

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA MIGRAÑA

Gómez Lluch MT¹, De la Calle Riaguas B.²

¹Servicio de Farmacia Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real

²Servicio de Farmacia Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo

SUMARIO

1. Introducción.
2. Tratamiento de primera línea:
 - Tratamiento farmacológico sintomático, preventivo y cefalea por abuso.
 - Medidas no farmacológicas.
3. Migraña refractaria al tratamiento de 1ª línea:
 - Toxina botulínica.
 - Nuevos fármacos biológicos: eficacia, seguridad y lugar en terapéutica.
4. Conclusiones.

Las cefaleas se han considerado siempre un importante problema de salud, debido al gran impacto que suponen tanto a nivel personal como socioeconómico. Además, su alta prevalencia y la refractariedad al tratamiento suponen una limitación en el desarrollo de las actividades habituales de quienes las padecen. Actualmente son un tema de interés debido a la aparición de terapias novedosas ya aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento.

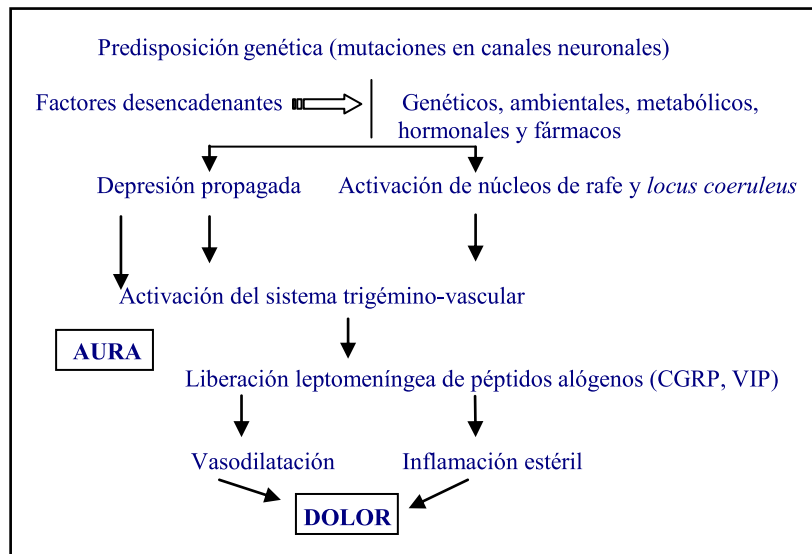
1. INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno neurológico muy frecuente que representa uno de los principales motivos de asistencia al neurólogo y el principal motivo de consulta neurológica para el médico de Atención Primaria. Se caracteriza por episodios incapacitantes de dolor de 4 a 72 horas que se acompañan de hipersensibilidad a estímulos ambientales y síntomas gastrointestinales y autónomos. El dolor es de intensidad moderada o severa, pulsátil, unilateral y puede ir asociado a náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia^{1,2}.

Incidencia y prevalencia. La migraña es la sexta enfermedad más prevalente en todo el mundo, siendo la primera causa de discapacidad en menores de 50 años³. La edad de inicio se sitúa entre los 15 y 30 años, afectando a edades productivas entre los 22 y 55 años, y disminuyendo a partir de los 50 años de edad^{2,3}. La prevalencia anual global ronda el 11-12% y es aproximadamente tres veces más frecuente en mujeres que en hombres³. En España afecta a un 12-13% de la población, siendo la enfermedad neurológica más prevalente. Aproximadamente, el 80% de las personas que padecen esta enfermedad en España son mujeres^{4,5}.

Fisiopatología. La migraña es un trastorno cerebral neurovascular complejo que afecta a áreas del cerebro, corticales, subcorticales y del tronco cerebral. Los desencadenantes envían señales hacia núcleos del tronco del encéfalo (*locus coeruleus* y núcleos del rafe), activando el sistema trigémino-vascular, constituido en su porción aferente por el nervio trigémino y en la eferente por el nervio facial. Al activarse las terminaciones de este sistema, se dilatan los vasos craneales sensibles al dolor y se liberan neuropeptidos alógenos, sobre todo el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP por sus siglas en inglés), que inducen su inflamación estéril, produciendo el dolor migrañoso propiamente dicho (Esquema 1)⁶.

Esquema 1: Fisiopatología de la migraña.



Adaptado de 6. CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina, VIP: péptido intestinal vasoactivo

Manifestaciones clínicas. La migraña es una entidad crónica que cursa en forma de crisis o ataques. Dentro de los ataques de migraña se pueden diferenciar cuatro fases:^{5,7,8}

- *Fase prodómica:* se origina entre 24 y 48 horas antes de la aparición de la cefalea. Los síntomas más frecuentes suelen ser ansiedad, irritabilidad, sonofobia, tristeza, bostezos y dolor de cuello.
- *Fase del aura:* déficits neurológicos que se dan entre 5 y 60 minutos previos a la cefalea. El aura más frecuente es el visual y menos frecuentes los de tipo sensorial, verbal o motor.
- *Fase de cefalea y otros síntomas, o propiamente migraña:* suele durar de 4 a 72 horas.
- *Fase de resolución:* ocurre tras la desaparición del dolor, está caracterizada por síntomas similares a los de la fase prodrómica y dura menos de 24 horas.

Diagnóstico. El diagnóstico de la migraña es puramente clínico y no existe marcador asociado^{1,8}. Se define migraña crónica (MC) como aquella que aparece durante 15 días o más al mes durante más de tres meses y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa. Por otra parte, la migraña episódica (ME) se define como la cefalea migrañosa que aparece entre 1 y 14 días al mes.

En la migraña se considera de vital importancia medir criterios subjetivos como la valoración de la calidad de vida, que posteriormente nos ayudará a seleccionar el mejor tratamiento y conocer la evolución del paciente. Para ello se han desarrollado multitud de escalas genéricas y específicas de calidad de vida y discapacidad, que deben ser integradas en la práctica clínica de rutina ya que aportan una información complementaria.

Desencadenantes o factores de riesgo. Se han identificado numerosos factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de MC, los más destacables se desarrollan en la siguiente tabla:

Tabla 1: Factores de riesgo para la migraña^{5,7}.

No modificables	Modificables
• Sexo femenino • Etnia caucásica • Predisposición genética • Estatus socioeconómico y nivel educativo bajo • ≥ 10 días de episodios de cefalea/mes • Antecedentes de lesiones en cabeza y cuello • Menstruación • Presencia de alodinia cutánea • Otras patologías dolorosas asociadas	• Estrés • Trastornos de sueño (insomnio, apnea del sueño) • Abuso de medicación (opiáceos) • Abuso de alcohol y cafeína • Alimentos y bebidas ricos en tiramina • Omisión de las comidas • Baja eficacia del tratamiento de la migraña aguda • Cambios bruscos de la presión atmosférica • Altitudes elevadas

La migraña se asocia también a una serie de procesos patológicos (Tabla 2). El reconocimiento y el tratamiento de estas comorbilidades pueden dar como resultado un mayor índice de éxito en su tratamiento⁵.

Tabla 2: Comorbilidades asociadas a la migraña⁵.

Psiquiátricas	Cardiovasculares	Respiratorias	Otras
Ansiedad Depresión Trastorno bipolar	Obesidad Cardiopatía Ictus Trastornos circulatorios	Alergia Asma Bronquitis Enfisema/broncopatía Sinusitis	Artritis Dolor crónico Disfunción de la articulación temporomandibular

Evolución. En la mayoría de los casos la MC es el resultado de la evolución o complicación de la ME, pero puede existir MC *de novo* como forma de debut^{1,5}. La incidencia de transformación de ME a MC es de un 3% anual^{4,5,9}. En general, esta progresión suele producirse por el aumento de la frecuencia de las crisis de migraña, aunque en algunos pacientes esta progresión puede ser abrupta. Afortunadamente, entre los pacientes con formas crónicas, aproximadamente un 25% evoluciona después de dos años hacia una forma episódica o la cefalea desaparece⁷.

Carga de la enfermedad. El Atlas de Migraña en España 2018 recoge que más de la mitad de los pacientes con ME y el 70% de aquellos con MC, tienen un grado de discapacidad grave o muy grave⁵. Esto supone consecuencias en el ámbito familiar, social, laboral y económico.

En el caso de la migraña el cálculo de los costes resulta complejo. Los costes indirectos más importantes son la disminución de la productividad laboral y la incapacidad temporal¹⁰. A estos habría que sumar los intangibles producidos en el entorno, la esfera familiar, los relacionados con el dolor, ansiedad y gestión de las emociones. Teniendo en cuenta costes directos, indirectos y la pérdida de productividad laboral, el coste/paciente/año en España en 2017 ascendieron a 12.970,08 € para la MC y 5.041,38 para la ME⁵.

2. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

La terapia farmacológica, considerada el pilar del tratamiento, incluye fármacos de primera línea y profilácticos, además de terapias no farmacológicas de forma concomitante.

2.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las crisis de migraña deben tratarse siempre y de forma rápida y escalonada, eligiéndose el fármaco que menos contraindicaciones tenga, según las características y comorbilidades del paciente y la gravedad de la crisis. Se fundamenta en el tratamiento agudo y de profilaxis^{4,9}.

2.1.1. Tratamiento agudo o sintomático

El objetivo es eliminar o reducir de forma significativa la intensidad de la cefalea y otros síntomas. El tratamiento es más eficaz si se inicia tan pronto como el paciente identifique la cefalea migrañosa⁹.

En las crisis **leves-moderadas** están indicados altas dosis de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), utilizándose el ácido acetil salicílico e ibuprofeno en primera línea¹¹ (tabla 3), así como fármacos coadyuvantes con acción antiemética/procinética cuando la cefalea esté asociada a náuseas y vómitos. Se puede considerar la utilización de paracetamol a dosis de 1 g en pacientes que no puedan utilizar otros tratamientos. Las combinaciones de analgésicos y **los opioides no están recomendados**^{1,4}. Los ergóticos no se recomiendan en los pacientes migrañosos *de novo*, fundamentalmente por su menor eficacia y peor perfil de seguridad^{1,5,7}.

Tabla 3: Medicación sintomática recomendada para crisis leves-moderadas de migraña^{5,9,12}.

Fármaco	% pacientes libres de dolor	Dosis mantenimiento/día	Dosis máx/día	Vía administración
Ác. acetilsalicílico	23,8%	900-1.000 mg	4.000 mg	Oral
Ibuprofeno	26,2%	400-1.200 mg	2.400 mg	Oral
Diclofenaco	24,7%	50-100 mg	150 mg	Oral
		100 mg	150 mg	Rectal
		75 mg	150 mg	Intramuscular
Naproxeno	16% (32,5% asociado a sumatriptán)	500-1.000 mg	1.500 mg	Oral

En las crisis **moderadas-graves** las guías clínicas recomiendan el uso de triptanes como tratamiento de elección, por su rapidez de acción y buen perfil de seguridad. En la actualidad disponemos de siete triptanes (tabla 4), entre los cuales la primera opción es sumatriptán, valorándose el resto si éste resulta inefectivo¹¹. Se recomienda cambiar de uno a otro cuando fracasa en tres ataques de migraña. En pacientes con crisis intensas se debe valorar combinar el triptán con un AINE, y entre ellos hay más evidencia de eficacia en la combinación de sumatriptán con naproxeno¹¹. Los triptanes causan vasoconstricción, por lo que no se recomiendan en pacientes con enfermedad cardiovascular.¹²

Tabla 4: Triptanes comercializados para crisis moderadas a graves^{4,7,9}.

Fármaco	Presentación	Inicio de acción	Dosis	Dosis máx/día
Sumatriptán	Comprimidos 50 mg	30 min	50-100 mg	300 mg
	<i>Spray</i> nasal 10 y 20 mg	15 min	10-20 mg	40 mg
	Inyeccion subcutanea 6 mg	10 min	6 mg	12 mg
Zolmitriptán	Comprimidos 2,5 mg	1 h	2,5-5 mg	10 mg
	Bucodispersable 2,5 y 5 mg	1 h	2,5-5 mg	10 mg
	Aerosol nasal 5 mg	10-15 min	5 mg	10 mg
Rizatriptán	Comprimidos 10 mg	30 min	5-10 mg	20 mg
	Dispersables 10 mg	30min	5-10 mg	20 mg
Almotriptán	Comprimidos 12,5 mg	30 min	12,5 mg	25 mg
Eletriptán	Comprimidos 20 y 40 mg	30 min	20-40 mg	80 mg
Naratriptán	Comprimidos 2,5 mg	2 h	2,5 mg	5 mg
Frovatriptán	Comprimidos 2,5 mg	1 h	2,5 mg	5 mg

Se debe evitar el uso de AINES y paracetamol más de 15 días al mes, y el uso de triptanes más de 10^{5,9}.

La administración de oxígeno hiperbárico tiene escasa evidencia en el tratamiento sintomático de la migraña aguda, sin embargo, algunos ensayos han demostrado que puede ser útil si se usa a 10-15 litros/min.^{5,13}.

2.1.2. TRATAMIENTO PREVENTIVO

Los **objetivos** del tratamiento preventivo son reducir la frecuencia de las crisis, su intensidad y duración, y prevenir la progresión de ME a MC. De acuerdo con la Sociedad Española de Neurología el tratamiento preventivo se puede valorar en pacientes que:¹⁴

- Sufran tres o más crisis de migraña al mes o, en caso de menor frecuencia, éstas reduzcan de forma significativa la calidad de vida dada su intensidad.
- Presenten escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático.
- Presenten auras prolongadas o crisis epiléptica en el seno de un ataque de migraña.
- Tengan riesgo de abuso de fármacos o éste ya está presente.

Los **principios generales** a la hora de elegir un tratamiento preventivo son:^{1,4,9}

1. Tener en cuenta los posibles efectos adversos, comorbilidades y otros tratamientos del paciente.
2. Iniciar el fármaco con una dosis baja y aumentarla lentamente hasta que se observen efectos terapéuticos, se alcance la dosis máxima del mismo o los efectos secundarios sean intolerables.
3. El tratamiento preventivo puede tardar mes y medio en mostrar su eficacia. Como norma general, ha de mantenerse un mínimo de tres meses.
4. Si entre los seis-doce meses hay un buen control de las cefaleas, se puede valorar la necesidad de continuar con la profilaxis o reducir la dosis de la medicación.
5. Reevaluar el tratamiento periódicamente. Es útil para la evaluación de la eficacia facilitar al paciente un diario en el que pueda indicar los ataques de migraña, con su duración, intensidad y los medicamentos utilizados para tratarlos. Una terapia exitosa se define como una reducción de los ataques de migraña por lo menos en un 50%¹⁵.

Se sugiere iniciar la profilaxis con los fármacos con mayor nivel de evidencia: betabloqueantes (propanolol y metoprolol), amitriptilina y anticonvulsivantes (ácido valproico y topiramato) (tabla 5)^{4,5,7,9,11,16}, entre ellos se recomienda propanolol como primera línea, salvo contraindicación.¹¹ Si éstos no son efectivos o si los efectos secundarios son intolerables, pueden ser útiles los fármacos de segunda línea, que aunque menos efectivos tienen buen perfil de seguridad y tolerancia. Por otra parte, en los últimos años la riboflavina, el magnesio y la coenzima Q han mostrado utilidad como terapia adyuvante^{4,16}.

Por otra parte la evidencia es muy limitada para gabapentina y pregabalina, por lo que su uso como terapia preventiva no se recomienda¹¹.

Concretamente en el caso de la profilaxis de la migraña premenstrual, es eficaz el uso de frovatripán en primera línea y zolmitriptán o naratriptán como alternativas terapéuticas, administrándose preferentemente desde dos días antes hasta tres días después del inicio del sangrado¹¹.

Tabla 5: Tratamiento preventivo^{4,9}.

1ª línea	Dosis inicio	Dosis máxima	2ª línea	Dosis inicio	Dosis máxima
Propanolol	40-60 mg	160 mg	Atenolol	25-50 mg	100 mg
Metoprolol	50-100 mg	200 mg	Flunarizina	2,5-5 mg	10 mg
Amitriptilina	10-25 mg	75 mg	Venlafaxina	37,5-75 mg	150 mg
Ácido valproico	300-600 mg	1000 mg	Verapamilo	80 mg	240 mg
Topiramato	25-100 mg	200 mg	Candesartán	4 mg	32 mg

Tabla 6: Consideraciones en la elección y monitorización del tratamiento preventivo^{4,9,15,17}.

	Opción razonable en:	Evitar en:	Efectos adversos:
Betabloqueantes (propranolol, metoprolol, atenolol)	No fumadores ≤60 años o con enfermedad cardiovascular.	Asma, insuficiencia cardíaca descompensada, hipotensión y bloqueo auriculoventricular,	Trastornos del sueño, depresión, fatiga, bradicardia e hipotensión.
Amitriptilina	Insomnio o depresión.	Edad avanzada, hiperplasia benigna de próstata, glaucoma.	Efectos anticolinérgicos, sedación, alteraciones de la conducción cardíaca, hipotensión, aumento de peso.
Venlafaxina	Depresión o ansiedad.	Hipertensión.	Náuseas y vómitos.
Ácido valproico	Migraña prolongada o atípica, epilepsia o trastorno bipolar.	Embarazo, enfermedad hepática grave, pancreatitis.	Náuseas, somnolencia, alopecia, temblor e hiperamonemia.
Topiramato	Epilepsia, obesidad.	Embarazo, glaucoma, cálculos renales o enfermedad hepática.	Problemas de memoria y concentración, parestesia, fatiga, náuseas, anorexia, cálculos renales, miopatías y glaucoma.
Flunarizina	Hipertensos, fumadores, > 60 años, fenómeno de Raynaud.	Hipotensión, insuficiencia cardíaca, arritmias y depresión.	Aumento de peso, depresión y trastornos extrapiramidales.

2.1.3. Cefalea por abuso

La cefalea por abuso de medicamentos es de alta prevalencia en pacientes con migraña⁸. Se define como la presencia de cefalea durante 15 o más días al mes y se asocia con el uso frecuente de tratamiento sintomático. Se considera que un paciente abusa de los analgésicos cuando toma ergóticos, triptanes u opiáceos más de 10 días cada mes o bien analgésicos menores más de 15. El manejo de este tipo de cefalea debe ser individualizado⁹. Se fundamenta en la retirada de forma abrupta de la medicación (siempre que no existan comorbilidades psiquiátricas, consumo de opiáceos, benzodiacepinas u otros), y la instauración de un tratamiento preventivo para evitar las recaídas. Se debe advertir al paciente que los síntomas pueden empeorar a corto plazo antes de que se llegue a apreciar una mejoría¹⁸.

2.2. MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Estas medidas, que pueden ser útiles en el tratamiento de la MC, incluyen: ejercicio aeróbico, relajación, fisioterapia, acupuntura, terapia cognitiva conductual, técnicas de biorretroalimentación y la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea¹⁶. En estos pacientes también son importantes los cambios en el estilo de vida, como la regularidad en las comidas, ejercicio y sueño, así como el evitar factores desencadenantes^{4,9,16}. Sin embargo, son necesarios más estudios para demostrar con claridad su eficacia.

La Sociedad Americana de Neurología considera que la fisioterapia puede ser útil en los pacientes con MC que presenten tensión muscular constante o previa a los episodios de migraña. No obstante, reconoce que no se pueden hacer recomendaciones basadas en la evidencia con respecto a otras medidas. Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento no farmacológico consigue un efecto marginal y el tratamiento farmacológico es necesario, por lo que se deben usar de forma combinada¹⁵.

3. MIGRAÑA REFRACTARIA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Cuando la migraña es refractaria al tratamiento de primera línea, en la actualidad se dispone de otras alternativas terapéuticas. Todos ellos son medicamentos de uso hospitalario.

3.1 TOXINA BOTULÍNICA

En España la toxina botulínica tipo A, también denominada *onabotulinum toxin A* (Botox®), está indicada para el alivio de los síntomas en los adultos que cumplen los criterios de MC, que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes al tratamiento preventivo¹⁹. Se administra mediante inyecciones intramusculares de 155-195 unidades cada 3 meses, en 31-39 puntos de la cabeza y el cuello, siguiendo el protocolo PREEMPT²⁰. No se conoce del todo el mecanismo de acción, pero se supone una acción antinociceptiva a través de mecanismos periféricos, ejerciendo indirectamente una disminución de la sensibilización central¹⁶.

Una revisión actual publicada por la Cochrane concluye que la toxina botulínica tipo A **puede reducir en dos el número de días de migraña por mes** en comparación con placebo, aunque no ha demostrado reducir el número de crisis al mes. Respecto a otras opciones orales como topiramato o valproato, no se observaron diferencias en la prevención de migraña o evaluación del malestar²¹.

Los **efectos adversos frecuentes** incluyen dolor en el punto de inyección, dolor de cuello, dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, debilidad muscular y ptosis palpebral. La tasa de suspensión a causa de reacciones adversas en los ensayos clínicos fase 3 realizados en MC fue del 3,8% frente al 1,2% con placebo.

El tratamiento debe suspenderse si tras tres ciclos no se experimenta mejoría. Si se consigue evitar los ataques también es motivo de suspensión ya que el tratamiento no es indefinido. Cabe la opción de espaciar el tiempo entre inyecciones de 3 a 4 meses²².

3.2. NUEVOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico anticuerpos monoclonales dirigidos frente al CGRP o su ligando. El CGRP es un neuropéptido de 37 aminoácidos miembro de la familia de la calcitonina. Se expresa en un subgrupo de pequeñas neuronas y está ampliamente distribuido en el sistema nervioso, particularmente en estructuras

anatómicas implicadas en la fisiopatología de la migraña, incluyendo el sistema trigeminovascular. En las dos últimas décadas el conjunto de datos de estudios ha establecido el papel fundamental del CGRP en la migraña²³. A diferencia de otros neuropéptidos, se ha observado que los niveles de CGRP aumentan considerablemente durante la migraña y se normalizan con el alivio de la cefalea. Además, la infusión intravenosa de CGRP induce en los pacientes una cefalea de tipo migrañoso^{24,25}.

Actualmente se encuentran comercializados en España **erenumab** (*Aimovig*®), **galcanezumab** (*Emgality*®) y **fremanezumab** (*Ajovi*®), a los que en breve se les unirá eptinezumab. La tabla 7 muestra las presentaciones y posología de cada uno. Estos anticuerpos monoclonales humanos (erenumab) o humanizados (los otros tres), se unen al receptor del CGRP²⁶ (caso de erenumab) o directamente al CGRP (los otros tres), previniendo su actividad biológica y, como consecuencia, los efectos vasodilatadores y de modulación de las señales nociceptivas mediados por el CGRP, fundamentalmente en áreas cerebrales relevantes en la patogénesis de la migraña.

Tabla 7. Posología de los anticuerpos monoclonales y presentaciones disponibles²⁷⁻²⁹.

Principio activo	Presentación	Posología
Erenumab	<i>Aimovig</i> ® 70 mg pluma precargada <i>Aimovig</i> ® 140 mg pluma precargada	70 mg/4 semanas vía subcutánea. Se puede incrementar a 140 mg/4 semanas.
Galcanezumab	<i>Emgality</i> ® 120 mg pluma precargada	Dosis de carga 240 mg vía subcutánea y después 120 mg/mes.
Fremanezumab	<i>Ajovi</i> ® 225 mg jeringa precargada	225 mg/mes o 675 mg/3 meses, vía subcutánea.
Eptinezumab	Pendiente de comercialización	100 mg/3 meses vía intravenosa. Se puede incrementar a 300 mg/3 meses.

3.2.1. Eficacia

El desarrollo clínico de **erenumab** incluye 4 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, uno en pacientes con MC³⁰, y los tres restantes en ME³¹. Los resultados mostraron reducciones de 2-3 días en MC y de 1-2 días en ME en el cambio en días de migraña mensuales (variable primaria) en pacientes que presentaban de media 18 y 8 días de migraña al mes, respectivamente. La respuesta al tratamiento (reducción de al menos 50% los días de migraña mensuales, que fue una variable secundaria) se produjo en uno de 4-6 pacientes en ME y uno de cada 6 en MC, comparado con placebo.

El estudio LIBERTY incluyó pacientes con ME con o sin aura de al menos 12 meses de evolución, con 2-4 tratamientos profilácticos previos. Los pacientes recibieron erenumab 140 mg. Los beneficios observados fueron de menor magnitud respecto a los estudios pivotaes), con un 30% de pacientes que redujeron al menos el 50% los días de migraña al mes, frente a un 14% en los pacientes del brazo de placebo³².

Por su parte, el desarrollo de **galcanezumab** se basa en 3 ensayos clínicos fase III, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, uno en pacientes con MC³³ y dos en ME^{34,35}. Los resultados mostraron reducciones de 2 días en los días de migraña mensuales con respecto a placebo, en pacientes que presentaban de media 19 y 9 días de MC y ME al mes, respectivamente. La respuesta al tratamiento se produjo en uno de cada 4-5 pacientes en ME y uno de cada 8 en MC. Se excluyeron de estos ensayos los pacientes menores de 18 años, los mayores de 65, aquellos con acontecimientos cardiovasculares agudos recientes o con riesgo cardiovascular grave.

Finalmente, la eficacia del **fremanezumab** ha sido evaluada en cuatro ensayos clínicos fase III, comparados con placebo, tres de ellos pivotaes³⁶⁻³⁸, y uno de seguimiento³⁹, en los que se alcanzó la respuesta en uno de cada 4-6 pacientes en ME y en uno de cada 6 en MC. Con posterioridad a su autorización se publicaron los resultados del estudio FOCUS en pacientes con ME o MC, con fallo documentado tratamiento profiláctico previo con medicamentos de al menos dos clases farmacológicas en los últimos 10 años, observándose beneficio en uno de cada 4 pacientes.

La eficacia comparativa de los distintos anticuerpos anti-CGRP no ha sido dilucidada, pero se dispone de una comparación indirecta ajustada en MC, en la que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de $\geq 50\%$ de días de migraña/mes entre ere-, frema- y eptinezumab. Se encontró una probable equivalencia clínica entre estos fármacos en términos de eficacia y seguridad, por lo que podrían considerarse **alternativas terapéuticas equivalentes en MC**⁴⁰.

Por otra parte, no se dispone de estudios comparativos con otros fármacos utilizados en profilaxis. Un metaanálisis que comparó diferentes opciones terapéuticas en profilaxis, donde la mejoría se expresó en términos de reducción de días de cefalea al mes (IC 95%), encontró una diferencia de -1,37 días para topiramato 200 mg/día (-1,82, -0,91), -0,5 días para propranolol (-1,15, 0,15), -0,58 para flunarizina (-0,98, -0,18), y -1,2 para amitriptilina (-1,7, -0,82). Aunque estos datos no corresponden exactamente a la misma variable, puede considerarse que estos tratamientos no presentan un efecto muy diferente al observado con los biológicos⁴¹.

3.2.2. Seguridad

El perfil de efectos secundarios de los nuevos biológicos es muy similar (reacciones en el lugar de inyección, prurito o eritema, infecciones del tracto respiratorio, estreñimiento, vértigo, fatiga) y el desarrollo de anticuerpos no parece influir en la eficacia. Aún no se dispone de datos de seguridad a largo plazo ni en práctica habitual, pero se ha especulado que el bloqueo del CGRP pueda ser potencialmente peligroso para el sistema cardiovascular, cerebrovascular y gastrointestinal. Existe también un riesgo teórico de que la inhibición crónica de la acción vasodilatadora pueda empeorar los acontecimientos isquémicos. En los estudios de epti-, galca- y fremanezumab se excluyeron los pacientes con acontecimientos cardiovasculares agudos recientes y los que tenían riesgo cardiovascular grave, por lo que existe incertidumbre sobre el uso en estos grupos de población. También se desconoce la seguridad en embarazo (posible riesgo de eclampsia), lactancia y en población pediátrica.

3.2.3. Lugar en terapéutica

Los biológicos no se consideran de primera línea, debido a su alto coste, a la ausencia de datos de seguridad a largo plazo y de comparaciones directas con otros agentes de primera línea. Han sido autorizados para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes, si bien, su financiación está restringida a pacientes con 8 o más días de migraña mensuales y tres o más fracasos a tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de éstos la toxina botulínica en el caso de MC. Esto relega su uso en la práctica clínica a las últimas líneas de tratamiento⁴².

Estos tratamientos no son indefinidos, por lo que es esencial evaluar la respuesta. En función del fármaco y el tipo de migraña, se debe considerar la suspensión en aquellos pacientes que no reduzcan los días de migraña en un 30-50% a las 12 semanas⁴³. En el caso de suspensión, los pacientes deberán continuar con un seguimiento adecuado por parte del clínico, y en algunos casos, si la respuesta decae y habían sido efectivos inicialmente, se podría plantear administrar el tratamiento de nuevo. No hay evidencia disponible para recomendar la secuenciación tras fracaso terapéutico entre estos fármacos.

4. CONCLUSIONES

- La migraña es la sexta enfermedad más prevalente en todo el mundo y la enfermedad neurológica más prevalente en nuestro país.
- Su diagnóstico es puramente clínico y no existe marcador asociado.
- En las crisis leves-moderadas están indicados los analgésicos menores y los AINE, y antieméticos/procinéticos cuando la cefalea se asocia con náuseas y vómitos.
- En las moderadas-graves los triptanes son el tratamiento de elección y no se recomienda el uso de combinaciones de analgésicos, opioides ni de ergóticos.
- El tratamiento preventivo debe considerarse en pacientes con al menos tres crisis de migraña al mes (o menos si afectan a su calidad de vida dada su intensidad), que presenten escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, auras prolongadas o crisis epilépticas en el seno de un ataque de migraña o con riesgo potencial o presente de abuso de fármacos.
- El beneficio demostrado por los nuevos biológicos es modesto y no muy diferente al de otros fármacos profilácticos, por lo que dado su elevado coste parece razonable reservarlos para pacientes que no hayan respondido a otros medicamentos preventivos, que no los toleren o estén contraindicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
2. Riesco N, García-Cabo C, Pascual. Migraña. Med Clin (Barc) 2016; 146: 35-9.
3. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990- 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18: 459-480.
4. González C, Jurado CM, Viguera J. Guía oficial de cefaleas 2019. Grupo de estudio de cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE). 2019. [Fecha de consulta: 02/04/2020]. Disponible en: <http://www.saneurologia.org>.
5. Garrido, Marco, et al. Impacto y situación de la migraña en España: Atlas 2018. Sevilla. Editorial Universidad de Sevilla. 2018. [Fecha de consulta: 08/07/2020]. Disponible en: <https://editorial.us.es/es/detalle-libro/720013/impacto-y-situacion-de-la-migrana-en-espana-atlas-2018>.
6. Ruiz Allende. La nueva era de antimigrañosos: más allá de los triptanes. Trabajo de fin de grado: UC. 2016. [Fecha de consulta: 02/04/2020]. Disponible en: <http://digital.csic.es/bitstream/10261/164975/1/AllendeTFG.pdf>
7. Migraña. punto farmacológico nº 126. Consejo General de colegios oficiales de farmacéuticos. 2018. [Fecha de consulta: 05/04/2020]. Disponible en: https://www.cofib.es/fitxers_pagines/Informe-Migrana-PF126.pdf
8. Domínguez R, Vega F, Mena G. Nuevos tratamientos contra la migraña. Med Int Mex. 2019;35 (3): 397-405.
9. Tratamiento de la migraña. Infac 2018. 26 (9):77-84.
10. Goetzel RZ, Long SR, Ozminkowski RJ et al. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting US employers. J Occup Environ Med. 2004; 46: 398-412.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2018. (SIGN publication no. 155). [February 2018].
12. Ashina M. Migraine. NEJM. 2020; 383:1866-76
13. Bennet MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P, Weibel S. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD005219
14. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas 2015. Sociedad Española de Neurología. Disponible en: http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf
15. Kumar A, Kadian R. Migraine prophylaxis. StatPearls Publishing. [Fecha de consulta: 05/07/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507873/>
16. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current prophylactic medications for migraine and their potential mechanisms of action. Neurotherapeutics. 2018; 15(2):313-323.
17. Garza I, Schwedt TJ. Chronic migraine. UpToDate. [Fecha de consulta: 02/04/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-migraine>
18. Cefaleas y migrañas. Bol Ter Andal. 2017; 32 (3): 13-23.
19. Ficha técnica de Botox®. AEMPS. [Fecha de consulta: 08/07/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
20. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia. 2010; 30:804.
21. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N et al.. Botulinum toxin injections for preventing migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Fecha de consulta: 08/07/2020]. Disponible en: <https://www.cochrane.org>.
22. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, et al. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year?. Cephalalgia. 2015; 35(10):864-868.
23. Ramos-Romero ML, Sobrino-Mejia FE. Calcitonin ene-related peptide: a key player neuropeptide in migraine. Rev Neurol. 2016; 16;63(10):460-468.
24. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. Cephalalgia. 2002; 22(1):54-61.
25. Smith JH. Preventive treatment of migraine in adults. UpToDate. [Fecha de consulta: 8/07/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
26. European Medicines Agency. Aimovig/Emgality: EPAR - Product Information. 2018.
27. Ficha técnica de erenumab (Aimovig®). [Fecha de consulta: 12/04/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
28. Ficha técnica de galcanezumab (Emgality®). [Fecha de consulta: 12/04/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
29. Ficha técnica de fremanezumab (Ajovy®). [Fecha de consulta: 26/10/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>.
30. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017;16(6):425-434.
31. European Public Assessment Report de Aimovig (erenumab). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>.
32. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet. 2018;392(10161):2280-2287.
33. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018;91(24):e2211-e2221.
34. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018;75(9):1080-1088.
35. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018;38(8):1442-1454.
36. 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. 2019;394(10203):1030-40.

37. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine. JAMA. 2018;319(19):1999.
38. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med. 2017;377(22):2113–22.
39. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. Neurology. 2020; 3;95(18):e2487-e2499.
40. Briceño-Casado MP, Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S. Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica. Farm Hosp. 2020; 44(5):212-7.
41. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. (2015) A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. PloS ONE 10(7): e0130733.
42. Informes de posicionamiento terapéutico de erenumab y galcanezumab. AEMPS. [Fecha consulta: 08/07/2020]. Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es>.
43. Management of migraine. Prophylactic treatment. NICE. Fecha de consulta: 26/01/2021]. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura#content=view-node%3Anodes-prophylactic-treatment>

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Garrigues Sebastia M, Gómez Lluch MT, Marco Tejón E, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Pérez Alpuente I, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Vila Torres E, Notario Dongil C . Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.: 2530-8920