidad física (8 ítems)
3. Impacto general en las actividades cotidianas (1 item)

CAPITULO III

Materiales y métodos. -

Hipótesis. –

Se trato de un estudio descriptivo de fuentes secundarias de información por lo que no aplica.

Tipo de estudio. –

Se realizó un ensayo científico (revisión sistemática de la literatura) en el que se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados fase 3 que utilizaron pacientes con migraña y que recibieron tratamiento preventivo con galcanezumab o erenumab.

Operacionalización de variables del estudio. –

Dado que se trató de una revisión de estudios no se involucra la operacionalización de variables, se tomarán en cuenta los indicadores incluidos en los estudios primarios.

Pregunta de revisión. -

Siguiendo la estrategia PICO (población, intervención, comparación y resultado) se planteó, la siguiente pregunta de revisión:

- Población: pacientes adultos con migraña crónica o episódica
- Intervención: tratamiento con galcanezumab o erenumab
- Comparación: placebo
- Resultado: eficacia y seguridad de galcanezumab y erenumab como tratamiento preventivo de migraña.

Desenlaces clínicos buscados. –

- **Eficacia**: días mensuales con migraña y evaluación de discapacidad por migraña, calidad de vida, percepción global de la gravedad de la enfermedad.
- **Seguridad**: número de eventos adversos, reacciones adversas graves, interrupción del tratamiento y tasas de inmunogenicidad desarrollada.

Criterios de inclusión. –

Se tomaron en cuenta todos los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de fase III, los estudios de fase II no se incluyeron porque probaron diferentes dosis del fármaco para diferentes períodos de tratamiento, en español o inglés, que incluyeron pacientes con migraña con o sin aura, crónica y/o episódica según los criterios de la International Headache Society, mayores de 18 años, de cualquier sexo, de cualquier etnia, y que recibieron galcanezumab o erenumab comparando con placebo y que tengan desenlaces clínicos referentes a eficacia y seguridad.

Criterios de exclusión. –

Estudios con pacientes que recibieron medicamentos diferentes a erenumab o galcanezumab como intervención para la migraña, pacientes pediátricos, pacientes en tratamiento con galcanezumab o erenumab para patologías diferentes a la migraña, estudios en idiomas diferentes a español o inglés.
Estudios que no sean ensayos clínicos y por ende tengan diferente diseño metodológico como series y reportes de casos, revisiones narrativas, borradores de estudios no publicados, estudios en animales, cartas y comentarios de editoriales, estudios con desenlaces clínicos no relacionados con eficacia y seguridad.

Estrategia de Búsqueda. –

Se realizo una búsqueda sistemática de información en las siguientes bases de datos: Medline a través de Pubmed, Epistemonikos y Scopus. Se utilizo conectores lógicos, encabezados temáticos, lenguaje común y lenguaje controlado según la base de datos:

Las palabras clave empleadas para la búsqueda fueron: migraña, galcanezumab, erenumab.

"Migraine Disorders"[MeSH Terms] AND ("Galcanezumab"[Supplementary Concept] OR "Galcanezumab"[Title/Abstract] OR ("Erenumab"[Supplementary Concept] OR "Erenumab"[Title/Abstract]))

Selección de estudios. -

Se revisó la información de las bases de datos digitales seleccionadas, los dos investigadores evaluaron de forma independiente el titulo y resumen filtraron los estudios, buscando los que cumplan con los criterios de inclusión y no los de exclusión. Se examino el texto completo de los estudios identificados. Finalmente, los dos investigadores verificamos las razones por las cuales los estudios fueron incluidos. En los casos de discrepancias se utilizó el criterio dirimente de un tercer revisor. Se manejó la información en base a las normativas de flujo Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta Analyses (PRISMA) donde se documenta este proceso. Se identificaron los estudios de mejor calidad metodológica en base a criterios estandarizados de una herramienta de lectura crítica de acuerdo con el diseño del estudio y se sintetizo el riesgo de sesgo mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane.

Extracción de datos. –

Los datos de los estudios se compilaron en una hoja de cálculo en el software Microsoft Excel donde se sintetizaron en función de cada medicamento y sus respectivos indicadores de efectividad y seguridad encontrados.

Análisis y síntesis de los resultados

Los datos extraídos se presentaron en categorías sintetizadas de forma narrativa y mediante el uso de tablas y gráficos.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.

Cada estudio se evaluó para determinar su riesgo de sesgo utilizando los criterios de una herramienta para lectura crítica de acuerdo con el diseño específico y se sintetizaron mediante las categorías de la herramienta de sesgos de la Colaboración Cochrane utilizando el programa revised tool for assessing risk of bias (Rob-2) esta herramienta reduce la subjetividad de la evaluación se basa en criterios establecidos que cubren los siguientes seis dominios de sesgo: sesgo de selección, sesgo de realización sesgo, sesgo de detección, sesgo de deserción, sesgo de notificación y otros sesgos. Además, este fue realizado por dos investigadores de forma independiente y un tercero que resolvió desacuerdos.

Aspectos Bioéticos

El Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador analizó el estudio y emitió su autorización mediante carta de excepto mediante código EO-159-2022, V1, en función de lo que determina el Acuerdo Ministerial 00015-2021 publicado en el Segundo Suplemento del Registro Oficial No. 573 del 09.11.2021, los cuales fueron evaluados por el CEISH, este proyecto se encuentra EXENTO de una revisión expedita o en pleno por parte del CEISH-PUCE.

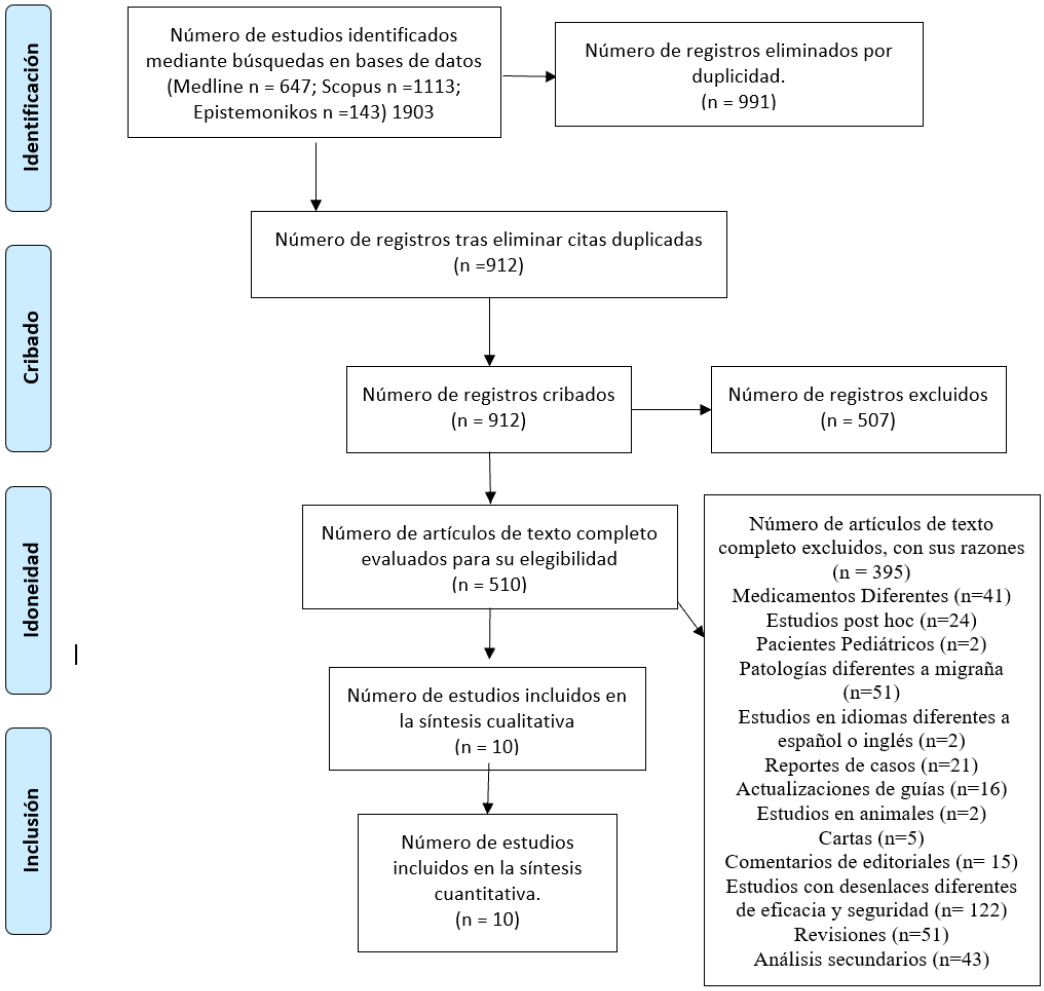
CAPÍTULO IV
Resultados

Selección de estudios. –

Fases de búsqueda. -

Para el proceso de selección se agregó el total de la bibliografía al programa Mendeley, mediante herramientas del programa se eliminó los registros duplicados (n=991), posterior a ello se realizó el cribado por palabras clave en la base de datos, (ECAs fase 1 y 2 ECAs simple ciego, embarazadas, pacientes pediátricos, estudios open label, long term, real world), se excluyeron 507 artículos tras el cribado, los artículos sobrantes (n=395) se examinaron para verificar los criterios de inclusión y exclusión; en base a su título, resumen y articulo completo, se eliminaron un total de 505 artículos, (criterios especificados en PRISMA) dejando un total de 10 estudios para el análisis de lectura crítica.

Figura 5: Flujograma PRISMA.

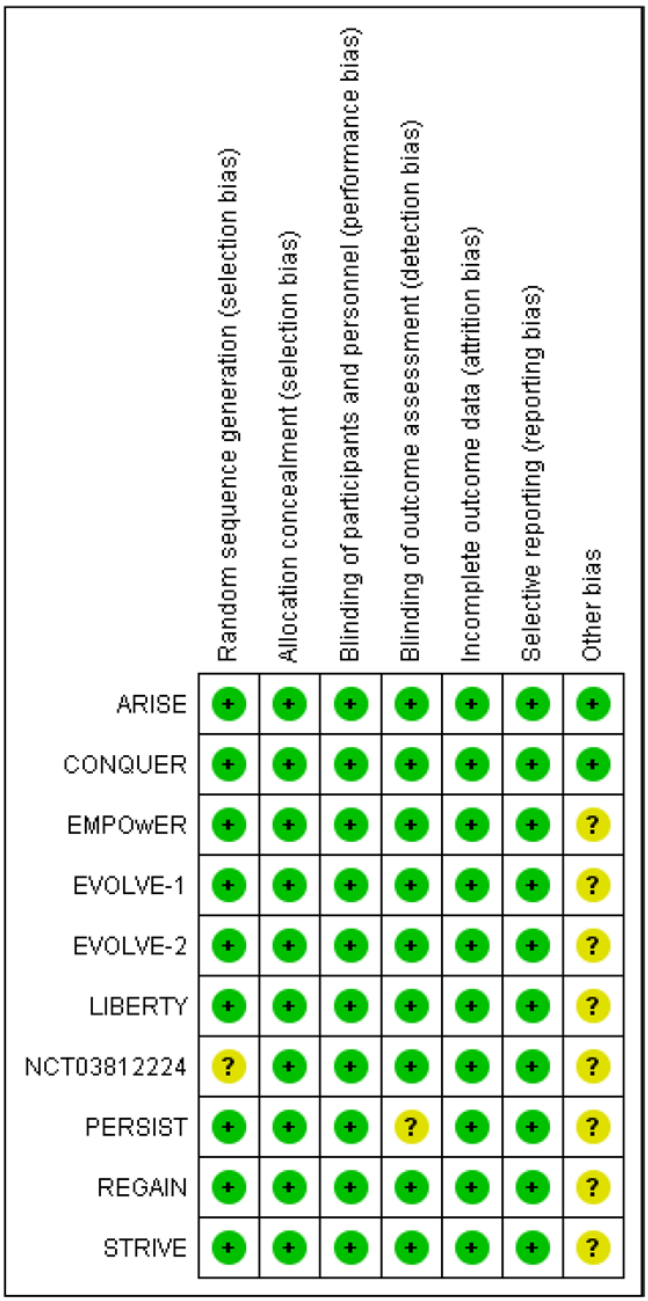


Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *P*referred *R*eporting *I*tems for *S*ystematic Reviews and *M*eta-*A*nalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal. pmed1000097

Riesgo de sesgo de Cochrane. –

Se utilizo los parámetros de la herramienta de sesgos de Cochrane con los 10 artículos seleccionados.

Figura 6: Riesgo de sesgos de Cochrane.



Elaboración propia.

Adaptado de : (*RoB 2: Una Herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo Revisada Para Ensayos Aleatorios | Sesgo Cochrane*, n.d.)

Los participantes de estos estudios debían cumplir ciertos criterios incluidos en la tabla (10) con una prevalencia mayor de mujeres, la edad aceptada para estos estudios fue de (⩾18 años), pero en su mayoría tuvieron una edad media de 40.1 años, con antecedentes de migraña episódica o crónica, con o sin aura. En cuanto a la etnia estos ensayos incluyeron población caucásica en su mayoría, excepto PERSIST en el que participo población asiática.

Tabla 10: Resumen de los datos demográficos de los pacientes incluidos en los estudios que utilizaron Galcanezumab como tratamiento preventivo para la migraña.

ESTUDIO	**EVOLVE-1**			**EVOLVE-2**			**REGAIN**			**CONQUER**		**PERSIST**	
Datos demográficos	Placebo	120mg	240mg	Placebo	120mg	240mg	Placebo	120mg	240mg	Placebo	120mg	Placebo	120mg
Número de pacientes (n)	433	213	212	461	231	223	558	278	277	230	232	259	261
Edad media, (DE)	41.3 (11.4)	40.9 (11.9)	39.1 (11.5)	42.3 (11.3)	40.9 (11.2)	41.9 (10.8)	41.6 (12.1)	39.7 (11.9)	41.1 (12.4)	45·7 (12·3)	45·9 (11·3)	36,8 (9,8)	37,2 (9,3)
Mujeres n, (%)	362 (83.6)	181 (85.0)	175 (82.6)	393 (85.3)	197 (85.3)	191 (85.7)	483 (87)	237 (85)	226 (82)	202 (88%)	195 (84%)	196 (75,7)	188 (72,0)
Raza													
Raza blanca n, (%)	356 (82.2)	169 (79.3)	165 (77.8)	325 (70.5)	166 (71.9)	152 (68.2)	432 (77)	223 (80)	224 (81)	182 (79%)	183 (79%)	20 (7,7)	22 (8,4),
Asiática n, (%)	///	///	///	///	///	///	26(5)	13(5)	14(5)	35 (15%)	37 (16%)	239 (92,3)	239 (91,6)
Afrodescendiente n, (%)	///	///	///	///	///	///	39(7)	16(6)	17(6)	2 (1%)	3 (1%)	///	///
Otra n, (%)	77(17.8)	44(20.7)	46(22.2)	136(29.5)	65(28.1)	71(31.8)	61(11)	26(9)	21(8)	11 (4.8)	9 (3.8)	///	///

Elaboración propia.

Tabla 11: Resumen de los datos demográficos de los pacientes incluidos en los estudios que utilizaron Erenumab como tratamiento preventivo para la migraña.

ESTUDIO	ARISE		STRIVE			LIBERTY		EMPOWER			NCT03812224	
Datos demográficos	Placebo	70 mg	Placebo	70 mg	140 mg	Placebo	140 mg	Placebo	70 mg	140 mg	Placebo	70 mg
Número de pacientes (n)	291	286	319	317	319	125	121	338	338	224	131	130
Edad media, (DE)	42.12	42.11	41.3±11.2	41.1±11.3	40.4±11.1	44·2 (10·6)	44·6 (10·5)	38.0 (10.1)	37.3 (10.0)	37.1 (9.6)	44.6 (9.3)	44.2 (8.5)
Mujeres n, (%)	247 (84.9)	245 (85.7)	274 (85.9)	268 (84.5)	272 (85.3)	103 (82%)	97 (80%)	281 (83.1)	272 (80.5)	184 (82.1)	116 (88.5)	111 (85.4)
Raza												
Raza blanca n, (%)	259 (89.0)	259 (90.6)	158 (49.5)	159 (50.2)	160 (50.2)	115 (92%)	112 (93%)	60 (17.8)	58 (17.2)	35 (15.6)	///	///
Asiática n, (%)	///	///	///	///	///	///	///	269 (79.6)	278 (82.2)	184 (82.1)	131 (100.0)	130 (100.0)
Afrodescendiente n, (%)	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
Otra n, (%)	32 (11.0)	27 (9.4)	161 (50.5)	158 (49.8)	159 (49.8)	10 (8%)	9 (7%)	///	///	///	///	///

Elaboración propia.

Como se indica en la tabla el número de participantes para cada grupo es similar en todos los estudios, el rango de edad utilizado en todos los estudios fue de 18 a 65 años, sin embargo la media de la población siempre resulto entre los 40 años, la población en todos los estudios fue mayoritariamente conformada por mujeres (≥80% en todos los estudios), dos ensayos (ARISE, LIBERY) Tuvieron poblaciones de raza blanca, en su mayoría, un estudio (STRIVE) indica

población heterogénea entre raza blanca y otras razas no especificadas en el estudio, por otro lado, se incluyen dos estudios dirigidos a población asiática (NCT03812224, EMPOWER).

Tabla 12: Resumen de los hallazgos de eficacia de los estudios que incluyeron Galcanezumab como tratamiento preventivo de la migraña.

Recurso	Población	Grupos de pacientes	MHD n (IC95 %)(p)	MHD con uso de medicamentos. n (IC95%) (p)	MIDAS n(IC95%) (p)	MSQ n(IC95%) (p)	PGI-S, n(IC95%) (p)
EVOLVE-1 / NCT02614183	858	Placebo (n = 433)	-2.8	-2.2	-14.9	24.7	-1.3
		120 mg (n = 213)	-4.7(−2,5 a −1,4) (<.001)	-4.0 (−2,3 a −1,3)(<.001)	-21,2 (< 0,001)	32.4 (5.2-10.3) (<.001)	-1.6 (−0,5 a −0,1) (.002)
		240 mg (n = 212)	-4.6 (−2,3 a −1,2)(<.001)	-3.8 (−2,1 a −1,1) (<.001)	−20,1 (< 0,002)	32.1 (4.8-10.0) (<.001)	-1,6 (−0,5 a −0,1) (.008)
EVOLVE-2 / NCT02614196	915	Placebo (n=461)	-2,3 95 % (-2.7, -1.9)	-1.9	-12	19.7	-0.9
		120 mg (n=231)	-4.3 95 % (-4.8, -3.8) (<.001)	-3.7 (-4.1, -3.2) (<0.001)	-21.2 (-24.3 - -18.1) (<0.001)	28.5 (26.2, 30.7) (<.001)	-1.2 (-1.3, -1.0) (0.002)
		240 mg (n=223)	-4.2 95 % (-4.7, -3.7) (<.001)	-3.6 (-4.1, -3.2) (<0.001)	-20.2 (-23.4- -17.1) (<0.001)	27 (24.7, 29.3) (<.001)	-1.2 (-1.3, .1.0) (0.012)
REGAIN/NCT02614261.	1113	Placebo (n=558)	-2.7	-2.2	-11.5	11.0	-0.6
		120 mg (n=278)	-4.8 (-2.9, -1.3) (<.001)	-4.7 (-3.3 a -1.8) (<.001)	-20.3 (-16.4 a -1.1) (0.025)	18.0 (4.2 a 9.8) (<.001)	-0.8 (-0.3a0.1) (0.181)
		240 mg (n=277)	-4.6 (-2.7 a -1.1) (<.001)	-4.3 (-2.8 a -1.4) (<.001)	-17.0 (-13.1 a 2.1) (0.157)	16.1 (2.3 a 7.9) (<.001)	-0.9 (-0.5 a -0.1) (0.006)
CONQUER / NCT03559257	462	Placebo (n=230)	-1.0	−0·8	-3.3	10·7	No se uso
		120 mg (n=232)	-4.1 (−3·9 to −2·3) (<.0001)	−4·2 (−4·1 to −2·7) <0·0001	−21·1 (−25·6 to −10·0) <0·0001	23·2 (9·2 to 15·9) (<0·0001)	No se uso
PERSIST / NCT03963232	520	Placebo (n=259)	-1,99	-0,71	-10.18	13.56	-0,61
		120 mg (n=261)	-3,81 (-2,32, -1,32) (< 0.0001)	-2,49 (-2,25, -1,31) (< 0.0001)	-22,61 (-18,81, -6,05) (0.0001)	19,73 (4.39, 7.95) (< 0.0001)	-0,83 (-0,43, -0,02) (0.0284)

Elaboración propia.

La tabla 12 expresa los la población intervenida de cada recurso, población divida por grupos de intervención, y los indicadores descritos para evaluación de eficacia, cada indicador en los grupos de intervención de galcanezumab cuenta con el valor del Intervalo de confianza (IC) del 95% con respecto a la diferencia de la diferencia entre el grupo placebo, seguido de su respectivo valor de p. MHD: días mensuales con migraña y MHD con uso de medicamentos agudos, cuentan su reducción en días, los scores de calidad de vida MIDAS, MSQ Y PGI-S toman en cuenta la reducción media del puntaje.

Tabla 13: Resumen de los hallazgos de seguridad de los estudios que incluyeron Galcanezumab como tratamiento preventivo de la migraña.

Recurso	POBLACIO INTERVENIDA	Intervención	Efectos Adversos ≥1 EAET, n (%)	Reacciones adversas graves SAE, n (%)	Inmunogenicidad ADA, n (%) (p < 0,05)	Interrupción del tratamiento IT, n (%)
EVOLVE-1 / NCT02614183	858	Placebo (n= 432)	261 (60,4)	0	1,7 % (7)	0
		120 mg (n= 206)	135 (65,5) p < 0,05.	0	3,5 %(7)	0
		240 mg (n= 220)	49 (67,7) p < 0,05.	0	5,2 % (11)	0
EVOLVE-2 / NCT02614196	915	Placebo (n= 461)	287 (62.3) (p < 0,05)	1.1%	2 (0,5 %) (p < 0,001)	8 (1.7)
		120 mg (n = 226)	147 (65.0)	2.2%	19 (8,6 %)	5 (2.2)
		240 mg (n=228)	163 (71.5)	3.1%	11 (5,1 %)	9 (4.0)
REGAIN/NCT02614261.	1113	Placebo (n = 558)	279 (50)	4	1,5 %	6(3)
		120 mg (= 273)	159 (58) (p < 0,05)	1	2.7%,	4
		240 mg (n = 282)	160 (57)	5 (3%)	2.6%	1
CONQUER / NCT03559257	462	Placebo (n=230)	122 (53%)	2 (1%)	0	0
		120 mg (n=232)	119 (51%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1)
PERSIST / NCT03963232	520	Placebo (n=259)	112 (43,2)	4 (2%)	3 (1,2 %)	1
		120 mg (n = 261)	130 (49,8)	2	24 (9,3 %)	6 (3)

Elaboración propia.

En esta tabla se presentan los resultados de los efectos adversos presentados en galcanezumab y placebo. Abreviatura: TEAE, evento adverso emergente del tratamiento. ADA, anticuerpos antidrogas. SAE, evento adverso grave. IT, interrupción del tratamiento

Tabla 14: Resumen de los hallazgos de eficacia de los estudios que incluyeron Erenumab como tratamiento preventivo de la migraña.

Recurso	Población	Grupos de pacientes	MHD; N (IC95%) (p)	MHD con uso de medicamentos agudos; N (IC95%) (p)	MPFID-PI; N (IC95%) (p)	MPFID-EA; N (IC95%) (p)
NCT03812224	261	Placebo = 131	-1,98	–1,10	///	///
		Erenumab = 130	-3,60 (-2,52, -0,73) (p < 0,001)	–2,57 (–2,24 a –0,71) (p < 0,001)	///	///
ARISE / NCT02483585.	577	Placebo = 291	-1.8	-0.6	////	////
		Erenumab 70 mg = 286	-2.9(1.6, 0.5) (P<0.001)	-1.2 (-1.0 a -0.2) (P 0.002)	////	////
STRIVE / NCT02456740	946	Placebo = 316	-1.8	-0.2	-2.4	-3.3
		Erenumab 70 mg = 312	-3.2 (−1.9 a −0.9) (P<0.001)	-1.1 (−1.2 a −0.6) (P<0.001)	-4.2 (−3.0 a −0.8) (P<0.001)	-5.5 (−3.3 a −1.2) (P<0.001)
		Erenumab 140mg = 318	-3.7 (−2.3 a −1.4) (P<0.001)	-1.6 (−1.7 a −1.1) (P<0.001)	-4.8 (−3.5 a −1.4) (P<0.001)	-5.9 (−3.6 a −1.5) (P<0.001)
LIBERTY / NCT03096834	246	Placebo = 125	– 0·2	0.5	1.6	0.6
		Erenumab 140 mg = 121	- 1.8 (–2·7 a –0·5); (p 0·004)	-1.3 (–2·4 a –1·0); (P<0·001)	-1.9 (–5·7 a –1·2); (P=0·003)	-3.4 (–6·1 a –1·7); (P<0·001)
EMPOWER/ NCT03333109	900	Placebo = 338	−3,1	−0,49	−2,31	−3,19
		Erenumab 70 mg = 338	−4,2 (−1,8 a −0,4), (P=0,002)	−1,84 (−2,07 a −0,64); (P<0.001)	−3,95 (−3,03, −0,25); (P=0.021)	−4,94 (−3,10, −0,40); (P=0.011)
		Erenumab 140mg = 224	−4,8 (−2,5 a −0,9), (P<0,001)	−2,39(−2,71 a −1,09); (P<0.001)	−4,27(−3,53, −0,40); (P=0.014)	−5,61 (−3,94, −0,90); (P=0.002)

Elaboración propia.

N= valor numérico del Intervalo de confianza (IC) del 95% con respecto a la diferencia de la diferencia entre el grupo placebo, seguido de su respectivo valor de p. MHD: días mensuales con migraña y MHD con uso de medicamentos agudos, cuentan su reducción en días, los scores de calidad de vida MPFID-EA y MPFID-PI toman en cuenta la reducción media del puntaje.

Tabla 15: Resumen de los hallazgos de seguridad de los estudios que incluyeron Erenumab como tratamiento preventivo de la migraña.

NOMBRE DEL ESTUDIO	POBLACION INTERVENIDA	Intervención	Efectos Adversos ≥1 EAET, n (%)	Reacciones adversas graves, n (%)	Inmunogenicidad, n (%)	Interrupción del tratamiento, n (%)
NCT03812224	261	Placebo (n= 131)	77 (58,8)	2 (1.5)	0	0 (0.0)
		70 mg (n= 130)	85 (65,4)	2 (1.5)	7 (5.4)	0 (0.0)
ARISE / NCT02483585.	577	Placebo (n=289)	158 (54.7)	5 (1.7)	0	1 (0.3)
		70 mg (n= 283)	136 (48.1)	3 (1.1)	12 (4,3%)	5 (1.8)
STRIVE / NCT02456740	946	Placebo (n=319)	201 (63.0)	7 (2.2)	0	8 (2.5)
		70 mg (n=314)	180 (57.3)	8 (2.5)	8.0%	7 (2.2)
		140 mg (n=319)	177 (55.5)	6(1.9)	3.2%	7 (2.2)
LIBERTY / NCT03096834	246	Placebo (n=124)	67 (54%)	1 (1%)	0	1 (1%)
		140 mg (n=119)	65 (55%)	2 (2%)	0	0
EMPOWER/ NCT03333109	900	Placebo (n=335)	123 (36,7)	2 (0,6)	0	2 (0,6)
		140 mg N=335	117 (34,9)	3 (0,9)	(3,6 %)	0

Elaboración propia.

En esta tabla se resume los resultados de los efectos adversos presentados en galcanezumab y placebo. Abreviatura: EAET, evento adverso emergente del tratamiento. ADA, anticuerpos de unión antifármaco. SAE, evento adverso grave

Tabla 16. Resumen de disminución de al menos 50% de los MHD de los estudios incluidos en la revisión.

	EVOLVE-1			EVOLVE-2			REGAIN			CONQUER		PERSIST	
	Placebo	120 mg	240 mg	Placebo	120 mg	240 mg	Placebo	120mg	240mg	Placebo	120mg	Placebo	120mg
50%	38.6	62.3	60.9	36.1	59.3	56.5	15.4	27.6	27.5	13.3	37.2	32.9	54.9
75%	19.3	38.8	38.5	17.8	33.5	34.3	4.5	7.0	8.8	3.3%	14.5	12.7	29.2
100%	6.2	15.6	14.6	5.7	11.5	13.8	0.5	0.7	1.3	0.0	4.9	3.9	11.9
	ARISE			STRIVE			LIBERTY		EMPOWER			NCT03812224	
	Placebo	70 mg		Placebo	70 mg	140 mg	Placebo	140 mg	Placebo	70 mg	140 mg	Placebo	70mg
50%	29.5	39.7		26.6	43.3	50.0	14	30	44.8	55.3	63.9	*	*

Elaboración propia.

En la tabla No. 16 se resumen los resultados de los 10 estudios tomados en cuenta, los resultados indican el porcentaje de población que tuvo una reducción en sus MHD de al menos un 50%, 75% o 100% (en el caso de erenumab solo toma en cuenta el 50%). La reducción donde se encuentra el mayor % de población en todos los grupos es en el 50%. * Los resultados de este estudio no se expresan de manera general, sino por análisis de subgrupos de pacientes 2 o 4 fracasos al tratamiento, no a nivel general como en los anteriores estudios.

Análisis de los estudios seleccionados para la síntesis de resultados.

Galcanezumab

EVOLVE-1

Eficacia. –

Evolve-1 es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se realizó en marzo del 2017 y tuvo una duración de 6 meses. Se utilizaron dos dosis de galcanezumab (120 mg y 240 mg). El tratamiento con galcanezumab redujo los días mensuales de migraña (P < 0,001 en ambos grupos) en 4,7 días (120 mg) y 4,6 días (240 mg) en comparación con el placebo (2,8 días). Ambas dosis también demostraron reducciones significativas en la escala MIDAS en el grupo de 120 mg de galcanezumab (-21,2 [1,7]; P < 0,001) y el grupo de tratamiento de 240 mg (−20,1 [1,7]; P < 0,002) en comparación con placebo (−14,9 [1,4]). Hubo una mejoría en ambos grupos en la valoración PGI-S para galcanezumab de 120 mg (−0,3 [0,1]; P = 0,002) y en el grupo de 240 mg (−0,3 [0,1]]; P = 0,008) en comparación con el placebo. También se encontró una mejoría en los valores de MSQ en ambos grupos (120 mg, 7,3 [1,2] y 240 mg, 6,7 [1,3]) en comparación con el placebo. Como indican los valores, no se encontraron diferencias significativas de los objetivos de eficacia entre ambas dosis de galcanezumab(Stauffer et al., 2018).

Seguridad y tolerabilidad. –

Los TEAE (eventos adversos emergentes del tratamiento) reportados en el grupo de galcanezumab no fueron estadísticamente significativo. Se informo con mayor frecuencia el dolor en el lugar de la inyección, la mayoría de los TEAE fueron de severidad leves a moderada, a pesar de esto 2 pacientes con galcanezumab interrumpieron el tratamiento debido a un EAET relacionado con el lugar de la inyección. Dos pacientes tratados con placebo informaron un SAE (eventos adversos graves) de colelitiasis que no se asoció al tratamiento. Se muestra un porcentaje de ADA emergentes del tratamiento positivos que fue del 1,7 % para placebo (n = 7 de 422) y del 3,5 % (n = 7 de 202; grupo de 120 mg) y del 5,2 % (n = 11 de 213; grupo de 240 mg) en los grupos de galcanezumab. La incidencia de interrupción por eventos adversos fue inferior al 5 %(Stauffer et al., 2018).

EVOLVE-2

Eficacia. –

Evolve-2 es un ensayo clínico fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con una duración de 6 meses. Se utilizó galcanezumab de 120 y 240 mg. El tratamiento con ambas dosis fue efectivo en los indicadores establecidos para efectividad. El principal indicador, la reducción en los días mensuales con migraña, resultó en una diferencia estadísticamente significativa (ambas p < 0,001) para las dosis de 120 mg y 240 mg en comparación con el placebo. con un IC del 95 % fueron (2,6, 1,5) y (2,4, 1,4), respectivamente, De igual manera ambas dosis redujeron significativamente (p < 0,001) en MHD con el uso de medicamentos para la migraña aguda en comparación con el grupo de placebo. Ambas dosis mejoraron significativamente las puntuaciones de MIDAS en el sexto mes en comparación con placebo. Existió un beneficio en la

puntuación del MSQ, así como evidenciaron una mejoría percibida por los pacientes en la calificación PGI-S(Skljarevski, Matharu, et al., 2018).

Seguridad y tolerabilidad. –

El porcentaje de EAG (efectos adversos graves), que fue del 1,1 %, 2,2 % y 3,1 % para los grupos de placebo, galcanezumab 120 mg y galcanezumab 240 mg, respectivamente, no difirió significativamente. El TEAE informado con mayor frecuencia entre los tres grupos de tratamiento fue el dolor en el lugar de la inyección (9,3 %, 8,8 % y 8,5 % para los grupos de galcanezumab 120 mg, galcanezumab 240 mg y placebo, respectivamente), que no fue significativamente diferente entre los grupos. Veinte EAG fueron informados por 17 pacientes. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el estudio debido a efectos adversos fue del 1,7 % (ocho pacientes dermatitis atópica, dolor facial, fatiga, hipertensión, dolor en las extremidades, intento de suicidio, síncope, vértigo), 2,2 % (cinco pacientes informaron reacción en el lugar de la inyección, adenocarcinoma de cuello uterino, bronquiectasias, gastritis, erupción pruriginosa), y 4,0% (nueve pacientes informaron reacción en el lugar de la inyección, malestar torácico, aumento de las enzimas hepáticas, infección, enfermedad similar a la influenza, nasofaringitis, úlcera cutánea) para los grupos de placebo, galcanezumab 120 mg y galcanezumab 240 mg, respectivamente, y no difirió significativamente entre los tres grupos de tratamiento. Existieron 19 (8,6 %), 11 (5,1 %) y 2 (0,5 %) pacientes de galcanezumab 120 mg, galcanezumab 240 mg y placebo, respectivamente, con ADA emergente del tratamiento. La diferencia entre cada grupo de tratamiento con galcanezumab y placebo fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$)(Skljarevski, Matharu, et al., 2018).

REGAIN

Eficacia. -

Es un ensayo clínico fase 3 aleatorizado, doble ciego, con duración de 3 meses, controlado con placebo a dos grupos de Galcanezumab (120 mg y 240 mg) se evidencio que existe una disminución en los MMD, así como en los días con uso de medicación para el episodio agudo en comparación con el grupo placebo, ambos grupos de galcanezumab demostraron mejoría estadísticamente significativa como se demuestra en la tabla (12). Sumado a esto el score de MSQ demostró una mejoría frente a placebo de igual manera con significancia estadística. Los indicadores de eficacia que tienen un valor de p diferente a (< .001) fueron el puntaje en MIDAS y en PGI-S, dichos valores se encuentran expresados en la tabla (12). No hubo diferencia en los indicadores de eficacia entre ambos grupos del fármaco (72).

La seguridad. –

Los efectos adversos emergentes informados fueron 50 %, 58 % y 57 % en los pacientes de placebo, galcanezumab 120 mg y galcanezumab 240 mg respectivamente además estos fueron de gravedad leve o moderada. El más común fue el dolor en el lugar de la inyección, Seis pacientes del grupo placebo interrumpieron el tratamiento como resultado de EA que incluyeron dolor abdominal, alopecia, dolor de cabeza, migraña e infarto de miocardio y Cinco pacientes tratados con galcanezumab de 120 mg debido a un EA que incluyó aumento de peso, depresión y aumento de enzimas hepáticas, Hubo 10 eventos adversos graves durante el estudio, con 4 informados en el grupo de placebo (pancreatitis alcohólica, epistaxis, gastritis e infarto de miocardio), 1 en el grupo de galcanezumab 120 mg (cáncer de colon) y 5 en el grupo de galcanezumab 240 mg. (hipopotasemia y nefrolitiasis en 1 paciente, pancreatitis aguda, embolia pulmonar y cólico renal). Se produjeron ADA emergentes del tratamiento en 22

pacientes de todos los grupos (1,5 %, 2,7 % y 2,6 % de los grupos de placebo, galcanezumab 120 mg y galcanezumab 240 mg, respectivamente)(DD et al., 2019).

CONQUER

Eficacia. –

Es un ensayo clínico fase 3b , multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó un grupo de 120 mg de galcanezumab controlado con placebo, en un periodo de 3 meses, en indicador principal de eficacia fue la reducción de los MHD, que fue significativa con una diferencia de −3,1 (IC del 95 %: −3,9 al −2,3) ; p<0·0001, este estudio subdividió los resultados en pacientes diagnosticados con cefalea episódica o crónica, con resultados favorables de -2,6 [IC del 95 %: -3,4 al -1,7]; p<0,0001 y −3,7 [IC del 95 %: −5,2 al −2,2]; p<0,0001, respectivamente; también se tomó en cuenta los pacientes que habían tenido dos fracasos previos con otras opciones terapéuticas, evidenciando una diferencia de -2,0 [IC del 95 % -2,9 al -1,0], p<0 ·0001 en comparación con placebo; pacientes con tres fracasos previos (diferencia de -4,1 [-5,8 al -2,4] p<0,0001) y con cuatro (-6,1 [-9,5 al -2,8], p=0 ·0008). De igual manera, galcanezumab fue efectivo en comparación con placebo para la reducción de los MHD que requirieron medicación para el dolor agudo. Los resultados referentes a los tests de calidad de vida evidenciaron una mejoría significativa indicada en la tabla (12) tanto los puntajes de MIDAS como MSQ fueron favorables para el grupo de 120 mg en comparación con placebo para todas las poblaciones (Mulleners et al., 2020).

Seguridad y tolerabilidad. –

Los efectos adversos se presentaron en 122 (53%) pacientes en el grupo placebo y 119 (51%) pacientes en el grupo de galcanezumab los comunes se relacionaron con el lugar de la inyección. La mayoría de los EA fueron de gravedad leve o moderada siendo la nasofaringitis el de mayor frecuencia en ambos grupos de tratamiento (placebo 21 [9%] de 230, galcanezumab 16 [7%] de 232)
Los TEAE relacionados con los sitios de inyección no fueron sustancialmente diferentes entre grupos de placebo (23 [10 %] frente a 16 [7 %] galcanezumab. El número de casos probables emergentes del tratamiento los eventos de hipersensibilidad tampoco fueron sustancialmente diferentes entre los grupos de tratamiento (3% en ambos grupos; Un paciente tratado con galcanezumab suspendió debido a un evento adverso considerado indicativo de hipersensibilidad (erupción generalizada moderada), que se resolvió después de la interrupción del estudio. Había cuatro graves eventos adversos durante el estudio, dos (1%) informados en el grupo placebo (síndrome de Behçet y fractura de miembros inferiores) y dos (1%) informados en el grupo de galcanezumab (hemorroides y amigdalitis) (Mulleners et al., 2020).

PERSIST

Eficacia. –

En un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde en un periodo de 6 meses se evaluo el indicador principal de eficacia fue la reducción de los MHD, el grupo de galcanezumab tuvo una diferencia de -1,82, (IC del 95 %. -2,32, -1,32) (p < 0,0001) en comparación con el grupo placebo (-3,81 días frente a -1,99 días respectivamente). De igual

manera el grupo de galcanezumab tuvo una diferencia significativa en la reducción de los MHD que requirieron uso de medicación para el dolor agudo. Hubo una mejoría en los valores del MIDAS ($p < 0,0001$) como del MSQ ($p < 0,001$) en comparación con el grupo placebo. Además, el puntaje PGI-S mostró una calificación favorable para el grupo de 120 mg en comparación con el placebo ($p = 0,0284$)(Hu et al., 2022).

La seguridad. –

Entre los pacientes con TEAE (efectos adversos emergentes del tratamiento), la mayoría (98,8 %) informó que estos eran de gravedad leve o moderada. El TEAE informado con mayor frecuencia fue el dolor en el lugar de la inyección en ambos grupos (galcanezumab 7,3 % frente a placebo 6,2 %). Más pacientes en el grupo de galcanezumab versus placebo informaron prurito en el lugar de la inyección (5,0 % versus 0,0 %), reacciones en el lugar de la inyección (3,8 % versus 0,4 %) y molestias en el lugar de la inyección (2,3 % versus 0,0 %). Dos pacientes en el grupo de galcanezumab (gastroenteritis y quiste dérmico infectado) y cuatro pacientes en el grupo de placebo (amenaza de aborto, neumonía por COVID-19, hemorroides y desviación del tabique nasal) informaron SAE (EA grave) que no llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio y no se relacionaron con este. Ocurrieron TEAE que llevaron a la interrupción del tratamiento en un paciente que recibió placebo (artrosis espinal) y seis pacientes que recibieron galcanezumab (arritmia supraventricular, parálisis facial, función hepática anormal, erupción cutánea, pérdida repentina de la audición y masa tiroidea), los seis eventos se resolvieron y ninguno de estos eran SAEs. Se detectó positividad de ADA emergente del tratamiento durante el período doble ciego en 24 (9,3 %) pacientes que recibieron galcanezumab y 3 (1,2 %) de los que recibieron placebo. No hubo un efecto perceptible de los ADA sobre la eficacia o la tolerabilidad del tratamiento (Hu et al., 2022).

Erenumab

ARISE

Eficacia. –

En un ensayo clínico fase 3, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo; en donde se evaluó la eficacia de erenumab 70 mg. El indicador primario con respecto a la disminución de los MHD fue superior en el grupo erenumab con respecto al placebo, Los MHD que requirieron uso de medicación para el dolor agudo de igual manera demostraron una mejoría, datos indicados en la tabla (14) Se encontró mejoras en las escalas MIDAS de erenumab 70mg en relación con el placebo, de igual manera en los dominios del cuestionario MSQ se encontró que las puntuaciones fueron superiores en el grupo de erenumab en comparación con el placebo, lo que indica un efecto beneficioso, En este estudio no se incluyó el indicador PGI-S utilizado anteriormente en los resultados de galcanezumab, sin embargo se utilizaron los dos dominios de MPFID-PI y MPFID-EA, ambos indicadores demostraron una mejoría de erenumab respecto al grupo placebo, sin embargo no fue significativa (p 0.13 y 0.26 respectivamente). El estudio destacó que se logró una reducción del 50 % en la MMD en un 39,7 %y 29,5% en los grupos de erenumab y placebo (DW et al., 2018).

La seguridad. -

Los EA más comunes (informados en 2%) eran del tracto respiratorio superior infección, dolor en el lugar de la inyección, gripe, fatiga, náuseas, migraña, sinusitis, nasofaringitis y estreñimiento. Un (0,3%) paciente en el grupo placebo y cinco (1,8%) pacientes en el grupo erenumab experimentados EA que interrumpieron del tratamiento. No hubo diferencias clínicamente aparentes en el tipo de AA graves . Doce (4,3 %) pacientes tratados con erenumab desarrollaron anticuerpos contra la unión de erenumab hasta la semana 12. Un paciente fue positivo al anticuerpo de unión a antierenumab al inicio del estudio (DW et al., 2018).

STRIVE

Eficacia. -

Es un ensayo clínico fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó dos grupos de erenumab de 70 mg y 140 mg, el indicador principal fue la reducción en los MHD que fue de 3,2 días en el grupo de erenumab de 70 mg y de 3,7 días en el de 140 mg, en comparación con 1,8 días en el grupo placebo, Se evidenció una mejoría en los MHD que requirieron uso de medicación para el dolor agudo, se encontró una reducción de 1,1 días en el grupo de erenumab de 70 mg y en 1,6 días en el de erenumab de 140 mg. grupo, en comparación con 0,2 días para el grupo de placebo; Se evaluó ambos parámetros de la escala MPFID (funcionamiento físico y actividades diarias) se encontró una reducción respecto al valor inicial en 5,5 en el grupo de erenumab de 70 mg y en 5,9 en el grupo de erenumab de 140 mg. en comparación con 3,3 en el grupo de placebo (Goadsby et al., 2017).

Seguridad. –

Un total de 572 (90,4 %) de los 633 pacientes que recibieron al menos una dosis de erenumab y 278 (87,1 %) de los 319 pacientes que recibieron al menos una dosis de placebo recibieron las seis dosis planificadas. Se produjeron numéricamente más casos de dolor en el lugar de la inyección en el grupo de erenumab de 70 mg que en el grupo de placebo. Un total dieron positivo para anticuerpos de unión anti-erenumab en el grupo de 70 mg (8,0 %) y 140 mg (3,2 %) (Goadsby et al., 2017).

LIBERTY

Eficacia. –

Es un ensayo clínico fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó un grupo de erenumab de 140 mg; el resultado primario del estudio fue medido a las 12 semanas tomando en cuenta los pacientes en donde se produjo una reducción del 50% en los MHD, a las 12 semanas, 36 (30 %) de 119 pacientes en el grupo de erenumab tuvieron una reducción del 50 % o más en el número mensual de días con migraña, en comparación con 17 (14 %) de 124 en el grupo de placebo (p=0,002), se encontró efectos beneficiosos tanto en los MHD como en los MHD que requirieron uso de medicación para el dolor agudo, de igual manera se encontró que en los indicadores de calidad de vida MPFID hubo una mejoría en ambos dominios de la escala, valores que se expresan en la tabla(14)(Reuter et al., 2018).

Seguridad. –

En general, erenumab fue bien tolerado, los eventos adversos fueron de gravedad leve o moderada Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes fueron nasofaringitis, dolor en el lugar de la inyección y dolor de espalda. Los eventos adversos graves no se relacionaron con el fármaco de estudio se presentaron dos eventos en el grupo de erenumab (migraña y una fractura orbital traumática). De los 119 pacientes que recibieron erenumab ninguno de ellos desarrolló anticuerpos neutralizantes o de unión durante la fase de tratamiento doble ciego(Reuter et al., 2018).

EMPOWER

Eficacia. –

Es estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado, evaluó la eficacia y seguridad de erenumab a dosis de 70 mg y 140 mg. El criterio principal de evaluación fue la reducción de los MHD fue de −3,1 días para el placebo, −4,2 días para erenumab 70 mg y −4,8 días para erenumab 140 mg tabla (14). Erenumab evidencio una disminución de igual manera en los MHD con uso de medicación para el dolor agudo, así como en los indicadores secundarios de calidad de vida en ambos dominios del puntaje MPFID (S. J. Wang et al., 2021).

La seguridad. –

En general, erenumab fue bien tolerado y las proporciones de pacientes que informaron al menos un evento adverso y eventos adversos graves fueron similares entre los grupos. Se informaron eventos adversos emergentes del tratamiento en 123/335 (36,7 %) pacientes que recibieron placebo, 117/335 (34,9 %) pacientes que recibieron erenumab 70 mg y 77/224 (34,4 %) pacientes que recibieron erenumab 140 mg (S.-J. Wang et al., 2021).
Se informaron eventos adversos graves en 2/335 (0,6 %) pacientes que recibieron placebo, 3/335 (0,9 %) que recibieron erenumab 70 mg y ninguno recibió erenumab 140 mg. Un paciente en el grupo de placebo informó dos eventos adversos graves, estos no se relacionaron con el tratamiento. Ninguno de los pacientes tratados con erenumab tuvo eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento. La mayoría de los eventos adversos observados fueron de gravedad leve o moderada.
En general, 15/549 (2,7 %) pacientes, 12/329 (3,6 %) que recibieron erenumab 70 mg y 3/220 (1,4 %) recibieron erenumab 140 mg, con un resultado en el estudio, desarrollaron anticuerpos contra la unión de erenumab durante la fase de tratamiento doble ciego (Chowdhury et al., 2022).

NCT03812224

Eficacia. –

Un estudio japonés fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. evaluó la eficacia y seguridad de erenumab a dosis de 70 mg, Tuvo dos indicadores de eficacia, la reducción de los MHD que tuvo una mejoría en -1,98 (0,38) para el grupo de placebo y -3,60 (0,38) para el grupo de erenumab 70 mg, el estudio encontró que el 16,8% de los pacientes lograron una reducción de ≥50 % desde el inicio en la DMM media con placebo frente al 31,5 % de los pacientes con erenumab 70 mg; se encontró una mejoría en los MHD con uno de medicación para el dolor agudo con resultados de –1,10 (0,32) para el grupo de placebo y de –2,57 (0,32) para el grupo de erenumab 70 mg (Takeshima et al., 2021).

La seguridad. –

Los TEAE más frecuentes (≥4 %) fueron nasofaringitis (placebo, *n* = 37/131 [28,2 %]; erenumab 70 mg, *n* = 35/130 [26,9 %]), dolor de espalda (placebo, *n* = 6 /131 [4,6 %]; erenumab 70 mg, 7/130 [5,4 %]) y estreñimiento (placebo, *n* = 1/131 [0,8 %]; erenumab 70 mg, 6/130 [4,6 %]). Un paciente notificó un EAET de hipertensión (placebo, 1/131 [0,8 %], grado 2). Se informo 4 eventos adversos graves, dos en cada grupo. No se encontró que ninguno de los AA graves estuviera relacionado con el tratamiento. Un total del 5,4 % (n = 7/129) de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-erenumab. De esos pacientes, dos desarrollaron anticuerpos transitorios y cinco tenían anticuerpos persistentes (Takeshima et al., 2021).

CAPÍTULO VI

Discusión. –

Al existir una necesidad insatisfecha con otras terapias orales disponibles el buen perfil de seguridad y tolerabilidad puede ayudar a promover una mejor adherencia al tratamiento. Estos hallazgos demuestran a su vez que la inhibición de la vía CGRP es biológicamente específico y dirigido a la enfermedad para la prevención de la migraña que ofrece un avance importante en el tratamiento de esta enfermedad neurológica, común e incapacitante.

Para intentar comparar los resultados obtenidos en este estudio se tomó en cuenta el porcentaje de pacientes que tuvieron una tasa de respuesta ≥50 % en la reducción de los MHD, para erenumab en los 5 estudios incluidos, este valor se encontró entre (30% - 50%) y para galcanezumab se encontró entre (55% – 62% en los estudios de 6 meses de duración) y de (27% - 37% en los estudios de 3 meses de duración), un estudio comparo el mismo indicador en grupos de placebo, lamotrigina y topiramato, se encontró que la respuesta fue del 46 % para lamotrigina frente al 34 % para placebo y del 63 % para topiramato (Herd et al., 2018).

Un dato importante a recalcar es que como se demuestra en la tabla No. 16, el porcentaje de respuesta al 50% es mayor en los primeros estudios realizados en galcanezumab (EVOLVE 1 Y 2), esto declina en los dos posteriores (REGAIN Y CONQUER) y se incrementa levemente en el último estudio (PERSIST), se puede sugerir que el porcentaje de población que alcanza una reducción del 50% en sus MHD aumenta conforme lleva más tiempo en el tratamiento, ya que los estudios con porcentaje de respuesta más alto tuvieron una duración de 6 meses.

Hasta la fecha de realización del estudio, los efectos a largo plazo gastrointestinales han sido descritos en un estudio fase IV, simple ciego, multicéntrico, aleatorizado, con una población de 65 pacientes, aleatorizados en función 1:1 en dos grupos que recibieron 240mg de galcanezumab y 140mg de erenumab respectivamente, el indicador principal fue la variación del tiempo de tránsito colónico; los resultados indicaron que el grupo con erenumab presento un aumento en el tránsito colónico de 5,8 h (95 % [IC] -5,7 a 17,2, p = 0,320) en diferencia del grupo galcanezumab que tuvo una reducción media del 5,4 [5,4] h, IC del 95 %: -16,2 a 5,5, p = 0,328). Los cambios se compararon con los valores iniciales de los pacientes, si bien no tiene la evidencia suficiente para una conjetura clara, este estudio da pie a la realización de investigaciones enfocadas a los efectos sistémicos a largo plazo de la inhibición del CGRP (85).

Según una revisión sistemática y un metaanálisis en red (NMA) para comparar los beneficios de los agonistas del receptor 5-HT $_{1F}$ (lasmiditan) y los antagonistas de CGRP en comparación con los triptanes , lasmiditan, 400 mg, presento un OR más alto para cualquier EA (9,66 [IC del 95 %, 4,03-23,16]) y algunos triptanos (sumatriptán y zolmitriptán) también se asociaron con un OR más alto para cualquier EA que los antagonistas de CGRP (OR, 1,96 [IC del 95 %]). la mayoría de los EA fueron de leves a moderados. Sin embargo, se recomienda estudios futuros que comparen la tolerabilidad a largo plazo de los CGRP con los triptanes.

En este estudio se demostró también que estos medicamentos son eficaces para el tratamiento preventivo de la migraña con una mejora relativa al mes, lo que se considera un beneficio tardío,

en comparación con los triptanos estos presentan un OR elevado de alivio del dolor 2 horas después de ingerir la dosis. Aquí nace una necesidad de conocer si lo CGRP se los podría combinar con otros fármacos que se usan actualmente para prevención de migraña para así potenciar su efecto durante este primer mes. Sin embargo, estos fármacos al tener un efecto mensual tienen más adherencia en caso de que el paciente sufra migraña crónica además se ha informado que el tratamiento agudo ineficaz se asocia con un riesgo dos veces mayor de migraña crónica de nueva aparición en comparación con el tratamiento agudo eficaz. En los EE. UU una encuesta demostró que el 22% de las personas que padecen migraña crónica usaron un tratamiento específico y el 34,3% opioides y barbitúricos, el uso excesivo de opioides y barbitúricos puede llevar a adicciones además de que no están recomendados por la Guía del Consorcio de Dolor de Cabeza de EE. UU, lo que podría explicar que estos nuevos fármacos son una opción preventiva, efectiva y segura para el alivio de migraña crónica y episódica.

Datos arrojados de una revisión sistémica que comparó la toxina botulínica con placebo en población con migraña crónica encontró que la reducción de los MHD fue de -1.9 días, en esta revisión los resultados de galcanezumab tienen una reducción de los MHD cercana a - 4,6 días y para erenumab la reducción de MHD se encuentra entre -2.9 y -3.8 días (S D Silberstein et al., 2012).

En los ensayos de fase 3 (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN, CONQUER, PERSIST) coinciden con los estudios previos de fase 2 en cuanto a los efectos adversos leves a moderados que en su mayoría fueron eritema, prurito, dolor y la reacción en el lugar de la inyección, (Gklinos & Mitsikostas, 2020). Los efectos adversos graves no fueron significativos y en estos estudios se informaron tasas por debajo del 2 % (Gklinos & Mitsikostas, 2020). En estos ensayos analizados se informaron altas tasas de finalización del estudio y bajas tasas de interrupción debido a eventos adversos de los pacientes tratados con galcanezumab estas tampoco fueron significativas, en comparación con otras terapias como el topiramato (Scott, 2020). Esto se podría explicar debido a su mayor especificidad y tiempo de vida media (25-30 días), que permite una aplicación mensual en vez de la ingesta diaria de medicamentos orales.

En estudios en población caucásica se incluye advertencias sobre complicaciones graves por estreñimiento, hipertensión y reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia; esto contrarresta con los estudios japoneses de fase 2 y 3 que informaron estreñimiento e hipersensibilidad, pero fueron de gravedad leve sin complicaciones incidencia de estreñimiento fue mayor y dependiente de dosis en el grupo de erenumab (Takeshima et al., 2021).

En el estudio Empower la edad media fue menor (37,5 años) en comparación con otros estudios como STRIVE (40,9 años), el estudio japonés de fase 2 (44,3 años) y el estudio de extensión abierto de 5 años (41,3 años).

En ensayos de Erenumab la tasa de eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento fue baja y comparable entre los grupos de erenumab y Placebo. La incidencia de inmunogenicidad fue baja en general, pero en los estudios japoneses fase 3, fase 2 y del mundo real se observó una menor tasa que la población mundial sin embargo se está evaluando en un estudio abierto de extensión en curso (Takeshima et al., 2021).

Por último, es importante mencionar una laguna de falta de conocimiento en cuanto a determinar el perfil de seguridad cardiovascular de estos dos fármacos. Los receptores de CGRP también se distribuyen en los vasos sanguíneos y en el corazón. Provocando efectos vasodilatadores y protegiendo a los órganos de la isquemia. Existe un ensayo clínico doble ciego

para erenumab que muestro que la inhibición de la vía CGRP no aumentó el riesgo de isquemia miocárdica, sin embargo, se necesitan más ECAS para demostrar que no existe ninguna complicación cardiovascular a largo plazo (Scott, 2020).

Al ser medicamentos recientemente aprobados existen pocos estudios que aporten información de costo efectividad para los anticuerpos monoclonales en migraña. Solo pocos países, dentro de ellos Grecia, Suecia y Estados Unidos, han publicado estudios sobre costo efectividad. Es importante tener en cuenta que el costo está relacionado con la patología, en este caso la migraña, la estimación del costo se lo divide en dos categorías, costos directos e indirectos, tomando en cuenta los costos directos como la atención médica, insumos hospitalarios y medicación para el episodio agudo de migraña, y los costos indirectos, se los considera la pérdida económica debido al ausentismo laboral, la disminución y la disminución de productividad. Se ha estimado que los costos indirectos son 5 veces mayores a los costos directos (MaassenVanDenBrink, 2020). Esto se evidencia de mejor manera en países como Estados Unidos en donde el salario mínimo se establece por hora de trabajo.

En Grecia se realizó un estudio costo efectividad sobre erenumab comparado con el uso de toxina botulínica A en pacientes con migraña crónica, los costos directos incluyeron el costo de los dos medicamentos y los costos de administración, los costos de los medicamentos agudos utilizados bajo la atención habitual y los costos de hospitalización, visitas al médico y al servicio de urgencias, Los costos indirectos incluyeron salarios perdidos en días laborales, se encontró una diferencia en el precio de adquisición de erenumab en comparación de la toxina botulínica A, esta diferencia inicial se vio ligeramente compensada por la menor efectividad de la toxina botulínica A, que genero costos adicionales de medicamentos para fase aguda y de atención médica. Erenumab redujo 6 episodios más de migraña por paciente en comparación con ONBTA, sin embargo, el incremento del costo anual fue de 3720 euros, lo que significa que reducir 6 episodios más de migraña costaría 620 euros por cada episodio. El estudio recomienda el uso de erenumab en pacientes que ya utilizaron sin efecto beneficioso la toxina botulínica (Giannouchos et al., 2019; Mahon et al., 2021).

En Suecia, se realizó un estudio que incluyó a pacientes con al menos 4 migrañas por mes y un historial de fracaso en al menos dos tratamientos preventivos previos, el estudio comparó erenumab con la mejor terapia existente, se analizan los costos del tratamiento, tanto en costos directos como indirectos, y se estimó el costo por día de migraña evitada, se utilizó el Quality Adjusted Life Year (QALY) es un indicador de calidad de vida de los individuos durante una intervención sanitaria combinada con los años ganados respecto de un determinado estado de salud. Se encontró que, en la población total con migraña, el uso de erenumab resultó en un beneficio neto para la sociedad de 81 739 SEK por paciente, asumiendo que el paciente tenga disposición al pago total de la terapia que se estima en 300.00SEK (Giannouchos et al., 2019).

Galcanezumab tiene un costo de adquisición más elevado en comparación con erenumab, lo que podría influir en la poca bibliografía existente sobre costo efectividad, Sin embargo, un estudio realizado en España estima los costos de los eventos adversos asociados a fremanezumab, erenumab, galcanezumab y toxina botulínica A, sin embargo, no se incluyen ya que no arroja resultados de costo efectividad (Mahon et al., 2021).

Limitaciones. –

Una limitación de estos ECAS seleccionados fue que no se evaluaron si galcanezumab o erenumab podrían ser efectivos junto con los tratamientos orales preventivos.

En la inclusión de la población que excluyeron aquellos con afecciones médicas graves, psiquiátricas graves, índice de masa corporal alto, uso sustancial de opioides y alto riesgo de eventos cardiovasculares y estudios como REGAIN, con pacientes que habían demostrado una resistencia significativa al tratamiento con múltiples medicamentos preventivos previos. Además, no se ha realizado estudios en población de mujeres embarazadas pues estas fueron excluidas de estos estudios así que existe una a brecha de conocimiento en cuanto a la seguridad en este grupo de pacientes. Todo esto puede limitar la generalización de los resultados (DD et al., 2019).

En cuanto a la duración de estos estudios, fueron de 3 y 6 meses respectivamente, si bien fue suficiente para demostrar la eficacia, pero no para demostrar el perfil de seguridad a largo plazo principalmente el cardiovascular, sin embargo, existen actualmente estudios del mundo real, en curso que proporcionará más información (Urits et al., 2020).

La limitación de este estudio es que los mAbs aprobados por la FDA para el tratamiento preventivo de la migraña son 4, dentro de los cuales se encuentran eptinezumab fremanezumab, los cuales no se han tomado en cuenta en este estudio.

No obstante, no existen estudios de costo beneficio para evaluar la rentabilidad de estos fármacos en la perspectiva de la sociedad y del pagador indicado. En la sociedad estadounidense el uso de 140 mg de erenumab podría representar un enfoque rentable para prevenir la media mensual de días de migraña entre los pacientes con migraña crónica frente a la toxina botulínica A, pero se considera menos probable que la prescripción de estos fármacos tenga una buena relación calidad-precio para las personas con migraña episódica (Giannouchos et al., 2019).

Una limitación que declaramos tener en este estudio, tanto por solo contar con dos investigadores como por el tiempo que requerimos de presentación es el sesgo comparativo de los estudios para valorar su calidad en revisiones sistemáticas, no es solo dependiente del diseño sino también de otros factores como criterios de los diagnósticos, también el personal de salud que diagnostico la migraña, tamaños muestrales, relaciones varón/mujer, relaciones de proporción de cada tipo de migraña intervenida (con/sin aura, crónica/episódica), resultados que no se expresan en los indicadores tomados en cuenta para este estudio.

En Ecuador no existe la posibilidad de acceder a estos fármacos al momento de la realización del estudio, además, debido a la limitada información en costo efectividad, no es factible tener una comparación a nuestro entorno de salud.

CAPÍTULO VIII

Conclusiones. –

La evidencia de estos ensayos clínicos muestra que las dosis de galcanezumab y erenumab son eficaces seguras y bien toleradas para la prevención de la migraña crónica y episódica después del tratamiento en los 3 y 6 meses de estudio.

En los ensayos de fase 3 de galcanezumab y erenumab coinciden con efectos adversos emergentes que fueron aproximadamente 65% en su mayoría fueron de leves a moderados los cuales fueron: eritema, prurito, dolor y reacción en el lugar de la inyección para galcanezumab y para erenumab fueron nasofaringitis y estreñimiento.

Se reportó una baja proporción de pacientes que interrumpieron el estudio debido a eventos adversos, los efectos adversos graves fueron menores al 3% y se obtuvo una alta tasa de finalización del estudio en el periodo de tratamiento de 3 y 6 meses.

Además, no existió evidencia de que los efectos adversos relacionados con los sitios de inyección, eventos de hipersensibilidad se relacionaran con los ADA emergentes del tratamiento que también informaron tasas muy bajas de aparición.

Los estudios en población asiática reportaron resultados similares al de la población caucásica en cuanto a eficacia y perfil de seguridad.

Como se expresa en la tabla 17 y 18, tanto galcanezumab como erenumab son efectivos en la reducción de al menos el 50% de los días con episodios migrañosos al mes, sin embargo los rangos son muy variables y es una tecnología emergente.

Tabla 17. Resumen GRADE de eficacia y seguridad de los estudios de galcanezumab.

Eficacia y seguridad de galcanezumab y erenumab como tratamiento preventivo de migraña.							
Población: pacientes adultos con migraña crónica o episódica.							
Intervención: tratamiento con galcanezumab o erenumab							
Comparación: Placebo							
Resultados	**Rango de efecto**			**Intervalo de confianza**	**Número de participantes**	**Calidad de la evidencia**	**Comentario**
	Placebo	**120mg**	**240mg**		**(Estudios)**		
Indicadores de eficacia.							
MHD	-1 a -2.8	-3.8 a -4.8	-4.2 a - 4.6 *	95%	3868 (5)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	No hubo diferencias significativas entre el uso de 120mg y 240 mg para los indicadores de eficacia. Los estudios con rangos más altos fueron los que tuvieron 6 meses de duración. PGI-S no se utilizó en el estudio CONQUER MHDAM: días de migraña con uso de medicación para el dolor agudo. *No todos los estudios utilizaron 240mg como comparador
MHDAM	-0.7 a -2.2	-2.5 a -4.7	-3.8 a -4.3 *	95%			
MIDAS	-3.3 a -14.9	-20.03 a -22.61	-17 a -20.2*	95%			
MSQ	10.7 a 24.7	18.01 a 32.4	16.1 a 32.1*	95%			
PGI-S	-0.6 a -1.3	-0.8 a -1.6	-0.9 a -1.6*	95%			
50%	13.3 a 38.6	27.6 a 62.3	27.5 a 60.9	95%			
Indicadores de seguridad							
EAET ≥1 (%)	43,2 - 62.3 %	51- 58%	57 -71%	95%	3868 (5)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	EAET no fueron significativos comparados con placebo
SAE (%)	1.1-2%	0-2.2%	0-3.1%	95%			SAE son bajos
ADA (%)	0-1,7 %	1-9,3 %	2.6-11%	95%			ADA no influyeron en el TTO
IT (%)	0-3%	1-3%	0-4%	95%			IT fue muy baja por los EAET

Elaboración propia.

Abreviatura: TEAE, evento adverso emergente del tratamiento. ADA, anticuerpos antidrogas. SAE, evento adverso grave. IT, interrupción del tratamiento

Tabla 18. Resumen de eficacia y seguridad de los estudios de erenumab.

Resultados	Rango de efecto			Intervalo de confianza	Número de pacientes	Calidad de la evidencia	Comentario
	Placebo	70 mg	140 mg		(Estudios)		
Indicadores de eficacia							
MHD	-0.2 a -3.1	-2.9 a -4.2	-1.8 a -4,8	95%			Los estudios de duración mayor a 6 meses tuvieron
MHDAM	-0.2 a -1.1	-1.1 a -2.5	-1.3 a -2.3	95%			valores superiores.
MPFID-PI	1-6 a -2,4	-3.9 a -4.9	-1.9 a -4.8	95%			Erenumab es efectivo como tratamiento profiláctico
MPFID-EA	0.6 a -3.3	-4.9 a -5.5	-3.4 a -5.9	95%			No hubo diferencias entre 70mg y 140 mg
50%	14 a 44.8	39.7 a 55.3	30 a 63.9	95%	2939 (5)	⊕⊕⊕⊕ **Alta**	MPFID no se usó en dos estudios seleccionados.
Indicadores de seguridad							
EAET ≥1 (%)	36.7 - 63 %	48.1- 65.4%	34.9 - 65.1%				EAET no fueron significativos comparados con placebo
SAE (%)	0.6-2.2 %	1.1-2.5 %	0.9-2%				SAE son bajos
ADA (%)	0%	4.3-8 %	0-3.6%			⊕⊕⊕⊕	ADA no influyeron en el tratamiento.
IT (%)	0-1%	0-2.2%	0-2.2%	95%	2939 (5)	**Alta**	La IT fue muy baja por los EAET

Elaboración propia.

Abreviatura: TEAE, evento adverso emergente del tratamiento. ADA, anticuerpos antidrogas. SAE, evento adverso grave. IT, interrupción del tratamiento

Grade: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Fuente adaptación esquemática, extraído del Ministerio de Salud Chileno, en su idioma original

Recomendaciones. –

Alfabetizar a la población respecto a que estos fármacos pues son una terapia opcional y que aún queda una brecha de conocimiento en cuanto a los resultados a largo plazo.

Educar a los profesionales acerca de la importancia de las nuevas terapias que pueden usarse en pacientes que han tenido un fracaso a las terapias orales escalonadas que se usan habitualmente para la prevención de migraña o aquellos que no puedan usarlas por contraindicación individual.

Mostrar al sistema de salud la evidencia de estos fármacos para que se genere estudios de evaluación económica para entender el impacto de la inclusión de estos en los diferentes contextos del sistema sanitario

Incluir a erenumab y galcanezumab como tratamientos eficaces y seguros en la prevención de la migraña en los 3 y 6 meses que se llevó a cabo los estudios sin embargo se requiere mucha más filtración clínica y económica para aceptarlo en nuestro medio.

Evaluar estos medicamentos en su desempeño en contextos de eficacia y en estudios de evidencia en el mundo real, frente a otros fármacos empleados para esta patología

Generar nueva información que incluya un seguimiento más amplio de los pacientes que usen erenumab y galcanezumab y adjuntar la información de los nuevos estudios en curso, del mundo real que proporcionaran los datos faltantes en cuanto a la seguridad como los efectos adversos relacionados con el sistema cardiovascular y la efectividad a largo plazo.

Producir estudios que incluyan a población (embarazada, pediátrica, con enfermedades graves y psiquiátricas) para evaluar seguridad en esta población.

Bibliografía:

Alfonso Gil-Martínez 1, Paula Kindelan-Calvo, Diego Agudo-Carmona, Rosa Muñoz-Plata, Ibai López-de-Uralde-Villanueva, R. L. T. (2013). [Therapeutic exercise as treatment for migraine and tension-type headaches: a systematic review of randomised clinical trials] - PubMed. In *Rev Neurol* (pp. 433–443). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24203665/

Álvarez-Bueno, C. (2016). *Descripción general de la migraña y resumen de las opciones de tratamiento actuales y emergentes - PubMed*. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681821/

Amgen y Novartis. (n.d.). *Aimovig: Aspectos destacados de la información de prescripción*. Retrieved August 2, 2022, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761077s001lbl.pdf

Andreou, A. P., Fuccaro, M., & Lambru, G. (2020). The role of erenumab in the treatment of migraine. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *13*, 1756286420927119. https://doi.org/10.1177/1756286420927119

Benschop, R. J., Collins, E. C., Darling, R. J., Allan, B. W., Leung, D., Conner, E. M., Nelson, J., Gaynor, B., Xu, J., Wang, X. F., Lynch, R. A., Li, B., McCarty, D., Oskins, J. L., Lin, C., Johnson, K. W., & Chambers, M. G. (2014). Development of a novel antibody to calcitonin gene-related peptide for the treatment of osteoarthritis-related pain. *Osteoarthritis and Cartilage*, *22*(4), 578–585. https://doi.org/10.1016/J.JOCA.2014.01.009

Bigal, M. E., Walter, S., & Rapoport, A. M. (2015). Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *79*(6), 886–895. https://doi.org/10.1111/BCP.12591

Blumenfeld, A. M., Bloudek, L. M., Becker, W. J., Buse, D. C., Varon, S. F., Maglinte, G. A., Wilcox, T. K., Kawata, A. K., & Lipton, R. B. (2013). Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*, *53*(4), 644–655. https://doi.org/10.1111/HEAD.12055

Burch, R. C., Buse, D. C., & Lipton, R. B. (2019). Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurologic Clinics*, *37*(4), 631–649. https://doi.org/10.1016/J.NCL.2019.06.001

Bussiere, J. L., Davies, R., Dean, C., Xu, C., Kim, K. H., Vargas, H. M., Chellman, G. J., Balasubramanian, G., Rubio-Beltran, E., MaassenVanDenBrink, A., & Monticello, T. M. (2019). Nonclinical safety evaluation of erenumab, a CGRP receptor inhibitor for the prevention of migraine. *Regulatory Toxicology and Pharmacology : RTP*, *106*, 224–238. https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2019.05.013

Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*, *17*(2), 174–182. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0

Chowdhury, D., Chaudhuri, J. R., Ghosh, P., Kulkarni, R., Singh, S., Thakur, S., & Thorat, A. V. (2022). Efficacy and Tolerability of Erenumab for Prevention of Episodic Migraine in India. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *25*(3), 433–440. https://doi.org/10.4103/aian.aian_199_22

Cutrer, M. (2019). *Tipos de migraña y síndromes relacionados en niños - UpToDate*.

https://www.uptodate.com/contents/types-of-migraine-and-related-syndromes-in-children?search=migraine tipos&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

DD, R., JH, F., Tockhorn-Heidenreich, A., Sexson, M., Govindan, S., EM, P., SJ, W., Khan, A., & SK, A. (2019). Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *39*(8), 931–944. https://doi.org/10.1177/0333102419847957

de Hoon, J., Van Hecken, A., Vandermeulen, C., Yan, L., Smith, B., Chen, J. S., Bautista, E., Hamilton, L., Waksman, J., Vu, T., & Vargas, G. (2018). Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, and Multiple-dose Studies of Erenumab in Healthy Subjects and Patients With Migraine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *103*(5), 815–825. https://doi.org/10.1002/CPT.799

Diamond, S., Bigal, M. E., Silberstein, S., Loder, E., Reed, M., & Lipton, R. B. (2007). Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*, *47*(3), 355–363. https://doi.org/10.1111/J.1526-4610.2006.00631.X

Diener, H.-C., Förderreuther, S., Gaul, C., Giese, F., Hamann, T., Holle-Lee, D., Jürgens, T. P., Kamm, K., Kraya, T., Lampl, C., May, A., Reuter, U., Scheffler, A., & Tfelt-Hansen, P. (2020). Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor. *Neurological Research and Practice 2020 2:1*, *2*(1), 1–6. https://doi.org/10.1186/S42466-020-00057-1

Dodick, D. W., Ashina, M., Brandes, J. L., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., Palmer, K., Picard, H., Mikol, D. D., & Lenz, R. A. (2018). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *38*(6), 1026–1037. https://doi.org/10.1177/0333102418759786

Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Spierings, E. L. H., Scherer, J. C., Sweeney, S. P., & Grayzel, D. S. (2014). Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*, *13*(9), 885–892. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70128-0

DW, D., Ashina, M., JL, B., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., Palmer, K., Picard, H., DD, M., & RA, L. (2018). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *38*(6), 1026–1037. https://doi.org/10.1177/0333102418759786

Edvinsson, L., Edvinsson, J. C. A., & Haanes, K. A. (2022). Biological and small molecule strategies in migraine therapy with relation to the calcitonin gene-related peptide family of peptides. *British Journal of Pharmacology*, *179*(3), 371–380. https://doi.org/10.1111/BPH.15669

Eli Lilly y Compañía. (n.d.). *Emgality: Aspectos destacados de la información de prescripción*. Retrieved August 2, 2022, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761063s000lbl.pdf

Fernández-Bravo-rodrigo, J., Pascual-Morena, C., Flor-García, A., Saz-Lara, A., Sequí-Dominguez, I., Álvarez-Bueno, C., Barreda-Hernández, D., & Cavero-Redondo, I. (2022a). The Safety and Efficacy of Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Monoclonal Antibodies for the Preventive Treatment of Migraine: A Protocol for Multiple-Treatment

Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(3). https://doi.org/10.3390/IJERPH19031753/S1

Fernández-Bravo-rodrigo, J., Pascual-Morena, C., Flor-García, A., Saz-Lara, A., Sequí-Dominguez, I., Álvarez-Bueno, C., Barreda-Hernández, D., & Cavero-Redondo, I. (2022b). The Safety and Efficacy of Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Monoclonal Antibodies for the Preventive Treatment of Migraine: A Protocol for Multiple-Treatment Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(3). https://doi.org/10.3390/IJERPH19031753/S1

Ferri, N., Bellosta, S., Baldessin, L., Boccia, D., Racagni, G., & Corsini, A. (2016). Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. *Pharmacological Research*, *111*, 592–599. https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2016.07.015

Gago-Veiga, A. B., Camiña Muñiz, J., García-Azorín, D., González-Quintanilla, V., Ordás, C. M., Torres-Ferrus, M., Santos-Lasaosa, S., Viguera-Romero, J., & Pozo-Rosich, P. (2022). ¿Qué preguntar, cómo explorar y qué escalas usar en el paciente con cefalea? Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefalea de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*, *37*(7), 564–574. https://doi.org/10.1016/J.NRL.2018.12.006

garza ivan, todd, J. (2022). *Migraña - Tratamiento del ataque agudo en adultos*. https://dynamed.puce.elogim.com/management/migraine-treatment-of-acute-attack-in-adults#GUID-068351AB-5D2F-434B-A8A0-03A92D39F538

Gasparini, C. F., Smith, R. A., & Griffiths, L. R. (2017). Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. *The Journal of Headache and Pain 2017 18:1*, *18*(1), 1–24. https://doi.org/10.1186/S10194-016-0711-0

GBD Comparar | Centro de visualización IHME. (2019). https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/

Giannouchos, T. V., Mitsikostas, D. D., Ohsfeldt, R. L., Vozikis, A., & Koufopoulou, P. (2019). Cost-Effectiveness Analysis of Erenumab Versus OnabotulinumtoxinA for Patients with Chronic Migraine Attacks in Greece. *Clinical Drug Investigation*, *39*(10), 979–990. https://doi.org/10.1007/S40261-019-00827-Z

Giovanardi, C. M., Cinquini, M., Aguggia, M., Allais, G., Campesato, M., Cevoli, S., Gentili, F., Matrà, A., & Minozzi, S. (2020). Acupuncture vs. Pharmacological Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Neurology*, *11*. https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.576272/FULL

Gklinos, P., & Mitsikostas, D. D. (2020). Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *13*. https://doi.org/10.1177/1756286420918088

Gklinos, P., & Mitsikostas, D. D. (2021). The Role of Galcanezumab in Migraine Prevention: Existing Data and Future Directions. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *14*(3). https://doi.org/10.3390/ph14030245

Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D. D., & Lenz, R. A. (2017). A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England Journal of Medicine*, *377*(22), 2123–2132. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848

Gómez Ayala, A.-E. (2008). Farmacoterapia de la migraña. Tratamiento sintomático y

preventivo. *Offarm*, *27*(2), 74–80. https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-farmacoterapia-migrana-tratamiento-sintomatico-preventivo-13116055

Hareendran, A., Mannix, S., Skalicky, A., Bayliss, M., Blumenfeld, A., Buse, D. C., Desai, P. R., Ortmeier, B. G., & Sapra, S. (2017). Development and exploration of the content validity of a patient-reported outcome measure to evaluate the impact of migraine- the migraine physical function impact diary (MPFID). *Health and Quality of Life Outcomes*, *15*(1). https://doi.org/10.1186/S12955-017-0799-1

Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Rick, C., Scotton, W. J., Edwards, J., Ives, N., Clarke, C. E., & Sinclair, A. (2018). Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2018*(6). https://doi.org/10.1002/14651858.CD011616.PUB2

Holzer, P., & Holzer-Petsche, U. (2022). Constipation Caused by Anti-calcitonin Gene-Related Peptide Migraine Therapeutics Explained by Antagonism of Calcitonin Gene-Related Peptide's Motor-Stimulating and Prosecretory Function in the Intestine. *Frontiers in Physiology*, *12*. https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.820006

Hu, B., Li, G., Li, X., Wu, S., Yu, T., Li, X., Zhao, H., Jia, Z., Zhuang, J., & Yu, S. (2022). Galcanezumab in episodic migraine: the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled PERSIST study. *The Journal of Headache and Pain*, *23*(1), 90. https://doi.org/10.1186/s10194-022-01458-0

Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H., & Aurora, S. K. (2019). CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*, *59*(5), 659. https://doi.org/10.1111/HEAD.13529

Jerry, W Sawason, D. (2022). *Tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos - UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/preventive-treatment-of-episodic-migraine-in-adults?search=tratamiento de migraña&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

Khan, J., Asoom, L. I. Al, Sunni, A. Al, Rafique, N., Latif, R., Saif, S. Al, Almandil, N. B., Almohazey, D., AbdulAzeez, S., & Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *139*, 111557. https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2021.111557

Kielbasa, W., & Helton, D. L. (2019). A new era for migraine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights into monoclonal antibodies with a focus on galcanezumab, an anti-CGRP antibody. *Cephalalgia*, *39*(10), 1284. https://doi.org/10.1177/0333102419840780

Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., Vertosick, E. A., Vickers, A., & White, A. R. (2016). Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2016*(6). https://doi.org/10.1002/14651858.CD001218.PUB3

Loder, E. W., & Rizzoli, P. (2011). Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations. *Headache*, *51*(8), 1336–1345. https://doi.org/10.1111/J.1526-4610.2011.01986.X

Lynch, R. A. (2022). *Profilaxis de la migraña en adultos*. https://dynamed.puce.elogim.com/management/migraine-prophylaxis-in-adults

MaassenVanDenBrink, A. (2020). *Impacto económico de las migrañas*. https://www.ajmc.com/view/economic-impact-of-migraines

Maglinte, G. A. (2019a). *1. Migraine - ICHD-3*. https://ichd-3.org/1-migraine/

Maglinte, G. A. (2019b). *1. Migraine - ICHD-3*. https://ichd-3.org/1-migraine/

Mahon, R., Lang, A., Vo, P., Huels, J., Cooney, P., Danyliv, A., Vudumula, U., Vadapalle, S., Maniyar, F., & Goadsby, P. J. (2021). Cost-Effectiveness of Erenumab for the Preventive Treatment of Migraine in Patients with Prior Treatment Failures in Sweden. *PharmacoEconomics*, *39*(3), 357–372. https://doi.org/10.1007/S40273-020-00996-2

Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., & Goadsby, P. J. (2014). Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, *137*(1), 232–241. https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWT320

Marmura, M. J. (2018). Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, *22*(12). https://doi.org/10.1007/S11916-018-0734-0

Mulleners, W. M., Kim, B.-K., Láinez, M. J. A., Lanteri-Minet, M., Pozo-Rosich, P., Wang, S., Tockhorn-Heidenreich, A., Aurora, S. K., Nichols, R. M., Yunes-Medina, L., & Detke, H. C. (2020). Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet. Neurology*, *19*(10), 814–825. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30279-9

Nicolas, S., & Nicolas, D. (2020). Triptans. *StatPearls*. http://europepmc.org/books/NBK554507

Olesen, J. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, *38*(1), 1–211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202

Osorio-Bustamante Daniel, Toro-Jiménez Juan Camilo, Giraldo-Moreno Natalia, Vargas-Henríquez Laura Katherine, & Machado-Alba Jorge Enrique. (2020). *Profilaxis en la Migraña: Descripción de la Prescripción en un Primer Nivel de Colombia*. http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2020/05/2631-2581-rneuro-29-01-00018.pdf

Overeem, L. H., Neeb, L., & Reuter, U. (2019). Erenumab for episodic migraine prophylaxis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *19*(8), 751–757. https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1565996

Pavlovic, J. M., Buse, D. C., Sollars, C. M., Haut, S., & Lipton, R. B. (2014). Trigger Factors and Premonitory Features of Migraine Attacks: Summary of Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *54*(10), 1670–1679. https://doi.org/10.1111/HEAD.12468

Peck, J., Urits, I., Zeien, J., Hoebee, S., Mousa, M., Alattar, H., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2020). A Comprehensive Review of Over-the-counter Treatment for Chronic Migraine Headaches. *Current Pain and Headache Reports 2020 24:5*, *24*(5), 1–9. https://doi.org/10.1007/S11916-020-00852-0

Pellesi, L., Do, T. P., Ashina, H., Ashina, M., & Burstein, R. (2020). Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale? *Headache*, *60*(6), 1056–1065. https://doi.org/10.1111/HEAD.13843

Peters, G. L. (2021). *Migraine overview and summary of current and emerging treatment options - PubMed*. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681821/

Puledda, F., & Shields, K. (2018). Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics*, *15*(2), 336. https://doi.org/10.1007/S13311-018-0623-6

Ranganathan, L., Ramamurthy, G., & Kanthimathinathan, S. (2021). Preventive Oral Treatment of Episodic Migraine: An Overview. *Neurology India*, *69*(7), 51. https://doi.org/10.4103/0028-3886.315985

Rendas-Baum, R., Bloudek, L. M., Maglinte, G. A., & Varon, S. F. (2013). The psychometric properties of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ) in chronic migraine patients. *Quality of Life Research*, *22*(5), 1123. https://doi.org/10.1007/S11136-012-0230-7

Reuter, U., Ehrlich, M., Gendolla, A., Heinze, A., Klatt, J., Wen, S., Hours-Zesiger, P., Nickisch, J., Sieder, C., Hentschke, C., & Maier-Peuschel, M. (2022). Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *42*(2), 108–118. https://doi.org/10.1177/03331024211053571

Reuter, U., Goadsby, P. J., Lanteri-Minet, M., Wen, S., Hours-Zesiger, P., Ferrari, M. D., & Klatt, J. (2018). Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet (London, England)*, *392*(10161), 2280–2287. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0

RoB 2: Una herramienta Cochrane de riesgo de sesgo revisada para ensayos aleatorios | Sesgo Cochrane. (n.d.). Retrieved November 16, 2022, from https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials

Sacco, S., Amin, F. M., Ashina, M., Bendtsen, L., Deligianni, C. I., Gil-Gouveia, R., Katsarava, Z., MaassenVanDenBrink, A., Martelletti, P., Mitsikostas, D. D., Ornello, R., Reuter, U., Sanchez-del-Rio, M., Sinclair, A. J., Terwindt, G., Uluduz, D., Versijpt, J., & Lampl, C. (2022). European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *Journal of Headache and Pain*, *23*(1), 1–19. https://doi.org/10.1186/S10194-022-01431-X/TABLES/15

Sacco, S., Martelletti, P., Safiri, S., Kolahi, A.-A., Amiri, P., Kazeminasab, S., Nejadghaderi, S. A., Mohammadinasab, R., Pourfathi, H., Araj-Khodaei, M., & Sullman, M. J. M. (2022). Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Frontiers in Neurology | Www.Frontiersin.Org*, *12*, 800605. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.800605

Schwed, T. (n.d.). *Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults - UpToDate*. Retrieved September 1, 2022, from https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults?search=migraine&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

Scott, L. J. (2020). Galcanezumab: A Review in the Prevention of Migraine and Treatment of Episodic Cluster Headache. *Drugs*, *80*(9), 893–904. https://doi.org/10.1007/s40265-020-

01329-5

Sign. (n.d.). *Pharmacological management of migraine A national clinical guideline*. Retrieved October 5, 2022, from www.nice.org.uk/accreditation

Silberstein, S. D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., & Ashman, E. (2012). Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, *78*(17), 1337–1345. https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182535D20

Silberstein, S D, Holland, F. S., Freitag, F., Dodick, D. D. W., Argoff, C., & Ashman, E. (2012). *Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society*. www.neurology.org

Silberstein, Stephen D. (2015). Preventive migraine treatment. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, *21*(4), 973–989. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000199

Skljarevski, V., Matharu, M., Millen, B. A., Ossipov, M. H., Kim, B. K., & Yang, J. Y. (2018). Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *38*(8), 1442–1454. https://doi.org/10.1177/0333102418779543

Skljarevski, V., Oakes, T. M., Zhang, Q., Ferguson, M. B., Martinez, J., Camporeale, A., Johnson, K. W., Shan, Q., Carter, J., Schacht, A., Goadsby, P. J., & Dodick, D. W. (2018). Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, *75*(2), 187–193. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3859

Stauffer, V. L., Dodick, D. W., Zhang, Q., Carter, J. N., Ailani, J., & Conley, R. R. (2018). Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, *75*(9), 1080–1088. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212

Stovner, L. J., Hagen, K., Linde, M., & Steiner, T. J. (2022). The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *Journal of Headache and Pain*, *23*(1), 1–17. https://doi.org/10.1186/S10194-022-01402-2/TABLES/7

Sun, H., Dodick, D. W., Silberstein, S., Goadsby, P. J., Reuter, U., Ashina, M., Saper, J., Cady, R., Chon, Y., Dietrich, J., & Lenz, R. (2016a). Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Neurology*, *15*(4), 382–390. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00019-3

Sun, H., Dodick, D. W., Silberstein, S., Goadsby, P. J., Reuter, U., Ashina, M., Saper, J., Cady, R., Chon, Y., Dietrich, J., & Lenz, R. (2016b). Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, *15*(4), 382–390. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00019-3

Takeshima, T., Sakai, F., Hirata, K., Imai, N., Matsumori, Y., Yoshida, R., Peng, C., Cheng, S., & Mikol, D. D. (2021). Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients:

Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, *61*(6), 927. https://doi.org/10.1111/HEAD.14138

Urits, I., Yilmaz, M., Charipova, K., Gress, K., Bahrum, E., Swett, M., Berger, A. A., Kassem, H., Ngo, A. L., Cornett, E. M., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2020). An Evidence-Based Review of Galcanezumab for the Treatment of Migraine. *Neurology and Therapy*, *9*(2), 403–417. https://doi.org/10.1007/S40120-020-00214-3

Vermeersch, S., Benschop, R. J., Van Hecken, A., Monteith, D., Wroblewski, V. J., Grayzel, D., De Hoon, J., & Collins, E. C. (2015). Translational Pharmacodynamics of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody LY2951742 in a Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow Model. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *354*(3), 350–357. https://doi.org/10.1124/JPET.115.224212

Wang, S.-J., Roxas, A. A. J., Saravia, B., Kim, B.-K., Chowdhury, D., Riachi, N., Tai, M.-L. S., Tanprawate, S., Ngoc, T. T., Zhao, Y. J., Mikol, D. D., Pandhi, S., Wen, S., Mondal, S., Tenenbaum, N., & Hours-Zesiger, P. (2021). Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: The EMPOwER study. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, *41*(13), 1285–1297. https://doi.org/10.1177/03331024211024160

Wang, S. J., Roxas, A. A., Saravia, B., Kim, B. K., Chowdhury, D., Riachi, N., Tai, M. L. S., Tanprawate, S., Ngoc, T. T., Zhao, Y. J., Mikol, D. D., Pandhi, S., Wen, S., Mondal, S., Tenenbaum, N., & Hours-Zesiger, P. (2021). Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: The EMPOwER study. *Cephalalgia*, *41*(13), 1285. https://doi.org/10.1177/03331024211024160

Zhu, X., Meng, G., Dickinson, B. L., Li, X., Mizoguchi, E., Miao, L., Wang, Y., Robert, C., Wu, B., Smith, P. D., Lencer, W. I., & Blumberg, R. S. (2001). MHC Class I-Related Neonatal Fc Receptor for IgG Is Functionally Expressed in Monocytes, Intestinal Macrophages, and Dendritic Cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *166*(5), 3266. https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.166.5.3266

ANEXOS

Anexo 1: Cuestionario MIDAS

***Cuestionario MIDAS**

INSTRUCCIONES: por favor responda a las siguientes preguntas sobre TODAS las cefaleas que ha tenido en los últimos tres meses. Escriba un cero si no se ha observado actividad en los últimos tres meses.

1. ¿Cuántos días de los últimos tres meses ha faltado al trabajo o a la escuela a causa de la cefalea?....._____ días
2. ¿Cuántos días en los últimos tres meses se ha reducido su productividad en la escuela o en el trabajo en más de 50% a causa de la cefalea (*no se incluyen los días considerados en la pregunta 1, en los cuales tuvo ausentismo laboral o escolar*)....._____ días
3. ¿Cuántos días en los últimos tres meses no realizó sus actividades domésticas a causa de la cefalea?....._____ días
4. ¿Cuántos días en los últimos tres meses su productividad en las actividades domésticas disminuyó en más de 50% a causa de su cefaleas? (*no se incluyen los días considerados en la pregunta 3, relacionada con la falta de realización de las actividades domésticas*) ..... _____ días
5. ¿Cuántos días de los últimos tres meses no participó en actividades familiares, sociales o de descanso a causa de la cefalea?..... _____ días

A. ¿En cuántos días de los últimos tres meses ha tenido cefalea? (*si la cefalea ha durado más de un día, contar cada día*)..... _____ días

B. En una escala del 0 al 10, en promedio, ¿qué tan dolorosas han sido esas cefaleas? (*donde 0 = ausencia de dolor y 10 = el peor dolor posible*)..... _____días

* Valoración de la incapacidad por migraña
(Las preguntas 1 a 5 se utilizan para calcular la calificación MIDAS)
Grado I: incapacidad mínima o infrecuente: 0-5
Grado II: incapacidad leve o poco frecuente: 6-10
Grado III: incapacidad moderada: 11 a 20
Grado IV: incapacidad grave: >20

© Innovative Medical Research 1997

Anexo 2: Escala PGI-S

(a) **PGI-S**	(b) **PGI-C**
Please rate the severity of your X right now:	**Since the start of the study, my overall status is:**
1: Not present	1: Very Much Improved
2: Very mild	2: Much Improved
3: Mild	3: Minimally Improved
4: Moderate	4: No Change
5: Moderately severe	5: Minimally Worse
6: Severe	6: Much Worse
7: Extremely severe	7: Very Much Worse

Figura 2. Las escalas de impresión global de gravedad (PGI-S) y cambio (PGI-C) del paciente.

Anexo 3: Escala MSQ

MSQ: Migraine Specific Quality of Life Questionnaire

While answering the following questions, please think about all migraine attacks you may have had in the past 4 weeks.

1. How often have migraines interfered with how well you dealt with family, friends and others who are close to you?
   ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
2. How often have migraines interrupted with your leisure time activities such as reading or exercising?
   ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
3. How often have you had difficulty in performing work or other daily activities?
   ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
4. How often have migraines kept you from getting as much accomplished as you normally do at work or at home?
   ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
5. How often have migraines limited your ability to work or do other activities as carefully as you usually do them?
   ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
6. How often have you had to cancel or delay work or social activities because you were exhausted?
   ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
7. How often have migraines left you with limited energy levels?
   ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always (Score -7)*100/35

---

8. How often have you had to stop work or other activities?
   ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
9. How often have you needed the help of other people in handling routine tasks such as everyday household chores, doing necessary business, shopping, or caring for others when you had a migraine attack?
   ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
10. How often have you avoided social or family activities to treat your migraine attacks?
    ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
11. How often has it been difficult for you to go to social events such as parties?
    ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always (Score-4)*100/20

---

12. How often have you felt fed up or frustrated?
    ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
13. How often have you felt like you were a burden on others?
    ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always
14. How often have you been afraid of letting others down?
    ⑥ Never ⑤ Rarely ④ Sometimes ③ Pretty ② Almost ① Always (Score-3)*100/15

Total Score ☐

Patient Name Date of Birth Date

Anexo 4. Escala MPFID.

