



Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Anticuerpos monoclonales como tratamiento profiláctico en migraña refractaria. Revisión Bibliográfica

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autor:

María Daniela Idrovo Calle
Damaris Micaela Pérez Morales

Director:

René Fernando Estévez Abad
ORCID:  0000-0002-8285-3394

Cuenca, Ecuador

2024 - 05 - 31

Resumen

Antecedentes: la migraña es la forma más común de cefalea y principal causa de consulta médica, los pacientes que no han mejorado tras recibir dos o tres regímenes de terapia preventiva padecen migraña refractaria, causante de discapacidad con un impacto negativo en la calidad de vida, relaciones sociales e intrafamiliares. Se ha demostrado que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) se eleva durante los ataques de migraña, y su reducción farmacológica se traduce en una mejora clínica significativa; los anticuerpos monoclonales, tienen un mecanismo específico de acción sobre la vía del CGRP, estos son Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab y Erenumab. **Objetivo:** encontrar la evidencia que sustente la eficacia del uso de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento profiláctico de migraña refractaria. **Método:** se realizó una búsqueda sistemática de información, para identificar y evaluar artículos académicos relacionados al tema de investigación, publicados entre los años 2017 y 2022 en español e inglés. Se utilizaron bases de datos: Pubmed, Scielo, Scopus y Medscape. **Resultados:** se registró reducción del número de días de migraña, sintomatología, polifarmacia y costos en medicación, mejoría en la calidad de vida con una reducción de más del 50% de la puntuación MIDAS, reducción de la progresión del ataque de migraña, disminución del impacto del dolor de cabeza, todos estos resultados fueron sostenidos en el tiempo, esto indicó una tasa de respuesta alta al uso de los anticuerpos monoclonales. **Conclusiones:** la eficacia de los anticuerpos monoclonales se determinó por la tasa de respuesta de >50%, disminución de la clínica, disminución del número de días mensuales de migraña, número de fármacos y costo por cada paciente, mejoría en la calidad de vida y un buen perfil de seguridad debido a la mínima presencia de efectos adversos.

Palabras clave del autor: migraña refractaria, anticuerpos monoclonales, CGRP



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Background: Migraine is the most common form of headache and the main cause of medical consultation; patients who have not improved after receiving two or three preventive therapy regimens suffer from refractory migraine, causing disability with a negative impact on quality of life, social and intrafamilial relationships. It has been demonstrated that calcitonin gene-related peptide (CGRP) is elevated during migraine attacks, and its pharmacological reduction translates into significant clinical improvement; monoclonal antibodies have a specific mechanism of action on the CGRP pathway, these are Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab and Erenumab. **Objective:** to find evidence supporting the efficacy of the use of monoclonal antibodies in the prophylactic treatment of refractory migraine. **Method:** a systematic search of information was performed, to identify and evaluate academic articles related to the research topic, published between 2017 and 2022 in Spanish and English. **Databases were used:** Pubmed, Scielo, Scopus and Medscape. **Results:** reduction in the number of migraine days, symptomatology, polypharmacy and medication costs, improvement in quality of life with a reduction of more than 50% of MIDAS score, reduction of migraine attack progression, reduction of headache impact, all these results were sustained over time, indicating a high response rate to the use of monoclonal antibodies. **Conclusions:** the efficacy of monoclonal antibodies was determined by a response rate of >50%, reduction in clinical symptoms, reduction in the number of monthly migraine days, number of drugs and cost per patient, improvement in quality of life and a good safety profile due to the minimal presence of adverse effects.

Author Keywords: refractory migraine, monoclonal antibodies, CGRP



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenidos

Capítulo I	12
1.1 Introducción	12
1.2 planteamiento del problema.....	13
1.3 Justificación	14
Capítulo II	16
2.1 Marco teórico	16
2.1.1 Definición.....	16
2.1.2 Etiología	17
2.1.3 Factores desencadenantes de la migraña	17
2.1.4 Fisiopatología	18
2.1.5 CGRP como mediador de la migraña	18
2.1.6 Criterios diagnósticos para migraña.....	19
2.1.7 Clasificación de la migraña (13).....	20
2.1.8 Factores de riesgo para el desarrollo de migraña crónica.	20
2.1.9 Cuestionario para evaluar la discapacidad en migraña: Migraine Disability Assessment (MIDAS).....	21
2.1.10 Escala HIT-6	21
2.1.11 Anticuerpos monoclonales	22
Capítulo III	28
3.1 Objetivo general	28
3.2 objetivos específicos	28
Capítulo IV	29
4.1 Tipo de estudio.....	29
4.2 Criterios de inclusión y exclusión	29

4.2.1 Criterios de inclusión	29
4.2.2 Criterios de exclusión	29
4.3 Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de datos.	29
Capítulo V	31
5.1 Resultados	31
5.2 Tablas de resultados.....	33
Capítulo VI	125
6.1 Discusión	125
Capítulo VII	132
7.1 Conclusiones y recomendaciones.....	132
Referencias	134

Índice de figuras

Figura 1. Criterios diagnósticos para migraña sin aura	19
Figura 2. Criterios diagnósticos para migraña con aura	19
Figura 3. Flujograma de búsqueda.....	31

Índice de tablas

Tabla 1 Factores de riesgo para la cronificación de la migraña.	20
Tabla 2 Principales características de los anticuerpos monoclonales	25
Tabla 3 Resultados encontrados del uso de los 4 anticuerpos monoclonales en el tratamiento de migraña refractaria.	33
Tabla 4 Resultados encontrados del uso de Erenumab en el tratamiento de migraña refractaria.	74
Tabla 5 Resultados encontrados del uso de Galcanezumab como tratamiento de migraña refractaria.	92
Tabla 6 Resultados encontrados del uso de Fremanezumab como tratamiento de migraña refractaria.	108
Tabla 7 Resultados encontrados del uso de Eptinezumab como tratamiento de migraña refractaria.	116

Dedicatoria

El presente trabajo de investigación se lo quiero dedicar a mi abuelito Antonio Idrovo, siempre me cuidó como un padre, te mando al cielo este y todos los logros en los que no pudiste estar.

A mi abuelita Clementina Arévalo, ese amor infinito y ese apoyo incondicional que sembraste en mí, hoy dio sus frutos, esta es una forma de demostrar todo aquello que sacrificaste para mí.

María Daniela Idrovo Calle

Dedicatoria

El presente trabajo de investigación se lo quiero dedicar primeramente a Dios, quien es mi guía y fortaleza en mi día a día, pues gracias a Él todo esto ha sido posible, pues abrió puertas y colocó en mi camino a personas quienes me acompañaron en este proceso.

A mi madre, Marilú Morales, quién con su amor y paciencia ha sabido guiarme y darme una palabra de aliento en el momento exacto que lo necesitaba, quién me ha brindado su apoyo incondicional a lo largo de este largo camino y me ha permitido culminar una etapa más de vida y quizá la más importante. Hoy puedo decir “Lo logramos mamá”.

Damaris Micaela Pérez Morales

Agradecimiento

En primer lugar, agradezco a mis abuelitos Clementina y Antonio que siempre han sido fuente de apoyo incondicional, por haber confiado en mí y no haberme dejado sola en ningún momento difícil u obstáculo que haya tenido que enfrentar en mi vida universitaria gracias por su amor, por su bondad y su apoyo. A mi tía Narcisa quien me cuidó como una madre desde que pude tener uso de lógica y me empujó a no rendirme en mis sueños, a mis primas Coralía y Verónica, fueron esas confidentes que nunca dejaron de lado mis preocupaciones y sentimientos. Gracias a mis amigos más cercanos por confiar en quien soy y de lo que puedo ser capaz. Gracias a mis padres, no fue fácil, pero llegar tan lejos a pesar de cualquier circunstancia. Los amo demasiado, gracias por todo.

Gracias a mi compañera de tesis, Damaris, no existe duda alguna que el tiempo que invertimos en realizar este arduo trabajo, hizo de nosotras grandes amigas, con una complicidad que va más allá de lo académico, gracias por enseñarme a ser mejor.

Gracias a mi alma máter, la Universidad de Cuenca, por ser esa fuente de conocimiento, experiencias, lecciones de vida que alimentaron mi alma, gracias a mis maestros me enseñaron cuán importante es el sacrificio, y que esos resultados se ven reflejados más a largo plazo.

Gracias a nuestro director de tesis, doctor Fernando Estévez, por su infinita paciencia, su consejo y reflexión que fueron fundamentales para seguir adelante y culminar este trabajo de investigación.

María Daniela Idrovo Calle

Agradecimiento

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a Dios, quién con su bendición diaria y amor incondicional de un padre celestial ha sabido cuidar de mí en cada una de las etapas, permitiendo que una de las más importantes en mi plan de vida culmine.

Mis gracias infinitas a mi madre, por su apoyo incondicional desde siempre y por creer en mí y estar conmigo brindándome una mano amiga para seguir luchando por mis sueños, que a lo largo de este camino se volvieron nuestros sueños y en el hoy por hoy, nuestras metas.

Gracias también a mis pequeños hermanos, Daniela y Emanuel por impulsarme a ser una mejor persona día a día y un ejemplo a seguir para ellos, a mis familiares y amigos cercanos que estuvieron presentes durante este proceso, también quiero extender mi agradecimiento a mi novio Carlos, quien me ha brindado su apoyo incondicional a lo largo de estos años de carrera. A mi compañera de tesis, Daniela con quién nos hemos apoyado mutuamente en el transcurrir del tiempo, guardando muchas experiencias y anécdotas del trabajo diario, que hoy se reflejan en nuestro trabajo de titulación.

Finalmente, gracias a la Universidad de Cuenca y a cada uno de mis docentes por ser la fuente de conocimiento que día a día con arduo trabajo nos supieron impartir, para en un futuro llegar a ser grandes profesionales y colegas. Gracias a mi tutor de tesis, Dr. Fernando Estévez, por todo su tiempo invertido y apoyo durante todo este proceso con su conocimiento y paciencia para poder tener un producto de investigación a la altura.

Simplemente gracias a cada persona que fue puesta en mi camino por hacer que este proceso sea más llevadero y quede guardado como una de las mejores etapas de mi vida.

Damaris Micaela Pérez Morales

Capítulo I

1.1 Introducción

El presente proyecto consiste en una revisión acerca del uso terapéutico de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la migraña refractaria. La migraña es un trastorno prevalente que afecta cerca del 15% de la población adulta. Es la forma más común de cefalea primaria por la cual los pacientes buscan atención médica, constituyendo un 90% de las presentaciones clínicas de consulta, llegando a causar discapacidad en un gran porcentaje de la población para el desarrollo de sus actividades diarias, disminuyendo la calidad de vida y sus relaciones sociales e intrafamiliares (1,2).

En los últimos años, el enfoque en el tratamiento de la migraña se ha basado en buscar fármacos que actúen de manera específica sobre la fisiopatología de la enfermedad, tales como son, los marcadores biológicos (3). Se ha demostrado que existe elevación de dos moléculas durante los ataques de migraña aguda y crónica, que son: péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y péptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria, tanto en el líquido cefalorraquídeo como suero y su reducción farmacológica presenta una mejoría clínica significativa para los pacientes (5,12).

Nos planteamos esta investigación con el objetivo de abordar la información basándonos en evidencia publicada, cuestionamientos acerca de la importancia del CGRP como desencadenante del cuadro de migraña y cuál es el mecanismo específico por el que los anticuerpos monoclonales ayudan a la mejoría del cuadro, adicionalmente se evaluará los resultados obtenidos de los estudios encontrados en las bases digitales y se determinará los criterios de selección de pacientes para el uso de anticuerpos monoclonales.

1.2 planteamiento del problema

La migraña es una enfermedad crónica episódica por la que se acude a consulta médica frecuente y que es catalogada como una de las causas más invalidantes de la cefalea (2).

La edad de inicio en un 90% es antes de los 50 años; el 25 % comienza en la niñez/ adolescencia. La incidencia máxima se presenta en el rango de edad de 10-12 para los varones y de 14-16 años para las mujeres, siendo el pico a los 50 años para los hombres y de 35 años para las mujeres (2, 3, 47).

Existen cuatro anticuerpos monoclonales que tienen un mecanismo específico de acción sobre la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, de los cuales el Eptinezumab, Fremanezumab y Galcanezumab van dirigidos hacia el péptido, mientras que el Erenumab tiene su acción netamente sobre el receptor del PRGC (5).

Los anticuerpos monoclonales están destinados a disminuir las crisis de migraña en los pacientes, hasta en un 50%, al igual que su intensidad y el número de fármacos que se consumen para el tratamiento de la enfermedad, tales como betabloqueantes, calcioantagonistas, antiepilépticos y tripanes (6, 11).

Por lo antes mencionado nos planteamos las siguientes preguntas de investigación: ¿Cuáles son el efecto, el margen de seguridad y las indicaciones del uso de anticuerpos monoclonales en un paciente con migraña refractaria?

1.3 Justificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la “migraña como una enfermedad de impacto negativo en la calidad de vida de las personas que la sufren, siendo una de las 20 enfermedades más debilitantes y la sexta causa mundial de años perdidos por discapacidad, cuya prevalencia ha ido en aumento, entre el 13 y el 18 por ciento en la población adulta, mientras que, en adolescentes y niños, es hasta el 7,7 por ciento, y que en 75 por ciento de los casos se registra en mujeres.” En América Latina se estima que la migraña tiene una prevalencia informada en mujeres entre 6,5 por ciento y 17,4 por ciento y en hombres del 2,9 por ciento al 7,8 por ciento (22, 23).

En Ecuador, hasta el año 2019 la prevalencia de migraña fue de un 12.7%, que corresponde a 2'119,376 habitantes, siendo el sexo masculino un 8.52% que corresponde a 696,283 hombres, y el sexo femenino un 16.74% que representa 1'423,093 mujeres. De igual manera entre los 40 y 44 años el grupo más afectado fueron las mujeres y entre los 20-24 años son hombres (23, 23, 24).

Se ha demostrado que entre el 3 y 14% de las personas con migraña episódica pueden evolucionar a migraña crónica, ésta se convierte entonces, en una de las causas neurológicas invalidantes de cefalea produciendo como consecuencia una pobre calidad de vida debido a que la incapacidad, representa pérdidas mensuales para el estado por ausentismo laboral y afecta relaciones familiares, sociales y resto de actividades de la vida diaria (21, 17).

El enfoque médico habitual suele ser hacia el tratamiento de las crisis o el manejo paliativo de las consecuencias de estos episodios de migraña, y menos al uso de tratamientos profilácticos.

Por lo tanto la utilidad de esta investigación se enfoca en encontrar la evidencia que sustenta la eficacia del uso de nuevas terapias, en este caso, de los anticuerpos monoclonales como tratamiento profiláctico en la toma de decisiones clínicas para los pacientes que padecen migraña refractaria, y también detallar recomendaciones importantes sobre unificar criterios para el abordaje terapéutico profiláctico de estos pacientes para mejorar su desempeño diario y calidad de vida, reduciendo significativamente la clínica debilitante de una crisis migrañosa.

Se espera que este estudio de investigación sirva como base teórica para la práctica médica e información útil para otros investigadores. El tema de investigación a realizar se encuentra dentro

de las prioridades de investigación en salud en el área 17 de Neurología, línea de Migraña y cefalea tensional, sublínea de nuevas tecnologías del Ministerio de Salud Pública 2013-2017

Capítulo II

2.1 Marco teórico

2.1.1 Definición

La migraña se define como, “un trastorno neurológico crónico que se caracteriza por presentar crisis episódicas y recurrentes que se acompañan de cefalea con una duración de 4 a 72 horas e hipersensibilidad a estímulos externos sean estos visuales, auditivos, olfatorios, cutáneos, además de otros síntomas acompañantes como náusea y vómito”. El dolor de cabeza a menudo es unilateral y de tipo pulsátil. Las personas que sufren de ataques frecuentes de migraña, pueden tener migraña episódica o crónica (1).

La migraña tiene una prevalencia alta, al igual que el impacto socioeconómico y personal, posicionándose a nivel mundial como el tercer trastorno más prevalente, segunda causa de discapacidad y la primera en personas menores de 50 años. Los registros en el Ecuador hasta el año 2019 demostraron una prevalencia de migraña de un 12.7% equivalente a 2´119,376 habitantes, en el sexo masculino fué de 8.52% (696,283), y en el sexo femenino de 16.74% (1´423,093), con el rango de edad más afectado entre los 40 a 44 años para mujeres y entre 20-24 años para hombres (2).

El uso de fármacos antiepilépticos, triptanos, bloqueadores β y antidepresivos, son actualmente los favoritos para el tratamiento de migraña, sin embargo, no son específicos, es por eso que no han logrado reducir la clínica en su totalidad, ni la carga social y económica que genera la enfermedad (1).

Las últimas investigaciones han demostrado la existencia de fármacos cuyo mecanismo de acción es inhibir directamente la vía del CGRP, actuando de manera específica para la prevención de la migraña. Es así como la FDA aprueba cuatro anticuerpos monoclonales como tratamiento preventivo de la migraña en adultos, siendo 3 de estos de uso subcutáneo y aprobando en mayo del 2018 a Erenumab, Galcanezumab y Fremanezumab en septiembre del mismo año. El Eptinezumab fue aprobado en febrero del 2020, siendo el único que se administra por vía intravenosa. Todos los anticuerpos monoclonales mencionados se describirán más adelante (2,47).

2.1.2 Etiología

Se ha descrito un componente genético en aquellas personas que tienen un antecedente de al menos un familiar con migraña. Investigaciones han demostrado la existencia de mutaciones puntuales en polimorfismos de un solo nucleótido. Otro factor que se asocia con un mayor riesgo de migraña es la hipercalcemia. Es decir, para que se desencadene un cuadro migrañoso debe haber interacción entre factores genéticos y epigenéticos (2).

2.1.3 Factores desencadenantes de la migraña

Existen múltiples desencadenantes para un cuadro de migraña, entre los más frecuentes encontramos (13):

1. **Alimentación:** incluye hábitos alimenticios, dieta y la susceptibilidad específica a ciertos alimentos por parte de los pacientes. Algunos de los alimentos gatillo descritos son: derivados de lácteos, carnes conservadas, ahumadas, por su gran contenido de nitritos. Se ha demostrado que la presencia de tiramina en estos alimentos y en productos con chocolate puede desencadenar cuadros migrañosos. Al contrario, una dieta baja en lípidos tiene un papel protector frente al desarrollo de un episodio de migraña.
2. **Estimulación Sensorial:** los pacientes migrañosos desarrollan un umbral del dolor más sensible a estímulos específicos, como; luces, olores, sonidos y exposición solar prolongada.
3. **Ciclo menstrual:** existe una fase de privación de estrógenos previa al primer día de la menstruación. Aproximadamente un 3,9% de pacientes cursan con migraña durante esta fase.
4. **Situaciones estresantes:** es uno de los factores más importantes, puesto que la intensificación del dolor o cuadros recurrentes de migraña se presentan bajo situaciones de estrés laboral, social o de cualquier índole. Esto se ha visto contrarrestado con mejorar hábitos de sueño y alimenticios.
5. **Factores climáticos:** como la altura, temperatura muy alta o baja y los niveles barométricos bajos.

2.1.4 Fisiopatología

Existen dos teorías para explicar la fisiopatología en la migraña; la teoría vascular, donde se produce una vasodilatación anormal en el encéfalo, y la segunda, es la teoría neuronal. Siendo la primera la principal causa para el desarrollo de la migraña (5).

El desarrollo de un cuadro de cefalea en un episodio de migraña se correlaciona con la actividad del sistema trigeminovascular, cuya función es transmitir la información nociceptiva desde las meninges hacia el encéfalo. Este sistema está formado por un plexo de axones periféricos, los mismos que inervan las meninges y su vasculatura (6).

Las terminaciones nerviosas del trigémino contienen neuropéptidos vasoactivos, tales como son; “el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P, neurocinina A y el péptido activador de la adenilato-ciclasa hipofisaria (PACAP)” (7).

Cuando estas neuronas son activadas durante un cuadro de migraña se produce la liberación de los neuropéptidos, en especial del CGRP, lo que causa vasodilatación e inflamación neurógena y posteriormente la clínica de la enfermedad (7).

En los pacientes con un episodio de migraña se desencadena una sensibilización del núcleo del trigémino lo que causa vasodilatación craneal, determinando niveles elevados de CGRP durante este período. Suelen cursar con una hipersensibilidad intracraneal y alodinia cutánea que causa una disminución en el umbral de la respuesta de los estímulos faciales e intracraneal. Estos hallazgos confirman el desarrollo de la segunda teoría, base neural (8).

2.1.5 CGRP como mediador de la migraña

El CGRP es un neuropéptido de 37 aminoácidos localizado en el sistema nervioso periférico y central, especialmente en el sistema trigeminovascular. De esta manera, la liberación del CGRP se debe a una estimulación a nivel del tronco encefálico que posteriormente activa al sistema trigeminovascular (9).

Los humanos tienen dos isoformas α -CGRP y β -CGRP. α -CGRP es la principal isoforma del sistema nervioso sensorial periférico y central su actividad es más importante en la fisiopatología de la migraña. El uso de la terapia con CGRP está direccionado a la mejoría del cuadro clínico del paciente sobre las terapias preestablecidas para el manejo de la enfermedad, puesto que es

la primera terapia diseñada para actuar sobre el sistema del dolor del trigémino, teniendo de esta manera una acción más específica y con menor efectos secundarios y adversos (10,11).

2.1.6 Criterios diagnósticos para migraña

El diagnóstico es principalmente clínico según el ICHD-3 e incluye lo siguiente (12):

Figura 1 Criterios diagnósticos para migraña sin aura (12).

- A. Al menos 5 ataques que cumplan los criterios B-D
- B. La cefalea dura entre 4 y 72 h (sin tratamiento o tratamiento ineficaz)
- C. La cefalea tiene al menos 2 de las siguientes características:
 - 1. Localización unilateral
 - 2. Calidad pulsátil
 - 3. Intensidad moderada o importante
 - 4. Se agrava por la actividad física habitual o bien el paciente la evita
- D. Presencia durante la cefalea de al menos uno de los siguientes:
 - 1. Náuseas y/o vómitos
 - 2. Fotofobia y sonofobia
- E. No se puede atribuir a otra enfermedad

Fuente: Tomado de Jiménez Pedro y Marsal Carlos. Cefalea (12).

Elaboración: autoras.

Figura 2 Criterios diagnósticos para migraña con aura (12).

- A. Al menos 2 ataques que cumplan los criterios B-D
- B. El aura consiste en al menos uno de los siguientes síntomas, sin que exista debilidad motora:
 - 1. Síntomas visuales completamente reversibles y de carácter positivo y/o negativo
 - 2. Síntomas sensitivos completamente reversibles y de carácter positivo y/o negativo
 - 3. Disfasia completamente reversible
- C. Al menos 2 de las siguientes características:
 - 1. Síntomas visuales homónimos y/o síntomas sensitivos unilaterales
 - 2. Al menos un síntoma del aura se desarrolla gradualmente durante 5 min o más y/o diferentes síntomas del aura se desarrollan de forma sucesiva durante 5 min o más
 - 3. Cada síntoma dura entre 5 y 60 min
- D. La cefalea cumple los criterios B-D de la migraña sin aura y se inicia durante el aura o antes de 60 min de finalizar ésta
- E. No se puede atribuir a otra enfermedad

Fuente: Tomado de Jiménez Pedro y Marsal Carlos. Cefalea (12).

Elaboración: autoras.

2.1.7 Clasificación de la migraña (13).

- **Migraña sin aura:** es la presentación más común, siendo un aproximado del 75%, y se caracteriza porque consta de episodios que duran de 4 a 72 horas. Las características del dolor, es unilateral, con intensidad de moderada a severa y pulsátil, empeora con la actividad física y se encuentra asociada a náuseas o fotofobia y fonofobia
- **Migraña con aura:** se presenta como una cefalea recurrente con duración de varios minutos, está asociada a síntomas sensitivos o del sistema nervioso central unilateral, transitorio y visual, los cuales se desarrollan gradualmente y suelen preceder la cefalea. Lo más común es la presencia de aura visual.
- **Migraña episódica:** cuando ocurren en frecuencia de menos de 15 días al mes.
- **Migraña crónica:** dolor de cabeza que ocurre en 15 o más días al mes durante más de tres meses, que tiene las características de migraña al menos en ocho de estos días.

2.1.8 Factores de riesgo para el desarrollo de migraña crónica.

Se han podido asociar varios factores responsables de la cronificación de la migraña, los mismos que se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Factores de riesgo para la cronificación de la migraña.

Factores de riesgo para la cronificación de la migraña.	
Factores Modificables	Factores no Modificables
Obesidad.	Sexo femenino.
Consumo excesivo de cafeína.	Lesiones en cabeza previos.
Trastornos del sueño.	Predisposición genética.
Depresión.	Alodinia cutánea.
Baja adherencia al tratamiento de migraña.	Nivel socioeconómico bajo.
Náuseas frecuentes.	Inicio a edad muy temprana.
Asma.	

Consumo de alcohol.	
---------------------	--

Tomado de: Arne May, Schulte Laura. *Migraña crónica: factores de riesgo, mecanismos y tratamiento* (7).

Elaboración: autoras.

2.1.9 Cuestionario para evaluar la discapacidad en migraña: Migraine Disability Assessment (MIDAS)

“El cuestionario MIDAS fué creado para evaluar a los pacientes con migraña en el ámbito laboral y extralaboral, y mide la discapacidad relacionada con la cefalea con base en cinco preguntas”. Según Stewart, Lipton, Dowson y Sawyer, MIDAS, tiene una alta confiabilidad y validez, la puntuación del MIDAS tiene un buen nivel de correlación frente a evaluaciones médicas, además brinda información acerca del tiempo perdido por la enfermedad.

Consta de 5 preguntas para recolectar información del ámbito laboral, doméstico y sociofamiliar, más 2 preguntas que dan una visión global de la frecuencia de los síntomas (A) y la intensidad promedio del dolor (B). Valora además como la cefalea ha afectado la actividad del paciente en los últimos 3 meses (14). Ver anexo 2.

2.1.10 Escala HIT-6

“El Examen del Impacto del Dolor de Cabeza (HIT) es una herramienta que se utiliza actualmente para medir el impacto que el dolor de cabeza puede llegar a tener en el desarrollo de las actividades diarias de la persona” (15). Ver anexo 3.

Interpretación:

- Puntuación de 60 ó más: IMPACTO MUY SEVERO; el dolor de cabeza tiene un impacto severo en la vida del paciente, inhabilitando el desarrollo de las actividades diarias.
- Puntuación entre 56-59: IMPACTO IMPORTANTE; el dolor de cabeza que experimenta el paciente tiene un impacto importante en la vida del mismo, disminuyendo el tiempo con la familia, trabajo y actividades sociales.
- Puntuación entre 50-55: CIERTO IMPACTO; el dolor de cabeza tiene cierto impacto sobre la vida del paciente, sin embargo, el dolor no compromete las actividades diarias.

- Puntuación de 49 ó menos: POCO O NINGÚN IMPACTO, el dolor de cabeza tiene poco o ningún impacto en la vida del paciente, se debe hacer un control mensual de seguimiento.

2.1.11 Anticuerpos monoclonales

“Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son proteínas artificiales que actúan como anticuerpos humanos estos se derivan de una población clonal 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” (17, 18).

El péptido relacionado con la calcitonina en el gen (CGRP) estableció una revolución en el conocimiento de la fisiopatología de la migraña. 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 intermedia. 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; estas dos isoformas se encuentran sobre todo en las neuronas aferentes de los ganglios espinales, la isoforma α -CGRP; y en el sistema nervioso entérico la isoforma β PRGC, 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. Tras la estimulación nerviosa de dichas fibras existe una liberación presináptica de CGRP mediada por exocitosis dependiente de calcio.

El péptido tiene relevancia en pacientes con un episodio agudo de migraña como en pacientes con migraña crónica, y 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.

Se ha observado que los pacientes con migraña presentan niveles elevados de CGRP en sangre periférica durante los ataques de migraña, que revierten después de la ingesta de sumatriptán, sin embargo, los migrañosos crónicos y, en menor medida, los migrañosos episódicos, muestran concentraciones de CGRP incluso elevadas entre crisis. Surge entonces, esta nueva estrategia de tratamiento específico para la prevención de la migraña que incorpora anticuerpos monoclonales (mAbs) contra CGRP y su receptor canónico (18, 19)

Actualmente se han desarrollado cuatro anticuerpos monoclonales: Erenumab se une al receptor de CGRP y los otros tres: Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab que se unen al péptido CGRP. Los anticuerpos se caracterizan por una vida media de eliminación más prolongada debido a su naturaleza como proteínas IgG y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento profiláctico. Como proteínas, deben administrarse por vía parenteral, su eliminación a través de la degradación proteolítica en el sistema endotelial reticular no involucra al hígado, lo que reduce el potencial de eventos adversos (EA) hepáticos. Tampoco cruzan la barrera hematoencefálica en cantidades significativas, lo que conduce a un perfil único de EA, diferente a los preventivos orales convencionales para la migraña (18, 19).

A continuación, revisaremos las características farmacológicas de estos cuatro mAbs y luego presentaremos los datos clave de los ensayos clínicos:

Erenumab

Erenumab es un anticuerpo IgG2 totalmente humano que 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 A δ , y en las células gliales satélite. 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 A δ 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. 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. Se menciona su tratamiento con la inyección mensual de 70 mg de Erenumab en comparación con placebo para la prevención de la EM y con la inyección mensual de Erenumab 140 mg (21).

Fremanezumab

“Es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado derivado de un precursor murino.” Fremanezumab se une específica y selectivamente al ligando del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y bloquea la unión de las dos isoformas del CGRP al receptor del CGRP. Fremanezumab previene las crisis migrañosas gracias al efecto modulador del sistema trigeminal, la dosis recomendada es de 225 mg de Fremanezumab inyectado vía subcutánea una vez al mes pauta mensual o 675 mg cada tres meses pauta trimestral. Es importante estimar aquellos pacientes que se benefician en un periodo trimestral, siendo necesario un control periódico para identificar la necesidad de continuar el tratamiento (21).

Galcanezumab

“Galcanezumab es un anticuerpo IgG4 humanizado que se une con alta afinidad al CGRP e inhibe su función, esta inhibición de los efectos del CGRP podría, en teoría, disminuir la vasodilatación compensatoria en situaciones de isquemia.” (27, 28).

La exposición a Galcanezumab aumenta de forma proporcional con la dosis, se han evaluado pautas de Galcanezumab con una dosis de carga de 240 mg seguida de 120 mg cada 4 semanas o 240 mg cada 4 semanas, administradas por vía subcutánea para la prevención de la EM y con la inyección mensual de Galcanezumab 240 mg (32).

Eptinezumab

Eptinezumab es un anticuerpo IgG1 humanizado que se une a CGRP de forma potente, se menciona el tratamiento con eptinezumab 1000 mg infusión intravenosa única en comparación con ningún tratamiento para la prevención de la migraña episódico (24, 25).

Tabla 2 Principales características de los anticuerpos monoclonales (16).

	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
Diana	CGRP	Receptor CGRP	CGRP	CGRP
Molécula	Ac humanizado IgG1	Ac Humano IgG2	Ac humanizado IgG2	Ac humanizado IgG4
Vida media	32 días	28 días	30 días	27 días
Dosificación	Trimestral	Mensual	Mensual/ Trimestral	Mensual
Vía de administración	Endovenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Anticuerpos antifármaco	14 %	6,3 % (70 mg) 2,6 % (140 mg)	2 %*	12,5 %*

Efectos adversos más comunes	Mareo Infección respiratoria Infección urinaria Fatiga Náuseas Sinusitis	Dolor en PI Estreñimiento Prurito Espasmos	Dolor en PI Eritema Prurito	Dolor en PI Prurito Vértigo Estreñimiento
Interacción con enzimas hepáticas	No			
Barrera hematoencefálica	No la atraviesan (gran tamaño, > 150 KD) Sin efectos centrales			
Placenta	Todos la atraviesan			
Especificidad	Alta			

CGRP: péptido regulador del gen de la calcitonina; Ac: anticuerpo; Ig: inmunoglobulina; *: al año;
PI: punto de inyección

Tomado de: Santos L, Irimia P. recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del grupo de consenso de Navarra y Aragón (16).

Elaboración: Autoras

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 (31).

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. La dosificación SC o IM es útil cuando el tratamiento es mantenido o se necesita dosificación crónica pues permite una autoadministración (30, 31).

Capítulo III

3.1 Objetivo general

Encontrar la evidencia que sustente la eficacia del uso de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento profiláctico de migraña refractaria.

3.2 objetivos específicos

- Explicar la fisiopatología de la migraña asociada al mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales como nueva terapéutica profiláctica para su tratamiento.
- Conocer la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales como nuevos fármacos en el tratamiento de la migraña refractaria.
- Describir las principales indicaciones para el uso de los anticuerpos monoclonales en pacientes con migraña refractaria.

Capítulo IV

4.1 Tipo de estudio

Es un estudio descriptivo en el que se realiza una revisión bibliográfica, con el objetivo de identificar y evaluar los artículos académicos con el tema a tratar “Anticuerpos monoclonales en migraña refractaria”.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1 Criterios de inclusión

- Artículos publicados en los últimos 5 años (enero del 2018- enero 2023).
- Publicaciones en el idioma de inglés y español.
- Artículos que sean de tipo ensayos preclínicos, clínicos, estudios de cohorte y revisiones sistemáticas.
- Artículos que cumplan evidencia tipo A y B.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Estudios publicados en otros idiomas diferentes de inglés y español.
- Artículos publicados previos al año 2018.
- Estudios con nivel de evidencia menor de B2.
- Artículos que no se encuentren en revistas indexadas.
- Artículos que no se ajustan a la temática.

4.3 Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de datos.

Para la recolección de información se emplearon bases de datos como: Pubmed, Scielo, Medscape y Scopus. Para la selección de los artículos se escogieron fuentes primarias y secundarias. La estrategia de búsqueda se realizó mediante palabras clave, términos MeSH: "Drug resistant migraine" "Antibodies Monoclonal" "Prophylaxis". Se utilizó el operador Booleano AND, OR en donde se generó la siguiente ecuación: (((Chronic migraine [MeSH Terms]) AND (Monoclonal antibodies)) OR ((Refractory migraine) AND (Drug resistant Migraine)) AND ((prophylaxis) OR (Treatment)) AND ((CGRP) AND ((CGRP) AND (Calcitonin)) AND ((Chronic migraine) NOT (Acute migraine))).

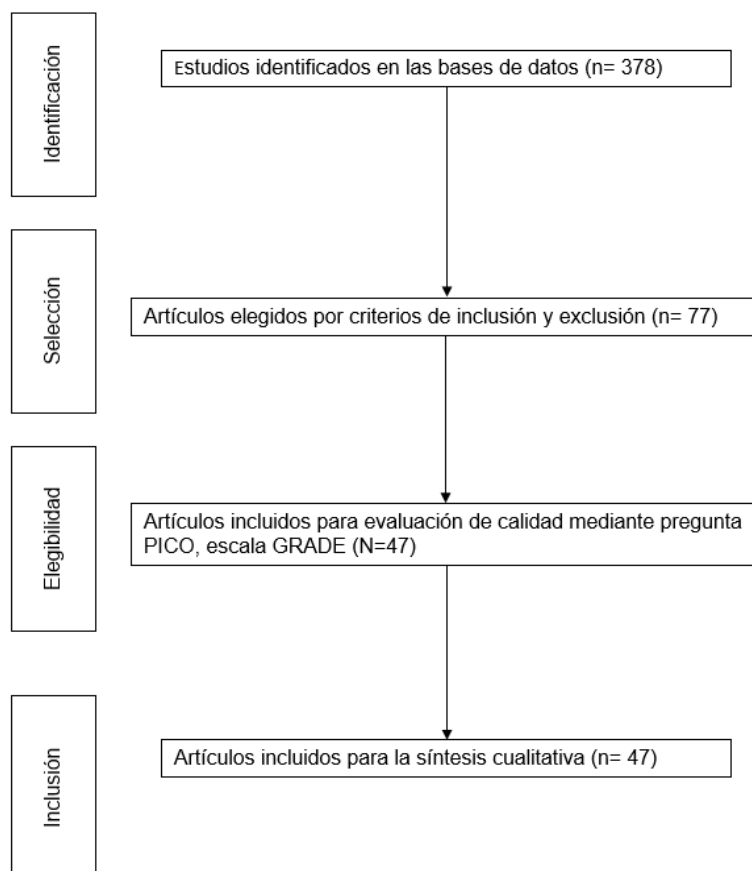
En base a lo antes mencionado, se realizó la búsqueda de artículos, obteniendo un total de 378 estudios de las 4 bases digitales, a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión, dando como resultado 77 estudios con los que se trabajará para el desarrollo del presente proyecto de investigación. Posteriormente, se aplicó la metodología de pregunta PICO para determinar la potencialidad de los artículos obteniendo un total de 47 estudios pertinentes, de los cuales 20 son revisiones sistemáticas. Para valorar la calidad de los 27 artículos que incluyen estudios de tipo ensayos clínicos, preclínicos, casos y controles, estudios de cohorte se utilizó la escala GRADE. La eficacia del tratamiento fue valorada por el número de resultados favorables presentados en los pacientes después de aplicado el tratamiento, y la seguridad mediante la frecuencia y gravedad de los efectos adversos. Esta metodología fue aplicada para dar validez y confiabilidad a los resultados encontrados.

Capítulo V

5.1 Resultados

Tras la búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Scielo, Medscape y Scopus., se obtuvieron 378 estudios mediante las ecuaciones de búsqueda en las 4 bases de datos electrónicas: 217 de Medscape, 129 de Pubmed, 7 de Scielo y 25 de Scopus. Tras los criterios de inclusión y exclusión se eliminaron 301 artículos por lo que el total a revisar fue de 77 artículos. Luego de analizar de forma individualizada cada artículo, al aplicar la metodología de pregunta PICO para determinar la potencialidad de los artículos, se obtuvieron un total de 47 estudios, de los cuales 20 son revisiones sistemáticas, para valorar la calidad de los 27 artículos que incluyen estudios de tipo ensayos clínicos, preclínicos, casos y controles, estudios de cohorte se utilizó la escala GRADE.

Figura 3 Flujograma de búsqueda



Tomado de: base de datos

Elaboración: autoras

Finalizada la búsqueda de información acorde a la metodología planteada, se obtuvieron los siguientes resultados, mismos que son plasmados en tablas para poder realizar el análisis correspondiente. Los estudios determinaron la asociación entre el CGRP y el desarrollo de la migraña, puesto que, en los pacientes con un cuadro migrañoso los niveles de CGRP se encontraron elevados, siendo la principal diana farmacológica en que los anticuerpos monoclonales tienen su acción.

Para el tratamiento profiláctico de migraña refractaria, se destaca el uso de los cuatro anticuerpos monoclonales: Erenumab, Eptizumab, Galcanezumab y Fremanezumab, que para su administración se incluyeron pacientes cuyos criterios de admisión al mismo fueron; pacientes con diagnóstico de migraña crónica hombres y mujeres entre 18 y 65 años de edad y un inicio antes de los 50 años de edad; pacientes con discapacidad moderada y grave en la escala de evaluación de la discapacidad por Migraña (MIDAS); y consumo excesivo de medicamentos y fracaso previo de ≥ 3 clases de fármacos entre analgésicos, betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivo, toxina botulínica u onabotulinumtoxinA; aquellos pacientes con condiciones psiquiátricas no controladas o no tratadas, neoplasias malignas presentes o previas; infecciones por VIH o hepatitis viral, o embarazo no fueron tomados en cuenta para este tratamiento.

En los pacientes seleccionados se administró mediante vía subcutánea; Erenumab con una dosis de 70 o 140 mg mensuales, Galcanezumab con 240 mg la primera dosis y luego 120 mg mensuales, y Fremanezumab con una dosis mensual de 225 mg y Eptinezumab intravenoso 300mg trimestrales. Se registraron resultados favorables que incluyeron una reducción del número de días de migraña y de la sintomatología, disminuyó el consumo de medicamentos adicionales y los costos en medicación para cada paciente, mejoría en la calidad de vida con una reducción de más del 50% de la puntuación MIDAS, reducción de la progresión del ataque de migraña, disminución del impacto del dolor de cabeza medido con la escala HIT-6, todos estos resultados fueron sostenidos en el tiempo, esto indicó una tasa de respuesta alta al uso de los CGRP. Los efectos adversos, son similares en todos los estudios encontrados, siendo los más destacados: infección del tracto respiratorio superior, fatiga, estreñimiento, dolor en el sitio de la inyección, urticaria, náusea y vómito, considerando que estos no estuvieron presentes en todos los pacientes, si no en una minoría. Demostrando de esta manera una tasa alta de eficacia y seguridad con el uso de los anticuerpos monoclonales.

Las siguientes tablas resumen los resultados alcanzados con el uso de los 4 anticuerpos monoclonales en pacientes con migraña refractaria. Ver las tablas N° 4,5,6,7 y 8.

5.2 Tablas de resultados

5.2.1 Uso de los 4 mAbs CGRP

Tabla 3 Resultados encontrados del uso de los 4 anticuerpos monoclonales en el tratamiento de migraña refractaria.

Artículo/autor/ año	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Resultados	Nivel de evidencia
“European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update” / Simona Sacco, Faisal Mohammad Amin, Et al/ 2022 (30).	Revisión sistemática	Ensayos clínicos aleatorizados y evidencia del mundo real que amplían el conocimiento del tema.	Encontrar la evidencia que demuestra el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía peptídica relacionado con el gen de la calcitonina.	-Se encontró evidencia de calidad moderada a alta para recomendar eptinezumab, erenumab, fremanezumab y galcanezumab en pacientes con migraña episódica y crónica. -Se evidenció la disminución en la clínica de un 50% y el número de días mensuales de migraña.	Alta
“Monoclonal antibodies for the	Revisión sistemática	Ensayos de fase III para el uso de	Determinar el uso de los anticuerpos	-Los cuatro CGRP mAbs demostraron un excelente	Alta

prevention of migraine" / Bianca Raffaelli, Lars Neeb, Uwe Reuter/ 2019 (31).		CGRP mAbs en la prevención de la migraña	monoclonales como terapia preventiva en las migrañas de difícil manejo y su proyección a futuro en tratamiento de primera línea para la misma.	perfil de seguridad, tolerabilidad y eficacia en pacientes con migraña. -En todos los ensayos, los mAbs mostraron una eficacia superior para la reducción de los días mensuales de migraña en comparación con placebo con un beneficio neto de 2,8 días.	
"La llegada de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP en la migraña" / Fred Cohen, Hsiangkuo Yuan/ 2022 (32).	Revisión sistemática	No describe	Establecer si mAbs dirigidos a CGRP son efectivos en el tratamiento preventivo de la migraña crónica y episódica	-Se encontró alta afinidad y selectividad por los objetivos moleculares CGRP, vidas medias plasmáticas de larga circulación y riesgo limitado de toxicidad hepática y renal inespecífica. -Este perfil farmacológico conduce a menos efectos secundarios e interacciones farmacológicas, lo que hace	Alta

				que los mAbs sean una alternativa segura de usar.	
“Anticuerpos monoclonales anti-CGRP para la prevención de la migraña: una revisión sistemática y la probabilidad de ayudar o dañar el análisis” / Konstantina Drellia, Lili Kokoti / 2021 (33).	Revisión sistemática	Se utilizaron ensayos clínicos aleatorios de fase 3.	Se intentó examinar las diferencias absolutas en los cocientes beneficio-riesgo entre los mAbs, el topiramato y el propranolol anti-CGRP para la prevención de la migraña episódica y entre los mAbs, el topiramato y la onabotulinumtoxinA para la prevención de la migraña crónica mediante un análisis de probabilidad de ayuda versus daño.	Con 2227 registros de estudios se logró determinar que los mAbs anti-CGRP en todas las dosis probadas tuvieron valores más altos de LHH que tratamientos preventivos utilizados por los pacientes, como el propranolol o el topiramato. Mostrando un NNTB del 50% (número de pacientes que necesitan ser tratados para que un paciente alcance el criterio de eficacia del 50% de respuesta) con IC de 95%. Es decir que los pacientes tuvieron una mejoría de más de 50% de la clínica. -Fremanezumab tuvo la	Alta

				proporción más alta de LHH (probabilidad de lograr el resultado en en el 50% de los pacientes) en la migraña episódica y galcanezumab en la migraña crónica.	
“CGRP-anticuerpos, topiramato y toxina botulínica tipo A en migraña episódica y crónica: una revisión sistemática y metanálisis”/ Florián Frank, Hanno Ulme/ 2021 (34).	Revisión sistemática	Artículos publicados en CENTRAL, EMBASE y MEDLINE hasta el 20 marzo 2020	proporcionar una visión comparativa de la eficacia de tres clases de medicamentos preventivos para la migraña comúnmente prescritos	-Se identificaron 6552 informes. Los estudios que evaluaron mAbs incluyeron 13.302 pacientes y produjeron odds ratios agrupados para la tasa de respuesta del 50% de 2,30 (IC: 2,11-2,50). - Se evidenció la disminución en el número de días con migraña al igual que la mejoría en la calidad de sueño y apetito. -Los pacientes expresaron una mejor calidad de vida e integración en las	Alta

				actividades diarias sin ninguna dificultad.	
“Anticuerpos monoclonales CGRP en la migraña: una comparación de eficacia y tolerabilidad con fármacos profilácticos estándar”. / Fenne Vandervorst, Laura Van Deun/ Otubre 2021 (35).	Revisión sistemática	Estudios de tipo ensayos clínicos potenciales, revisiones y metanálisis.	Resumir la evidencia reunida de anticuerpos monoclonales como medicamentos preventivos para la migraña de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo	-Los resultados de los 4 CGRP mAb se agruparon de acuerdo con el mecanismo de acción y han demostrado una eficacia similar con las dosis usadas: eptinezumab 300 mg, erenumab 140 mg, fremanezumab 225 mg mensuales y galcanezumab 120 mg mensuales con una dosis de carga de 240 mg. Los resultados encontrados fueron de seis ensayos de fase 2 y ocho de fase 3 están disponibles para EM junto a tres ensayos de fase 2 y cuatro ensayos de fase 3 para MC. Las reducciones promedio en MMD para CGRP mAb versus placebo	Alta

				en EM y CM, fueron respectivamente 1,9 y 2,2 días. -Excelente tolerabilidad y facilidad de uso. -El principal valor de CGRP mAb, en comparación con los medicamentos preventivos clásicos, es la alta eficacia sin precedentes de efectos adversos. - El alto costo de CGRP mAb requiere más investigación que explore su costo-efectividad y los subgrupos de pacientes con más beneficio.	
"Eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP en los síntomas centrales de la	Estudio de cohorte	80 pacientes cumplieron los criterios de inclusión pero solo 80	Ayudar a descifrar la farmacodinámica de los productos biológicos y proporcionar pistas sobre la patogénesis de	-Dentro de este estudio el 51,2% de los pacientes (41/80) fueron tratados con erenumab, el 41,3% (33/80) con galcanezumab y el 7,5%	Moderada

migraña” / Luigi Francesco Iannone, Francesco De Cesaris/ noviembre 2022 (36).		completaron el estudio	la migraña. -Informar acerca de los efectos de erenumab, fremanezumab y galcanezumab sobre el ataque prodrómico y los síntomas acompañantes y sobre los rasgos neurológicos y psiquiátricos.	(6/80) con fremanezumab. -El 4,78% de los pacientes y el 80,13% recibieron medicamentos preventivos clásicos concomitantes cuando iniciaron los mAbs anti-CGRP informaron un fracaso de ≥ 1 clases previas de tratamiento preventivo (excepto onabotulinumtoxinA) cuando iniciaron los mAbs anti-CGRP. -También se informaron cambios en el sueño (51,2%), aumento del apetito (20,0%) y peso (18,8%), así como una reducción del estrés (45,0%), ansiedad (26,3%) y ataques de pánico (15%).	
“Efectividad a largo	Estudio de	203 pacientes	Evaluar la efectividad y	-Los tres mAbs anti-CGRP	Moderada

plazo de tres anticuerpos monoclonales anti-CGRP en pacientes resistentes con migraña crónica según la puntuación MIDAS” / Luigi Francesco Iannone, Davide Fattori, Silvia Benemei, Alberto Chiarugi/ febrero 2022 (37).	cohorte	con migraña crónica por 12 meses	seguridad de tres mAbs anti-CGRP (erenumab, galcanezumab y fremanezumab) en pacientes con migraña crónica resistente consecutiva que se presentaron en nuestro Centro de Cefalea y el impacto de los criterios establecidos por la Agencia Italiana de Medicamentos para comenzar y continuar (logrando una reducción del $\geq 50\%$ en la puntuación de la Evaluación de la Discapacidad de la Migraña [MIDAS]) con el tratamiento bajo el programa de reembolso.	fueron igualmente efectivos y los abandonos fueron del 17,2%. - El porcentaje de pacientes con $\geq$ reducción del 50% en número de días de migraña (MMD) y en el consumo mensual de analgésicos. -La puntuación HIT-6 también se redujo consistentemente en todos los seguimientos. -Pacientes con un seguimiento de 12 meses, las puntuaciones MIDAS y HIT-6 se redujeron en todos los seguimientos. -No se registraron eventos adversos graves -Menos días de migraña al inicio del estudio se asociaron con $\geq$ tasa de respuesta del 50% a 1 mes y
--	---------	----------------------------------	---	--

				menos MMD, años de migraña crónica y uso mensual de analgésicos a los 6 meses.	
“Uso de anticuerpos monoclonales peptídicos relacionados con el gen de la calcitonina para el tratamiento preventivo de los trastornos de cefalea refractarios en adolescentes” / Kaitlin A Greene, Carlyn P Gentile, Christina L Szperka / enero 2021 (38).	Estudio de cohorte	Pacientes menores de 18 años (n=112)	Describir la seguridad y eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales peptídicos relacionados con el gen de la calcitonina en adolescentes con trastornos crónicos de cefalea.	La población de estudio consistió en n = 112 pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de un tratamiento con anticuerpos monoclonales CGRP. Estos pacientes presentaron cefalea basal de 26,9 (6,1) días/mes (n=109), la mediana de la puntuación basal de PedMIDAS de 120 (n=57) que indica discapacidad grave, y la clasificación de la función basal "significativamente limitada" en 46/92 (43,4%). Al menos el 13,4% (n = 15) había probado previamente	Moderada

				inyecciones de toxina A de onabotulinio Posterior al tratamiento se realizó un seguimiento a la semana 1 y 2 . Hubo una disminución significativa en la frecuencia media de cefalea desde el inicio hasta la visita uno (diferencia de medias: -2,0 días; IC del 95%: -0,8 a -3,2; p=0,001). El beneficio significativo fue percibido por el 29,5% en la visita 1 (33/112) y el 30,1% (22/73) en la visita 2. La mejoría funcional significativa fue percibida por el 33,0% (31/94) en el 1º seguimiento y 22,4% (15/67) a los 2ºd seguimiento. De los n = 112 pacientes, n = 36 experimentaron un efecto secundario (32,1%).	
--	--	--	--	--	--

				Las reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron en el 17,0% (n = 19), el estreñimiento cen el 8% (n = 9), la fatiga en el 7,1% (n = 8), el mareo en el 4,5% (n = 5) y las náuseas y el empeoramiento de la cefalea en el 3,6% (n = 4).Cinco pacientes (4,5%) interrumpieron el tratamiento debido a efectos secundarios. Las razones citadas para la interrupción incluyeron: empeoramiento del estreñimiento (n = 1), evento relacionado con las convulsiones (n = 1), mareos y pérdida de cabello (n = 2), mareos y un episodio de síncope con empeoramiento de la cefalea (n = 1).	
--	--	--	--	--	--

“Eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales peptídicos relacionados con el gen anticalcitonina para el tratamiento de la migraña crónica: una revisión sistemática y metanálisis en red” / Prashant Soni, Evanka Chawla/ octubre 2021 (39).	Revisión sistemática	38 estudios tipo ensayos controlados y ensayos clínicos	Realizar una revisión sistemática y un metanálisis en red de todos los ensayos aleatorios que investiguen los efectos de los anticuerpos monoclonales peptídicos relacionados con el gen anticalcitonina (mAbs anti-CGRP) en pacientes adultos con migraña crónica.	-Todas las dosis de mAbs anti-CGRP tienen eficacia, seguridad y tolerabilidad comparables, sin embargo, el efecto calculado estima que favorecieron las dosis altas de fremanezumab subcutáneo y eptinezumab intravenoso como el tratamiento efectivo con seguridad y tolerabilidad aceptables para la prevención a corto y largo plazo de la migraña crónica. -Las inyecciones de Fremanezumab 675 + 225 + 225 mg QM (SC) fueron numéricamente más efectivas para reducir los días de migraña con DM más bajas en comparación con eptinezumab 10 mg (IV).	Alta
--	-----------------------------	--	--	--	-------------

“La guía definitiva para la galaxia de anticuerpos monoclonales anti-CGRP” / Davide Mascarella, Eleonora Matteo, Valentina Favoni , Sabina Cevoli / septiembre 2022 (40).	Revisión sistemática	Ensayos clínicos aleatorizados pivotal de fase 3 para cada AM anti-CGRP Estudios prospectivos	Proporcionar una guía actualizada para la práctica clínica basada en la evidencia.	- Todos los ECA de fase 3 mostraron una alta eficacia y seguridad en la prevención de la migraña para los cuatro mAbs anti-CGRP - Los resultados de seguridad mostraron una incidencia menor de eventos adversos, pero una mayor frecuencia de estreñimiento. - En casi todos los estudios, los pacientes mostraron un empeoramiento rápido y progresivo de la cefalea después de la suspensión del tratamiento. -Se observó una eficacia considerable en pacientes resistentes/refractarios. - En pacientes con cefalea por uso excesivo de medicamentos, se observó un claro beneficio clínico	Alta
--	-----------------------------	--	---	--	-------------

				independientemente de cualquier posible desintoxicación.	
“Es hora de que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP se consideren profilaxis de primera línea para la migraña” / Gabriel Taricani Kubota/ mayo 2022 (41).	Revisión sistemática	Ensayos clínicos y cohorte prospectivo	-Reconocer las recomendaciones para la instauración del tratamiento con AM. -Decidir sobre el equilibrio entre los efectos deseables e indeseables de la intervención. -Resumir las ventajas del uso de AM en pacientes con migraña crónica	-Todos los ensayos pivotaes controlados con placebo de erenumab, galcanezumab y eptizumab alcanzaron su objetivo principal, que es reducir los días mensuales de migraña (MMD) tanto para la migraña episódica (EM) como para la migraña crónica (CM). -Una cohorte prospectiva de 5 años con 383 pacientes con EM tratados con erenumab observó reducciones en MMD, mejoría en la discapacidad, el impacto del dolor de cabeza y las medidas de calidad de vida específicas	Alta

				de la migraña. -Se evidenció una tasa de respuesta del 50% en el 71% en el seguimiento de 5 años, y que el 35,5% tuvo una remisión completa de su MMD. -Entre las más grandes ventajas del uso de anticuerpos monoclonales es la posología favorable y perfil de adherencia.	
“Predictores de respuesta sostenida y efectos de la interrupción de anticuerpos peptídicos relacionados con el gen anticalcitonina y reinicio en migraña crónica resistente” / Luigi Francesco	Cohorte	44 pacientes con migraña crónica grave por 12 meses.	Evaluar los efectos de la interrupción y el retratamiento de mAbs anti-CGRP en pacientes resistentes con migraña crónica, evaluando los factores predictivos de respuesta sostenida	-Se evidenció que la mayoría de los pacientes, (n=33) la interrupción de 3 meses de anti-CGRP mAbs resultó en un deterioro progresivo de la migraña que se revirtió rápidamente mediante el inicio de nuevo del tratamiento. -Sin embargo, una ¼ (n=11)	Moderada

Iannone, Davide Fattori, Silvia Benemei/ mayo 2022 (42).				de los pacientes informaron mejoría de la calidad de vida sostenida durante la interrupción del tratamiento y no necesitaron reiniciar el mismo.	
“Selección de pacientes para el tratamiento preventivo de la migraña con anticuerpos monoclonales anti-CGRP”. / Andrea Negro, Paolo Martelletti/ abril 2019 (43).	Revisión sistemática	Ensayos clínicos de fase 2 y 3	Identificar la seguridad y eficacia del uso de anticuerpos monoclonales como tratamiento preventivo para la migraña crónica.	Los mAbs tienen ventajas potenciales sobre los tratamientos convencionales, como la facilidad de uso, el inicio rápido de la acción, la eficacia persistente, el perfil de seguridad similar al placebo y la ausencia de interacciones farmacológicas -Dado el alto costo de estas terapias, es importante implementar estrategias para optimizar la selección de pacientes para su uso.	Alta

“Inhibidores de CGRP para la profilaxis de la migraña: una revisión de seguridad” / Eduardo Rivera-Mancilla, Carlos M Villalón, Antoinette Maassen Van Den Brink/ 2020 (44).	Revisión sistemática	Se incluyeron estudios clínicos	-Resumir los efectos de los nuevos fármacos profilácticos antimigrañosos -Encontrar la evidencia que determine los efectos potencialmente negativos del bloqueo de CGRP o su receptor en términos de seguridad	Erenumab: Se han presentado datos de dos ensayos clínicos de fase II. Primero, en una dosis mensual multicéntrica, aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo de 12 semanas de 7, 21 y 70 mg de erenumab. Sólo la dosis de 70 mg redujo el número de días mensuales de cefalea a -3,4 días en comparación con el grupo placebo (-1,1 días) con una diferencia de -1,1 días (P = 0,021). En el segundo ensayo clínico, dosis de 70 y 140 mg produjeron una reducción significativa en el número de días mensuales de cefalea, ambas dosis -6,6 días versus placebo -4,2 (P < 0,0001) después de la	Alta
---	-----------------------------	--	---	--	-------------

				dosis Datos de dos ensayos clínicos de fase III, ARISE con 557 pacientes fueron aleatorizados a inyecciones subcutáneas mensuales de 70 mg de erenumab o placebo. Los resultados mostraron una reducción en el número de días mensuales de dolor de cabeza en el tercer mes después de la dosis. En este ensayo, los pacientes tratados con erenumab (70 mg) mostraron un cambio de -2,9 días en los días mensuales de migraña en comparación con -1,8 días para los pacientes tratados con placebo (diferencia de -1,1 días, $P = 0,001$); lograr una reducción del $\geq 50\%$ en	
--	--	--	--	---	--

				los días mensuales de migraña en un 39,7% para erenumab 70 mg y un 29,5% para el grupo placebo ($P = 0,01$) STRIVE, en el que un total de 955 pacientes (monitorizados durante 6 meses) fueron aleatorizados y divididos en (i) 317 pacientes para la prueba de erenumab 70 mg; ii) 319 para la prueba de erenumab 140 mg; y iii) 319 para el grupo placebo. Erenumab produjo una reducción en los días mensuales de migraña en 3,2 días en el grupo de 70 mg de erenumab y 3,7 días en el grupo de 140 mg de erenumab, en comparación con 1,8 días en el grupo de placebo ($P < 0,001$).	
--	--	--	--	--	--

				Además, se logró una reducción del $\geq 50\%$ en los días mensuales de migraña en un 43,3% y un 50% después de erenumab 70 y 140 mg, respectivamente, en comparación con el 26,6% en el grupo placebo ($P < 0,001$) Eptizumab: En un primer ensayo clínico de fase II, aleatorizado, de doble enlace, controlado con placebo, eptinezumab intravenoso (1000 mg) se probó durante 24 semanas y mostró una reducción significativa en los días mensuales de migraña en pacientes con migraña episódica en comparación con placebo. En este sentido, el cambio medio en	
--	--	--	--	--	--

				los días de migraña entre el inicio y las semanas 1-4; 5-8; y 9-12 en eptinezumab (1000 mg) y el grupo placebo fue de -5,6 y -3,9 días (diferencia de -1,7 días); -5,6 y -4,6 días (diferencia de -1,0 días); y -5,6 y -4,6 días (diferencia de -1,0 días), respectivamente. Además, el 33% de los pacientes tratados con eptinezumab experimentaron una reducción del $\geq 75\%$ en los días mensuales de migraña durante 12 semanas en comparación con el 9% en el grupo placebo, 1% de los pacientes tratados con eptinezumab mostraron una reducción del $\geq 50\%$ en los días mensuales de migraña	
--	--	--	--	---	--

				en comparación con el 33% en el grupo placebo. Entre los efectos adversos infección del tracto respiratorio superior (4–11%), infección del tracto urinario (1–3%), fatiga (2–4%), náuseas y vómitos (1–4%); que fueron similares en el grupo placebo (5–7%; 1–5%; 1–4%; 1–4%; respectivamente Fremanezumba: los resultados de un ensayo clínico de fase IIb mostraron que las dosis subcutáneas de 225 y 675 mg (administradas una vez cada 28 días durante 12 semanas) redujeron el número de días mensuales de cefalea en 2,81 días en el grupo de 225 mg de	
--	--	--	--	---	--

				fremanezumab y 2,64 días en el grupo de 675 mg de fremanezumab en comparación con el grupo de placebo ($P < 0,001$). El porcentaje de pacientes tratados con fremanezumab 225 o 675 mg con al menos el 50% de reducciones en los días de migraña fue del 53% y 59%, respectivamente, en comparación con el grupo placebo, 28% ($P < 0,001$). Galcanezumab: Los resultados de un ensayo clínico de fase IIb para la migraña episódica mostraron que la administración intravenosa de galcanezumab (120 mg administrados mensualmente durante 3	
--	--	--	--	---	--

				meses) produjo una reducción significativa en los días mensuales de dolor de cabeza en comparación con placebo en -4,8 frente a -3,7 días, respectivamente.	
“CGRP-anticuerpos monoclonales en pacientes con migraña crónica difíciles de tratar” / Francesca Schiano di Cola, Salvatore Caratozzol/ mayo 2022 (45).	Casos y Controles	50 pacientes	-Evaluar la eficacia de CGRP-mAb en pacientes con diagnóstico de MC que previamente fracasaron o tenían contraindicaciones para al menos cinco clases diferentes de tratamiento anti migraña (betabloqueantes, fármacos antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores de los canales de calcio,	De los 50 pacientes, 33 en tratamiento con erenumab 140 mg cada 4 semanas, 15 con galcanezumab 120 mg mensuales (después de la primera dosis de carga de 240 mg) y 2 con fremanezumab 225 mg mensuales, fueron evaluados al inicio del estudio (T0) y después de 3 (T3), 6 (T6) y 12 (T12) meses de tratamiento. Todos los pacientes documentaron el uso excesivo de medicamentos.	Baja

			onabotulinumtoxinA)	En T3, T6 y T12, respectivamente, el 55,4%, 64,2% y 72,7% de los pacientes documentaron una reducción > 50% de MHD. La media de MHD disminuyó de 20,5 a 8,7; en T6 y a 7,6; en T12 ($p < 0,0001$). Las puntuaciones medias de MIDAS disminuyeron desde el valor basal 104,1 a 31,2; en T6 y a 17,7; en T12 ($p = 0,004$). Las puntuaciones medias de HIT-6 también mejoraron desde el inicio 66,6 a 57,7 en T6 a 55,7; en T12 ($p = 0,05$). El consumo mensual de analgésicos disminuyó de 20,9 a 10,3; en T6 y a 7,2; en T12 ($p < 0,0001$). Finalmente, la intensidad	
--	--	--	---------------------	---	--

				media del dolor informada (puntuaciones NRS) disminuyó de 7,5; en T0 a 6,2; en T6 y a 5,5; en T12 ($p < 0,0001$).	
“Papel de los anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en la prevención episódica de la migraña: ¿dónde nos encontramos hoy?” / Karthik Nagaraj, Nicolas Vandebussche, Peter J Goadsby / mayo 2021 (46).	Revisión sistemática	Extensa búsqueda de todos los estudios de fase 2 y 3 que incluían anticuerpos monoclonales CGRP en la migraña episódica.	Revisar el papel de estos anticuerpos monoclonales CGRP en pacientes con migraña episódica.	Erenumab: El estudio de fase 3, en pacientes con migraña episódica con 4 a 14 días de dolor de cabeza por mes, En la semana 12, el grupo de 70 mg de erenumab tuvo una reducción significativa de la media mensual de días de migraña (MMD) en comparación con el grupo placebo. También se observó una reducción significativa en los días mensuales de medicación específica para la migraña (MSMD) y las puntuaciones	Alta

				de discapacidad como MIDAS. La tasa de respuesta del 50% fue del 39,7% en el grupo de tratamiento activo en comparación con el 29,5% en el grupo de placebo. En un estudio de fase 3, los pacientes entre 18 y 65 años de edad fueron aleatorizados a erenumab 70 mg, erenumab 140 mg mensuales o placebo. A las 12 semanas, la reducción de la DMM fue de -3,2 en el grupo de erenumab 70 mg, -3,7 en el grupo de 140 mg y -1,8 días en el grupo de placebo ($P < 0,001$ ambos grupos versus placebo). La tasa de respuesta del 50% fue significativamente mayor en el grupo de 140 mg (50%)	
--	--	--	--	---	--

				y el grupo de 70 mg (43,3%) en comparación con el grupo que utilizó placebo (26,6%). Se determinó una disminución en el número de días mensuales de migraña (MSMD) en -1,6 días en el grupo de 140 mg, -1,1 días en el grupo de 70 mg en comparación con -0,2 días en el grupo placebo ($P < 0,001$ ambos grupos versus placebo). Hubo una reducción de la DMM en comparación con la línea de base con la dosis de 70 y 140 mg de -4,2 días y -4,9 días, respectivamente, en la extensión del estudio STRIVE. Las tasas de respuesta del 50% fueron 61% y 64,9%, respectivamente.	
--	--	--	--	---	--

				El erenumab fue eficaz incluso en los subgrupos que habían fracasado en los preventivos anteriores. En general, 39,2 % de los pacientes lograron una reducción de 50 %. Fremanezumab: En el estudio de fase 2b se incluyeron pacientes de migraña episódica de entre 18 y 65 años de edad, en los que se compararon 225 mg y 675 mg mensuales por vía subcutánea con placebo. A las 12 semanas, hubo una reducción de la DMM de -6,27 en el grupo de 225 mg, -6,09 en el grupo de 675 mg y -3,46 en el grupo de placebo ($P < 0,0001$ ambos grupos versus placebo). La tasa de respuesta del 50%	
--	--	--	--	--	--

				fue significativamente mayor en el grupo de 225 mg (53%) y el grupo de 675 mg (59%) en comparación con el grupo placebo (28%). Hubo una disminución significativa en los días mensuales de tratamiento agudo en los grupos de tratamiento con fremanezumab en comparación con los grupos de placebo. El estudio HALO –EM incluyó pacientes con migraña episódica entre 18-70 años de edad e inicio antes de los 50 años. En este estudio, dos brazos de tratamiento (225 mg mensuales por vía subcutánea y 675 mg por vía subcutánea una vez seguidos de 2 meses de	
--	--	--	--	---	--

				placebo) se compararon con un brazo de placebo. A las 12 semanas, hubo una reducción en la DMM de -3,7 en el grupo de 225 mg, -3,4 en el grupo de 675 mg y -2,2 en el grupo de placebo ($P < 0,001$ ambos grupos versus placebo). La tasa de respuesta del 50% fue significativamente mayor en el grupo de 225 mg (47,7%) y el grupo de 675 mg (44,4%) en comparación con el grupo placebo (27,9%). Hubo una reducción en los días mensuales de tratamiento agudo en los grupos de tratamiento (-3,0 días en el grupo de 225 mg y -2,9 días en el grupo de 675 mg) en comparación con -1,6 días en el grupo de	
--	--	--	--	---	--

				placebo ($P < 0,001$ ambos grupos versus placebo). Galcanezumab: en dos ensayos de fase 3, en los que se evaluaron 120 mg y 240 mg Hubo una reducción significativa en la DMM en los brazos de galcanezumab en comparación con placebo en todos los ensayos, galcanezumab redujo significativamente la media mensual de cefaleas en 4,7 días (120 mg) y 4,6 días (240 mg) en comparación con placebo (2,8 días). galcanezumab redujo significativamente la media mensual de cefaleas en 4,7 días (120 mg) y 4,6 días (240 mg) en comparación con placebo (2,8 días). el	
--	--	--	--	---	--

				57% en el grupo de 240 mg mensuales y el 59% de los pacientes en el grupo de 120 mg mensuales alcanzaron una respuesta del $\geq 50\%$ en comparación con el 36% en el grupo placebo. Hubo una reducción significativa en los MSMD en los brazos de galcanezumab en comparación con placebo en todos los ensayos. el 57% en el grupo de 240 mg mensuales y el 59% de los pacientes en el grupo de 120 mg mensuales alcanzaron una respuesta del $\geq 50\%$ en comparación con el 36% en el grupo placebo. Hubo una reducción significativa en los MSMD en los brazos de galcanezumab en comparación con placebo en	
--	--	--	--	--	--

				todos los ensayos. Eptinezumab: En el ensayo de fase 3 se evaluó en dosis de 30, 100 y 300 mg frente a placebo, las tasas de respuesta de 50 % fueron significativamente más altas en los brazos de tratamiento (49,8 % en el grupo de 100 mg y 56,3 % en el grupo de 300 mg) en comparación con 37,4 % en el grupo de placebo. Hubo una mejora adicional al final de 10-12 meses, Se observa que eptinezumab tiene un efecto rápido sobre la migraña dentro del día 1 después de la infusión. las tasas de migraña en el día 1 fueron del 14,8% en el grupo de 100 mg, del 13,9% en el grupo de 300 mg y del	
--	--	--	--	---	--

				22,5% en el grupo de placebo	
“Práctica clínica en la prevención de la migraña con anticuerpos monoclonales peptídicos relacionados con el gen de la calcitonina: evidencia del mundo real” / Celia Castaño-Amores, Pelayo Nieto-Gómez, María Teresa Nieto-Sánchez, Raquel Álvarez-Sánchez/diciembre 2022 (47).	Casos y controles	127 pacientes	Evaluar la efectividad de CGRP en pacientes con migraña refractaria.	Los resultados encontrados en la población (n=127) determinan que existe una efectividad similar al disminuir el número de días de migraña al mes con el uso de erenumab galcanezumab. Un aproximado de 15,11% de los pacientes que usaron erenumab y 24% galcanezumab, decidieron cambiar de anticuerpo monoclonal por un fallo primario en el tratamiento. 60% o más de los pacientes habían recibido un tratamiento previo con toxina botulínica A sin presentar respuesta con	Baja

				varias dosis, decidiendo iniciar con el tratamiento de anticuerpos monoclonales. En especial los pacientes tratados con erenumab manifiestan la presencia de efectos adversos como taquicardia y dolor de pecho, sin embargo, continuaron con el tratamiento.	
“Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Neurología para el uso de anticuerpos monoclonales antiCGRP en la profilaxis de migraña” /Oscar Enrique Pradilla, José David Martínez, Mauricio Rueda-Sánchez. Et al	Revisión Sistemática	no describe	Guiar la selección y uso racional de los mAbs anti CGRP en pacientes con ME y MC.	El uso de mAbs anti CGRP como profiláctico en migraña se recomienda en pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 75 años que tengan indicación para su administración.	Alta

/junio 2022 (48).					
“El impacto de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP en pacientes resistentes a la migraña: un estudio observacional de evidencia del mundo real” / Torres-Ferrús, Marta. Gallardo, Victor J. Alpuente, Alicia. Caronna, Edoardo. Gine-Cipres, Eulalia. Pozo-Rosich, Patricia/octubre 2021 (49).	Cohorte	155 pacientes	Evaluar la frecuencia y la respuesta de impacto relacionada con la cefalea y los anticuerpos monoclonales en contra CGRP en una muestra clínica de pacientes con migraña refractaria	La frecuencia del dolor de cabeza disminuyó -9,1 días de dolor de cabeza / mes y -8,5 días de migraña / mes desde el inicio. Un 39,5% tuvo una reducción $\geq 50\%$ de dolor de cabeza días/mes y una reducción del 51,6% $\geq 50\%$ días / mes de migraña. En el grupo de $\geq 50\%$ de días de migraña / mes de respuestas, la reducción de la frecuencia fue de -13,9 días de migraña / mes desde el inicio y mostró mejoras claras para todos los resultados informados por los pacientes. Un 14,2% y un 26,5% tuvieron una respuesta $\geq 75\%$ en dolor de cabeza y migraña días/mes,	Baja

				respectivamente, y 11,0% mostraron una reducción del 100% días / mes de migraña. Los pacientes que no tomaban otros medicamentos preventivos tenían una discapacidad menos grave y una mayor proporción de migraña durante los días / mes de dolor de cabeza tenían más probabilidades de ser un $\geq$ 50% de migraña días / mes, los anticuerpos monoclonales contra CGRP demostraron ser tratamientos efectivos en pacientes con migraña resistente.	
“Seguridad y tolerabilidad de 3 anticuerpos	Estudio de cohorte	77 pacientes, desde 1 de mayo de 2018 y el 30	Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de los anticuerpos	Durante el período de tratamiento de 6 meses, la cantidad media de días	Baja

monoclonales CGRP en la práctica: un estudio de cohorte retrospectivo" / Ashley Alex, Caila Vaughn, Melissa Rayhill. / septiembre 2020 (50).		de septiembre de 2019	monoclonales del CGRP en pacientes con migraña crónica que han fracasado en múltiples clases de tratamientos preventivos para la migraña.	mensuales con dolor de cabeza [IC del 95 %] se redujo en 4,5 días] a los 3 meses ($p < 0,0001$, $n = 66$) y 3,5 días a los 6 meses ($p = 0,004$, $n = 50$) en comparación con el valor inicial. De manera similar, el número medio de días mensuales con dolor de cabeza intenso se redujo en 4,5 días a los 3 meses ($p < 0,0001$, $n = 65$) y en 2,2 días a los 6 meses ($P = .002$, $n = 46$). En comparación con el inicio, se logró una reducción del 50 % en el número de días con dolor de cabeza a los 3 y 6 meses en 11/67 (16,4 %) y 8/51 (15,7 %) pacientes, respectivamente. Además, hubo una	
--	--	-----------------------	---	---	--

				reducción en 32/66 (48,5%) pacientes con dolor de cabeza severo (migraña) días a los 3 meses y 17/48 (35,4%) a los 6 meses. Tanto la cantidad promedio de terapias preventivas como la cantidad promedio de terapias abortivas informadas se mantuvieron estables durante la duración del estudio. La frecuencia de uso excesivo de medicamentos abortivos en pacientes disminuyó de 17/77 (22,1 %) al inicio a 12/69 (17,4 %) a los 3 meses, y disminuyó aún más a 6/54 (11,1 %) a los 6 meses. Los pacientes informaron resultados adversos en 2/5 (40,0%) con erenumab 70	
--	--	--	--	--	--

				mg, 32/46 (69,6%) con erenumab 140 mg, 8/16 (50,0%) con fremanezumab y 15/23 (65,2%) con galcanezumab. Los efectos adversos más frecuentes fueron estreñimiento y reacciones en el lugar de la inyección. Los efectos adversos que condujeron a la interrupción se informaron de la siguiente manera: erenumab 70 mg 1/5 (20,0%), erenumab 140 mg 10/46 (22,7%), fremanezumab 1/16 (6,3%) y galcanezumab 1/23 (4,3%), con una tasa de interrupción general de 13/90 (14,4%). Las razones más frecuentes para la interrupción fueron la falta de mejoría en 17/90 (18,9%)	
--	--	--	--	--	--

				y el estreñimiento en 4/90 (4,4%). Se logró una reducción del 50% o más en el número de días de cefalea severa por mes para 32/66 (48,5%) a los 3 meses y 17/48 (35,4%) a los 6 meses.	
--	--	--	--	--	--

Tomado de: base de datos

Elaboración: autoras

5.2.2 Erenumab

Tabla 4 Resultados encontrados del uso de Erenumab en el tratamiento de migraña refractaria.

Artículo/ Autor/ año	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Resultados	Nivel de evidencia
“Erenumab vinculado a una conversión rápida de migraña crónica a aguda” / Daniel M. Keller/ octubre 18, 2021 (51).	Casos y controles	82 participantes (72% mujeres; edad media de 50 años) por un año.	-Determinar el porcentaje de reversión del patrón de migraña en los pacientes. -Asociación del uso de Erenumab y la mejoría	-Los pacientes lograron una reversión del patrón de migraña crónica a episódica en todos los puntos temporales de 1, 3, 6, 9, 12 y 13 meses del tratamiento.	Baja

			en las características clínicas del dolor de cabeza. - Disminución del número de fármacos usados en el tratamiento de la migraña	- Después de la primera dosis mensual, el 10,2% de los pacientes experimentaron una reducción del 75% o más en los días mensuales de migraña. - Después de un mes de tratamiento, una cuarta parte de los pacientes (23.2%) tuvieron una reducción del 50% al 74% en los días de migraña. - Dosis mensuales de medicamentos agudos disminuyeron de 31,9 dosis al inicio del estudio a 12,3 dosis en el primer mes y a 8,1 dosis en el mes 13. - Los días de ingesta de medicamentos se redujeron de 20,3 días al inicio del estudio a 9 días en el primer	
--	--	--	---	---	--

				mes y a 6,8 días en el mes 13. - Satisfacción de los pacientes con el tratamiento fue buena en 6,6 sobre 10 en una escala analógica visual en el primer mes con un aumento a 7,1 en el mes 12.	
“Experiencia del paciente en el mundo real con erenumab para el tratamiento preventivo de la migraña” / Jennifer Robblee, Katrina L. Devick, Natasha Méndez, , et al”/Junio 2018 (52).	Ensayo clínico	101 pacientes donde 90 eran mujeres de 49 años, el resto de participantes eran hombres. Por un lapso de 6 meses.	-Demostrar el rendimiento real de erenumab entre los pacientes en una clínica de atención terciaria de dolor de cabeza mediante la descripción de la selección de pacientes, la experiencia y las características clínicas después de 6 meses de terapia con erenumab.	-Al inicio del estudio, el 94,1% (95/101) de los pacientes tenían migraña crónica, el 5,0% (5/101) tenían migraña episódica y el 18,8% (19/101) tenían dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos. -Los participantes tenían numerosas comorbilidades y habían probado una media de 11,2 medicamentos orales únicos y 4,8	Alta

				categorías únicas de medicamentos antes de recibir erenumab, Los datos de seguimiento post-erenumab de seis meses: -El número de días de cefalea por mes disminuyó significativamente en 6,5 días. -Los días mensuales de migraña disminuyeron en 4.19 días. -El 7,39% de los participantes interrumpieron el tratamiento porque fue ineficaz o debido a los efectos adversos.	
“Seguridad y eficacia de Erenumab para el tratamiento preventivo de la migraña crónica:	Ensayo clínico	667 adultos entre 18 y 65 años con migraña crónica inscritos en 69	Evaluar la eficacia y seguridad del erenumab, un anticuerpo monoclonal	En pacientes con migraña crónica, la aplicación de erenumab 70 mg y 140 mg redujeron el número de días	Alta

un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 2" / Stewart Tepper, Messoud Ashina, Uwe Reuter/junio 2018 (53).		centros de investigación clínica.	totalmente humano contra el receptor CGRP, en pacientes con migraña crónica.	mensuales de migraña con un perfil de seguridad similar al placebo, proporcionando evidencia de que erenumab podría ser una terapia potencial para la prevención de la migraña.	
"Eficacia y seguridad a largo plazo en el mundo real de erenumab en adultos con migraña crónica: un estudio observacional prospectivo de 52 semanas de duración de un solo centro" /Christopher Kjaer Cullum, Thien Phu Do / junio 2022 (54).	Estudios de cohorte	300 pacientes por 52 semanas	Evaluar la eficacia y seguridad en el mundo real de erenumab en pacientes con migraña crónica de la clínica ambulatoria del Danish Headache Center.	- De los 300 pacientes, 273 (91,0%) completaron 12 semanas de tratamiento y 119 (39,7%) completaron 52 semanas de tratamiento. -95 /273(71,4%) pacientes lograron una reducción del más de 30% en días de migraña (MMD) desde el inicio hasta las semanas 9-12. -La reducción del $\geq$ del 30% en MMD en todos los períodos de evaluación	Moderada

				durante el tratamiento de 52 semanas se logró en 102/300 (34%) pacientes -Los eventos adversos ocurrieron en 220 (73,3%) de 300 pacientes. El evento adverso más frecuente fue el estreñimiento. -La interrupción del tratamiento por falta de tolerabilidad ocurrió en 41 pacientes (13,7%)	
“Erenumab para la profilaxis episódica de la migraña” /Lucas Hendrik Overeem, Lars Neeb, Uwe Reuter / agosto 2019 (55).	Revisión sistemática	Estudios aleatorizados doble ciego controlados con placebo con erenumab. -Artículos publicados en inglés en pubmed	-Realizar una revisión de estudios aleatorizados doble ciego con placebo erenumab para la prevención de la migraña.	-Las inyecciones subcutáneas mensuales de erenumab 70 mg o 140 mg redujeron la media mensual de días de migraña (MMD)después de 3 y 6 meses. -50% de los sujetos tienen al menos una reducción del 50% de MMD.	Alta

				-Los pacientes demostraron una mejor calidad de vida con erenumab -La tolerabilidad de erenumab es buena, lo que se refleja en las bajas tasas de abandono en todos los ensayos clínicos de erenumab. -No se identificaron efectos adversos.	
“Evaluación de la vida real de erenumab en la migraña crónica refractaria con cefalea por abuso de medicación” /Umberto Pensato, Carlos Baraldi , valentina favoni, etal/ Abril 2020 (56).	Estudio de cohorte	396 participantes por 12 meses desde mayo de 2019 hasta mayo de 2020	-Determinar si erenumab es efectivo y seguro en la migraña crónica refractaria con cefalea por abuso de medicación	-Después de 3 meses, el 51% (n=76) y el 20% (n=30) de los pacientes lograron una reducción de más de 50% y 75% en los días de dolor de cabeza mensuales, la ingesta mensual de analgésicos disminuyó de 46,1 a 16,8 mientras que los días mensuales de dolor de cabeza redujeron de 25,4 a	Baja

				14,1, la discapacidad disminuyó de 66,2 a 56,7, la intensidad media del dolor disminuyó de 7,9 a 5,9 - Se confirma la efectividad y seguridad de erenumab en crónica.	
"Erenumab en la migraña crónica: experiencia de un centro terciario del Reino Unido y comparación con otras pruebas del mundo real" /Modar Khalil, David Moreno-Ajona, María Dolores Villar-Martínez, etal / agosto 2019 (57).	Casos y controles	92 pacientes, 6 meses entre diciembre de 2018 y diciembre de 2019.	-Confirmar la eficacia de erenumab en el manejo de pacientes con MC en los que una variedad de medicamentos anteriores no había sido útil.	A los 3 meses, los días mensuales de migraña se redujeron significativamente en una mediana de 4 días, y todas las demás variables también mostraron una mejoría significativa. La mejoría no se vio afectada por el estado inicial de uso de analgésicos. Más de la mitad de nuestros pacientes experimentaron una mejoría clínicamente significativa en los días de migraña. No se informaron eventos	Baja

				adversos graves. Erenumab reduce la MMD en pacientes con MC en los que una serie de clases preventivas previas no han sido efectivas. La tolerabilidad ha sido en gran medida buena, con efectos secundarios que los pacientes aceptan cuando están presentes, dado que generalmente son leves y significativamente superados por los beneficios de eficacia	
"Assessment and characteristics of Erenumab therapy on migraine management" / Saeed Haitham, Tulbah Alaa S. Gamal, Amr. Kamal, Marwa/ agosto	Estudio de cohorte	90 participantes por 6 meses	-Evaluar el perfil de eficacia y seguridad relacionado con Erenumab.	Las inyecciones de erenumab resultaron en una reducción significativa ($p < 0,001$) en la puntuación MIDAS en el 3er mes en comparación con la línea de base, también esta significación fue continua en	Baja

2022 (58).				el 6º mes. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en el 6º mes en comparación con el 3º. Después de la tercera inyección mensual de erenumab 29 mg s.c., el 70 por ciento y el 53 por ciento de los pacientes informaron una reducción del 18% o del 50% en los días de dolor de cabeza por mes, respectivamente. Después del sexto parto mensual de erenumab (75 mg s.c. o 70 mg s.c.), el 140% y el 70% de los pacientes informaron una reducción del 26% o del 50% en los días mensuales de cefalea, respectivamente, en comparación con el valor basal.	
------------	--	--	--	--	--

“Pooled retrospective analysis of 70 mg Erenumab in episodic and chronic migraine: a two tertiary headache centers experience during clinical practice” /Antorcha P, Burow P, Möller B, Kraya T, Heintz S, Politz N, Naegel S/Agosto 2022 (59).	Casos y controles	82 participantes, en 3 meses 1 de noviembre de 2018 y el 1 de mayo de 2019	Evaluar la eficacia del tratamiento en centros terciarios de cefalea en condiciones reales.	De estos pacientes, el 57,3% cumplió con los criterios para MC y el 56,9% abusó de la medicación aguda. Bajo terapia con Erenumab, se observó una reducción significativa de los días de dolor de cabeza desde el primer mes. El efecto fue más pronunciado en el tercer mes con una disminución en los días mensuales de cefalea de 16,6 a 11,6 días ($p < 0,001$). También hubo una reducción significativa en la intensidad de la cefalea informada ($p = 0,004$) y la duración promedio de los ataques de cefalea ($p = 0,016$). De estos pacientes, el 57,3% cumplió con los criterios para MC y el 56,9%	Baja
--	--------------------------	---	--	---	-------------

				abusó de la medicación aguda. Bajo terapia con erenumab, se observó una reducción significativa de los días de dolor de cabeza desde el primer mes. El efecto fue más pronunciado en el tercer mes con una disminución en los días mensuales de cefalea de 16,6 a 11,6 días ($p < 0,001$). También hubo una reducción significativa en la intensidad de la cefalea informada ($p = 0,004$) y la duración promedio de los ataques de cefalea ($p = 0,016$).	
"Experience with erenumab: Data from real clinical practice" / Morales Bacas E.	Estudio de cohorte	31 pacientes en 12 meses	- Evaluar la eficacia de erenumab en migraña refractaria	Se obtuvo una tasa de respuesta del 50% en el 58,6%, 65,2%, 69,2% y 62,5% de los pacientes a los	Baja

Portilla Cuenca J.C. Romero Cantero V. / julio 2022 (60).				3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente. Según las puntuaciones de la escala Patient Global Impression of Change, el 64,5% de los pacientes calificaron su mejoría clínica como buena o excelente a los 3 meses, el 65,2% a los 6 meses, el 84,6% a los 9 meses y el 100% de los casos a los 12 meses de seguimiento.	
"Two-year effectiveness of erenumab in resistant chronic migraine: a prospective real-world analysis" / Anna P. Andreou, Matteo Fuccaro, Cerro Betania, etal/ Noviembre 2022 (61).	Estudio de cohorte en 24 meses	160 pacientes	Evaluar la efectividad y tolerabilidad a largo plazo de erenumab en adultos con CM difícil de tratar	Se pidió a los pacientes que completaran un diario de dolor de cabeza, un cuestionario mensual de Headache Impact Test-6 (HIT-6) y que informaran cualquier efecto secundario que ocurriera durante el período de tratamiento. En general, la reducción media	Baja

				de la DMM en el mes 3 fue de 6,0 días ($P = 0,002$). En ese momento, el 49%, 35% y 13% de los pacientes obtuvieron al menos una reducción del 30%, 50% y 75% en MMD, respectivamente. En general, de los 160 pacientes que recibieron erenumab, 135 pacientes (84%) continuaron recibiendo el tratamiento hasta el mes 6. En el mes 6, la reducción media en los días mensuales de migraña para todos los pacientes fue de 7,5 días en el mes 6 ($p < 0,001$) en comparación con el valor basal, y el 48% de los pacientes ($n = 76$) lograron una reducción de al menos el 30% de su MMD y	
--	--	--	--	--	--

				continuaron el tratamiento. De ellos, 50 pacientes (31,3%) lograron al menos una reducción del 50% en la DMM y 25 (15,6%) lograron al menos una reducción del 75% en la DMM. Ningún paciente quedó completamente libre de migraña / dolor de cabeza durante el tratamiento. En comparación con el valor basal, la reducción media de la puntuación HIT-6 fue de 7,7 puntos en el mes 3 (de $67,6 \pm 0,4$ a $59,9 \pm 0,9$; $P < 0,001$) y 7,5 puntos en el mes 6 ($60,1 \pm 1,3$; $P = 0,01$). El porcentaje de pacientes con MOH se redujo del 54% al inicio del estudio al 20% en el mes 3 y al 25% en el mes 6. En el mes 12, 61	
--	--	--	--	---	--

				pacientes (38%) pacientes mantuvieron al menos una reducción del 30% en MMD, 42 pacientes (26%) lograron al menos una reducción del 50% en MMD, mientras que 21 de ellos (13%) lograron al menos una reducción del 75% en MMD. En el mes 18, 52 pacientes (33%) mantuvieron al menos una reducción del 30% en la DMM. Similar a los resultados del mes 12, 39 pacientes (24%) mantuvieron al menos una reducción del 50% en su MMD y 20 pacientes (13%) mantuvieron al menos una reducción del 75% en su MMD. En el mes 24, 36 pacientes (23%) pacientes	
--	--	--	--	--	--

				mantuvieron al menos una reducción del 30% en MMD, 25 pacientes (16%) informaron al menos una reducción del 50% en MMD, mientras que 13 pacientes (8%) mantuvieron al menos una reducción del 75% en su MMD. Figura 2 describe el porcentaje de pacientes que lograron al menos una reducción media del 30%-50%-75% en la DMM (30%-50%-75% de los respondedores) en los meses 6, 12, 18 y 24 después del inicio del tratamiento. Entre los meses uno y 24, de los 160 pacientes que fueron incluidos, 86 (54%) interrumpieron el tratamiento. En el sexto	
--	--	--	--	--	--

				mes, cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la ineficacia y 21 debido a los efectos secundarios (incluido un embarazo). En la evaluación del mes seis, otros 28 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia (n = 23) o debido a eventos adversos persistentes (n = 5), mientras que en el mes 12 tres pacientes más interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia constante. Entre los meses 13 y 18, otras 16 pacientes interrumpieron el tratamiento por ineficacia y dos por efectos secundarios, incluido un embarazo. En el	
--	--	--	--	--	--

				mes 24, otros 14 pacientes interrumpieron el tratamiento, 13 pacientes debido a la ineficacia y uno debido al embarazo.	
--	--	--	--	---	--

Tomado de: base de datos

Elaboración: autoras

5.2.3 Galcanezumab

Tabla 5 Resultados encontrados del uso de Galcanezumab como tratamiento de migraña refractaria.

Artículo/ autor/año	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Resultados	Nivel de evidencia
“Efectos de las terapias agudas y preventivas para la cefalea en racimos episódica y crónica.” / Ioana Medrea, Suzanne Christie/	Revisión sistemática.	Estudios que incluyeran a la comunidad ambulatoria, visitantes del servicio de urgencias y	-Evaluar la homogeneidad de los estudios y la viabilidad de futuros metaanálisis en red (MAR) para comparar los tratamientos agudos y	Para evaluar la eficacia clínica se evaluaron estudios de fase 3 donde Galcanezumab 300 mg se comparó con placebo; ambos fármacos se administraron por vía	Alta

agosto 2022 (62).		mayores de 18 años hospitalizados. Se identificaron 56 estudios: 45 ECA, 4 estudios de ensayos clínicos y 7 estudios observacionales	preventivos para la cefalea en racimos -Caracterizar las terapias para prevenir y tratar agudamente la cefalea en racimos -Caracterizar la metodología de ensayo utilizada en los estudios y recomendar futuras "buenas prácticas" de ensayo.	subcutánea al inicio y después de 4 semanas. El grupo de galcanezumab tuvo una reducción de $8,7 \pm 1,4$ ataques/semana, mientras que en el grupo de placebo los ataques se redujeron en $5,2 \pm 1,3$ (diferencia entre grupos en el cambio medio, 3,5 ataques por semana; intervalo de confianza del 95 %, 0,2 a 6,7; $P = 0,04$). El primer criterio de valoración secundario clave fue el porcentaje de pacientes que tuvieron una reducción de al menos un 50 % en la frecuencia del dolor de cabeza en la semana 3: fue del 71 % en el grupo de galcanezumab y del 53 % en el grupo de placebo	
-------------------	--	---	--	---	--

				(p=0,046) Para evaluar la seguridad y tolerabilidad se observó que la aparición total de eventos adversos fue más frecuente en los grupos de galcanezumab (72 %) que el placebo (62 %), y la mayoría de los efectos adversos se clasificaron como leves o moderados. Dos pacientes tratados con galcanezumab (1,7 %) notificaron cada uno un AA grave (fibrilación auricular y estreñimiento); ambos EA se resolvieron, pero se suspendió el cable de fibrilación auricular. Dos pacientes en el grupo de tratamiento activo (4 %) tuvieron eventos adversos, vértigo y asma que llevaron	
--	--	--	--	---	--

				a la interrupción. El dolor, el eritema y la hinchazón en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en los grupos de galcanezumab). No se reportaron muertes.	
“Galcanezumab para la prevención de la cefalea en racimos.” /Luca Giani, Alberto Proietti Cecchini, Massimo Leone /Octubre 2020 (63).	Revisión sistemática	Literatura publicada (PubMed) y la información (sitios web de clinicaltrials.gov, EudraCT, EMA y FDA)	-Resumir la evidencia de la acción de CGRP en la fisiopatología de CH - Determinar las propiedades farmacológicas, desarrollo y evidencia para el tratamiento de CH.	Galcanezumab ha demostrado ser eficaz y seguro como tratamiento preventivo en CH episódico, con un perfil de tolerabilidad favorable. En un estudio de fase 3 se evaluó la eficacia del galcanezumab, en el que se incluyó 49 pacientes para aplicar Galcanezumab 300 mg frente a 57 que recibieron el placebo; ambos medicamentos fueron administrados por vía subcutánea al inicio y	Alta

				después de 4 semanas. La frecuencia inicial de dolores de cabeza fue similar en los dos grupos, $17,8 \pm 10,1$ ataques/semana ($\pm$DE) en el grupo de galcanezumab y $17,3 \pm 10,1$ en el grupo de placebo. El estudio fue completado por el 92% de los pacientes con galcanezumab, y el 79% de los del grupo de placebo: el 14 % de los pacientes del grupo de placebo interrumpieron el ensayo debido a la falta de eficacia, en comparación con el 2% en el grupo de galcanezumab. Se presentó una reducción de $8,7 \pm 1,4$ ataques/semana, mientras que en el grupo placebo los ataques se redujeron en 5,2	
--	--	--	--	--	--

				$\pm 1,3$; intervalo de confianza del 95%, 0,2 a 6,7; $P = 0,04$. La eficacia del tratamiento activo sobre el placebo fue significativa solo en la segunda y tercera semana; a partir de la cuarta semana ambos grupos tuvieron un curso similar de mejora progresiva. Sin embargo, en un análisis de seguridad combinado de 5 estudios de fase 2b-3 con 2276 pacientes se ha demostrado la presencia de efectos adversos en algunos pacientes, un 1.7% notificó fibrilación auricular y estreñimiento, sin embargo, la fibrilación condujo al abandono del tratamiento por este grupo de pacientes. De igual manera algunos	
--	--	--	--	---	--

				pacientes presentaron vértigo e hinchazón en el lugar de la punción.	
“Inicio, mantenimiento y cese del efecto de galcanezumab para la prevención de la migraña: una revisión narrativa de tres ensayos aleatorizados controlados con placebo.” / Dulanji K Kuruppu, James M North, Amy J Kovacik. Et al /febrero 2021 (64).	Ensayo Clínico	2886 pacientes	-Describir el curso temporal del efecto de galcanezumab en pacientes con migraña episódica y crónica.	Galcanezumab dio lugar a un menor porcentaje de pacientes que tuvieron una migraña el primer día después de la inyección, proporcionó mantenimiento del efecto durante todo el período de tratamiento doble ciego y perdió gradualmente el efecto sin signos de dolor de cabeza de rebote durante todo el período posterior al tratamiento en la mayoría de los pacientes con migraña episódica y crónica. Galcanezumab tuvo un inicio del efecto que comenzó tan pronto como el primer día después de la	Alta

				inyección para pacientes con migraña episódica o crónica; mantenimiento del efecto durante todo el período de tratamiento (6 meses para pacientes con migraña episódica y 3 meses para pacientes con migraña crónica); y reducción gradual del efecto sin signos de cefalea de rebote durante el período posterior al tratamiento de 4 meses para la mayoría de los pacientes con migraña episódica y crónica. En el mes 1, aproximadamente el doble de pacientes tratados con galcanezumab alcanzaron una respuesta del 50% frente al placebo, independientemente de si	
--	--	--	--	--	--

				tenían migraña episódica o crónica	
“Eficacia de galcanezumab en pacientes con migraña que no se beneficiaron de los tratamientos preventivos comúnmente prescritos.” / Dulanji K. Kuruppu, Joshua Tobin Yan Dong Sheena K. Aurora. Et al/ mayo 2021 (65).	Ensayo preclínico	462 participantes	Determinar la eficacia del uso de galcanezumab en pacientes que no se beneficiaron de tratamientos preventivos individuales	Los pacientes que no se habían beneficiado previamente de otros tratamientos tuvieron una mayor reducción media en los días mensuales de migraña a lo largo de los meses 1-3 en el grupo de galcanezumab en comparación con placebo. Más pacientes tratados con galcanezumab experimentaron una reducción del $\geq 50\%$ desde el inicio en los días mensuales de migraña a lo largo de los meses 1-3 en comparación con placebo (todos $p < 0,05$). Los pacientes tratados con	Alta

				galcanezumab tuvieron una mayor mejoría significativa en la calidad de vida en las puntuaciones medias de MSQ-RFR en el mes 3 en comparación con placebo (todos $p < 0,01$).	
“Seguridad y eficacia de galcanezumab en pacientes taiwaneses: un análisis post-hoc de estudios de fase 3 en migraña episódica y crónica.” / Chun-Pai Yang, Chia-Fang Lee, Grazia Dell'Agnello, Et al /septiembre 2020 (66).	Ensayo preclínico	2092 pacientes	-evaluar la eficacia y la seguridad de galcanezumab en pacientes taiwaneses con migraña episódica o crónica.	Galcanezumab tiene una eficacia y seguridad similares en la población taiwanesa, en comparación con la población de "Todos los pacientes" incluida en el estudio. El tratamiento con galcanezumab redujo el número de días mensuales de migraña, determinó un mayor porcentaje de pacientes con una respuesta $\geq$ del 50% e impacBianca Raffaelli, Lars Neeb, Uwe Reuter en 2019, en una	Alta

				revisión sistemática Se encontró evidencia de que, los cuatro CGRP mAbs demostraron una buena eficacia con una reducción significativa de días mensuales con migraña en pacientes con migraña crónica y un inicio rápido de acción con una tasa de respuesta alta, se registra también una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Andrea Negro y Paolo Martelletti en el mismo año concluyeron que, existe una eficacia persistente, en particular, que todos los mAbs reducen el número de días de cefalea o migraña, el número de días de uso de medicación aguda y mejoraron la discapacidad;	
--	--	--	--	--	--

				además, menciona efectos terapéuticos rápidos en días o semanas, la facilidad de administración del tratamiento ya que los CGRP mAbs no requieren un ajuste de dosis, sin embargo en un estudio de casos y controles realizado en 2022, con una población de 127 pacientes, un 55,8% requirieron un aumento de dosis por respuesta inadecuada o pérdida de respuesta y un 11,62% de los pacientes cambiaron a un segundo mAb del CGRP y el 3,5% cambiaron a un tercer mAb del CGRP. A pesar de los datos encontrados, se debe considerar que la población seleccionada en este último	
--	--	--	--	--	--

				estudio es pequeña, y tiene un nivel de evidencia bajo en contraste con la revisión sistemática realizada en años anteriores. Por lo tanto, los resultados no son considerables dentro de este contexto. (34, 46). Aumentó positivamente la calidad de vida.	
“Comienzo temprano del efecto después del tratamiento con galcanezumab en pacientes con fracasos previos de la medicación preventiva.” / Todd J. Schwedt, Dulanji K. Kuruppu, Yan Dong, et al./ marzo 2021 (67).	Ensayo preclínico	462 participantes	-evaluar la eficacia y la seguridad de galcanezumab en pacientes taiwaneses con migraña episódica o crónica	Los pacientes tratados con galcanezumab tuvieron una reducción significativamente mayor en los días mensuales de migraña a partir del mes 1, que siguió siendo significativa para todos los meses posteriores en comparación con placebo. Los días semanales de migraña se redujeron significativamente	Alta

				en los pacientes tratados con galcanezumab a partir de la semana 1 y continuaron durante cada semana posterior del mes 1 en comparación con placebo, Una mayor proporción de pacientes tratados con galcanezumab logró una respuesta del $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% en los meses 1-3 y en las semanas 1-4 del mes 1 en comparación con placebo	
“Un estudio de seguridad abierta, a largo plazo y de fase 3 de Galcanezumab en pacientes con migraña” / Angelo Camporeale, David Kudrow, Ryan Sides,	Ensayo preclínico	135 participantes	Evaluar la seguridad y tolerabilidad, así como la eficacia de galcanezumab durante un máximo de 12 meses de tratamiento en pacientes con migraña.	Doce meses de tratamiento con inyecciones autoadministradas de galcanezumab fueron seguros y se asociaron con una reducción en el número de días mensuales de migraña. el porcentaje de	Alta

et al./ noviembre 2018 (68).				interrupciones debidas a EA fue bajo (< 5% dosis combinadas), y se produjeron pocos EAG (< dosis combinadas del 4% y ninguna considerada relacionada con el tratamiento). Esto contrasta con el tratamiento a largo plazo con topiramato, que actualmente es el medicamento preventivo para la migraña más recetado, que mostró tasas más altas de interrupción e interrupción del estudio debido a eventos adversos	
"Efecto de diferentes dosis de galcanezumab frente a placebo para la	Ensayo clínico	410 pacientes	-Evaluar si al menos 1 dosis de galcanezumab fue superior a placebo para los episodios de prevención de la	De los 936 pacientes evaluados, 410 cumplieron con los criterios de ingreso (entre 18 y 65 años con 4 a	Alta

prevención de la migraña episódica.” / Vladimir Skljarevski, Tina M. Oakes, Qi Zhang/ diciembre 2018 (69).			migraña.	14 días de migraña por mes y migraña de inicio antes de los 50 años) y fueron aleatorizados para recibir placebo o galcanezumab. Para el criterio principal de valoración, galcanezumab, 120 mg, redujo significativamente los días de migraña en comparación con el placebo (99,6 % de probabilidad posterior -4,8 días, -5,4 a -4,2 días frente al 95 % de umbral de superioridad -3,7 días ; -4,1 a -3,2 días). Los eventos adversos informados por el 5% o más de los pacientes en al menos 1 grupo de dosis de galcanezumab y con mayor frecuencia que el placebo incluyeron dolor en el lugar de la inyección,	
--	--	--	----------	--	--

				infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dismenorrea y náuseas.	
--	--	--	--	--	--

Tomado de: base de datos

Elaboración: autoras

5.2.4 Fremanezumab

Tabla 6 Resultados encontrados del uso de Fremanezumab como tratamiento de migraña refractaria.

Artículo/ Autor/ Año	Tipo De Estudio	Muestra	Objetivos	Resultados	Nivel De Evidencia
"Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale?" / Lanfranco Pellesi,	Revisión sistemática	Se incluyeron estudios tipo ensayo clínico y metaanálisis	Revisar narrativamente la justificación fisiopatológica de la terapia dual con anticuerpos monoclonales peptídicos relacionados con el gen anti	-Los datos preclínicos sugieren que los anticuerpos monoclonales relacionados con el péptido relacionado con el gen anti calcitonina y la toxina botulínica tipo A tienen efectos sinérgicos dentro del sistema trigémino	Alta

Thien P Do, Håkan Ashina, et al/ Junio 2020 (70).			calcitonina y toxina botulínica tipo A en la prevención de la migraña crónica resistente al tratamiento.	vascular. -Los hallazgos indican que fremanezumab previene principalmente la activación de las fibras Aδ. - Se ha demostrado una disminución de la clínica de los pacientes al igual que el número de días mensuales de migraña lo que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes.	
“Efectividad en el mundo real después de iniciar el tratamiento con fremanezumab en pacientes estadounidenses con migraña episódica y crónica o migraña difícil de tratar”	Casos y controles	421 médicos y 1003 pacientes por 12 meses.	Evaluar la efectividad de Fremanezumab en diferentes subgrupos de pacientes adultos con migraña episódica (EM), migraña crónica (MC) o migraña difícil de tratar (DTT) en entornos clínicos del mundo real.	Fremanezumab demostró efectividad para el tratamiento de la migraña independientemente del tipo o la presencia de factores que contribuyen a la migraña DTT. Mejorando las horas de sueño, el apetito y el peso de los pacientes en lo que fueron usados este	Moderada

/Maurice T. Driessen , Joshua M Cohen , Stephen F. Thompson / 2020 (71).				anticuerpo monoclonal.	
“Fremanezumab versus placebo para la prevención de la migraña en pacientes con fracaso documentado de hasta cuatro clases de medicación preventiva para la migraña (FOCUS): un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3b.” / Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener / Septiembre 2019 (72).	Ensayos Preclínicos	838 participantes por 3 meses	-Investigar la eficacia y la tolerabilidad del Fremanezumab anticuerpo CGRP completamente humanizado, en pacientes que anteriormente no han respondido a 2 o 4 clases de medicamentos para la prevención de la migraña.	-Fremanezumab fue eficaz y bien tolerado en pacientes con dificultades para tratar migraña que previamente no había respondido a hasta cuatro clases de prevención de la migraña Medicamentos. - 838 participantes con episodios (329 [39%]) o migraña crónica (509 [61%]) se asignaron aleatoriamente a placebo (n = 279), trimestralmente Fremanezumab (n=276), o Fremanezumab mensual (n=283). -Reducción en los días	Alta

				promedio mensuales de migraña durante 12 semanas fueron mayores en comparación con placebo que con Fremanezumab trimestral. - Los eventos adversos fueron similares para placebo y Fremanezumab, como estreñimiento.	
“Eficacia y seguridad de Fremanezumab según la experiencia del mundo real (RWE)” / Fitzek, Mira. Raffaelli, Bianca. Reuter, Uwe/ April 2022 (73).	Revisión sistemática	No se describe	- Evaluar la eficacia y seguridad de Fremanezumab	El estudio FINESSE, observacional, prospectivo y multicéntrico, incluye a 574 pacientes, tiene una duración de 49 meses y se está llevando a cabo en Alemania y Austria. Se ha presentado un análisis intermedio a los seis meses que muestra una reducción de los días de migraña al mes	Alta

				de 12,7 basales a 6,2 a los seis meses, mejoría en las escalas de calidad de vida y reducción del consumo de analgésicos de 9,6 días a 4,4 días al mes, – FRIEND (FRemanezumab In rEal world stuDy) es un estudio italiano multicéntrico y prospectivo que evaluó el fremanezumab en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica. Se incluyó a 47 pacientes y se evaluó el cambio en el número de migrañas al mes (-8,5 días), la disminución en el uso de analgésicos (-12,7 tomas al mes) y la puntuación en	
--	--	--	--	--	--

				escala HIT-6 (reducción de 13,8 puntos) En el Reino Unido se llevó a cabo un estudio que incluyó a 289 pacientes con migraña crónica que habían sido refractarios a un promedio de seis tratamientos preventivos, incluyendo toxina botulínica. Tras tres meses en tratzumab redujo significativamente los días de cefalea y migrañas mensuales, el uso de analgésicos y la puntuación en la escala HIT-6. Los datos más destacables son que el 79,7% de los pacientes lograron alcanzar una tasa de respuesta $\geq 30\%$ en 12 semanas, y de ellos el	
--	--	--	--	---	--

				90% eran refractarios a toxina botulínica EE.UU. realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó a 172 pacientes con migraña episódica y crónica, tratados con fremanezumab durante al menos seis meses. Se observó una reducción de 14 días de media de cefalea al mes y la intensidad del dolor se redujo un 18% utilizando la Visual Analog Scale (VAS) estudio con mayor número de pacientes también es estadounidense. Se comparó la eficacia del fremanezumab en migraña episódica y migraña crónica. Se incluyó a 1.003 pacientes (587 con migraña crónica y	
--	--	--	--	---	--

				416 con migraña episódica). Se observaron reducciones sostenidas y clínicamente significativas tanto en días de migraña mensuales como en día de cefaleas mensuales a lo largo de los seis meses en tratamiento en ambas formas de migraña.	
--	--	--	--	--	--

Tomado de: base de datos

Elaboración: autoras

5.2.5 Eptinezumab

Tabla 7 Resultados encontrados del uso de Eptinezumab como tratamiento de migraña refractaria.

Artículo/ autor/ año	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Resultados	Nivel de evidencia
“Eptinezumab para el tratamiento de la migraña.” / Valerio Spuntarelli, Andrea Negro, Miguel Ángel Luciani, Enrico Bentivegna, Paolo Martelletti / Agosto 2021 (74).	Revisión sistemática	Estudios preclínicos y clínicos en fase 2 y 3	-Resumir la información acerca de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los AM. -Recopilar los datos de seguridad y tolerabilidad basados en estudios humanos de los anticuerpos monoclonales.	Valerio Spuntarelli, Andrea Negro, Miguel Ángel Luciani et al en agosto de 2021 recopilaron los datos de seguridad y tolerabilidad basados en estudios humanos de los anticuerpos monoclonales, revisión sistemática Eptinezumab para el tratamiento de la migraña; para analizar la eficacia clínica, en ensayos clínicos fase 2, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado, controlado controlado con placebo, evaluó la seguridad,	Alta

				farmacocinetica y eficacia de una dosis unica para la prevencion de migraña refractaria, donde se incluyeron 665 pacientes de ambos sexos entre 18 y 55 años con >15 dias de dolor de cabeza, y >8 dias de migraña, se hizo una comparacion de 300, 100, 30, 10mg o placebo siendo asginados en una proporción 1:1:1:1:1, donde el analisis de eficacia principal, se vio que el tratamiento con 300mg dio un numero significativamente mayor de pacientes que lograron una reduccion del 75% de dias con migraña en comparacion con el placebo en las semans 1 a	
--	--	--	--	--	--

				12 posteriores a la infusión (33,33% frente a 20,7%; p.0,033). en ensayos clínicos fase 3, evaluaron la eficacia, seguridad y farmacocinética del eptinezumab intravenoso, en cuatro infusiones cada 12 semanas en pacientes con migraña crónica, eptinezumab 300mg obtuvo el resultado primario reduciendo significativamente los días mensuales de migraña entre las semanas 1 a 12 en comparación con el placebo (-3.2; p.0,0001) logrando una respuesta de migraña >75% (29,7%frente a 16,2%. p<0,001), estos resultados clínicos de fase 3 subrayan	
--	--	--	--	---	--

				la eficacia de eptinezumab para el tratamiento de migraña. En cuanto a la seguridad y tolerabilidad en ensayos clínicos fase 3, el 59,7% (530 pacientes) experimentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento, con una incidencia equilibrada entre los grupos de 30, 100 y 300mg para la prevención de migraña refractaria, y que no estuvo relacionada con la dosis en el grupo del fármaco, la mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento tuvieron una gravedad de leve a moderada, los más comunes fueron infección	
--	--	--	--	---	--

				del tracto respiratorio superior (30 mg, 11,4%; 100 mg, 9,9%; 300 mg, 3,6%; placebo, 7,2%) y fatiga (30 mg, 2,3%; 100 mg, 3,6%; 300 mg, 3,6%; placebo, <1%) a 7 pacientes (1,1%) se les retiró el fármaco debido a hipersensibilidad, fue gravedad moderada, resolviendose el mismo día. En otro ensayo, el 11,4% (122 pacientes) obtuvieron más de un evento adverso emergente del tratamiento siendo las más frecuentes fatigas (1,8% con eptinezumab; <1% placebo) y vómito (<1% con eptizumab; 1,8% placebo). Diez pacientes obtuvieron efectos	
--	--	--	--	--	--

				adversos graves (7 con eptinezumab y 3 con placebo), los resultados secundarios encontraron una alta tasa de satisfacción sobre el cambio de los síntomas más molestos (39,3% con mucha mejoría) y cambio en el estado de su enfermedad desde el inicio del estudio a la semana 104.	
“Reducciones a largo plazo en el impacto de la enfermedad en pacientes con migraña crónica después del tratamiento preventivo con eptinezumab.” / Andrew Blumenfeld, Anders Ettrup Joe	Ensayo preclínico	128 participantes	- Examinar los cambios a nivel de ítem en el cuestionario Migraine Disability Assessment (MIDAS) durante 2 años en participantes con MC en tratamiento con eptinezumab.	El tratamiento a largo plazo con eptinezumab en pacientes con MC sugirió reducciones sostenidas en la discapacidad cuantificada por MIDAS, consistentes con las reducciones sostenidas en la frecuencia de la cefalea	Alta

Hirman, Bjarke Ebert y Roger Cady/julio 2022 (75).				y la gravedad del dolor. la gravedad promedio del dolor de cabeza MIDAS (calificada en una escala de 0-10) se redujo de una media de 7.3 al inicio del estudio a 5.5 en la semana 12 y a 4.5 en la semana 104, redujo la media de días de cefalea, según lo evaluado por MIDAS, durante un período de 3 meses de 47,4 al inicio del estudio a 17,1 en la semana 12. la mayor discapacidad MIDAS se observó en la pregunta 4 (media 16,4 días) y la pregunta 3 (media 15,6 días), que se redujo a medias de 5,5 y 4,7 días, respectivamente, en la semana 12. Las	
--	--	--	--	--	--

				puntuaciones medias de MIDAS que miden el ausentismo (preguntas 1, 3, 5) cambiaron de 9,7 días al inicio del estudio a 3,2 días (semana 12, n = 123) a 3,9 días (semana 104, n = 95)	
“Eptinezumab para la prevención de la migraña crónica: un ensayo clínico aleatorizado de fase 2b.” / David W Dodick, Richard B Lipton, Stephen Silberstein, et al /junio 2019 (76).	Ensayo clínico	588 participantes	determinar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de cuatro niveles de dosis de eptinezumab e informar el programa de desarrollo de fase 3.	Las tasas de respuesta a la migraña del $\geq 75\%$ durante las semanas 1-12 para eptinezumab 300, 100, 30 y 10 mg fueron 33.3%, 31.4%, 28.2% y 26.8%, respectivamente, versus 20.7% para placebo. Los criterios de valoración secundarios de eficacia (p.ej. $\geq$ tasa de respuesta del 50%, cambio desde el inicio en la frecuencia de los días de	Alta

				migraña/cefalea y porcentaje de migrañas graves) tuvieron resultados que favorecieron las tres dosis más altas de eptinezumab versus placebo. Eptinezumab fue bien tolerado y las tasas de eventos adversos fueron similares a placebo.	
--	--	--	--	---	--

Tomado de: Base de datos

Elaboración: Autoras

Capítulo VI

6.1 Discusión

La presente revisión incluyó 47 artículos de los cuales 19 son revisiones sistemáticas y 28 incluyen estudios de tipo; casos y controles, cohorte, ensayos clínicos y preclínicos, publicados en los últimos 5 años.

Fred Cohen y Hsiangkuo Yuan; Eduardo Rivera-Mancilla y Carlos M Villalón, mediante revisiones sistemáticas en 2022 determinaron que, la activación del sistema trigémino vascular causa vasodilatación, inflamación neurogénica y sensibilización en el dolor periférico y central de la migraña, ya que sus terminaciones nerviosas contienen una variedad de neuropéptidos vasoactivos, como: “ el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P, neurocinina A y el péptido activador de la adenilato-ciclasa hipofisaria (PACAP)” dado esto, frente a un cuadro migrañoso se produce una liberación de neuropéptidos, principalmente del CGRP, siendo el más importante dentro del desarrollo del cuadro de migraña, con este sustento, se determinó que el bloqueo directo del CGRP o de su receptor por medio del uso de anticuerpos monoclonales se ha establecido como uno de los tratamientos más eficaces para la migraña refractaria (32, 44).

La eficacia del uso de CGRP mAbs valorada a través de resultados favorables, tales como: disminución en el número de días mensuales con migraña, reducción del número de fármacos consumidos y los costos en medicación para cada paciente, mejoría en la calidad de vida con una reducción de más del 50% de la puntuación MIDAS, reducción de la progresión del ataque de migraña, disminución del impacto del dolor de cabeza medido con la escala HIT-6; nos permite comparar la evidencia encontrada en los resultados que se detallan en los estudios que fueron incluidos para el análisis correspondiente.

En dos revisiones sistemáticas realizadas por Simona Sacco y Faisal Mohammad; Eduardo Rivera-Mancilla y Carlos M Villalón en el 2020 concluyen que existe una tasa de respuesta de más del 50% en los pacientes que fueron tratados con anticuerpos monoclonales. Un año después Karthik Nagaraj, Nicolas Vandebussche, Peter J Goadsby corroboraron lo antes mencionado encontrando una tasa de respuesta $\geq 50\%$ significativamente mayor con el uso de los CGRP que en el grupo placebo. Confirmando que los perfiles de tolerabilidad y seguridad son excelentes, con un nivel de evidencia alto (30, 44, 46).

Datos arrojados en una revisión sistemática realizada por Fenne Vandervorst y Laura Van Deun, en 2021 registraron una disminución en el número de días mensuales de migraña de 1,9 días. En el 2022 estos hallazgos fueron corroborados por Prashant Soni y Evanka Chawla; Florián Frank y Hanno Ulme. En ese mismo año Gabriel Taricani Kubota y Konstantina Drellia, Lili Kokoti, presentaron de igual manera una disminución de los días de migraña y una mejoría en la clínica en los pacientes de 71% y 50% respectivamente. Estos datos se confirman en un estudio de casos y controles con 127 pacientes, realizado por Celia Castaño Amores, Pelayo Nieto Gómez, María Teresa Nieto-Sánchez, et al. En donde determinaron la reducción del número de días de migraña de 11,8 al inicio de la investigación a 5,1 después de un año de tratamiento, estos resultados fueron estadísticamente significativos $p < 0,001$, dando validez a los mismos. Por su parte Luigi Francesco Iannone, David e Fattori y Silvia Benemei, en febrero del mismo año, en un estudio de cohorte, demostró una reducción del $\geq 50\%$ en la puntuación de la Evaluación de la Discapacidad de la Migraña [MIDAS] y que existe igual efectividad de los tres mAbs anti-CGRP. También se evidenció una reducción en el consumo mensual de analgésicos. Un punto a considerar es que dentro del estudio no se registraron eventos adversos graves (34,35,36,39,41,47).

En Mayo del mismo año, Francesca Schiano di Cola, Salvatore Caratozzol, en su estudio de casos y controles con 50 pacientes, indicaron que el 72,7% tuvo una tasa de respuesta de más del 50%, tal mejoría clínica fue sostenida y progresiva en el tiempo.

En el mismo año dos estudios de cohorte realizados por Kaitlin A Greene, Carlyn P Gentile y Christina L Szperka; y Torres Ferrús, Marta Gallardo, Víctor Alpuente, con una muestra de 112 y 155 pacientes respectivamente, se encontró que el 39,5% de los pacientes tuvo una tasa de respuesta de $\geq 50\%$ (reducción de 9,1 días de migraña) y una mejoría en la calidad de vida en la escala análoga visual. Sin embargo, en otro estudio de cohorte realizado en 44 pacientes, Luigi Francesco Iannone, Davide Fattori y Silvia Benemei mencionan que, el 75% informó un deterioro progresivo de los efectos tras la interrupción a 3 meses de anti-CGRP mAbs, mismos que se revirtieron reiniciando el tratamiento durante un mes, aunque la tasa de respuesta de $\geq 50\%$ permaneció por debajo de los valores iniciales, disminuyó en comparación con el último mes de tratamiento, sólo el 25% de pacientes informaron un beneficio sostenido durante la interrupción y no necesitaron un nuevo tratamiento. Se debe tomar en cuenta que estos estudios al tener una calidad de evidencia baja con una limitación importante en cuanto a la cantidad y calidad de la muestra, es necesario realizar más investigaciones que sustenten y apoyen el efecto a corto o largo plazo del uso de los CGRP mAbs (36,37,38, 43, 45, 49).

En cuanto a la seguridad del uso de CGRP mAbs evaluada a través de la frecuencia y gravedad de los efectos adversos, permitió contrastar la presencia de los mismos en las diferentes poblaciones. Se realizaron seis revisiones sistemáticas, que coinciden que los anticuerpos monoclonales tienen un buen perfil de seguridad debido a la mínima presencia de efectos adversos, y que la mayoría fueron de leves a moderados o similares a los del placebo. Es así que, en 2019 Andrea Negro y Paolo Martelletti determinan que el perfil de seguridad similar al placebo y que la ausencia de interacciones farmacológicas son grandes ventajas en cuanto al uso de los anticuerpos monoclonales. Bianca Raffaelli, Lars Neeb, Uwe Reuter en el mismo año, encontró que los cuatro CGRP mAbs tienen un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad en comparación a medicamentos preventivos de primera línea, demostrado por el bajo porcentaje de tasas de abandono (3%) debido a efectos adversos, lo que corroboran los autores Oscar Pradilla, José Martínez, Mauricio Rueda, et al, en junio de 2022.

En 2020 Karthik Nagaraj, Nicolas Vandenbussche y Peter J Goadsby, manifiestan, que no existe diferencias significativas en los eventos adversos, eventos adversos graves y la interrupción debido a eventos adversos; y en 2022, Davide Mascarella, Eleonora Matteo y Valentina Favoni, demuestran también la presencia de una seguridad alta por la mínima incidencia de eventos adversos (31, 40, 43, 46,48).

Los efectos adversos en orden de frecuencia fueron; reacción en el sitio de la inyección (dolor, eritema, induración), infecciones del tracto respiratorio superior, estreñimiento, urticaria, náusea y vómitos. También se registraron daños en las mucosas, úlceras, estreñimiento y/o diarrea y alteraciones en sistema cardiovascular principalmente taquicardia, como consecuencia de bloqueo a largo plazo de CGRP o su receptor que podría causar una pérdida del efecto protector de CGRP, hechos descritos en una revisión sistemática realizada por Eduardo Rivera Mancilla y Carlos M Villalón en 2020. Se encontraron resultados similares como el dolor en el pecho o taquicardia, en un estudio de casos y controles realizado por Celia Castaño, Pelayo Nieto, María Nieto, et al en el año 2022 y Oscar Pradilla, José Martínez, Mauricio Rueda, et al. en el mismo año (44, 47, 48).

Finalmente es importante detallar las indicaciones y recomendaciones para el uso de los anticuerpos monoclonales y la selección del grupo de pacientes para el tratamiento, mediante los hechos descritos en varias revisiones sistemáticas en diferentes años.

Las principales indicaciones se basan en: pacientes con diagnóstico de migraña crónica, con una discapacidad moderada y grave en la escala de evaluación de la discapacidad por Migraña (MIDAS), pacientes con más de tres terapias previas no eficaces, o consumo excesivo de

medicación y cuando existen contraindicaciones para el uso de tratamientos preventivos de primera línea. Es así como estas indicaciones son una constante en varios estudios donde autores como Bianca Raffaelli, Lars Neeb, Uwe Reuter en 2019; Eduardo Rivera y Carlos Villalón en 2020; Karthik Nagaraj, Nicolas Vandenbussche, Peter Goadsby en 2021 corroboran lo antes mencionado (31, 44 46).

Oscar Pradilla, José Martínez, Rueda Fidel Sobrino et al, en su estudio más reciente en 2022, incluye a pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 75 años y consideran que una buena respuesta terapéutica se define como la disminución al menos del 50% de los DMM con el uso de mAb durante los 3 primeros meses de tratamiento, y mejoría en las escalas de calidad de vida. Sin embargo, debido al alto costo de esta terapia monoclonal es importante implementar estrategias para optimizar su efectividad mediante la selección de pacientes con las indicaciones anteriormente mencionadas, y se recomienda realizar nuevas investigaciones acerca de la farmacoeconomía de costos directos e indirectos relacionados con migraña no tratada y tratada con otros tratamientos preventivos, como lo describen Andrea Negro y Paolo Martelletti (43, 48). En estudios realizados para valorar los resultados encontrados acerca del Erenumab, algunos autores como Stewart Tepper, Messoud Ashina y Uwe Reuter, en 2018 mediante un ensayo clínico en un grupo de 667 adultos usaron dosis de 70 mg y 140 mg reduciendo el número de días mensuales de migraña en 6,6 días con un perfil de seguridad similar al placebo. Al igual que Lucas Hendrik Overeem, Lars Neeb y Uwe Reuter en el 2019 en una revisión sistemática donde concluyen que las inyecciones subcutáneas mensuales de erenumab en igual dosis redujeron al menos el 50% de los días mensuales de migraña (MMD), con una tolerabilidad buena, lo que se refleja en las bajas tasas de abandono y no se detectan efectos adversos, corroborando lo antes mencionado y proporcionando evidencia de que erenumab podría ser una terapia potencial para la prevención de la migraña refractaria (53, 55).

Se realizaron ensayos clínicos, en los que se evidenció una disminución del número de días mensuales de migraña en 4,19 días y 6,8 días en estudios realizados por Jennifer Robblee y Katrina L. Devick, et al., en el año 2020 y Daniel M. Keller en 2021 respectivamente. Sumándose a este último estudio la reducción de la ingesta de medicamentos de 20,3 días mensuales; demostrando así la eficacia del erenumab (51,52).

En estudios de cohorte realizados en el año 2021 por Umberto Pensato, Carlos Baraldi, Valentina Favoni, et al., con 396 pacientes por 3 meses lograron una disminución de un 50% de la clínica, 75% en los días mensuales de cefalea ($p < 0,001$), y disminución en el consumo de medicamentos ($p < 0,001$). Al igual que Saeed Haitham, Tulbah Alaa S, et al. Quienes incluyeron 90 pacientes

y se registró una reducción de 2,9 días en los días mensuales de migraña, y en la puntuación MIDAS, sin embargo existieron efectos adversos presentes como el enrojecimiento de la piel y el dolor local con 63,3%, 47,77% respectivamente, así como como la presencia de infección de las vías respiratorias superiores, dolor en el sitio de inyección y náuseas como lo describió Stewart Tepper, Messoud Ashina y Uwe Reuter, en 2018 en un ensayo clínico. Se debe recalcar que ninguno de los participantes se retiró del estudio puesto que los efectos adversos son mínimos y no son severos, demostrando una alta seguridad en el uso del erenumab. En el mismo año Morales Bacas, Portilla C, Romero Cantero mediante un estudio de cohorte de los 31 pacientes en estudio el 64,5% presentaron una mejoría después de un año de tratamiento (53, 56,58, 60). Los estudios de casos y controles más recientes realizados en el 2022 por Modar Khalil, David Moreno-Ajona, et al. Con 92 pacientes y Antorcha P, Burow P, Möller B, et al., con 82 pacientes, demostraron reducción en el número de días mensuales de migraña en 4,1 en el primero y de 16,6 a 11,6 días en el segundo estudio, además de la disminución en la intensidad de la cefalea, confirmando la eficacia del tratamiento para los pacientes con migraña refractaria (57,59).

Para considerar los efectos del tratamiento con Galcanezumab para migraña refractaria se encontró una tasa alta de efectividad en seis ensayos clínicos, con una reducción significativa en el número de días mensuales de migraña, un mayor porcentaje de pacientes con una respuesta $\geq$ del 50% a partir del inicio del tratamiento y que se mantuvo a lo largo de los meses 1-3 en comparación con placebo, esto significó un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes; estos resultados favorables fueron un consenso en donde los autores Angelo Camporeale, David Kudrow, Ryan Sides, et al; Vladimir Skljarevski, Tina M. Oakes, Qi Zhang et al; ChunPai Yang, Chia Fang Lee, Grazia Dell'Agnello et al; Dulanji K Kuruppu, James M North, Amy J Kovacik, et al; Todd J. Schwedt, Dulanji K. Kuruppu, Yan Dong; Dulanji K. Kuruppu, Joshua Tobin Yan Dong, Sheena K. Aurora, et al constataron estos argumentos. Sin embargo, Ioana Medrea, Suzanne Christie, en agosto de 2022 en una revisión sistemática, evidenció que Galcanezumab demostró eficacia en la cefalea en racimos episódica, pero careció de eficacia en la cefalea en racimos crónica, este hallazgo destaca que Galcanezumab puede no mostrar un efecto eficaz y sostenido en la prevención de la cefalea en racimos crónica, al ser un estudio con un nivel de evidencia alta, se hace hincapié en la importancia de evaluar los efectos a largo plazo de Galcanezumab en migraña crónica (65, 66, 68,69).

En cuanto a la seguridad del Galcanezumab Angelo Camporeale, David Kudrow, Ryan Sides Shufang Wang, et al. en noviembre de 2018 en un ensayo clínico, refirieron que un porcentaje de interrupciones debidas a efectos adversos fue bajo ($< 5\%$), y se produjeron pocos efectos

adversos graves (<4% y ninguna considerada relacionada con el tratamiento). Esto contrasta con el tratamiento a largo plazo con otras terapias preventivas de primera línea, que mostraron tasas más altas de interrupción e interrupción del estudio debido a eventos adversos. Vladimir Skljarevski, Tina M. Oakes, Qi Zhang, et al; Luca Giani, Alberto Proietti Cecchini, Massimo Leon; Chun-Pai Yang, Chia-Fang Lee, Grazia Dell'Agnello et al., en diciembre del mismo año apoyaron ésta alusión al observar que el uso de Galcanezumab tiene una buena tolerabilidad y sin problemas de seguridad emergentes con un nivel de evidencia alto (63, 66, 68, 69).

Los resultados recopilados para evaluar el uso del fremanezumab dentro de la terapia profiláctica de migraña refractaria se describen en los siguientes estudios. Es así como en 2019 Michel D Ferrari, Hans Christoph Diener, en un ensayo preclínico determinó que el Fremanezumab fue eficaz y bien tolerado en la muestra de estudio, y describe la reducción de los días mensuales de migraña. Un año posterior Lanfranco Pellesi, Thien P Do, Håkan Ashina, Messoud Ashina, Rami Burstein realizaron una revisión sistemática en la que encontraron evidencia de que el fremanezumab inhibe selectivamente la respuesta de los nociceptores Aδ y previene la activación de las fibras Aδ, disminuyendo significativamente la clínica de los pacientes, mejorando la calidad de vida y disminuyendo los días de migraña al mes de los pacientes (70, 72).

En 2022 Fitzek, Mira. Raffaelli, Bianca Reuter, Uwe con revisión sistemática en la que el estudio FINESSE y FRIEND describen una reducción del número de días de migraña a 4,4 días y 8,5 días respectivamente, y en este último la reducción del uso de analgésicos -12,7 tomas al mes y la puntuación en escala HIT-6 una reducción de 13,8 puntos. Se demuestra la efectividad del tratamiento con fremanezumab para pacientes con migraña refractaria. Finalmente, mediante un estudio de casos y controles en 2022, que incluye 421 médicos y 1003 pacientes, Maurice T. Driessen, Joshua M Cohen, Stephen F. Thompson determinan que el fremanezumab tiene efectividad para la migraña independientemente la presencia de factores adicionales, con una disminución de hasta el 77,0% de la sintomatología de los pacientes, concluyendo así, que el fremanezumab es un fármaco que por sus altos buenos resultados es aceptado por los pacientes para la mejoría de su calidad de vida (71,73).

Para medir los efectos del tratamiento con Eptizumab; David W Dodick, Richard B Lipton, Stephen Silberstein, et al., en junio de 2019 en un ensayo clínico, observaron que las tasas de respuesta a la migraña fueron de ≥75% durante las semanas 1 a 12 para eptinezumab de 300mg con un 33.3%, versus 20.7% para placebo. Valerio Spuntarelli, Andrea Negro, Miguel Ángel Luciani, et al., en agosto de 2021 en una revisión sistemática vuelven a subrayar esta eficacia, pues se vio que el tratamiento con 300mg dio un número significativamente mayor de pacientes que lograron

una reducción del $\geq 75\%$ de días con migraña en comparación con el placebo en las semanas 1 a 12 posteriores a la infusión (33,33% frente a 20,7%) (74,76).

Andrew Blumenfeld, Anders Ettrup, Joe Hirman, et al., en julio de 2022 en un ensayo clínico, encontraron que el tratamiento a largo plazo con eptinezumab en pacientes con migraña crónica sugirió reducciones sostenidas en la discapacidad cuantificada por MIDAS, consistentes con las reducciones sostenidas en la frecuencia de la cefalea y la gravedad del dolor, la gravedad promedio del dolor de cabeza MIDAS (calificada en una escala de 0-10) se redujo de una media de 7.3 al inicio del estudio a 5.5 en la semana 12 y a 4.5 en la semana 104; redujo la media de días de cefalea, según lo evaluado por MIDAS, durante un período de 3 meses de 47,4 al inicio del estudio a 17,1 en la semana 12; la mayor discapacidad MIDAS se observó en la pregunta 4 (media 16,4 días) y la pregunta 3 (media 15,6 días), que se redujo a medias de 5,5 y 4,7 días, respectivamente, en la semana 12. Las puntuaciones medias de MIDAS que miden el ausentismo (preguntas 1, 3, 5) cambiaron de 9,7 días al inicio del estudio a 3,2 días (semana 12, n = 123) a 3,9 días (semana 104, n = 95) con un nivel de evidencia alto (75).

En cuanto a la seguridad de Eptinezumab; David W Dodick, Richard B Lipton, Stephen Silberstein, et al., mencionan que Eptinezumab fue bien tolerado y las tasas de eventos adversos fueron similares a placebo con un nivel de evidencia alta; Valerio Spuntarelli, Andrea Negro, Miguel Ángel Luciani, et al., observaron que en cuanto a la seguridad y tolerabilidad en el 59,7% (530 pacientes) experimentaron al menos un evento adverso, siendo la mayoría de una gravedad de leve a moderada, los más comunes fueron infección del tracto respiratorio superior (300 mg, 3,6%; placebo, 7,2%) y fatiga (300 mg, 3,6%; placebo, <1%) a 7 pacientes (1,1%) se les retiró el fármaco debido a hipersensibilidad, esta fue de gravedad moderada, resolviéndose el mismo día, concluyendo que el eptinezumab puede ser una adición importante a los medicamentos preventivos para la migraña, aunque es necesario estudios a más largo plazo para esclarecer mejor el papel de Eptinezumab en la prevención de la migraña refractaria (74,75).

Capítulo VII

7.1 Conclusiones y recomendaciones

En base a los estudios analizados previamente, podemos concluir que existe evidencia consistente de que los anticuerpos monoclonales actúan sobre una diana específica, que basados en conocimientos fisiopatológicos, bloquean directamente la vía del CGRP y su receptor, siendo los primeros y únicos fármacos diseñados específicamente para el tratamiento preventivo de migraña refractaria.

La eficacia de los anticuerpos monoclonales se determinó por la tasa de respuesta de >50%, disminución de la clínica, disminución del número de días mensuales de migraña, número de fármacos y costo por cada paciente, mejoría en la calidad de vida con una reducción de más del 50% de la puntuación para evaluar la discapacidad en migraña MIDAS, reducción de la progresión del ataque de migraña y disminución del impacto del dolor de cabeza medido con la escala HIT-6, esto indicó una tasa de respuesta alta por parte de los pacientes con el uso de los CGRP.

También se evidenció que los anticuerpos monoclonales tienen un buen perfil de seguridad debido a la mínima presencia de efectos adversos, y que la mayoría de estos efectos fueron de leves a moderados o similares a los del placebo, según su orden de presentación estos son: reacción en el sitio de la inyección (dolor, eritema, induración), infecciones del tracto respiratorio superior, estreñimiento, urticaria, náusea y vómitos y en una minoría se puede llegar a presentar efectos cardiovasculares como taquicardia, lo que permite tener una buena tolerancia y adherencia al tratamiento.

Tras haber encontrado evidencia que soporte la efectividad y seguridad del uso de mAbs anti CGRP como tratamiento preventivo para migraña refractaria, se han determinado ciertas indicaciones para la selección oportuna de aquellos pacientes potenciales para el uso del tratamiento con mABS. Pacientes con diagnóstico de migraña crónica hombres y mujeres entre 18 y 65 años de edad y un inicio del cuadro antes de los 50 años de edad; pacientes con discapacidad moderada o grave en la escala de evaluación de la discapacidad por Migraña (MIDAS); consumo excesivo de medicamentos y fracaso previo de ≥ 3 clases de tratamientos preventivos que incluya analgésicos, betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, toxina botulínica u onabotulinumtoxinA. Es decir, el tratamiento con anticuerpos monoclonales es eficaz en este grupo delimitado de la población diagnosticada con migraña refractaria.

Por lo antes mencionado, se ha dado respuesta a nuestra pregunta de investigación planteada: ¿Cuáles son el efecto, el margen de seguridad y las indicaciones del uso de anticuerpos monoclonales en un paciente con migraña refractaria?

Dado al alto costo de la terapia monoclonal se recomienda realizar más estudios que evalúen la farmacoeconomía de los costos en el tratamiento de migraña y la facilidad de accesibilidad al mismo mediante criterios de selección establecidos de pacientes idóneos para el tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Referencias

1. Neurología.com. (s/f). Neurologia.com. Recuperado el 8 de noviembre de 2022, de <https://neurologia.com/articulo/2019399>
2. Pauls BM. ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA [Internet]. Svfh.es. [citado el 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/M%C3%93DULO-1.-Actualizaci%C3%B3n-en-el-tratamiento-de-la-migra%C3%B1a.pdf>
3. Dreghiciu AM, Lahiguera PV, de Pedro SP, Navarro CÁ, Flordelis PA. Etiología y tratamiento de las migrañas. Revista Sanitaria de Investigación [Internet]. 2022 [citado el 23 de noviembre de 2022];3(9):42. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8656341>
4. Láinez MJA. Chronic headaches: from research to clinical practice. J Headache Pain [Internet]. 2005;6(4):175–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10194-005-0177-y>
5. Neurología.com [Internet]. Neurologia.com. [citado el 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2021155>
6. Welch MAM, Wilkinson R, Nappi G, Sakai IF, Schoenen J, Stephen B, et al. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia [Internet]. 2018;38(1):1–211. Disponible en: https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/3559_ichd-3-spanish.pdf
7. Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. Rev Neurol (Paris) [Internet]. 2021 [citado el 30 de enero de 2023];177(7):785–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34275653/>
8. Conocimiento moderno de la fisiopatología de la migraña [Internet]. <https://www.neurologybytes.es/>. [citado el 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.neurologybytes.es/migrana/conocimiento-moderno-de-la-fisiopatologia-de-la-migrana/>
9. Goadsby P. Actualización sobre el tratamiento de la migraña [Internet]. <https://www.neurologybytes.es/>. [citado el 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.neurologybytes.es/eventos/aan-19/actualizacion-sobre-el-tratamiento-de-la-migrana/>

10. Volcy M. Fisiopatología de la migraña. Acta neurol colomb [Internet]. 2013 [citado el 23 de noviembre de 2022];29(1):44–52. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482013000100006
11. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. Neurología [Internet]. 2019;37(5):390–402. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485319300751>
12. Jiménez Caballero PE, Marsal Alonso C. Headache. Med Clin (Barc) [Internet]. 2006 [citado el 1 de junio de 2023];127(19):744–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-cefalea-13095525?code=fXjLDntHisUkdQ1GcYzAhp0Vbl6JOE&newsletter=true>
13. Arroyo-Valle FJ. Diagnóstico Automático de Migrañas Sin Aura y Factores Desencadenantes. 2021.
14. Medrano Martínez V, Francés Pont I, Hernández Rubio L, González Fernández L, Fernández Izquierdo S, Mallada Frechin J. Percepción de la validez del cuestionario Migraine Disability Assessment por una población de pacientes con migraña crónica. Neurología [Internet]. 2018 [citado el 1 de junio de 2023];36(9):692–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-percepcion-validez-del-cuestionario-migraine-S0213485318301956>
15. Escalas de calidad de vida [Internet]. Médicamente, la web de Novartis para Profesionales Sanitarios. [citado el 1 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.profesionales-sanitarios.novartis.es/areas-terapeuticas/neurologia/migrana/recursos-medico/escalas-calidad-de-vida>
16. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. Neurología [Internet]. 2019 [citado el 3 de junio de 2023];37(5):390–402. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-cgrp-migrana-fisiopatologia-terapeutica-S0213485319300751>
17. Goicochea, M. T., & Bonamico, L. (2021). Tratamiento preventivo en migraña: anticuerpos monoclonales contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Medicina, 81(3), 427–431. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000300427

18. Santos Lasaosa, S., & Irimia, P. (2019). Recommendations on the use of monoclonal antibodies for treating migraine. Consensus group of Navarre and Aragon. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 42(2), 235–238. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0640>
19. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D-D, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* [Internet]. 2019 [citado el 8 de noviembre de 2022];20(1):6. Disponible en: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0955-y>
20. Domínguez R, Vega F, Mena R. Nuevos tratamientos de la migraña. *Med Int Méx.* [Internet] 2019. [citado el 8 de noviembre de 2022]; 35(3): 397-405. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim193j.pdf>
21. Carvajal M, Najera P, Plaza A. Efectividad y seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales en la profilaxis de la migraña. *REV. OFIL·ILAPHAR* [Internet] 2022 [citado el 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/efectividad-y-seguridad-de-los-nuevos-anticuerpos-monoclonales-en-la-profilaxis-de-la-migrana/>
22. Calidad de vida en pacientes con migraña atendidos en una población de la provincia de Imbabura.[Internet]. Pontificia universidad católica del Ecuador. 2019 [citado el 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/16882/TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
23. Navarro-Pérez MP, Marín-Gracia M, Bellosta-Diago E, Santos-Lasaosa S. Epidemiología de la migraña en España y Latinoamérica [Epidemiology of migraine in Spain and Latin America]. [Internet]. *Rev Neurol*. 2020. [citado el 8 de noviembre de 2022] 1;71(3):110-118. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32672349/>
24. Investigación RS. Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña crónica frente a los fármacos vía oral de uso preventivo [Internet]. *RSI - Revista Sanitaria de Investigación*. 2020 [citado el 5 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/anticuerpos-monoclonales-para-el-tratamiento-de-la-migrana-cronica-frente-a-los-farmacos-via-oral-de-uso-preventivo/>

25. Zorrilla N, Gelfand A. Eptinezumab for adolescents with chronic refractory headache: A retrospective chart review. [Internet]. RSI - Revista Sanitaria de Investigación. 2023 [citado el 5 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85146077887&origin=resultslist&zone=contextBox>
26. Javier A, Efficacy and Safety of Galcanezumab as a Treatment of Refractory Episodic and Chronic Cluster Headache. [Internet] Headache . 2022 [citado el 5 de diciembre de 2022]: 62(10):1395-1405. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/985997>
27. M Mullernes, Kun B. 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. [Internet] The Lancet Neurology. 2020 [citado el 5 de diciembre de 2022] 19(10):814-825. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30279-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30279-9/fulltext)
28. Doctorovich E, Bertuzzi M. Consenso sobre el uso de anticuerpos monoclonales en la migraña en Argentina. [Internet] Rev Neurol. 2020 [citado el 29 de enero de 2023] 70(10):149-158. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2019399>
29. Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI, Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. [Internet] *Cephalalgia*. 2021[citado el 29 de enero de 2023] ;41(7):851-864. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102421989601?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
30. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI. Guía de la Federación Europea de Cefalea sobre el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía peptídica relacionada con el gen de la calcitonina para la prevención de la migraña - actualización 2022. [Internet] J dolor de cabeza. 2022 [citado el 29 de enero de 2023] 11;23(1):67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9188162/>

31. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2019 [citado el 21 de mayo de 2023];19(12):1307–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31550937/>
32. Cohen F, Yuan H, DePoy EMG, Silberstein SD. The arrival of anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2022 [citado el 21 de mayo de 2023];19(3):922–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35426060/>
33. Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI, Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia* [Internet]. 2021 [citado el 21 de mayo de 2023];41(7):851–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567891/>
34. Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* [Internet]. 2021 [citado el 21 de mayo de 2023];41(11–12):1222–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34130525/>
35. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, Paemeleire K, Reuter U, Schoenen J, et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain* [Internet]. 2021 [citado el 21 de mayo de 2023];22(1):128. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696711/>
36. Iannone LF, De Cesaris F, Ferrari A, Benemei S, Fattori D, Chiarugi A. Effectiveness of anti-CGRP monoclonal antibodies on central symptoms of migraine. *Cephalalgia* [Internet]. 2022 [citado el 21 de mayo de 2023];42(13):1323–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35775208/>
37. Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiarugi A, Geppetti P, De Cesaris F. Long-term effectiveness of three anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant chronic migraine patients based on the MIDAS score. *CNS Drugs* [Internet]. 2022 [citado el 21 de mayo de 2023];36(2):191–202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35146696/>
38. Greene KA, Gentile CP, Szperka CL, Yonker M, Gelfand AA, Grimes B, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody use for the preventive treatment of refractory

- headache disorders in adolescents. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2021 [citado el 22 de mayo de 2023];114:62–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232919/>
39. Soni P, Chawla E. Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2021 [citado el 22 de mayo de 2023];209(106893):106893. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464833/>
40. Mascarella D, Matteo E, Favoni V, Cevoli S. The ultimate guide to the anti-CGRP monoclonal antibodies galaxy. *Neurol Sci* [Internet]. 2022 [citado el 22 de mayo de 2023];43(9):5673–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35725856/>
41. Kubota GT. It is time anti-CGRP monoclonal antibodies be considered first-line prophylaxis for migraine. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2022 [citado el 22 de mayo de 2023];80(5 Suppl 1):218–26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35976302/>
42. Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiarugi A, Geppetti P, De Cesaris F. Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022 [citado el 22 de mayo de 2023];29(5):1505–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35098620/>
43. Negro A, Martelletti P. Patient selection for migraine preventive treatment with anti-CGRP(r) monoclonal antibodies. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2019 [citado el 22 de mayo de 2023];19(8):769–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109209/>
44. Rivera-Mancilla E, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. CGRP inhibitors for migraine prophylaxis: a safety review. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2020 [citado el 22 de mayo de 2023];19(10):1237–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811190/>
45. Schiano di Cola F, Caratozzolo S, Bolchini M, Ceccardi G, Cortinovis M, Liberini P, et al. CGRP-monoclonal antibodies in difficult-to-treat chronic migraine patients. *Neurol Sci* [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023];43(9):5763–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35618933/>

46. Nagaraj K, Vandenbussche N, Goadsby PJ. Role of monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine prevention: Where do we stand today? *Neurol India* [Internet]. 2021 [citado el 3 de junio de 2023];69(Supplement):S59–66. Disponible en: <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2021;volume=69;issue=7;spage=59;epage=66;aui=Nagaraj>
47. Castaño-Amores C, Nieto-Gómez P, Nieto-Sánchez MT, Álvarez-Sánchez R. Práctica clínica en prevención de migraña con anticuerpos monoclonales del péptido relacionado con el gen calcitonina: evidencias de casos reales. *Ars Pharm* [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023];63(4):311–9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942022000400001&lang=pt
48. Pradilla C, Martinez J, Rueda M. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Neurología para el uso de anticuerpos monoclonales antiCGRP en la profilaxis de migraña. [Internet].2022 [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482022000200001&lang=es
49. Torres F, Gallardo M, Alpuente V, Caronna A, Gine E. El impacto de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP en pacientes resistentes a la migraña: un estudio observacional de evidencia del mundo real. [Internet].2021 [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85103390767&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=819d44dfc394712449962d2b69dbcbf7&sot=a&sdt=a&s=TITLE-ABS-KEY%28Refractory+migraine+and+monoclonal+antibodies%29&sl=60&sessionSearchId=819d44dfc394712449962d2b69dbcbf7>
50. Alex A, Vaughn C, Rayhill M. Safety and tolerability of 3 CGRP monoclonal antibodies in practice: A retrospective cohort study. *Headache* [Internet]. 2020 [citado el 3 de junio de 2023];60(10):2454–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969035/>

51. Keller DM. Erenumab tied to rapid conversion from chronic to acute migraine [Internet]. Medscape. 2021 [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/961071>
52. Robblee J, Katrina L, Mendez D. Experiencia del paciente en el mundo real con erenumab para el tratamiento preventivo de la migraña. [Internet]. 2020 [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/940339>
53. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 [citado el 3 de junio de 2023];16(6):425–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460892/>
54. Cullum CK, Do TP, Ashina M, Bendtsen L, Hugger SS, Iljazi A, et al. Real-world long-term efficacy and safety of erenumab in adults with chronic migraine: a 52-week, single-center, prospective, observational study. *J Headache Pain* [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023];23(1):61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35655137/>
55. Overeem LH, Neeb L, Reuter U. Erenumab for episodic migraine prophylaxis. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2019 [citado el 3 de junio de 2023];19(8):751–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30614741/>
56. Pensato U, Baraldi C, Favoni V, Cainazzo MM, Torelli P, Querzani P, et al. Real-life assessment of erenumab in refractory chronic migraine with medication overuse headache. *Neurol Sci* [Internet]. 2022;43(2):1273–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05426-5>
57. Khalil M, Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Greenwood F, Hoffmann J, Goadsby PJ. Erenumab in chronic migraine: Experience from a UK tertiary centre and comparison with other real-world evidence. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023];29(8):2473–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35445471/>
58. Saeed H, Tulbah AS, Gamal A, Kamal M. Assessment and characteristics of Erenumab therapy on migraine management. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2022;30(8):1153–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016422001621>

59. Antorcha P, Burow P, Möller B, Kraya T, Heintz S, Politz N, Naegel. Pooled retrospective analysis of 70 mg erenumab in episodic and chronic migraine: a two tertiary headache centers experience during clinical practice. [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85113146025&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=819d44dfc394712449962d2b69dbcbf7&sot=a&sdt=a&s=TITLE-ABS-KEY%28Refractory+migraine+and+monoclonal+antibodies%29&sl=60&sessionSearchId=819d44dfc394712449962d2b69dbcbf7>
60. Morales E, Portilla C, Romero C. Experience with erenumab: Data from real clinical practice. [Internet]. 2020 [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85134803631&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=819d44dfc394712449962d2b69dbcbf7&sot=a&sdt=a&s=TITLE-ABS-KEY%28Refractory+migraine+and+monoclonal+antibodies%29&sl=60&sessionSearchId=819d44dfc394712449962d2b69dbcbf7>
61. Andreou AP, Fuccaro M, Hill B, Murphy M, Caponnetto V, Kilner R, et al. Two-year effectiveness of erenumab in resistant chronic migraine: a prospective real-world analysis. J Headache Pain [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023];23(1):139. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-022-01507-8>
62. Medrea I, Christie S, Stewart T, et al. Efectos de las terapias agudas y preventivas para la cefalea en racimos episódica y crónica. [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023]; 62(3):329-362. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/971447>
63. Giani L, Proietti Cecchini A, Leone M. Galcanezumab for the prevention of cluster headache. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2020 [citado el 3 de junio de 2023];20(10):1133–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702245/>
64. Kuruppu DK, North JM, Kovacic AJ, et al. Onset, maintenance, and cessation of effect of galcanezumab for prevention of migraine: A narrative review of three randomized placebo-controlled trials. Adv Ther [Internet]. 2021 [citado el 3 de junio de 2023];38(3):1614–26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544305/>
65. Kuruppu DK, Tobin J, Dong Y, Aurora SK, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with

- migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments. BMC Neurol [Internet]. 2021 [citado el 3 de junio de 2023];21(1):175. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33892641/>
66. Yang C-P, Lee C-F, Dell'Agnello G, Hundemer H-P, Lipsius S, Wang S-J. Safety and efficacy of galcanezumab in Taiwanese patients: a post-hoc analysis of phase 3 studies in episodic and chronic migraine. Curr Med Res Opin [Internet]. 2020 [citado el 3 de junio de 2023];36(10):1653–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845740/>
67. Schwedt TJ, Kuruppu DK, Dong Y, et al. Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures. J Headache Pain [Internet]. 2021 [citado el 3 de junio de 2023];22(1):15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765912/>
68. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurol [Internet]. 2018 [citado el 3 de junio de 2023];18(1):188. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413151/>
69. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: A randomized clinical trial. JAMA Neurol [Internet]. 2018 [citado el 3 de junio de 2023];75(2):187. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255900/>
70. Pellesi L, Do TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: Is there a rationale? Headache [Internet]. 2020 [citado el 3 de junio de 2023];60(6):1056–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437038/>
71. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF, Patterson-Lomba O, Seminerio MJ, Carr K, et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. J Headache Pain [Internet]. 2022 [citado el 3 de junio de 2023];23(1):56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35578182/>
72. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet [Internet]. 2019 [citado el 3 de junio de 2023];394(10203):1030–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427046/>

73. Mira F, Frfaelli B, Reuter U. Eficacia y seguridad de fremanezumab según la experiencia del mundo real (RWE). [Internet].2022 [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85134204467&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=819d44dfc394712449962d2b69dbcbf7&sot=a&sdt=a&s=TITLE-ABS-KEY%28Refractory+migraine+and+monoclonal+antibodies%29&sl=60&sessionSearchId=819d44dfc394712449962d2b69dbcbf7>
74. Spuntarelli V, Negro A, Luciani M, Bentivegna E, Martelletti P. Eptinezumab for the treatment of migraine. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2021 [citado el 3 de junio de 2023];21(8):999–1011. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009094/>
75. Blumenfel A, Hirman A y Cady R. Reducciones a largo plazo en el impacto de la enfermedad en pacientes con migraña crónica después del tratamiento preventivo con eptinezumab. [Internet].2022 [citado el 3 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9264513/>
76. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. Cephalalgia [Internet]. 2019;39(9):1075-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102419858355>

Anexos

Anexo A. Cronograma de Trabajo

ACTIVIDADES	Trimestre								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Elaboración del protocolo.	X	X	X						
2. Revisión final del protocolo y aprobación.			X	X					
3. Diseño y prueba de instrumentos.				X	X				
4. Recolección de datos.					X	X			
5. Procesamiento y análisis de datos.							X	X	
6. Informe final y sustentación.									X

Anexo B. Escala MIDAS (Migraine disability Assessment Scale)

Escala MIDAS

Fecha: / /

ESTE CUESTIONARIO SE USA PARA DEFINIR LA PÉRDIDA DE DÍAS EN TODAS LAS ÁREAS: PERSONAL, PROFESIONAL Y FAMILIAR DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 MESES, POR HABER SUFRIDO CRISIS DE MIGRAÑA.

INSTRUCCIONES: Por favor, conteste las siguientes preguntas respecto a todas las cefaleas que ha sufrido en los últimos 3 meses. Escriba su respuesta al lado de la pregunta. Escriba un "0" si la cefalea no ha afectado su actividad en los últimos 3 meses.

1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por su cefalea? _____
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo por sus cefaleas? (No incluya los días que ha incluido en la pregunta 1) _____
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus cefaleas? _____
4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en la realización de tareas domésticas por la presencia de cefalea? (No incluya los días mencionados en la pregunta 3) _____
5. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus cefaleas? _____

Puntuación total:

Puntuación	Grado Discapacidad MIDAS
0-5 puntos	☐ Discapacidad nula o mínima
6-10 puntos	☐ Discapacidad leve
11-20 puntos	☐ Discapacidad moderada
>21 puntos	☐ Discapacidad grave

- A. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses sufrió de cefalea? (Si el dolor ha durado más de un día, contabilizar días por separado) _____
- B. En una escala de 0-10, ¿cómo se podría puntuar el dolor sufrido con su cefalea? (Donde 0=sin dolor, y 10=dolor intenso) _____

Anexo C. Escala HIT-6 (Examen del impacto del dolor de cabeza)

Escala HIT-6	Fecha: / /
---------------------	---

INSTRUCCIONES: En cada pregunta debe marcar con una cruz la casilla que corresponda a su respuesta.

1. Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

2. ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como las tareas domésticas, el trabajo, los estudios o actividades sociales?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

3. Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

4. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansada/o para trabajar o realizar las actividades diarias debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

5. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harta/o o irritada/o debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

6. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
☐	☐	☐	☐	☐

Valoración (a completar por el investigador):

Nunca 6 puntos x _____ (n° respuestas)
 Pocas veces 8 puntos x _____ (n° respuestas)
 A veces 10 puntos x _____ (n° respuestas)
 Muy a menudo 11 puntos x _____ (n° respuestas)
 Siempre 13 puntos x _____ (n° respuestas)

Puntuación total: