

## Lasmiditán y rimegepant para el tratamiento sintomático específico de la migraña

Alonso Salmerón FJ, de la Calle Riaguas B, Arroyo Pineda V  
Farmacéuticos Sº Farmacia Hospitalaria y de AP - GAI de Talavera de la Reina

*En el abordaje actual de la migraña se consideran como fármacos de 1ª línea los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para crisis leves y los triptanes para las moderadas-graves. Entre las opciones terapéuticas para la profilaxis de las crisis se encuentran algunos betabloqueantes (propranolol), antiepilépticos (ácido valproico y topiramato) y, de comercialización más reciente, los anticuerpos frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, del inglés “Calcitonin Gene-Related Peptide”), como erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab<sup>1</sup>.*

*En los últimos años, se han incorporado nuevas alternativas terapéuticas para la migraña aguda, entre ellas rimegepant y lasmiditán. Lasmiditán es el primer agonista selectivo del receptor 5-HT<sub>1F</sub> autorizado para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de la migraña, con un perfil de seguridad diferente al de los triptanes, lo que lo hace útil en pacientes con riesgo cardiovascular<sup>2</sup>. Por su parte, rimegepant es un antagonista oral del CGRP autorizado para el tratamiento agudo de la migraña y la profilaxis de la migraña episódica. Aunque su eficacia en el tratamiento de las crisis es inferior a la de los triptanes, puede ser una opción en pacientes que no los toleran o los tienen contraindicados<sup>3</sup>.*

*El presente documento revisa el valor añadido de rimegepant y lasmiditán en el tratamiento de los ataques de migraña, analizando su eficacia, seguridad y posible posicionamiento en la práctica clínica.*

### 1. INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios de dolor de 4 a 72 horas, que se acompaña de hipersensibilidad a estímulos ambientales y síntomas gastrointestinales y autonómicos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil<sup>4</sup>. Es el trastorno neurológico más frecuentemente consultado. Se calcula que en España la padecen más de 4 millones de personas, siendo el 75% mujeres en edad fértil. Representa además un trastorno muy incapacitante, ya que en nuestro país se pierden en torno a 13 millones de jornadas laborales al año, y se estima un impacto de 1.000 €/paciente/año en costes directos, cifra que asciende a 5.041 si se consideran los costes indirectos<sup>5,6</sup>.

A pesar de su elevada prevalencia y de su impacto en la vida diaria, es un trastorno insuficientemente reconocido y tratado, en parte porque no se dispone de marcadores fiables para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico de la migraña es clínico, manifestándose en forma de crisis o ataques, entre los cuales el paciente se encuentra asintomático. Las crisis de migraña se componen habitualmente de cuatro fases principales y bien diferenciadas: prodromos, aura, ataque de migraña y póstdromo<sup>4</sup>.

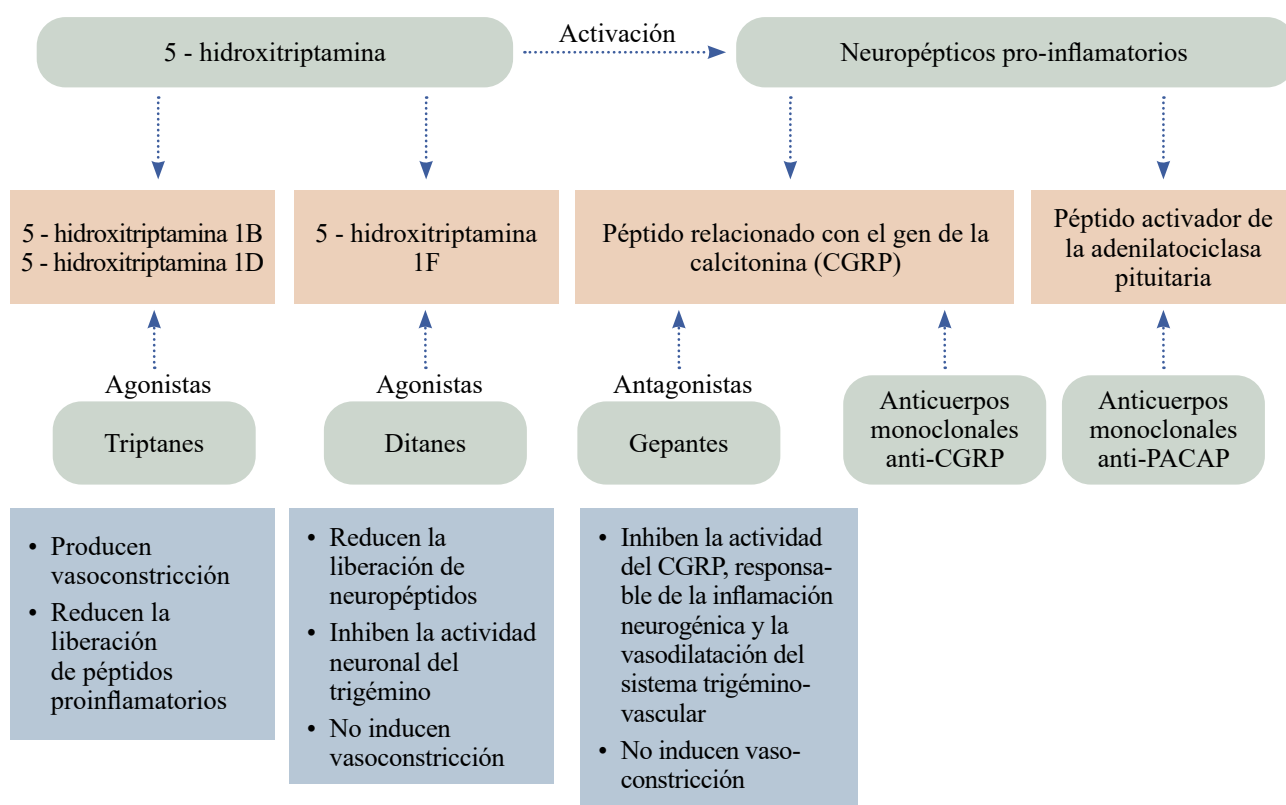
El tratamiento de las crisis, comúnmente conocido como agudo o sintomático, es obligatorio en todos los pacientes migrañosos y debe adaptarse a sus comorbilidades, sus crisis y al grado de discapacidad que le provocan. Encontrar una medicación efectiva para las crisis agudas puede ser relativamente sencillo en pacientes con crisis leves o moderadas, o puede precisar varios intentos antes de encontrar un tratamiento satisfactorio<sup>7</sup>.

## 2. MECANISMOS DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA

Lasmiditán es un agonista de alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>1F</sub>, que actúa a nivel central. Aunque su mecanismo de acción exacto no se conoce completamente, sus efectos terapéuticos parecen implicar una disminución en la liberación de neuropéptidos y la inhibición de las vías del dolor, incluido el nervio trigémino<sup>8</sup> (gráfico 1). A diferencia de los triptanes, no presenta actividad agonista sobre los receptores vasoactivos 5-HT<sub>1B/1D</sub>, por lo que su eficacia antimigrañosa se relaciona con la inhibición de la actividad neuronal del trigémino sin provocar vasoconstricción<sup>9</sup>.

Rimegepant, por su parte, es un antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad de este neuropéptido, que está implicado en la fisiopatología de la migraña al promover la inflamación neurogénica y la vasodilatación en el sistema trigeminovascular. Se ha observado que el bloqueo del CGRP puede reducir la intensidad del dolor y otros síntomas asociados a la migraña sin inducir vasoconstricción<sup>3</sup>.

Gráfico 1. Mecanismo de acción de los fármacos antimigrañosos específicos (modificado de 10)



## 3. MODESTA EFICACIA EN ESTUDIOS COMPARATIVOS FRENTE A PLACEBO

La eficacia y seguridad de **lasmiditán** se han estudiado en tres ensayos fase III aleatorizados, doble ciego y comparativos con placebo, que incluyeron un total de 5.910 pacientes: dos ensayos con esquema de dosis única (**SAMURAI** y **SPARTAN**) y uno que evaluó la consistencia de la respuesta en un máximo de cuatro crisis (**CENTURION**). En todos ellos, la variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes con ausencia del dolor a las dos horas del tratamiento (ver tabla 1).

En el ensayo **SAMURAI**, lasmiditán a dosis de 100 mg y 200 mg fue eficaz en el 28% y 32% de los pacientes, respectivamente, en comparación con el 15% de los tratados con placebo. En el **SPARTAN**, los datos de eficacia fueron del 31%, 39% y 21%, respectivamente. En el **CENTURION**, la eficacia fue del 26%, 29% y 8%, respectivamente. En este último ensayo también se estudió la eficacia en al menos dos de tres ataques, mostrando tasas de respuesta del 14% y 24% para las dosis de 100 mg y 200 mg, respectivamente, frente al 4% con placebo<sup>2,11</sup>.

En base a esos resultados, la reducción absoluta del riesgo (RAR) frente a placebo osciló entre 10 y 17% (NNT 6-10) para la dosis de 100 mg y entre 16 y 21% (NNT 5-6) para la de 200 mg. Ha demostrado consistencia del efecto en múltiples administraciones, con resultados similares a los de dosis única. En un subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a triptanes, el NNT fue de 6-7 pacientes<sup>2</sup>.

Adicionalmente, el estudio **GLADIATOR** evaluó la eficacia y seguridad de lasmiditán a dosis de 100 mg y 200 mg durante un año, confirmando el perfil observado en estudios previos<sup>10</sup>.

Por su parte, **rimegepant** ha sido evaluado en tres ensayos pivotaes de fase III (**BHV3000-301**, **BHV3000-302** y **BHV3000-303**), aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con crisis de migraña de intensidad moderada o grave. La variable principal de estos estudios fue la ausencia de dolor y la ausencia del síntoma más molesto (SMM) a las dos horas del tratamiento.

La RAR para la ausencia de dolor a las dos horas fue del 4,9%-10,4% en comparación con placebo, lo que supone un NNT de 10-20 pacientes. Para la ausencia del SMM a las dos horas, la RAR fue del 8,3%-12,4% (NNT de 8-12). También se observaron beneficios en las variables secundarias: reducción del dolor a las dos horas (RAR de 10,3%-16,1%); y ausencia sostenida del dolor de 2 a 48 horas tras la administración (RAR de 3,9%-8,0%). Aunque los resultados de eficacia fueron estadísticamente significativos frente a placebo, el beneficio clínico es modesto en términos absolutos<sup>3</sup>.

Dado que no existen estudios comparativos directos entre lasmiditán, rimegepant y otros fármacos para la migraña aguda, se han llevado a cabo metaanálisis para establecer comparaciones indirectas, en los que los triptanes mostraron mayor eficacia en la ausencia o alivio del dolor a las dos horas en comparación con lasmiditán y los antagonistas del CGRP. Sin embargo, las comparaciones entre lasmiditán, rimegepant y ubrogepant no mostraron diferencias estadísticamente significativas<sup>12,13</sup>.

**Tabla 1. Comparación de la eficacia de lasmiditán y rimegepant<sup>2,3,11,12</sup>**

	<b>Lasmiditán 100 mg</b>	<b>Lasmiditán 200 mg</b>	<b>Rimegepant 75 mg</b>
Ensayos clínicos principales	<i>SAMURAI, SPARTAN, CENTURION</i>	<i>SAMURAI, SPARTAN, CENTURION</i>	<i>BHV3000-301, BHV3000-302, BHV3000-303</i>
Ausencia de dolor a las 2 h: • Dato absoluto • RAR frente a placebo • NNT	28-31% 10-17% 6-10	29-39% 16-21% 5-6	19-21% 4,9-10,4% 10-20
Ausencia del SMM a las 2 h: • Dato absoluto • RAR frente a placebo	No especificado	No especificado	36-38% 8,3-12,4%
Eficacia en ≥ 2 de 3 ataques	14%	24%	No disponible
Comparación con triptanes	Menor eficacia en metaanálisis	Menor eficacia en metaanálisis	Menor eficacia en metaanálisis

RAR: reducción absoluta del riesgo; NNT: nº de pacientes que es necesario tratar; SMM: síntoma más molesto

#### **4. ALTERNATIVAS A LOS TRIPTANES CON PERFILES DE SEGURIDAD DIFERENCIADOS**

Los efectos adversos más frecuentes de **lasmiditán**, de carácter leve-moderado, son mareos (25,0%), somnolencia (9,5%), parestesia (9,3%), fatiga (7,6%), náuseas (6,8%), vértigo (3,9%), astenia (3,3%), hipoestesia (2,9%) y debilidad muscular (2,5%), con una relación dosis-respuesta en la mayoría de ellos. Los efectos adversos graves fueron poco frecuentes, e incluyeron síndrome serotoninérgico, y comportamiento e ideación suicida. Puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo que los pacientes no

deben conducir ni operar maquinaria al menos durante las 8 h posteriores a su administración. En el ensayo **GLADIATOR**, en el que se hizo seguimiento a los pacientes durante un año, se observó que la frecuencia de efectos adversos fue mayor con el primer uso y disminuyó posteriormente<sup>2,10,13</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes de **rimegepant** son náuseas (1,5-2,8%), seguidas de diarrea (1,6-1,9%) y estreñimiento (1,1-1,6%). En los estudios de seguridad a largo plazo, los efectos adversos más comunes fueron mareos (1,5%), náuseas (1,3%), estreñimiento (1,1%), somnolencia (1,1%) y diarrea (0,4%). Solo se notificó un evento adverso grave: dolor de espalda (0,1%). En algunos estudios se observaron elevaciones de las enzimas hepáticas, aunque no se han identificado señales claras de hepatotoxicidad clínica significativa. También se ha notificado un caso aislado de empeoramiento del fenómeno de Raynaud, aunque no se observó un patrón claro de afectación vascular. A diferencia de lasmiditán, rimegepant no afecta la capacidad para conducir y utilizar maquinaria<sup>3,14</sup>.

En cuanto a la **seguridad cardiovascular**, el **lasmiditán** parece tener un perfil más seguro que los triptanes, ya que no induce vasoconstricción de las arterias coronarias. En los estudios pivotaes se incluyeron pacientes con factores de riesgo vascular, y en los estudios *SPARTAN* y *CENTURION*, pacientes con enfermedad coronaria, arritmia cardíaca o hipertensión arterial no controlada, no observándose riesgo asociado a vasoconstricción en forma de accidente isquémico transitorio, ictus, infarto agudo de miocardio o angina<sup>10</sup>.

Por su parte, **rimegepant** es un antagonista del CGRP y, aunque teóricamente la inhibición del CGRP podría afectar la vasodilatación, en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento del riesgo cardiovascular. No obstante, se excluyeron de los ensayos ciertos pacientes con enfermedades cardiovasculares, por tanto, en ellos se desconoce la seguridad de rimegepant<sup>3</sup>.

## 5. POSICIONAMIENTO: ALTERNATIVA A TRIPTANES EN SITUACIONES CONCRETAS

En la estrategia terapéutica de la migraña es fundamental explicar al paciente qué es la migraña y ofrecerle recursos para que identifique y evite sus factores precipitantes (estrés, menstruación, alteración del ritmo de sueño, el ayuno, etc.) y sus factores cronificantes. También es importante tratar las comorbilidades (ansiedad, depresión, enfermedades vasculares) y eliminar el sobreuso analgésico. El **tratamiento sintomático** es obligatorio en todos los pacientes y debe tomarse al inicio del ataque, para conseguir un buen resultado de eficacia y que se mantenga más de 24 h. Los fármacos **no específicos** incluyen los analgésicos, que no se recomiendan por tener una utilidad muy escasa en adultos, y los AINE. Estos son de elección en ataques leves-moderados, en combinación con metoclopramida o domperidona si el paciente tiene náuseas.

Los fármacos **específicos** disponibles hasta ahora en nuestro país eran los ergóticos y los triptanes. Los primeros no se recomiendan actualmente por tener eficacia inferior a los triptanes y por su perfil de efectos adversos. Los **triptanes** son eficaces en el tratamiento de los ataques de migraña y en general, muy seguro y bien tolerado. Por su capacidad de vasoconstricción están contraindicados en pacientes con enfermedad cardiovascular, si bien, los efectos adversos cardiovasculares ocurren en menos de 1 caso por millón de tratamientos. Su capacidad para producir cefalea de rebote y cefalea crónica es menor que con los ergóticos, y no se ha demostrado si se toman menos de 10 días al mes. Existen 7 principios activos comercializados, que sólo presentan diferencias farmacocinéticas entre ellos. Pueden combinarse con AINE y/o metoclopramida en pacientes refractarios<sup>13</sup>.

Entre los nuevos fármacos para el ataque de migraña aprobados recientemente en España se encuentran el rimegepant y el lasmiditán. **Lasmiditán** comparte mecanismo de acción con los triptanes, aunque actúa de forma selectiva sobre otro receptor diferente de la 5-hidroxitriptamina. Su principal ventaja sobre ellos es que no presenta acción vasoconstrictora, con lo que puede emplearse en pacientes con patología cardiovascular<sup>13</sup>. Sólo se dispone de estudios comparativos frente a placebo. En base a los resultados de comparaciones indirectas, lasmiditán a dosis de 100 y 200 mg parece inferior a los triptanes en eficacia, por lo que se posiciona como alternativa cuando estos estén contraindicados o no sean eficaces<sup>9</sup>. No hay evidencia en migraña crónica (> 15 días al mes durante más de 3 meses, con criterios de migraña en al menos 8 días al mes). Se dispone de menos evidencia de la dosis de 50 mg, donde su beneficio clínico es menor<sup>2</sup>.

**Rimegepant** es el primer antagonista oral del CGRP, gen relacionado con la vasodilatación cerebral y la transmisión de las señales dolorosas asociadas a la migraña. Tiene como principal ventaja la doble indicación en prevención y tratamiento agudo del dolor asociado a la migraña, si bien la evidencia disponible muestra un beneficio clínico modesto en ambas indicaciones. Sus principales efectos adversos son náuseas, somnolencia y xerostomía<sup>9,13</sup>. Las presentaciones, coste e indicaciones financiadas de ambos fármacos se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Presentaciones comercializadas e indicaciones financiadas de lasmiditán y rimegepant<sup>8,14,15</sup>**

	<b>Lasmiditán</b>	<b>Rimegepant</b>
<b>Presentaciones comercializadas y coste</b>	<i>Raywow</i> ® 50 y 100 mg, ambos en presentaciones de 2 y 6 comprimidos recubiertos con película (PVP 15,61 € y 46,83€, respectivamente).	<i>Vydura</i> ® 75 mg 2 comprimidos liofilizados (PVP 57,23 €) *
<b>Posología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis recomendada 100 mg.</li> <li>• Aumentar a 200 mg para mayor eficacia o reducir a 50 mg si se requiere mayor tolerabilidad.</li> <li>• Si la migraña reaparece en las 24 h siguientes a la respuesta inicial, puede tomarse una 2ª dosis de la misma cantidad, sin exceder 200 mg en 24 h.</li> <li>• Puede tomarse con o sin alimentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 75 mg vía oral.</li> <li>• No debe tomarse más de una dosis en 24 horas.</li> <li>• Su uso con inhibidores potentes del CYP3A4 o de los transportadores P-gp y BCRP puede aumentar sus concentraciones plasmáticas, por lo que en estos casos se recomienda espaciar su administración.</li> </ul>
<b>Indicaciones financiadas (visado)</b>	<p>Adultos con <b>al menos 3 crisis</b> moderadas-severas al mes, en alguna de las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Falta de respuesta al menos a 2 triptanes</b> durante periodos de tiempo y a dosis suficientes, tras un seguimiento clínico estrecho, teniendo en cuenta que los triptanes sólo actúan cuando ha comenzado la cefalea y se consideran eficaces si actúan en 2 de cada 3 crisis.</li> <li>• <b>Contraindicación a los triptanes</b> por enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica).</li> </ul>	<p>Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos con <b>al menos 2 crisis</b> moderadas-severas al mes, con falta de respuesta <b>al menos a 2 triptanes</b>, durante periodos de tiempo y a dosis suficientes.</p>

\*Hay presentaciones de 8 y 16 comprimidos, que sólo están financiadas para dispensación hospitalaria, como tratamiento preventivo a pacientes con 8-14 días de migraña moderada-severa al mes y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses.

## CONCLUSIONES

1. Lasmiditán y rimegepant representan nuevas alternativas para el tratamiento agudo de la migraña, con mecanismos de acción diferenciados de los triptanes y perfiles de seguridad particulares.
2. Lasmiditán es un agonista selectivo del receptor 5-HT<sub>1F</sub> con eficacia demostrada en estudios clínicos de fase III. Su perfil de seguridad, sin efectos vasoconstrictores, lo hace una opción en pacientes con migraña y riesgo cardiovascular, aunque su uso puede estar limitado por efectos adversos como somnolencia y mareos, que pueden afectar la capacidad para conducir y operar maquinaria.

- Rimegepant es un antagonista del receptor del CGRP aprobado tanto para el tratamiento agudo de la migraña como para su prevención en la migraña episódica con un régimen de dosificación de administración en días alternos. Su administración sublingual y su doble indicación pueden representar una ventaja en determinados perfiles de pacientes.
- Lasmiditán no provoca vasoconstricción, lo que lo convierte en una opción a considerar en pacientes con alto riesgo cardiovascular. En cuanto a rimegepant, aunque su efecto sobre la vasculatura no está completamente establecido, los ensayos clínicos disponibles no han identificado un aumento del riesgo cardiovascular.
- No existen estudios comparativos directos entre lasmiditán, rimegepant y otros fármacos específicos para la migraña, como los triptanes y otros antagonistas del CGRP, lo que dificulta su posicionamiento en la práctica clínica. Los datos disponibles sugieren una eficacia inferior a los triptanes en la ausencia o reducción del dolor a las dos horas del tratamiento.
- Tanto lasmiditán como rimegepant pueden considerarse alternativas a los triptanes en situaciones específicas, como la intolerancia, mala respuesta o contraindicación a estos últimos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gómez MT, De la Calle B. Abordaje terapéutico de la migraña. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2021; XXII<sup>2</sup>.
- AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lasmiditán (Rayvow®) en tratamiento agudo de la migraña. Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023.
- AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de rimegepant (Vyatura®) en tratamiento agudo de la migraña y profilaxis de la migraña episódica. Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023.
- Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnosticoterapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid: SEN; 2020.
- Matías-Guiu J, Porta-Etesam J, Mateos V, Díaz-Insa S, López-Gil A, Fernández C. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. Cephalalgia. 2011;31:463-70.
- Láinez JM, Monzón MJ. The Spanish Occupational Migraine Study Group. The socioeconomic impact of migraine in Spain. En: Olesen J, Steiner TJ, Lipton RB, editores. Reducing the burden of headache. Oxford: Oxford; 2003. p. 255-9.
- Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. Can J Neurol Sci. 2013; 40; 5 (Suppl. 3):S1-S80.
- AEMPS. Ficha técnica de lasmiditán (Rayvow®).
- Caballero P, Fernández C. Lasmiditán (Rayvow®) y rimegepant (Vyatura®) en migraña. Panorama Actual Med. 2024; 48 (471): 194-204.
- CADIME. Migraña: últimos avances. Bol Ter Andaluz. 2024; 39<sup>2</sup>.
- EMA. Informe EPAR de lasmiditán (Rayvow®).
- Yang CP, Liang CS, Chang CM, Yang CC, Shih PH, Yau YC, et al. Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open [Internet]. 2021; 4(10):e2128544. [Fecha de consulta: 10/24]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28544>
- Belvis R, Irimiab P, González N, García-Ull J, Pozo-Rosiche P, López-Bravo A et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología (SEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad de Medicina de Atención Primaria (SEMergen) y Asociación Española de Migraña y Cefalea (AEMICE) sobre el tratamiento de la migraña. Medicina Clínica. 2024; 163 : e1-e10.
- AEMPS. Ficha Técnica de rimegepant (Vyatura®).
- BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de junio 2024. [Fecha de consulta: 10/24]. Disponible en: [www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do](http://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do)

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Rubio Alonso L, 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**  
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.  
[burm@sescam.jccm.es](mailto:burm@sescam.jccm.es)  
**I.S.S.N.: 2530-8939**