



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

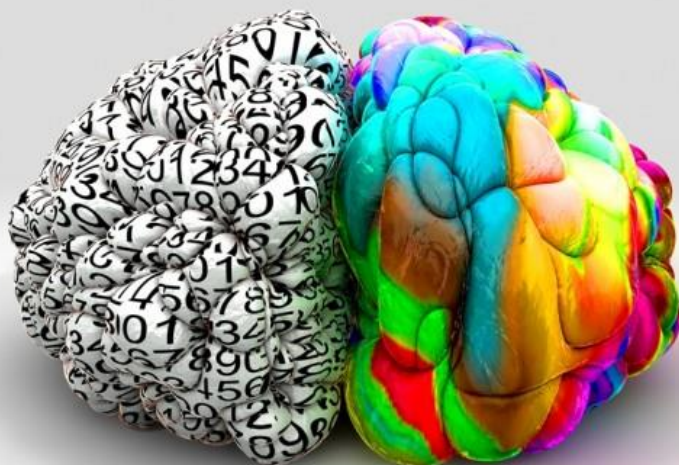
**LA NUEVA ERA DE
ANTIMIGRAÑOSOS: MÁS ALLÁ
DE LOS TRIPTANES**

Autor: Alba María Ruiz Allende

Directores: Dr. Álvaro Díaz Martínez y Dr. Julio Pascual

Santander, Junio 2016

LA NUEVA ERA DE ANTIMIGRAÑOSOS: MÁS ALLÁ DE LOS TRIPTANES



Autor: Alba María Ruiz Allende

Directores: Dr. Álvaro Díaz Martínez y Dr. Julio Pascual

Facultad de Medicina, Santander, Junio 2016

ÍNDICE

1. Resumen	pág.4
2. Abstract	pág.5
3. Objetivos	pág.6
4. Metodología	pág.6
5. Clasificación y características generales	pág.7
5.1. Clasificación	
5.1.1. Primarias	
5.1.2. Secundarias	
5.2. Impacto	
5.3. Edad, sexo y raza	
5.4. Incidencia	
5.5. Relación con otras patologías	
5.6. Fisiopatología	
5.7. Diagnóstico Diferencial	
6. Cefaleas primarias	pág.14
6.1. Migraña	
6.2. Cefalea tensional	
6.3. Cefaleas trigémino-autonómicas (CTA)	
6.3.1. Cefalea en racimos	
6.3.2. Hemicránea paroxística	
6.3.3. Hemicránea continua	
6.3.4. Síndrome de SUNCT	
6.4. Otras cefaleas	

7. La migraña	pág.18
7.1. Epidemiología y Cuadro Clínico	
7.2. Tipos	
7.2.1. Con aura	
7.2.2. Sin aura	
7.2.3. Migraña crónica	
8. Migraña crónica	pág.23
8.1. Concepto	
8.2. Epidemiología	
8.3. Impacto	
8.4. Tratamiento	
8.4.1. Sintomático	
8.4.2. Preventivo	
9. Fisiopatología de la migraña.....	pág.30
9.1. Fisiopatología de la migraña crónica	
10. Metabolismo graso y migraña	pág.33
11. CGRP como biomarcadores para la migraña crónica	pág.35
12. GEPANTES	pág.39
13. TELCAGEPANT: antagonista de los receptores del CGRP	pág.43
14. Anticuerpos CGRP.....	pág.47
15. Conclusiones	pág.53
16. Bibliografía	pág.54
17. Agradecimientos.....	pág.58

1.- RESUMEN

La **migraña** es el motivo de consulta más frecuente en la consulta de los especialistas de neurología.

Los **analgésicos** y los **AINES** son útiles en la edad infantil o en pacientes con crisis que cursan con dolor leve. Los **opiáceos** y los **ergóticos** son algo más eficaces, pero tienen efectos secundarios abundantes, especialmente la cefalea de rebote. Los agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B/D}, **triptanes**, han supuesto un claro avance, siendo los fármacos sintomáticos más eficaces en la práctica clínica, sin embargo, pueden causar importantes efectos secundarios, especialmente cardiovasculares. Por tanto, está claro que para algunos pacientes necesitamos nuevas opciones de tratamiento, más eficaces y sin contraindicaciones tan severas.

Por su potente acción vasodilatadora y facilitadora de la nocicepción, el **CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina)** juega un papel crucial en el reflejo trigémino-vascular y en los fenómenos de sensibilización central que dan origen a la cronificación de la migraña.

En 2009, aparecieron los primeros resultados de la que prometía ser una nueva clase terapéutica: los antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (**CGRP**), llamados **gepantes**; sin embargo, las elevaciones de transaminasas observadas no son compatibles con su uso para la administración diaria.

Posteriormente, en 2014, los resultados de dos ensayos clínicos, mostraron por primera vez que ALD403 y LY2951742, dos **anticuerpos humanizados contra el CGRP**, reducían significativamente el número de días de migraña en comparación con el placebo. Estos anticuerpos podrían ser el santo grial para la migraña.

PALABRAS CLAVE: migraña, gepantes, PRGC, anticuerpos, biomarcador.

2.-ABSTRACT

Migraine is the most frequent reason for consultation in neurology specialist's consultations.

Analgesics and **NSAIDs** are useful in childhood or in patients with seizures that occur with mild pain. **Opiates** and **ergot** are more effective but have heavy side effects, especially rebound headache. Selective agonists of 5-HT 1B / D, **triptans**, have been a clear progress, the most effective symptomatic drugs in clinical practice, however, can cause significant, especially cardiovascular side effects. Therefore, it is clear that for some patients, new treatment options, more effective and without such severe contraindications are needed.

By its powerful vasodilator and facilitator of nociception, **CGRP (calcitonin gene-related peptide)** plays a crucial role in the trigeminal-vascular reflex and central sensitization phenomena that give rise to the chronicity of migraine.

In 2009, the first results of which promised to be a new therapeutic class emerged: the antagonists of calcitonin gene-related peptide (**CGRP**), called **gepantes**; however, observed transaminase elevations are not compatible with its use for daily administration.

Later, in 2014, the results of two clinical trials showed that ALD403 first and LY2951742, two **humanized antibodies against CGRP**, significantly reduced the number of days of migraine compared to placebo. These antibodies could be the Holy Grail for migraine.

KEYWORDS: migraine, gepantes, CGRP, antibodies, biomarker.

3.- OBJETIVOS

1. Con esta monografía se pretende **concienciar y resaltar la importante necesidad de nuevas opciones de tratamiento**, más eficaces y sin las contraindicaciones cardiovasculares de los antiguos triptanes. Para ello es importante conocer las nuevas investigaciones sobre el mecanismo fisiopatológico responsable de la migraña.
2. Asimismo, indagamos en la bibliografía con el fin de proporcionar información sobre el papel del **CGRP como biomarcador** de la migraña crónica: CGRP. Además de conocer si sus niveles en LCR podrían ser válidos en el seguimiento más objetivo de la respuesta al tratamiento.

Del mismo modo, pretendemos con esta memoria, exponer los datos más recientes de los que disponemos hasta la fecha sobre la **nueva era terapéutica frente a la migraña** así como resaltar las diferencias de unos y otros tratamientos: la eficacia de los gepantes y sus ventajas con respecto a los triptanes, haciendo especial hincapié en el Telcagepant; y lo más novedoso en esta línea: los anticuerpos anti-CGRP, los cuales parecen una solución muy prometedora.

4.-METODOLOGÍA

La metodología utilizada para realizar este trabajo fue una **revisión sistemática de la literatura científica** sobre las cefaleas, especialmente la migraña crónica, su fisiopatología y especialmente su tratamiento pasado, actual y futuro, durante los meses de octubre 2015 a mayo 2016 en diferentes bases de datos, tales como MedPlus, PubMed, UpToDate y artículos de numerosas revistas como Lancet, Neurology, New England Journal of Medicine y Sociedad Española de Neurología. Asimismo, los artículos más recientes que no estaban a mi alcance en formato online fueron proporcionados por el Investigador en la materia, Julio Pascual, quién ha sido de una ayuda ineludible en este trabajo.

5.- CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA CEFALEA

Concepto de Cefalea

La cefalea es el **principal motivo neurológico de consulta**. Las cefaleas pueden clasificarse en: primarias y secundarias. Las primarias son las más frecuentes y comprenden fundamentalmente la cefalea de tensión, la migraña, la cefalea en racimos y otras cefaleas trigémino-vasculares. Las secundarias son sintomáticas de una lesión intracraneal, de patología de las estructuras pericraneales o de enfermedades sistémicas¹.

El origen del término

La cefalea es una de las patologías más conocidas a lo largo de la historia, aunque en el estudio de su origen y tratamiento se han cometido numerosos errores a lo largo del tiempo. En la segunda mitad del siglo XX aumentó el interés en esta patología tanto por los médicos como por la sociedad.

El término cefalea hace referencia a los dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza: en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, cara y cuello. En el lenguaje coloquial cefalea es sinónimo de dolor de cabeza. Según diversos estudios, se estima que alrededor del 80% de la población mundial ha sufrido una cefalea a lo largo de su vida, mientras la mitad de la población mundial presenta cefalea de algún tipo. En nuestro país, una cuarta parte de las consultas neurológicas se estima que están relacionadas con cefaleas.

Si bien el dolor de cabeza es un trastorno generalmente benigno y transitorio que en la mayor parte de las ocasiones cede espontáneamente o con la ayuda de algún analgésico, puede estar también originada por una enfermedad grave como meningitis, tumor cerebral o hemorragia subaracnoidea. Por otra parte ciertas formas de cefalea como la migraña, aunque no tienen consecuencias graves, causan mucho sufrimiento a quien las padece y tienen importancia económica por el elevado número de pérdidas de jornadas de trabajo que ocasionan².

5.1. ¿Cómo se clasifican las cefaleas?³

Son diversas las clasificaciones de cefaleas, pero una de las principales es:

¹ Pascual J, Combarros O, Leno C, Polo JM, Rebollo M, Berciano J. Distribución por diagnósticos del dolor de cabeza como motivo de consulta neurológica. Med Clin (Barc). 1995; 104:161–164.

² Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

³ Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Cephalgia. 2004; 24 Suppl 1:8-160.

- **Cefaleas Primarias:** su mecanismo etiológico no se conoce en todo detalle, y no se asocian a un proceso patológico estructural conocido. Entre éstas destacan la cefalea tensional, la migraña y las cefaleas trigémino-autonómicas. En este trabajo nos centraremos en las cefaleas primarias, y más en concreto en la migraña.
- **Cefaleas Secundarias:** son aquellas que se asocian a procesos patológicos conocidos: tumor cerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracraneal, hematoma subdural o epidural, meningitis, absceso, tuberculosis meníngea, arteritis temporal (frecuente en personas mayor de 50 años), etc.

5.2. Impacto

Es difícil definir el impacto y la incidencia de las cefaleas en la población al tratarse en muchos casos de una enfermedad crónica. El impacto de la migraña es bastante similar en los diferentes países del mundo (*tabla 1*), aunque se puede observar que las mayores prevalencias de esta patología se sitúan en el **continente europeo y en América del norte**. Por el contrario, la menor prevalencia en referencia a la migraña se localiza en África.

Globalmente, la prevalencia de la enfermedad se sitúa en torno al **11-12%**, siendo en las **mujeres** unas tres veces más elevada que en los varones.

Tabla 1. Prevalencia global de la migraña. Modificado de Pascual J; 2012.

Región	Varones	Mujeres	Global
África	3%	6%	5%
Asia	6%	11%	9%
Europa	7%	18%	15%
Norteamérica	6%	18%	13%
América del Centro y del Sur	4%	12%	9%
Global	6%	14%	11%

5.3. Edad, sexo y raza

Como ya se ha dicho, la migraña es bastante más frecuente en las **mujeres** que en los hombres. Esta diferencia se acentúa entre los 40 y los 45 años y se mantiene durante la menopausia. Sin embargo, en la **niñez**, la migraña se manifiesta más en los niños que en las niñas.

En cuanto a la **raza**, según un estudio americano, se estableció que existe una mayor prevalencia en mujeres y varones de origen **caucásico** (20,4% y 8,6% respectivamente) que en las poblaciones de origen africano (16,2% y 7,2%) y de origen asiático (9,2% y 4,2%). Esto puede ser debido a una susceptibilidad genética diferente a causa de los factores ambientales (*Fig.1*)⁴.

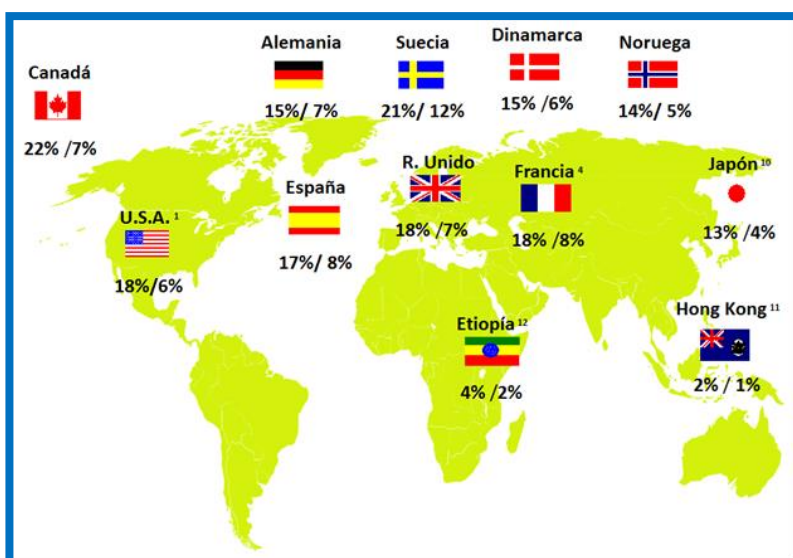


Figura 1. Mapamundi de la prevalencia de la migraña
Tomado de Pascual J; 2012.

5.4. Incidencia

No se suelen realizar estudios de incidencia sobre la migraña ya que requieren un gran seguimiento longitudinal en una amplia población. Sin embargo, destaca un estudio danés en el cual se muestra que la incidencia es de 8,1 casos por cada 1000 personas al año, siendo la relación entre mujeres y varones de 6,2:1. El **pico máximo** se alcanza entre los 25 y los 34 años (23 mujeres y 10 hombres por cada 1000 personas al año) y el **pico mínimo** se sitúa en torno a los 55 años (menos de 5 por cada 1000 personas al año).

⁴ Mateos V. et al. Migraña y otras cefaleas. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2011.

Los **factores de riesgo** que se pusieron de manifiesto son: joven, mujer, historia familiar, ausencia de estudios vocacionales en la persona, elevada carga de trabajo y la presencia de una cefalea de tensión.

5.5. Relación con otras patologías

La migraña se caracteriza por presentar una asociación con otras alteraciones en la salud que se encuentran presentes en los pacientes en un porcentaje superior al habitual en el resto de la población. La relación de dos o más factores con la migraña es lo que se conoce como comorbilidad. Las anomalías más frecuentes que se relacionan con la migraña son:

- **Enfermedad cardiovascular:** la relación de la migraña con este tipo de enfermedades es objeto de debate, aunque ha sido confirmado en estudios realizados posteriormente. Se ha afirmado que la migraña con y sin aura se relaciona con **infartos de miocardio y con arteriopatía periférica**, mientras que el **ictus** se relaciona con la migraña con aura sobre todo en mujeres menores de 45 años. Se duda de si la migraña es la que conlleva dichas enfermedades cardiovasculares.
- **Trastornos psiquiátricos:** en numerosos estudios se ha confirmado que la frecuencia de padecer trastornos como la **ansiedad** o la **depresión** es mayor en el caso de sufrir migraña. En el caso de la **epilepsia**, se cree que hay una susceptibilidad genética compartida a la hora de presentar ambas patologías. Últimamente, se ha relacionado con las cefaleas primarias la posibilidad de padecer el **síndrome de las piernas inquietas**, lo que dificulta el sueño en estos pacientes⁵.

5.6. Fisiopatología de las Cefaleas

Con la excepción de los núcleos del rafe, el parénquima cerebral es insensible al dolor, lo cual explica la baja incidencia de cefalea como síntoma de inicio de los procesos expansivos intracraneales. La cefalea es consecuencia de la activación de los receptores nociceptivos craneales extracerebrales. Las estructuras craneales sensibles al dolor son el cuero cabelludo, las arterias ramas de la carótida externa, las porciones proximales –extracerebrales– de las grandes arterias, las ramas de la carótida interna y los senos venosos. Los estímulos dolorosos recogidos en estas estructuras son vehiculados por el **nervio trigémino** para el caso de las estructuras supratentoriales, y por las **tres primeras raíces cervicales** para las infratentoriales. **Vago y glossofaríngeo** recogen los estímulos dolorosos de parte de la fosa posterior⁶.

⁵ Pascual J. Migraña crónica: definición, prevalencia, nosología, terapéutica y tratamiento con toxina botulínica tipo A. Revista de Neurología, 2012; 54 (Suplemento 2): S1-S50.

⁶ Pascual J, Castro M E. Fisiopatología de la migraña. Neurología 1998; 13.

5.7. Diagnóstico Diferencial de las Cefaleas (Fig.2)

La **anamnesis** es el instrumento principal en el diagnóstico. Los errores en cefaleas vienen en general condicionados por una anamnesis deficiente. La anamnesis específica de un dolor de cabeza ha de seguir un protocolo sencillo, pero reglado. En un primer momento hay que precisar el **tiempo de evolución y la periodicidad** de la cefalea. Como regla general, las cefaleas de más de 3 meses de evolución raramente serán secundarias a una masa intracraneal. Las cefaleas agudas e intensas obligan a descartar enfermedades graves, como una hemorragia subaracnoidea o hipertensión intracraneal (Tabla 2). La **edad de comienzo** es de gran ayuda diagnóstica. Las cefaleas *de novo* en mayores de 65 años obligan a descartar cefalea secundaria a un proceso expansivo intracraneal o arteritis de la temporal. Las cefaleas de inicio en las tres primeras décadas de la vida prácticamente siempre son cefalea tensional o migraña.

La **duración** es de inapreciable ayuda diagnóstica. La cefalea tensional es típicamente continua y sólo desaparece con el sueño o la distracción. Las cefaleas secundarias predominan ciertas horas del día: al amanecer para el caso de la cefalea tumoral y durante el reposo nocturno para el caso de la arteritis de la temporal. La duración de la migraña oscila entre 4 y 72 h, mientras que la cefalea en racimos dura entre 30 y 120 min.

La **localización y la calidad** del dolor, aun siendo útiles, no son tan específicas. La localización holocraneal es sugestiva de cefalea tensional, la migraña es hemicraneal y la cefalea tumoral presenta una localización más variable. En otras cefaleas la localización es muy característica, como por ejemplo la periocular de la cefalea en racimos o la temporal de la arteritis de células gigantes. La definición de la calidad del dolor es el dato más subjetivo del interrogatorio. Además se debe interrogar la **intensidad** del dolor. La mayoría de los pacientes describen sin problemas el dolor pulsátil moderado-intenso de la migraña o la molestia leve en forma de pesadez de la cefalea tensional.

Los **factores desencadenantes o que alivien el dolor** pueden ser de gran ayuda no sólo diagnóstica, sino también terapéutica. Por ejemplo, la provocación del dolor por la tos obliga a descartar la malformación de Chiari tipo I. Es importante indagar acerca de la presencia o no de **síntomas acompañantes**. La migraña se acompaña de síntomas como fotofobia, sonofobia, náuseas y, ocasionalmente, se ve precedida de sintomatología neurológica focal transitoria (aura). La cefalea tumoral suele acompañarse de sintomatología neurológica focal progresiva o irritativa y otras cefaleas presentan fenómenos acompañantes casi diagnósticos, como la polimialgia o la claudicación mandibular en la arteritis de la temporal, o la rinorrea, el lagrimeo o el signo de Horner en la cefalea en racimos.

Por último, se ha de recoger **la respuesta a los tratamientos** ya ensayados. Hay que confirmar también que dosis y vía de administración han sido las adecuadas. No es infrecuente encontrar que el tratamiento es el correcto, pero que la dosis es claramente insuficiente o que, por ejemplo,

los tratamientos antimigraña no son eficaces al haber sido administrados por vía oral a pacientes con vómitos⁷.

Tabla 2. Signos de alarma en cefaleas y sus principales causas. Tomado de Pascual J, Riveira C. ; 2008.

SIGNOS DE ALARMA EN CEFALÉAS Y SUS PRINCIPALES CAUSAS		
Alarma	Potencialmente graves	Causas frecuentes
Inicio >50 años	Arteritis temporal	Cefalea tensional
Cefalea de inicio súbito	Proceso expansivo Hemorragia subaracnoidea Apoplejía pituitaria Sangrado intratumoral	Cefalea primaria por esfuerzo
Cefalea rápidamente progresiva	Proceso expansivo Hematoma subdural	Cefalea por abuso de medicación
Cefalea y fiebre	Meningitis Encefalitis Absceso	Infección sistémica (vímica)
Cefalea con la tos Síntomas focales	Malformación fosa posterior Ictus Proceso expansivo Malformación vascular	Cefalea tusígena benigna Migraña con aura
Papiledema Cefalea y ojo rojo	Proceso expansivo Glaucoma agudo	<i>Pseudotumor cerebri</i> Cefalea del trigémino autonómica

Es necesario confirmar la sospecha diagnóstica con la **exploración física**. Se ha de prestar atención a la posible presencia de hipertensión arterial, que obligaría a descartar entidades como el feocromocitoma, de manchas de café con leche o neurofibromas cutáneos, diagnósticos de neurofibromatosis, de implantación baja del cabello, sugestiva de malformación de Chiari tipo I y de dolor a la palpación de senos paranasales. El fondo de ojo ocupa una especialísima relevancia. La presencia de pulso venoso descarta la hipertensión intracraneal, mientras que en pacientes con cefalea la existencia de atrofia óptica es sugestiva de una masa en la región de la silla turca.

La **anamnesis y exploración** regladas permitirán el diagnóstico de la mayoría de los pacientes que consultan por cefalea, y no son necesarios **estudios complementarios** para el diagnóstico de las dos entidades más frecuentes, cefalea tensional, migraña u otras cefaleas primarias. La velocidad de sedimentación es obligatoria ante una cefalea de reciente aparición en ancianos, sobre todo si no hay focalidad. En aquellos pacientes con sospecha clínica de cefalea secundaria la prueba indicada es la TC/RM de cráneo. En la investigación de pacientes con cefalea no están indicados la radiología simple de cráneo o el electroencefalograma.

⁷ Pascual J, Riveira C. Migraña: Diagnóstico y tratamiento sintomático. Siete días médicos, 2008, 751: 39-44

La **TC/RM de cráneo** debe obligatoriamente solicitarse si la cefalea:

- a) se desencadena por esfuerzo
- b) es de inicio súbito
- c) se acompaña de focalidad
- d) no responde al tratamiento
- e) o la velocidad de sedimentación es normal y es de reciente aparición en ancianos.

En una cefalea clínicamente secundaria con neuroimagen normal, las grandes posibilidades diagnósticas que restarían serían la hipertensión intracraneal idiopática, la aracnoiditis leptomeníngea y el Chiari tipo I, estando indicadas en estos casos la RM y, si esta es negativa, en ocasiones la **punción lumbar**. Sólo ante una sospecha clínica fundada de cefalea referida (v. más adelante) se necesitará exploraciones para descartar glaucoma, sinusitis u otitis o síndrome de Costen⁸.

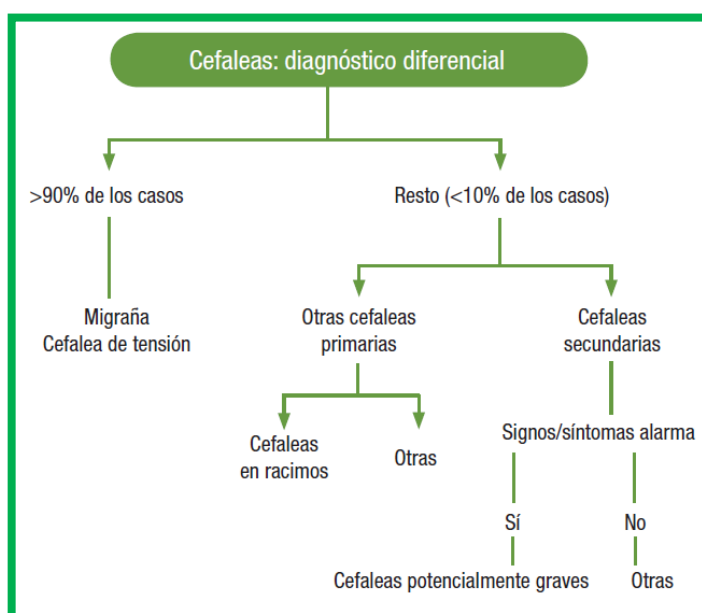


Figura 2. Esquema del diagnóstico diferencial general del paciente con cefalea. Modificado de Mateos Marcos V et.Al; 2007 .

⁸ Mateos Marcos V, Díaz Insa S, Huerta Villanueva M, Pozo Rosich P, eds. Guía oficial de cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science, 2007.

6.- CEFALEAS PRIMARIAS

Las cefaleas primarias son aquellas en las que el dolor de cabeza es el principal síntoma y que no son secundarias a un proceso estructural intracraneal. Como hemos comentado no suelen ser graves, pero pueden sí pueden llegar a ser muy invalidantes y por su frecuencia y cronicidad condicionan un importante impacto socio-económico. Representan aproximadamente **el 78% de las cefaleas**, y vamos a destacar entre ellas:

6.1. La migraña.

Aproximadamente el **60 % de los pacientes** que consultan por cefalea realmente sufren una migraña. Se trata de una cefalea muy frecuente que afecta a entre el 12 y el 16 % de la población mundial. Se estima que el 15-20 % de las mujeres y un 5 % de los varones a nivel mundial están afectados, con una relación 3:1 entre ambos. En España hay hasta 4 millones de afectados por esta enfermedad.

Se distinguen principalmente **dos tipos** de migrañas, cuyos criterios diagnósticos aparecen reflejados en las *tablas 3 y 4*:

- migrañas sin aura
- migrañas con aura⁹.

Tabla 3. Criterios de diagnóstico de la International Headache Society para la migraña sin aura. Modificado de International Headache Society; 2004.

- a) Mínimo de cinco ataques que cumplan los criterios b-d
- b) Cefalea que dure 4-72 horas (no tratada o con tratamiento ineficaz)
- c) El dolor de cabeza que reúna al menos dos de estas características:
 1. Localización unilateral
 2. Calidad de pulsátil
 3. Intensidad moderada o grave
 4. Se agrave por o conduzca a evitar la actividad física (por ejemplo, caminar, subir escaleras)
- d) Acompañada al menos por uno de los siguientes síntomas durante el dolor:
 1. Náuseas o vómitos
 2. Fotofobia y fonofobia
- e) No atribuible a otras causas

⁹ Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 45: 582-589.

Tabla 4. Criterios de diagnóstico de la International Headache Society para la migraña con aura típica. *Modificado de International Headache Society; 2004.*

- a) Mínimo de dos ataques que cumplan los criterios b-d.
- b) Aura que reúna al menos dos de estas características, pero sin debilidad motora:
 - 1. Síntomas visuales totalmente reversibles, incluyendo fenómenos positivos (por ejemplo, destellos luminosos, escotomas o líneas) o negativos (pérdida de la visión)
 - 2. Síntomas sensoriales positivos totalmente reversibles (por ejemplo, hormigueo y parestesia) o negativos (hipoestesia)
 - 3. Alteraciones totalmente reversibles del lenguaje
- c) Al menos dos de los siguientes síntomas:
 - 1. Síntomas visuales homónimos o síntomas sensoriales unilaterales
 - 2. Al menos uno de los síntomas del aura se desarrolla gradualmente durante ≥ 5 minutos o diferentes síntomas del aura ocurren en sucesión durante ≥ 5 minutos
 - 3. Cada síntoma dura ≥ 5 y ≤ 60 minutos
- d) La cefalea que cumpla con los criterios b y c para la migraña sin aura comienza durante el aura o en un plazo de 60 minutos después del aura
- e) No atribuible a otro trastorno

6.2. Cefalea tensional

Es la cefalea más frecuente, aunque al ser una cefalea menos invalidante que la migraña justifica menos de un tercio de las consultas por dolor de cabeza. Está altamente asociada al **estrés** y a la **comorbilidad psiquiátrica**, con una mayor incidencia en el género femenino. Cursa con dolor de cabeza **bilateral** de carácter **opresivo** e intensidad leve o moderada, que interfiere pero no imposibilita las actividades diarias del paciente. Puede acompañarse de náuseas, y **no empeora con el ejercicio físico** como ocurre con las migrañas, sino que a veces puede incluso calmar el dolor. No suele presentar fotofobia y fonofobia.

Dos tercios de la población han padecido cefalea de tensión episódica, mientras que el 3% sufre cefalea de tensión crónica (dolor más de 15 días al mes). Puede aparecer a cualquier edad y es más frecuente en el sexo femenino (como ya hemos dicho). Se caracteriza por cefalea de entre **30 min y 7 días de duración**, de carácter opresivo (**no pulsátil**), localización bilateral y de intensidad leve o, como máximo, moderada, lo que explica que la mayoría de los pacientes no llegue a consultar por este motivo como hemos mencionado. Y como hemos dicho que se asociaba a estrés y comorbilidad psiquiátrica, es frecuente que estos pacientes aquejen **sensación vaga de mareo** y síntomas sugestivos de **ansiedad** o rasgos **depresivos**. La exploración es normal.

En un estudio norteamericano se describió que la prevalencia para la forma episódica de esta cefalea se sitúa **en torno al 38%**. Predomina en torno a los 40 años de vida tanto en varones como en mujeres, aunque la prevalencia es algo superior en las mujeres. Para la forma crónica, la

prevalencia era muy inferior, de alrededor del 2%. En este caso también predominaba en el género femenino.

El primer paso en el **tratamiento** es una buena anamnesis y una cuidadosa exploración para que el paciente sienta que su queja está siendo tomada en serio. Si el paciente presenta un grado desmesurado de ansiedad o depresión, está indicada de entrada la opinión psiquiátrica.

- Para el tratamiento **tratamiento sintomático**, serán suficientes los analgésicos simples, preferiblemente **paracetamol** a dosis de 0,5 a 1 g. Si no hay respuesta, estarían indicados los **AINE**, tipo ácido acetilsalicílico o naproxeno sódico. Es conveniente evitar asociaciones de fármacos.
- El **tratamiento preventivo** está indicado en pacientes con cefalea más de 8 días al mes. La **amitriptilina** a dosis bajas, 20 a 50 mg, es el fármaco de elección y debe mantenerse entre 3 y 6 meses. Es importante explicar sus posibles efectos secundarios (estreñimiento, sequedad de boca, somnolencia o insomnio y ganancia de peso), tener en cuenta las contraindicaciones (enfermedad prostática, glaucoma) e insistir en que el efecto puede tardar 2 semanas en aparecer.

6.3. Cefaleas trigémino-autonómicas (CTA)

El capítulo de las cefaleas trigémino autonómicas comprende la **cefalea en racimos**, la **hemicránea paroxística crónica**, la **hemicránea continua** y el **SUNCT**. Todas comparten la presencia de un dolor estrictamente hemicraneal junto con la presencia de síntomas autonómicos ipsilaterales, tales como lagrimeo, inyección conjuntival, rinorrea y signo de Horner.

6.3.1. La cefalea en racimos

La cefalea en racimos es sin duda la más importante dentro de este grupo. La cefalea en racimos es cuatro veces más frecuente en varones. Se inicia entre los 20 y 50 años. Consiste en un dolor hemicraneal, en la parte anterior de cabeza y ojo. Puede darse durante semanas o meses, en forma episódica, con episodios de dolor facial y craneal de grave intensidad, acompañados de signos y síntomas vegetativos a nivel ocular, nasal y facial. Esto incluye lagrimeo (91 %), vasodilatación conjuntival, congestión nasal, edema palpebral y rinorrea (72 - 77 %) en el periodo de resolución. A diferencia de la migraña, que causaba una alta incapacitación, durante las crisis de cefalea en racimos el paciente no puede permanecer encamado y tiende a estar inquieto. También puede cursar con fotofobia, náuseas, fonofobia y osmofobia.

- El **dolor** es como hemos mencionado: periocular, estrictamente unilateral, y alcanza su acmé aproximadamente en 5 min, haciéndose muy intenso y terebrante. Se mantiene entre 30 y 180 minutos y se acompaña de lagrimeo, rinorrea y signo de Horner homolaterales. Típicamente, el paciente presenta entre uno y cuatro ataques de dolor al día, muchas veces nocturnos. La mayoría de los racimos duran entre 2 y 3 meses, con períodos libres de dolor

de entre meses y varios años (forma episódica), mientras que en el 10% el dolor es crónico (episodios diarios durante más de 6 meses). La exploración normal.

- La **prevalencia** de este tipo de cefalea es bastante inferior, situándose en torno al 0,1% de la población total. Se tienen datos de que alrededor de 124 de cada 100000 personas sufren este tipo de cefalea al año.
- La **patogenia** del proceso se desconoce, si bien su ritmicidad apunta a un trastorno hipotalámico. A semejanza de la migraña, en la fisiopatología del dolor propiamente dicho aparece implicada la activación del sistema trigémino-vascular.
- El **tratamiento** sintomático puede hacerse con oxígeno al 100% por mascarilla o con 6 mg de sumatriptán por vía subcutánea. El tratamiento preventivo debe instaurarse desde el inicio del racimo. En las formas episódicas puede emplearse prednisona por vía oral (comenzando a dosis de 1 mg/kg al día para ir retirando lentamente en 3 o 4 semanas) asociada a verapamilo (80-120 mg/8 h) o topiramato (100 mg/día). Estos últimos han de mantenerse los 2 o 3 meses que teóricamente vendría a durar el racimo. En los casos con mala respuesta o en la forma crónica, el tratamiento de elección es el carbonato de litio (300 mg/8-12 h, manteniendo una litemia de aproximadamente 0,5-1 mEq/L). La ausencia de respuesta a estas terapias farmacológicas hace necesario la valoración de opciones quirúrgicas, como la termocoagulación del ganglio de Gasser o las técnicas de estimulación suboccipital o hipotalámica.

6.3.2. La hemicránea paroxística

La hemicránea paroxística es una cefalea muy infrecuente que aparece predominantemente en mujeres de edad media de la vida. El cuadro clínico es similar al de la cefalea en racimos excepto por tres aspectos: menor duración (10-20 min), mayor frecuencia de los episodios dolorosos (habitualmente entre 10-20/día) y respuesta al tratamiento con indometacina. Se han identificado dos nuevas variedades de cefaleas trigémino-autonómicas.

6.3.3. La hemicránea continua

La hemicránea continua se caracteriza por dolor estrictamente hemicraneal continuo que responde selectivamente a indometacina.

6.3.4. El síndrome de SUNCT

El síndrome de SUNCT cursa con episodios de dolor severo, estrictamente unilateral, periocular, de aproximadamente 1 minuto de duración. Su tratamiento de elección es la lamotrigina¹⁰

6.4. Otras cefaleas primarias

¹⁰ Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó JC, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: An open study. Headache.2004; 44:1024–1028.

Podemos incluir dentro de las cefaleas primarias varios subtipos:

- **Cefalea crónica diaria (CCD):** este tipo de cefalea presenta cuatro tipos de variantes. Migraña crónica, CT crónica, hemicránea continua y CCD de reciente aparición. La prevalencia en estos tipos es alrededor de 3 al 5% de la población, con prevalencia en mujeres y sin variación con el paso de los años.
- **Cefalea hipócnica:** aparece únicamente durante el sueño, haciendo que los pacientes se levanten.
- **Cefalea primaria por tos:** provocada por tos, por otras maniobras de estiramiento o por la maniobra de Valsalva.
- **Cefalea asociada a la actividad sexual** (cefalea orgásmica).
- **Cefalea benigna por ejercicio.**
- **Cefalea tipo punzada** (stabbing headache).
- **Cefalea primaria en trueno** (thunderclap headache).
- **Otras**

7.- LA MIGRAÑA

7.1. Epidemiología y Cuadro Clínico.

Epidemiología

La migraña es una variedad muy común del dolor de cabeza o cefalea. Como hemos dicho, aproximadamente **el 60% de los pacientes** que consultan a su médico por cefalea, padecen un tipo de migraña. La migraña se inicia típicamente en la edad infantil o en la adolescencia, raramente tras los 30 años de edad y prácticamente nunca por encima de los 50 años de edad. Existen **factores desencadenantes** como la menstruación (11%), el estrés (31%), el alcohol (20%), la falta de sueño (22%), determinados alimentos (8%) y otros (8%). Los pródromos o síntomas que ocurren el día antes del dolor, más frecuentes son el hambre, los bostezos, la retención hídrica excesiva o las alteraciones del humor. Al dolor lo suelen seguir los síntomas resolutivos, que en la mayoría de los casos consisten en astenia o dificultades en la concentración.

Entre el **10%-15% de la población** padece migraña. La migraña es un motivo de consulta muy frecuente debido a la gravedad de las crisis, que además predominan en las etapas más

productivas de la vida del individuo. Es más común en mujeres (3-4/1) y más de la mitad de los pacientes presentan antecedentes familiares de migraña. Característicamente, aparece en la niñez o adolescencia; el 80% de los pacientes ha presentado su primer episodio antes de cumplir los 30 años de edad, y menos del 3% después de los 50 años. La frecuencia de las crisis suele oscilar entre un episodio cada varios meses y cuatro episodios al mes, si bien el 2% de la población sufre migraña crónica (dolor más de 15 días al mes). El dolor se instaura rápida pero progresivamente, manteniéndose un mínimo de 4 h (o incluso menos en niños) a un máximo de 3 días. En el 50% de los casos el dolor es hemirraneal; en el resto, ya desde su inicio o bien a lo largo del ataque, será bilateral. Es referido como pulsátil, si bien puede ser sordo u opresivo cuando el enfermo se encuentre inmóvil. Es moderado o intenso y característicamente empeora con el ejercicio o los cambios posturales. La mayoría de los pacientes experimenta fotofobia y sonofobia. Por todo ello, en el ataque el paciente estará quieto, acostado con la cabeza algo levantada, en un lugar oscuro y sin ruidos.

La **prevalencia** de la migraña es mayor en la población femenina (como ya mencionamos) que en la masculina, con unas cifras de entre un 15-20% y un 5%, respectivamente. En *España* se estima que de los casi 30 millones de personas entre 18-65 años, el 12,6% padece migraña, lo que supone un total de al menos 4 millones de migrañosos. Además es posible que existan variaciones geográficas significativas en su prevalencia, así pues según datos extraídos de la ***Encuesta PALM***, Navarra sería la comunidad que presenta la incidencia más baja, donde un 7,6% de los encuestados reconoció padecer un episodio de migraña en el último año. Por otro lado Canarias sería la comunidad con mayor prevalencia, con un 18% de los encuestados.

A nivel global la prevalencia de la migraña es muy similar en los diferentes países de los diferentes continentes donde se han realizado los estudios pertinentes. Los resultados de estos estudios demuestran que las mayores prevalencias se registran en Europa y en Norteamérica, con un 15% y 13%, respectivamente. La menor prevalencia se registra en África, con un 5%. A nivel global la prevalencia sigue siendo mayor en mujeres que en varones. La prevalencia anual global de la migraña ronda el 11-12%, siendo aproximadamente tres veces más frecuente en la mujer, en torno al 16-18%, que en el hombre, en torno al 6%.

La variante de migraña que más impacto condiciona es la **migraña crónica** (ver más adelante). La incidencia de transformación de migraña episódica a migraña crónica es de un 3% anual, mientras que el porcentaje total de personas que sufren migraña crónica está alrededor de un 2,5% (*figura 3*). Hay que destacar que en el caso de la migraña crónica es también mayor el porcentaje de mujeres que la padecen que el de hombres, 1,7-4% y 0,6-0,7% respectivamente, siendo la migraña crónica entre 2,5 y 6,5 veces más habitual en mujeres.

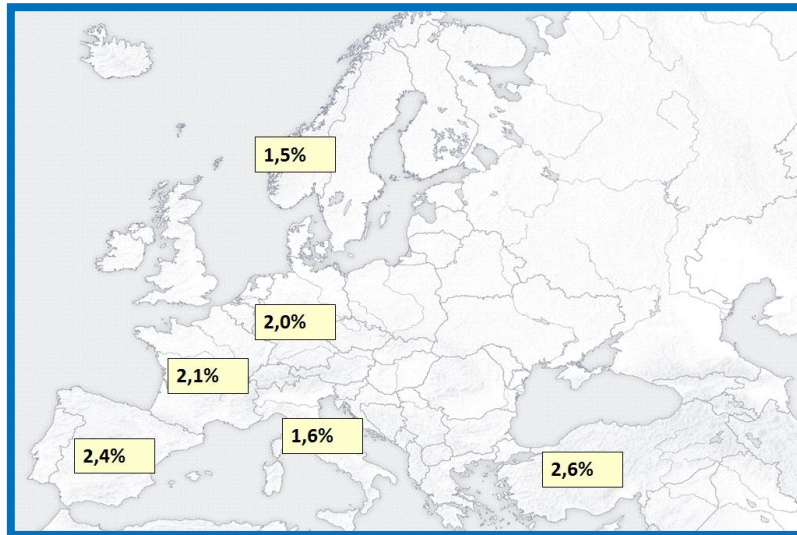


Figura 3. Prevalencia de la migraña crónica (MC) en diversos países europeos. Modificado de Mateos V. et al; 2011.

Cuadro clínico:

La sintomatología asociada es frecuente y variada. El 90% de los pacientes sufre náuseas y algo menos de la mitad, vómitos. Muchos refieren, el día antes del dolor, los denominados **pródromos**, consistentes en cambios de humor, bostezos, retención de líquidos o avidez por determinados alimentos. Hasta en un tercio de los casos, la cefalea se precede de sintomatología neurológica focal que permanece entre pocos minutos y un máximo de 1-2 h. Estos episodios reciben genéricamente el nombre de **migraña con aura**. El aura más típica es la visual, en forma de fotopsias, espectros coloreados, escotomas o hemianopsia. La sensación hemicorporal de parestesias y, menos frecuentemente, de afasia pueden ocurrir como aura solitaria o acompañando a la clínica visual. Salvo en la variante de migraña hemipléjica familiar, la hemiparesia es rara. La focalidad del tronco del encéfalo en forma de coma, diplopía o parestesias periorales, entre otras, ocurre en menos de un 10% de los pacientes que consultan por migraña, en general mujeres jóvenes, y se conoce como **migraña basilar**. Menos del 1% de los pacientes presentará un aura consistente en amaurosis unilateral (**migraña retiniana**). A cualquier edad, pero sobre todo en la edad infantil, en algunos pacientes aparece el aura sin cefalea posterior; este cuadro recibe el nombre de **aura sin cefalea**. Por último, dentro del extenso espectro clínico de la migraña y, excepcionalmente, tras un episodio típico de migraña con aura, la focalidad neurológica persiste y aparece un infarto cerebral en los estudios de neuroimagen. Este cuadro recibe el nombre de **de infarto migrañoso**. En estos casos, el diagnóstico de infarto migrañoso ha de

basarse en una historia previa de migraña con aura y en la ausencia de otros procesos que justifiquen el diagnóstico¹¹.

7.2. Tipos de migraña

Aunque existen otras variedades menores, en aras a la brevedad dividiremos los tipos de migraña en:

7.2.1. Migraña sin aura:

La migraña sin aura es la forma más habitual de migraña. Para su diagnóstico (*tabla 5*) tiene que haber un mínimo de 5 ataques que cumplan los siguientes criterios: cefalea que dure entre 4 y 72 horas y acompañada al menos de uno de los siguientes síntomas: náuseas o vómitos; fotofobia y fonofobia. También debe reunir al menos dos de las siguientes características: localización unilateral, calidad de pulsátil, intensidad moderada o grave, o que se agrave por la actividad física.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de migraña. Modificado de
Modificado de International Headache Society; 2004.

- Cefalea de entre **4 y 72 h** duración
- Al menos **dos** de:
 - Localización hemicraneal
 - Calidad pulsátil
 - Intensidad moderada-grave
 - Empeora con el ejercicio físico
- Al menos **uno** de los siguientes:
 - Náuseas, vómitos o ambos
 - Fotofobia y fonofobia

7.2.2. Migraña con aura:

Aparece en al menos un 15% de los pacientes con migraña. Se define como aquella que presenta sintomatología neurológica antes de dolor o en el momento que comienza ese dolor. Más del 90% de las auras típicas tienen un componente visual y el 60% van acompañadas de síntomas sensitivos. Además el aura clásica ha de ser reversible en menos de 60 minutos. Dentro de la migraña con aura existen algunas variedades dignas de mención como son:

¹¹ Díaz-Insa S, editor. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Thomson Reuters; 2011.

- **Migraña basilar:** tiene dos rasgos diferenciales. Por un lado, el aura contiene semiología de la fosa posterior, con síntomas tales como borrosidad visual lateral, diplopía, parestesias peribucles o vértigo. Por otro lado la cefalea puede tener una localización occipital.
- **Migraña hemipléjica:** es una rara variante de la migraña cuya aura cursa con hemiparésia o hemiparesia. Suele ser una forma genética autosómica dominante.

7.2.3. Migraña crónica:

Para el diagnóstico de la migraña crónica se han de cumplir los siguientes criterios (*tabla 6*): cefalea, independientemente de sus características, en un paciente que anteriormente ha cumplido criterios de migraña durante un período mayor de 14 días al mes durante al menos 3 meses, cuando no hay abuso de medicación, ni el dolor es atribuible a otras enfermedades.

Tabla 6. Nuevos criterios de Migraña Crónica (MC). Modificado de
Modificado de International Headache Society; 2004.

- | |
|--|
| <p>A. Cefalea > 14 días al mes</p> <p>B. Antes criterios de migraña</p> <p>C. > 8 días al mes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefalea con criterios de migraña - Alivio con triptanes/ergóticos <p>D. Sin abuso de analgésicos</p> |
|--|

IHS. Cephalalgia 2006;26: 742-6

En el caso particular de la cefalea por abuso de medicación, se establece un período de dos meses para la desaparición del dolor tras suspender el abuso. Estas cefaleas suponen el empleo de analgésicos durante más de 15 días al mes o de opiáceos y triptanes más de 10. Si tras estos dos meses no ha habido mejoría, estos pacientes pueden ser clasificados como un caso de migraña crónica.

8. - MIGRAÑA CRÓNICA

La migraña crónica (MC) es un nuevo concepto introducido recientemente en la clasificación de la ***Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS)*** como complicación de la migraña episódica. Algunos autores la consideran como una evolución natural de la migraña, en cambio, otros consideran que se debe a multitud de factores que pueden influir en la cronificación de una migraña que inicialmente era episódica.

8.1. Concepto de MC

Como acabamos de comentar, se entiende por migraña crónica aquella cefalea sufrida por los pacientes durante ***más de 15 días al mes***. No todos esos días el dolor debe cumplir los criterios de migraña sin aura. Con que al menos 8 días al mes el dolor sea típico de migraña bastaría para aceptar al paciente como afectado de MC.

Además, dentro del concepto de migraña crónica, cabe destacar que según los criterios actuales, sufrir una cefalea crónica excluye de sufrir una ***cefalea por abuso de medicación (CAM)***. Si un paciente toma medicación más de 10 días al mes, ya sean ergóticos o triptanes, o bien, analgésicos simples o antiinflamatorios no esteroideos, sufre una CAM independientemente de la patología que tenga de base.

Por tanto, la MC se puede considerar como una evolución de la migraña episódica independientemente o no del abuso de analgésicos para que se produzca su cronificación. Es indudable que muchos pacientes toman más medicamentos porque sus crisis se intensifican y entran en un posible abuso de los mismos pero esto no sería una causa sino una consecuencia de esa cronificación.

8.2. Epidemiología de MC

Los pacientes con MC suponen hasta el ***40-70% de los pacientes*** que acuden a consulta específica. En la población general la prevalencia oscila entre el 1 y el 2,4%, según los criterios utilizados para su clasificación. Es importante destacar que en la población general la prevalencia de la MC es de 2,5 a 6,5 veces mayor en las mujeres que en los varones. Además, diversos estudios han demostrado que la prevalencia es más alta en edades medias de la vida, ya que al tratarse de una complicación o evolución de la migraña episódica generalmente se acepta que las tasas de mayor prevalencia se retrasan 10 años respecto a las de la migraña episódica, de ahí que la prevalencia sea mayor entre los ***40 y los 49 años***.

La ***tasa anual de cronificación*** de una migraña episódica a una MC varía entre el 1,5 y el 3,5%, siendo debidas estas variaciones a las diferentes muestras seleccionadas.

8.3. Impacto de MC

El impacto de la cefalea en los pacientes que la sufren no sólo es médico sino también social, laboral y familiar. La **Organización Mundial de la Salud** reconoce la migraña como **una de las 20 enfermedades más incapacitantes** que existen, y precisamente son los pacientes con MC los que más discapacidad va a presentar.

En el estudio conocido como **International Burden of Migraine Study (IBMS)**, estudio más importante llevado a cabo recientemente, se encontró que los pacientes de MC presentaban una **mayor discapacidad, menor calidad de vida, mayores niveles de ansiedad y depresión**, realizaban un mayor uso de los recursos sanitarios y tenían más días de pérdida de productividad laboral.

Además, observando el impacto de la enfermedad en el ámbito laboral se puede determinar que la MC ocasiona una mayor pérdida de horas de trabajo y una menor probabilidad de conseguir un contrato a los pacientes que la padecen. De manera que la MC genera más costes indirectos como enfermedad.

Se han realizado también estudios relacionados con el **impacto económico** en los que se han intentado hacer estimaciones sobre los costes sanitarios que supone esta enfermedad. En estos estudios se determinó que el coste medio en relación al padecimiento de un MC es tres veces mayor que para aquellos que padecen una migraña episódica. Por tanto, la migraña crónica se asocia a una mayor utilización de los recursos sanitarios y costes totales que la migraña episódica.

8.4. Tratamiento de MC.

En la mayor parte de los casos, el tratamiento de los pacientes con MC no es sencillo. Es fundamental **crear un ambiente de seguridad y confianza** entre el médico y el paciente, de manera que éste perciba que estamos interesados por su dolencia y que vamos a intentar ayudarlo. No debemos ser excesivamente optimistas y es obligatoria una explicación realista del cuadro y de los objetivos del tratamiento, de manera que el paciente entienda que no vamos a curar su MC pero sí a mejorarla, mejorando también así su calidad de vida.

El segundo paso en el tratamiento de la MC es la **identificación de los posibles factores desencadenantes y cronificadores** que pueden ser potencialmente evitables. La **obesidad** es uno de los factores que más interés suscita en este momento, si bien su papel en poblaciones europeas dista de estar demostrado. También se considerarían como factores desencadenantes o cronificadores el sobreuso de fármacos tales como los **ergóticos**, los **opiáceos**, los **analgésicos** combinados, la **cafeína**, la patología del **sueño** y otros trastornos. En general, llevar una vida sana, hacer ejercicio y unos buenos hábitos alimenticios ayudan a mejorar a los pacientes con MC y, también, retrasa la aparición de dicha enfermedad.

Por último, se ha de explorar la presencia de **patología comórbida** e instaurar el pertinente tratamiento, sobre todo en lo referente a la patología psiquiátrica, fundamentalmente ansiedad,

depresión y trastornos de la personalidad. Los pacientes de MC deben ser tratados no sólo con fármacos sino con adecuado apoyo psicológico¹².

8.4.1. Tratamiento sintomático (Fig.4)

Aunque por la cronicidad de esta enfermedad la clave del manejo de estos pacientes consista en un tratamiento preventivo, el tratamiento sintomático también tiene una importancia crucial. El citado tratamiento sintomático de esta enfermedad ha de basarse en la combinación de **triptanes** con antiinflamatorios no esteroideos (**AINEs**). En general, indicaremos AINEs en crisis leves-moderadas y triptanes en crisis más invalidantes o cuando los AINE estén contraindicados o los pacientes sean resistentes a ellos. Ambos medicamentos pueden combinarse en una crisis en caso de ser necesario. Están formalmente contraindicados en pacientes con MC los analgésicos combinados, **opiáceos, ergóticos y barbitúricos** ya sean solos o en combinación. Estos han de ser retirados de aquellos pacientes que los estén consumiendo, aún en dosis bajas. En algunos de estos pacientes es necesario instaurar un tratamiento ‘transicional’ para evitar el síndrome de abstinencia.

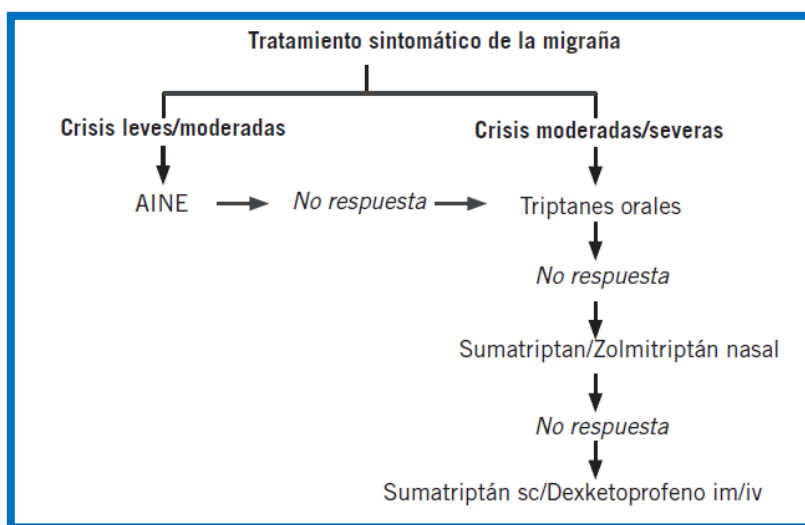


Figura 4. Esquema del tratamiento sintomático de la migraña.
Modificado de Mateos V; 2007.

La migraña influye muy negativamente en la calidad de vida del paciente que la sufre, de ahí que deba ser tratada con interés. Identificar los posibles **factores desencadenantes** (como ya hemos comentado) es el primer paso del tratamiento (Tabla 7). El **estrés** es el más frecuente. Algunos **alimentos**, como el chocolate, derivados lácteos o **alcohol**, y fármacos, como los **anovulatorios**, deberían evitarse en lo posible en pacientes claramente sensibles. La mayoría de los desencadenantes (estrés, cambios atmosféricos, menstruación) no son evitables, por lo que en la práctica el tratamiento de la migraña es farmacológico. En los pacientes con menos de tres

¹² Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN. Mateos V, editor. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. Barcelona, Prous Science, 2007.

episodios al mes sólo está indicado el tratamiento sintomático. En niños y adultos con dolores leves-moderados pueden ser útiles los analgésicos tipo **paracetamol** o **ácido acetilsalicílico**. Para ataques más intensos deben emplearse AINE de absorción oral rápida como **naproxeno sódico** a dosis de entre 550-1100 mg, **ibuprofeno** (600-1200 mg) o **desketoprofeno trometadol** (25-50 mg). Este último puede emplearse por vía parenteral si hay náuseas o vómitos.

Tabla 7. Factores desencadenantes de la migraña. Modificado de Mateos V; 2007

- Psicológicos:
 - Estrés o periodo postestrés
 - Ansiedad y depresión
- Hormonales:
 - Menstruación y premenstruación
 - Ovulación o fármacos anovulatorios
- Alimentarios:
 - Alcohol, chocolate, queso
 - Alimentos ricos en nitritos
 - Glutamato monosódico o aspartamo
 - Ayuno
- Ambientales
 - Estimulación visual
 - Aromas
 - Cambios atmosféricos
 - Altitud elevada
- Del sueño
 - Exceso o falta de sueño
- Fármacos
 - Nitroglicerina
 - Reserpina
 - Estrógenos, etc.
- Otros
 - Traumatismo craneal
 - Ejercicio físico
 - Fatiga

Si no hay respuesta con estos fármacos, clásicamente se ha indicado el tartrato de ergotamina. La **ergotamina** tiene varios inconvenientes: sólo es útil al inicio del dolor, incrementa los vómitos, puede inducir vasoconstricción sistémica y provoca cefalea de rebote, sobre todo si se utiliza frecuentemente, por lo que en ningún caso deben sobrepasarse los 4 mg/día ni utilizar los derivados ergotamínicos más de 2 días a la semana. Los ergotamínicos sólo estarían indicados en

aquellos pacientes con crisis prolongadas y poco frecuentes y que hayan presentado una buena respuesta reiterada a este grupo de fármacos¹³.

Muchos de estos inconvenientes se han solventado con la aparición de un otro grupo de fármacos, los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D} o «**triptanes**» (sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán y frovatriptán)¹⁴. Estos fármacos tienen las ventajas de que son agonistas selectivos de los receptores implicados en el control del dolor y los vómitos en las crisis de migraña, por lo que la capacidad de inducir vasoconstricción periférica es menor que la de los ergóticos. Tienen un nivel de eficacia más elevado que los AINE o los ergotamínicos, pueden utilizarse por vía subcutánea, intranasal u oral y son eficaces en el acmé del dolor y frente las náuseas y los vómitos. Sus inconvenientes son su precio y su contraindicación en pacientes con patología cardiovascular. Pueden coadministrarse con AINE y conjuntamente con los tratamientos preventivos.

8.4.2. Tratamiento preventivo (Fig.5 y Tabla 8)

Los pacientes **con más de tres crisis de dolor** al mes precisan **tratamiento preventivo**, que en general consigue reducir la frecuencia y la intensidad de las crisis a aproximadamente la mitad. Los fármacos preventivos se administrarán entre 3 y 9 meses. Los betabloqueantes, y dentro de ellos **propranolol** a dosis de entre 20 y 40 mg/8 h, y **nadolol**, 60-160 mg/24 h, son los fármacos de elección en la migraña sin aura. En caso de migraña con aura, o si el paciente tiene problemas de sobrepeso, **topiramato** (100 mg/día) sería el fármaco de elección. Si existen intolerancia/contraindicaciones puede administrarse **flunarizina** (5-10 mg/noche), vigilando la posible aparición de sobrepeso, somnolencia, depresión o parkinsonismo¹⁵.

En casos con abuso de fármacos o con cefalea tensional asociada puede ser útil la **amitriptilina** (20-50 mg/día). En pacientes refractarios a lo anterior está indicado el **ácido valproico**, a dosis de 500-1000 mg/día. Hemos de vigilar sus posibles efectos secundarios, tales como sobrepeso, alopecia, temblor o aumento de las enzimas hepáticas. Por último, recientemente se ha demostrado la eficacia de las inyecciones pericraneales de **toxina botulínica tipo A** en el tratamiento preventivo de la migraña crónica¹⁶.

¹³ Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. Brain. 2000; 123: 9-18.

¹⁴ Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists in acute treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001; 358: 201-206.

¹⁵ Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia. 2013;34:523-532.

¹⁶ Pascual J. Migraña crónica: tratamiento. Rev Neurol. 2012;54 Supl 29:S31-38.

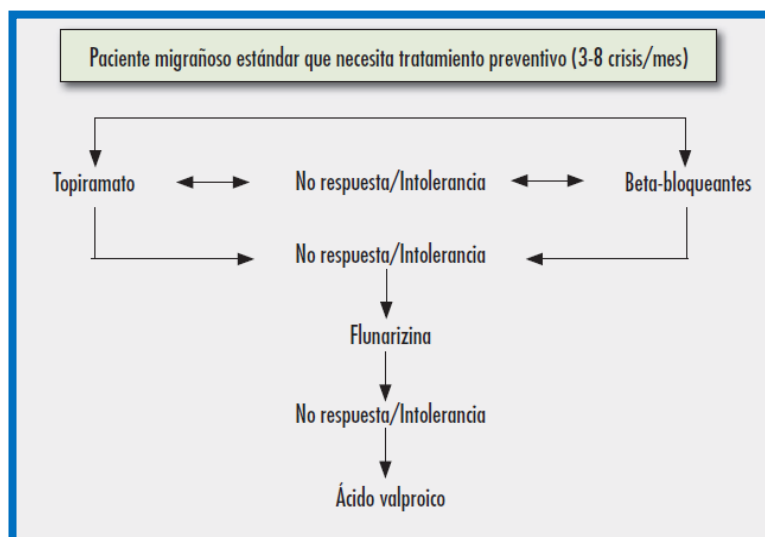


Figura 5. Esquema del tratamiento preventivo del paciente con migraña estándar. Tomado de Pascual J; 2012.

La **terapia preventiva** es la clave para el tratamiento exitoso del paciente con migraña crónica y va a significar generalmente un verdadero cambio en su calidad de vida. Es necesario pedir a los pacientes con MC que lleven un diario de sus cefaleas, antes y después de iniciar el tratamiento preventivo, para estudiar la evolución de los días con cefalea.

El tratamiento preventivo ha de **introducirse de forma progresiva** para minimizar los efectos adversos. Debemos advertir al paciente que, muchas veces, la eficacia de la medicación preventiva no se percibe hasta pasados un par de meses, antes no se puede determinar si un fármaco es útil o no.

Para seleccionar el fármaco más adecuado a cada paciente tendremos en cuenta las características de éste y de las crisis de migraña que presenta. El tratamiento de primera línea para la MC consiste en **betabloqueantes o topiramato**, dependiendo del tipo de paciente a tratar. Los β -bloqueantes estarán especialmente indicados en pacientes hipertensos pero debe evitarse en casos como pacientes asmáticos, diabéticos, con depresión, bradicardia o hipotensión y en los varones, en los que pueden producir impotencia. En caso de riesgo de embarazo el más indicado sería el propranolol. Sin embargo, para pacientes con intolerancia el topiramato es, sin duda, el tratamiento indicado. Este fármaco es el único que tiene ensayos clínicos positivos específicos en MC y es el único que ha demostrado ser eficaz en pacientes con MC incluso en presencia de abusos de analgésicos. Según esto, sería el fármaco de elección en MC, con eficacia en el 60% de pacientes, aunque el 20% de pacientes a los que se indica no lo tolere. Otros fármacos que pueden ser de utilidad en el tratamiento de la MC son la **flunarizina y el ácido valproico**¹⁷. No es infrecuente que estos fármacos no sean eficaces en monoterapia para el tratamiento de esta

¹⁷ Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. The Headaches (third edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

enfermedad. La experiencia clínica ha demostrado que es posible tratar eficazmente a los pacientes utilizando una combinación de varios de estos fármacos.

Además del **topiramato**, considerado como fármaco de elección en la mayoría de los casos, otra opción de tratamiento preventivo es la **toxina botulínica tipo A (Botox)**, utilizado principalmente en los pacientes considerados como refractarios. Se entiende por paciente refractario aquel que tras haber probado al menos cuatro fármacos de distinto grupo farmacológico en las dosis y durante el tiempo recomendados no responde a ellos.

Los diferentes ensayos han demostrado la eficacia del tratamiento con este fármaco presentando ventajas como la ausencia de efectos secundarios, su excelente tolerabilidad local o la posibilidad de combinarse con tratamientos preventivos orales. Reduce también la frecuencia y la intensidad de las crisis, disminuyendo la necesidad de tratamiento sintomático, lo que se traduce en mejor calidad de vida y ahorro farmacológico.

En **conclusión**, la MC es una patología muy frecuente en las consultas y su manejo debe abordarse desde el punto de vista multidisciplinar. Se trata de pacientes que precisarán frecuentes visitas y cambios en el tratamiento¹⁸.

Tabla 8. Indicaciones y efectos adversos de los principales fármacos útiles en el tratamiento preventivo de la migraña. Tomado de Pascual J; 2012.

Compuesto	Indicaciones	Efectos adversos	
		Frecuentes	Raros
Betabloqueantes	Migraña sin aura Migraña e hipertensión Migraña y temblor	Fatiga Mareo Náuseas Hipotensión ortostática Impotencia Frialdad distal	Depresión Bradicardia Insuficiencia cardíaca Broncoconstricción Insomnio/pesadillas
Candesartán	Migraña con/sin aura Migraña e hipertensión Migraña y depresión	Fatiga Hipotensión Teratogenicidad	Insuficiencia renal Hipercalemia
Topiramato/zonisamida	Migraña con y sin aura Migraña crónica Migraña y sobrepeso	Parestesias distales Síntomas cognitivos Trastornos intestinales Pérdida de peso Náuseas/vómitos	Glaucoma Litiasis renal Depresión
Ácido valproico	Migraña con/sin aura refractaria Migraña crónica	Somnolencia Sobrepeso Temblor Alopecia Teratogenicidad Depresión	Hepatotoxicidad Quistes ováricos Trombocitopenia
Flunarizina	Migraña con y sin aura en niños/adolescentes o adultos delgados y sin tendencia a la depresión	Somnolencia Sobrepeso	Parkinsonismo
Amitriptilina	Migraña y cefalea tensional Migraña y depresión Migraña e insomnio	Somnolencia Estreñimiento Sobrepeso Sequedad de piel/mucosas Palpitaciones	Galactorrea Síntomas cognitivos Retención urinaria Glaucoma
Toxina botulínica tipo A	Migraña crónica	Ptosis Cervicalgia	Diplopía Disfagia

¹⁸ Pascual J. Cefaleas y algias craneofaciales. En: Manual de diagnóstico y terapéutica neurológicos. Molina JA, Luquin MR, Jiménez-Jiménez FJ, eds. Viguera, Barcelona 2007: 103-122.

9.-FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Etiología de Cefalea. Introducción.

Los **pródromos** se han adscrito clásicamente a una alteración del hipotálamo, si bien los datos recientes indican que pueden traducir una hiperexcitabilidad cortical más difusa. El aura se debe a un fenómeno de depresión propagada. Este fenómeno consiste en una onda de despolarización cortical que avanza a un ritmo de 3 mm por minuto. El auténtico generador de un ataque de migraña parece ser el tronco del encéfalo, más concretamente el **locus ceruleus** y los **núcleos del rafe**, fuentes de inervación cerebral de catecolaminas y serotonina, respectivamente. Esta activación da lugar a su vez a la activación del denominado sistema trigémino-vascular, formado por el nervio trigémino y la porción parasimpática del nervio facial.

Al activarse, las terminaciones de este sistema dilatan los vasos craneales sensibles al dolor, mayoritariamente leptomeníngeos, y liberan neuropéptidos algógenos, fundamentalmente el péptido en relación con el gen de la calcitonina, que inducen su inflamación estéril. Ambos fenómenos vasculares, dilatación e inflamación leptomeníngea, son los responsables del dolor migrañoso propiamente dicho. Están controlados negativamente por dos receptores de la serotonina (Fig.6):

- ✓ el receptor **5-HT1B**, localizado en la pared vascular y responsable del control de la vasodilatación,
- ✓ y el receptor **5-HT1D**, localizado en los terminales presinápticos del nervio trigémino y responsable del control de la liberación de péptidos.

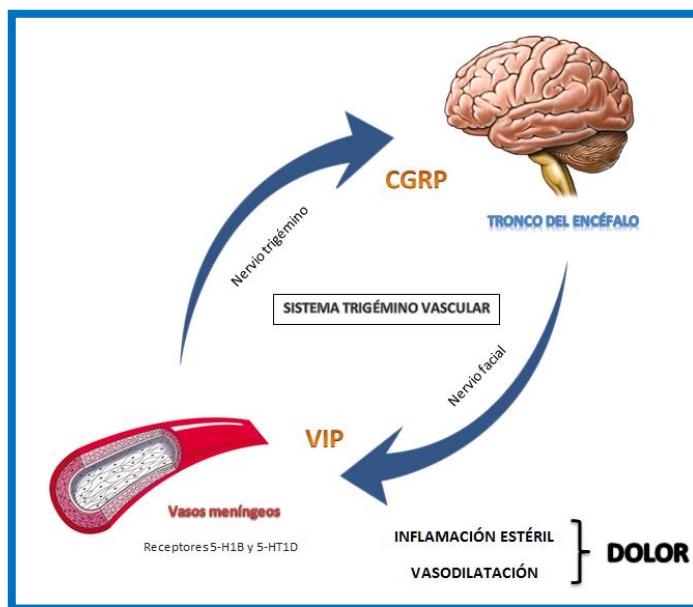


Figura 6. Sistema Trigémino-Vascular. Modificado de Pascual J, Castro M E; 1998.

Para que tenga lugar una crisis de migraña ha de existir un estado de **hiperexcitabilidad cerebral**, determinada genéticamente, que sea capaz de poner en marcha esta cascada fisiopatológica. La migraña es una enfermedad **poligénica**. Se conocen ya tres de los genes implicados en una variante rara de migraña, la migraña hemipléjica familiar. Los tres genes mutados son **canales iónicos de membrana** y sus mutaciones dan lugar a un estado de hiperexcitabilidad neuronal debido a un incremento en las concentraciones extracelulares de **K⁺ y glutamato**. Sin duda, en los próximos años se producirá una explosión en el conocimiento genético de las formas «normales» de migraña, lo que permitirá entenderla mejor y diseñar tratamientos específicos.

Fisiopatología de la migraña:

La fisiopatología de la migraña no se conoce en su totalidad, si bien en los últimos años se ha avanzado enormemente en su conocimiento. Ya hemos comentado que existen diversos factores ambientales, tales como estrés, determinados alimentos, cambios atmosféricos u hormonales, etc., capaces de desencadenar una crisis de migraña, eso sí en pacientes predispuestos. La migraña tiene una fuerte predisposición genética. De todos los pacientes con migraña, hasta en un 60% de los casos, aparecen dos familiares de primer grado que padecen migraña. Si rebajamos la cifra a un familiar de primer grado, hasta el 80% de las personas que padecen migraña lo tienen. Por tanto, parece evidente que el sustrato íntimo de la migraña ha de ser genético.

Hoy en día se piensa determinados cambios genéticos inducirían un estado de hiperexcitabilidad neuronal en áreas cerebrales involucradas en el control del dolor y que una pléyade de factores desencadenantes ambientales serían capaces de poner en marcha la crisis de migraña en pacientes genéticamente predispuestos. De hecho se han descrito ya varias mutaciones capaces de dar lugar a crisis de migraña. Como ocurre en otras enfermedades neurológicas, estas mutaciones se han descrito en familias que en este caso padecen una variante extrema, autosómico-dominante de migraña con aura, la **migraña hemipléjica familiar**. Estas familias, que padecen una variante de migraña que incluye hemiparesia en su aura presentan mutaciones en varios genes. Todos estos genes comparten el hecho de ser canales iónicos de membrana. De ahí que en el momento actual pensemos que la migraña probablemente sea, junto con otras enfermedades neurológicas como la epilepsia por ejemplo, una canalopatía. Las **canalopatías** comparten en común ser enfermedades que se inician en la migraña y la adolescencia y que cursan en episodios, como ocurre en la migraña. Desconocemos aún los genes implicados en las formas de migraña “normal”, aunque a buen seguro asistiremos los próximos años a su descubrimiento.

Ya hemos comentado que la migraña puede o no incluir aura. El aura es secundaria a un fenómeno de despolarización cortical denominado “depresión cortical propagada”, que se inicia en el polo posterior de un hemisferio, de ahí que el aura contenga clínica visual en la inmensa mayoría de los casos. No vamos a entrar aquí en más detalles sobre la fisiopatología del aura migrañosa, dada su complejidad y que no será objeto de estudio en este proyecto. La fisiopatología del dolor migrañoso es aceptablemente conocida. Sabemos que al inicio del dolor se

activan determinados núcleos del tronco del encéfalo, concretamente el locus coeruleus y los núcleos del rafe, que a su vez activan el denominado *sistema trigémino-vascular*. Este sistema está constituido en su porción aferente por el nervio trigémino y en su porción eferente por el nervio facial y su activación es la responsable del dolor y los síntomas asociados a la crisis de migraña. Las terminaciones de estos nervios sobre los vasos pericraneales, sobre todo leptomeníngeos, liberan péptidos que producen dolor, fundamentalmente el calcitonin gene-related peptide (CGRP) y el vasoactive intestinal peptide (VIP), al inducir una vasodilatación e inflamación estériles de estos vasos (Fig. 6 y 7). Los **triptanes**, por ejemplo, revierten el dolor por inhibir la liberación de estos péptidos.

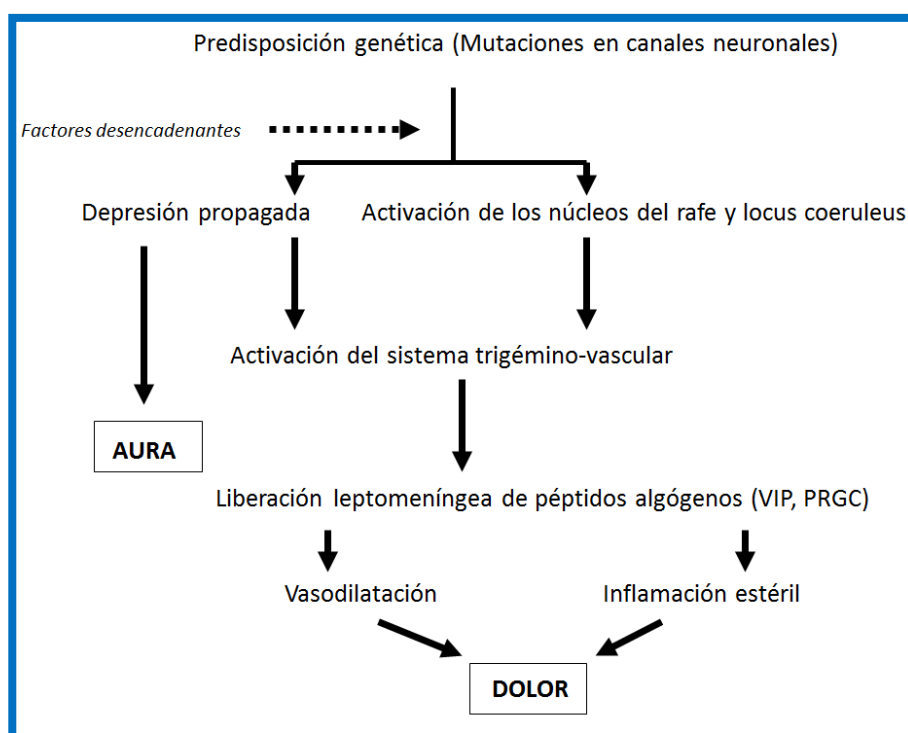


Figura 7. Esquema general de la fisiopatología de la migraña.

Modificado de Pascual J, Castro M E; 1998.

9.1. Fisiopatología de la migraña crónica

Obviamente parece lógico suponer que los pacientes con MC, esto es con muchas crisis de migraña, portarán un sustrato genético, probablemente **multigénico**, negativo que les predisponga a este padecimiento de un dolor de cabeza crónico o casi crónico. Se piensa que en estos pacientes habría una activación permanente o casi permanente del sistema trigémino-vascular, en lugar de episódica. Si esto fuera así parece lógico suponer que en estos pacientes existiera una liberación constante o casi constante por parte del sistema trigémino-vascular de los péptidos **vasoactivos, CGRP y VIP**, que ya hemos señalado.

10.- METABOLISMO GRASO Y MIGRAÑA.

Los últimos años se han publicado varias evidencias que pudieran interpretarse como que pudiera existir una relación entre metabolismo graso y la migraña. Así, se ha encontrado una relación entre migraña e hipercolesterolemia, obesidad o disminución de la sensibilidad a la insulina.

Un artículo que aparece publicado en octubre 2015 en *Neurology* (Peterlin et al. *Neurology* 2015; 85: 1214-23), titulado: *Interictal, circulating sphingolipids in women with episodic migraine: A case-control study*¹⁹; concluye que los niveles séricos de esfingolípidos son capaces de distinguir entre pacientes con migraña y controles. Los autores miden por espectroscopía de masas los niveles séricos de esfingolípidos en 88 mujeres con migraña episódica y los comparan con los de un grupo control de 36 mujeres. Los resultados de este artículo, como las grasas, no son fáciles de digerir para el neurólogo clínico. Vamos a intentar explicarlo y explicar sus consecuencias. Encuentran que los niveles totales séricos de ceramida (y de su precursor, DHC) estaban reducidos en las pacientes con migraña episódica vs aquellas sin cefalea. Esta reducción era debida sobre todo a las ceramidas de cadena larga y continuaba siendo significativa tras controlar el grupo para múltiples variables (por ejemplo, índice de masa corporal o colesterol), que pudieran haber influido en los resultados. El segundo hallazgo de este interesante artículo fue el incremento en los niveles de las especies de esfingomielina C18:0 y C18.1 (de cadena larga) en los pacientes con migraña. Estos hallazgos sugerirían que los pacientes con migraña tienen, por un lado, una síntesis disminuida de ceramidas y/o, por otro, que hay aumento en su cadena de degradación (cuyo producto principal es la esfingomielina). Los resultados fueron tan consistentes que los niveles de ceramida y esfingolípidos se comprobó que eran capaces de acertar el diagnóstico de migraña con un 100% de seguridad en 14 pacientes problema.

Como tantas veces en la literatura, hemos de ser cautos a la hora de extrapolar estos resultados tan espectaculares. Este trabajo es cierto que tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la serie de pacientes y controles no es muy elevada en número. En segundo lugar, solo incluyen mujeres, por lo que sus resultados no serían necesariamente aplicables a varones migrañosos. Me hubiera gustado que se hubieran incluido pacientes con migraña crónica: si los niveles de estos lípidos son predictores de migraña deberían serlo mucho más en los pacientes más severos que son aquellos con mayor número de crisis. Por último, hay algunos detalles de la serie, como serían el elevado número de pacientes con aura o la potencial interferencia de tratamientos antimigraña, que podrían también sesgar sus resultados.

A pesar de estas potenciales limitaciones, pienso que éste es un trabajo sumamente interesante porque necesitamos biomarcadores para la migraña. No nos engañemos: la migraña no será

¹⁹ Peterlin BL1, Mielke MM2, Dickens AM2, Chatterjee S2, Dash P2, Alexander G2, Vieira RV2, Bandaru VV2, Dorskind JM2, Tietjen GE2, Haughey NH2. Interictal, circulating sphingolipids in women with episodic migraine: A case-control study. *Neurology*. 2015 Oct 6;85(14): 1214-23. doi: 10.1212/WNL.0000000000002004. Epub 2015 Sep 9.

tomada en cuenta mientras no tengamos un biomarcador de laboratorio fiable. No solo nos permitiría asegurarnos del diagnóstico, en una entidad en la que la neuroimagen es normal, sino que nos permitiría seguir, por ejemplo, la respuesta a los diferentes tratamientos e incluso diseñar tratamientos específicos. Por estas razones trabajos como éste que estamos comentando son bienvenidos. *¿Por qué se plantearon los autores estudiar los niveles de estos lípidos en pacientes con migraña? ¿Tienen los esfingolípidos alguna relación potencial teórica con la migraña?*

Las ceramidas son lípidos con importantes funciones mediadores como moléculas de señal capaces de regular múltiples acciones celulares que incluyen apoptosis, aterosclerosis, resistencia a la insulina y, lo que es más importante para nosotros, procesos inflamatorios y sabemos que la inflamación estéril, por ejemplo, es uno de los mecanismos básicos del dolor migrañoso. Ya he comentado que los resultados indicarían que hay un catabolismo exagerado de la ceramida en migraña. La adiponectina es una molécula que estimula la actividad del enzima que cataboliza la ceramida, la ceramidasa. Curiosamente sabemos que los niveles de adiponectina están también aumentados en pacientes con migraña. Existen otras posibles explicaciones (bioquímicas) para explicar los resultados de este artículo y que deberán ser testadas en el futuro. Un aumento de la actividad de enzimas como la esfingomielina sintetasa o la ceramida kinasa explicarían bien los resultados. Por ejemplo, una actividad de la ceramida kinasa incrementada implicaría a su vez un incremento en la actividad inflamatoria, al activar procesos (implicados en la fisiopatología de la migraña) tales como liberación de ácido araquidónico, aumento de los niveles de prostaglandina E2 o de la actividad de los macrófagos.

Los autores de este trabajo concluyen que es muy posible que la migraña sea en realidad un ***“dismetabolismo menor de los esfingolípidos”***. Si esto fuera así este trabajo abriría una indudable puerta para el diagnóstico y el tratamiento de la migraña. Por desgracia, estos datos no pueden ser tomados como concluyentes. En primer lugar, ha de ser refrendado en ulteriores estudios, con más casos y sobre todo incluyendo pacientes, de ambos sexos, con migraña crónica. En segundo lugar, hay que estudiar si estos hallazgos son específicos para migraña o si también aparecen en otras cefaleas primarias, como sería la cefalea en racimos, lo que les quitaría especificidad. En tercer lugar, estos hallazgos podría ser solo un epifenómeno que reflejara, por ejemplo, una situación de inflamación “crónica” en pacientes con migraña. En todo caso, es cierto que abre una nueva vía de enfoque para el estudio de nuestros pacientes con migraña en años venideros.

11.- CGRP COMO BIOMARCADORES PARA LA MIGRAÑA CRÓNICA

Los niveles de CGRP sirven de biomarcadores para la migraña crónica. Además, podrían ser válidos en el seguimiento más objetivo de la respuesta al tratamiento.

Un equipo de neurólogos del Hospital Universitario Central de Asturias publicó en *Neurology* el estudio titulado: ***Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine***²⁰, que demuestra que un nivel del péptido en relación con el gen de la calcitonina (CGRP) en el plasma cubital de 44 pg/mL clasifica correctamente al 80 por ciento de los controles y al 90 por ciento de los pacientes con migraña crónica, y que un nivel de CGRP de más de 70 pg/mL consigue diferenciar al 85 por ciento de los pacientes con migraña crónica frente a los pacientes de migraña episódica. Según Julio Pascual, entonces director del Área de Neurociencias de dicho hospital, por primera vez, disponemos de un biomarcador para una cefalea primaria, la migraña crónica, que puede ser útil en el diagnóstico de una entidad y, lo que es más importante, podría tal vez ser válido en el seguimiento más objetivo de la respuesta al tratamiento. Además, estos resultados encajan a la perfección con el actual desarrollo de varios anticuerpos frente al CGRP para el tratamiento de la migraña crónica, un enfoque conceptualmente revolucionario.

En el estudio del Doctor Pascual et al., fueron incluidos 103 pacientes con migraña crónica, 43 con migraña episódica y 14 con cefalea en racimos para tratar de establecer un diagnóstico diferencial, además de 30 controles. Lo que vieron es que los pacientes con migraña crónica tienen unos **niveles tres veces más elevados** que aquellos libres de enfermedad y el doble que aquellos con migraña ocasional. En los pacientes con cefalea en racimos los niveles también fueron bajos. Así, podemos concluir que **los pacientes con más de 58 pg de CGRP presentan un 91 por ciento de probabilidades de padecer migraña crónica**. A la vista de estas conclusiones la determinación del CGRP, según ha resumido el Dr. Julio Pascual, podría sumarse al diagnóstico clínico de la migraña para actuar con criterios más objetivos. Además, su seguimiento puede ser útil para evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento. (Fig.8, 9 y 10)

→ OBJETIVO:

El **objetivo** buscado en este estudio era determinar los niveles del CGRP cuando no había ataques de migraña en sangre periférica de personas diagnosticadas de migraña, para averiguar su potencial como biomarcador para la migraña crónica (CM). Para ello, se reclutaron mujeres

²⁰ Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013 Oct 1;81:1191-1196. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72. Epub 2013 Aug 23.

mayores de 17 años y con diagnóstico de CM. Se emparejaron mujeres sanas sin antecedentes de dolor de cabeza y las mujeres con migraña episódica (EM) sirvieron como grupo de control, junto con una serie de pacientes con cefalea en racimos episódica en un período libre de dolor. Los niveles de CGRP se determinaron en muestras de sangre obtenidas de la vena antecubital derecha por ELISA en los pacientes fuera del ataque de migraña y no habiendo tomado ninguna medicación para aliviar los síntomas el día anterior. Por razones éticas, los tratamientos preventivos para la migraña que tomaban los pacientes no se detuvieron.

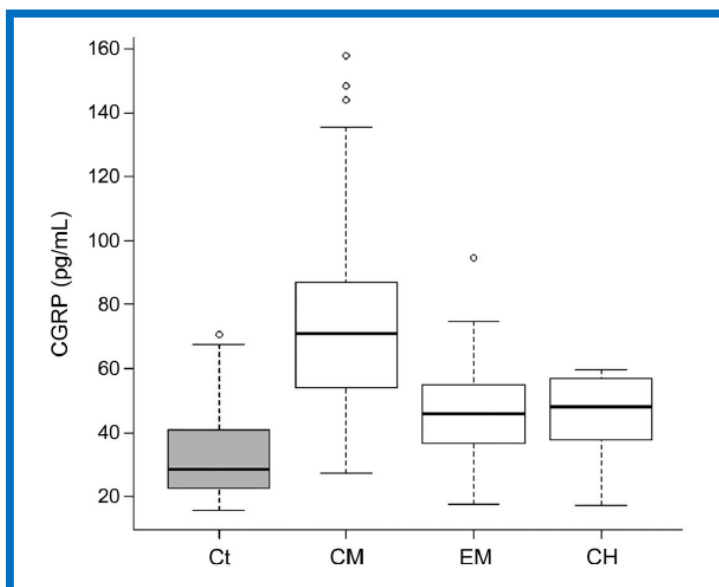


Figura 8. Los niveles de CGRP se incrementan en la migraña crónica. Diagrama de cajas para los niveles de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en los controles (Ct, gris), la migraña crónica (CM), la migraña episódica (EM), y la cefalea en racimos (CH). *Tomado de Cernuda-Morollón et al; 2013.*

→ METODOLOGÍA:

Se evaluaron, como ya se ha mencionado, las muestras de plasma de 103 mujeres con CM, 31 emparejadas con mujeres sanas, 43 emparejados con mujeres con EM, y 14 pacientes con cefalea en racimos episódica, según la edad. Los niveles de CGRP se incrementaron significativamente en CM (74,90 pg / ml) en comparación con las mujeres de control sanos (33,74 pg / ml), las mujeres con EM (46,37 pg / ml), y los pacientes con cefalea en racimos episódica (45,87 pg / ml). Umbrales de 43,45 y 58,22 pg / ml optimizan la sensibilidad y especificidad para diferenciar CM de controles sanos y EM, respectivamente.

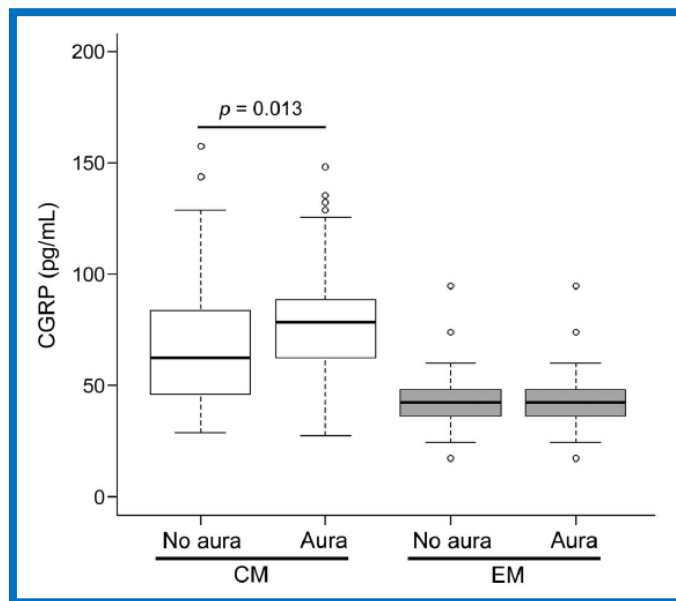


Figura 9. Influencia de aura en los niveles de CGRP. Diagrama de cajas para el los niveles del CGRP en la migraña crónica (CM) y la migraña episódica (EM) (en gris) con aura vs sin aura. *Tomado Cernuda-Morollón et al; 2013.*

Además, se pudo observar que en el grupo de CM, los niveles de CGRP **se incrementaron significativamente en mujeres con antecedentes de migraña con aura** vs aquellos solamente experimentar migraña sin aura. Variables como la edad, el abuso de analgésicos, depresión, fibromialgia, factores de riesgo vascular, la historia de consumo de los triptanos, o el tipo de tratamiento preventivo no influyeron significativamente en los niveles de CGRP.

→ CONCLUSIÓN:

En este estudio, se pudo concluir pues, que un aumento del nivel de CGRP medido en la sangre periférica, en momentos sin ataques de migraña y en ausencia de medicación sintomática podría ser un **biomarcador** para ayudar en el diagnóstico de CM.

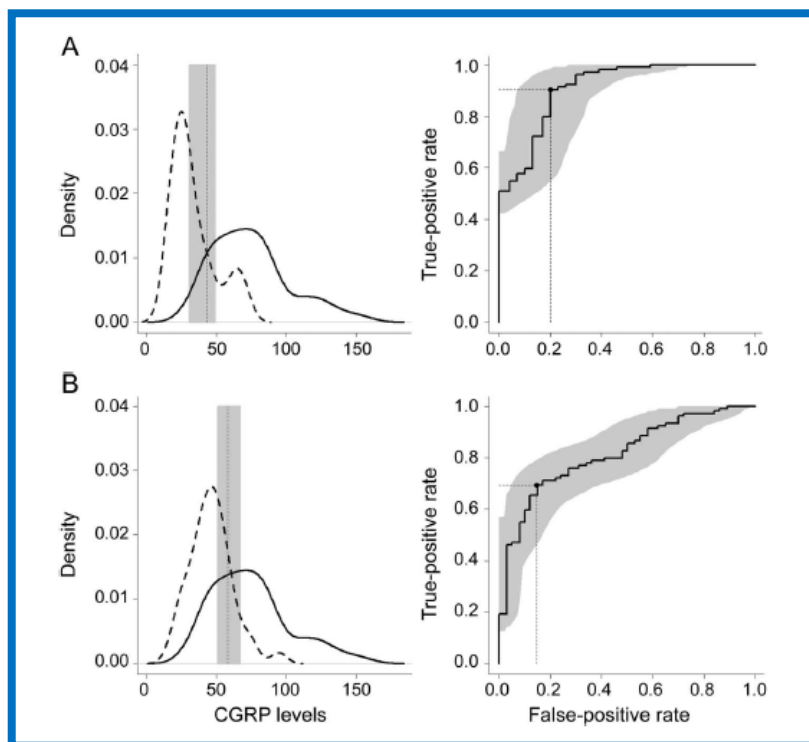


Figura 10. ROC-curva de umbral para CGRP. Panel izquierdo: estimaciones de densidad kernel para el CGRP en los niveles de la migraña crónica en A y para migraña episódica en B (línea continua) y controles (línea de puntos). La línea vertical representa el umbral que alcanza el índice Youden. El 95% intervalo de confianza es en color gris. Panel derecho: curva ROC con un 95% de Intervalo de confianza en gris. *Tomado de Cernuda-Morollón et. Al 2013*

No obstante, los autores advierten que hay que ser cautelosos a la hora de interpretar estos resultados. La mayoría, pero no todos, los pacientes que cumplían los criterios de migraña crónica tenían niveles de CGRP elevados frente a los controles y había algún control sin cefalea con niveles de CGRP que pudiéramos considerar en el rango de los pacientes con migraña crónica. Por tanto, los resultados de los niveles de CGRP han de interpretarse siempre en el contexto clínico del paciente y nunca serán dogma de fe. Sin embargo, tampoco hemos de quitarles importancia. Por un lado, su sensibilidad está por encima, por ejemplo, de lo que nos aporta medir los niveles de beta-amiloide en líquido cefalorraquídeo en un paciente con demencia y nadie discute la utilidad de este marcador en un paciente bien elegido clínicamente. Por otro lado, es muy posible que niveles reiteradamente bajos de CGRP en un paciente con migraña crónica nos deban hacer pensar en un diagnóstico alternativo.

Por ejemplo, una paciente con refractariedad a todos los antimigrañosos preventivos, con síndrome depresivo y muchas veces con fibromialgia que tiene un nivel de CGRP reiteradamente

bajo, *¿tendrá biológicamente una migraña crónica o tendrá una cefalea crónica diaria de origen psicógeno?*

Por último, el CGRP se eleva en algunos otros trastornos, por ejemplo en *asma*, y esto probablemente explique que su especificidad en controles sin cefalea no sea total. Nos queda por estudiar a fondo si el CGRP se eleva en otras cefaleas primarias o secundarias crónicas. En suma, hemos de aprender a interpretar lo que nos ofrece este potencial biomarcador, pero si somos capaces de continuar uniendo sus resultados en un paciente particular y la historia clínica de su cefalea es muy posible que dispongamos de una buena herramienta, tanto para la clínica diaria como para fines de investigación, en esta invalidante entidad. Como explica el especialista, el CGRP es uno de los seis péptidos de la familia de las calcitoninas que en su subforma α es muy abundante en los vasos pericerebrales y en el ganglio de Gasser. Por su potente acción vasodilatadora y facilitadora de la nocicepción, el CGRP juega un papel crucial en el reflejo trigémino-vascular y en los fenómenos de sensibilización central que dan origen a la cronificación de la migraña²¹. Varias publicaciones han puesto de manifiesto que los niveles de CGRP aumentan en una crisis de migraña si se miden en la sangre de la vena yugular ipsilateral al dolor. Los fármacos antagonistas del CGRP, los gepantes, son eficaces en el tratamiento sintomático de la migraña episódica, como se detallará a continuación.

12.- LOS GEPANTES: ¿una nueva era en el tratamiento sintomático de la migraña?

La migraña es el motivo de consulta más frecuente en neurología. Un cuarto de las consultas en un Servicio de Neurología estándar de nuestro país es por cefaleas, y de éstas aproximadamente dos tercios es por migraña. Mientras que se calcula que entre la mitad y un cuarto de los pacientes que consultan por migraña necesitan tratamiento preventivo, todos los pacientes con migraña necesitan tratamiento sintomático. Los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos son útiles en la edad infantil o en pacientes con crisis que cursan con dolor leve o moderado, pero no en aquellos con crisis más intensas. En un artículo publicado en la revista *Neurology* en el año 2009, titulado: ***Los gepantes: ¿una nueva era en el tratamiento sintomático de la migraña?***²², el neurólogo e investigador Julio Pascual, explica lo que podría ser el inicio de una nueva era de tratamientos antimigrañosos: los gepantes.

Posiblemente, los *opiáceos y los ergóticos* son algo más eficaces en cuanto al dolor, pero tienen efectos secundarios abundantes, sobre todo la capacidad de originar cefalea de rebote y, por ende, migraña crónica, por lo que no se recomiendan para el tratamiento rutinario sintomático de

²¹ Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010;6:573–582.

²² Julio Pascual. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Los gepantes: ¿una nueva era en el tratamiento sintomático de la migraña? *Rev Neurol* 2009; 48 (7): 337-338.

las crisis de migraña. Los agonistas selectivos de los receptores **5-HT_{1B/D}**, denominados **triptanes**, tienen más de 15 años de antigüedad y han supuesto un claro avance en el tratamiento sintomático de la migraña. Son los fármacos sintomáticos más eficaces en la práctica clínica, están disponibles por vía oral, nasal o subcutánea, y son bien tolerados. Su capacidad de producir cefalea de rebote es reducida si no los usamos más de 10 días al mes. Sin embargo, los triptanes tienen algunos inconvenientes. En primer lugar, por vía oral no son eficaces en aproximadamente un tercio de las crisis. En segundo lugar, su capacidad vasoconstrictora hace que estén formalmente contraindicados en pacientes con patología cardiovascular en sentido amplio²³.

Por tanto, y a pesar del claro avance que han supuesto los triptanes en el tratamiento sintomático de la migraña, está claro que para algunos pacientes necesitamos nuevas opciones de tratamiento, más eficaces y sin las contraindicaciones cardiovasculares.

Recientemente han aparecido los primeros resultados de la que promete ser una nueva clase terapéutica para el tratamiento sintomático de la migraña en un futuro cercano: los antagonistas del CGRP. Dado que todos los fármacos de este grupo finalizarán con el sufijo inglés *gepant*, esta nueva clase terapéutica se conocerá con el nombre de '**gepantes**'. La existencia de este péptido tanto en el cerebro humano como en el sistema trigeminovascular (núcleo espinal del trigémino y paredes de las arterias intracraneales) es conocida desde hace un cuarto de siglo²⁴. Diversos estudios ya llamaron la atención que el CGRP era un péptido singular²⁵. Por ejemplo, mientras que la sustancia P o la acetilcolina requieren un endotelio intacto para producir efectos relajantes, el CGRP actúa en las células musculares lisas y produce vasodilatación. Este efecto se lleva a cabo mediante el enzima adenilato ciclasa y produce AMP cíclico. El CGRP es un dilatador arteriolar muy potente, probablemente el más potente de los conocidos, y curiosamente no tiene efecto alguno sobre las venas. Pronto se demostró que el CGRP se liberaba de forma selectiva en el seno de una crisis de migraña (y de cefalea en racimos), lo que sugería que se trataba de un mediador crucial en el dolor de estas cefaleas primarias²⁶.

Sin embargo, los investigadores se centraron de lleno en el fenómeno de la inflamación neurógena estéril en la duramadre y se focalizaron en sus mediadores, tales como la sustancia P, a pesar de que se sabía que, a diferencia del CGRP, la sustancia P no se liberaba en las cefaleas primarias. Así, todos los ensayos con potentes inhibidores de esta inflamación, que funcionaban en supuestos modelos animales de migraña, fallaron sistemáticamente en pacientes humanos.

²³ Pascual J, Aguirre J, García-Moncó JC, Seijo M. Migraña y cefalea de tensión. In Mateos V, ed. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. Barcelona: Prous; 2006: 37-66.

²⁴ Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Swachenko PE, Rivier J, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. Nature 1983; 304: 129-135.

²⁵ Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, Jansen I, Verrecchia C. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. Neurosci Lett 1985; 58: 213-217.

²⁶ Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in human and cats. Ann Neurol 1993; 33: 48-56.

La hipótesis que implica al CGRP como factor crucial en la fisiopatología del dolor migrañoso se probó por primera vez en el año 2004, en un ensayo en el que el pionero de los antagonistas del CGRP, conocido con el nombre de *olcegepant*, demostró la eficacia sobre el placebo en el tratamiento sintomático de la migraña. Los datos de este ensayo sugerían que el olcegepant era *superior a los triptanes en dos aspectos*:

- duración del efecto
- y tolerabilidad.

Aunque los datos del ensayo clínico eran incontestables, había *dos problemas*:

- el primero, y más importante, que el olcegepant sólo estaba disponible por vía intravenosa,
- y el segundo, que para un fármaco administrado por vía intravenosa, las tasas de eficacia no eran espectaculares; por ejemplo, quedaban algo por debajo de las esperables para la formulación subcutánea de sumatriptán.

Por consiguiente, aunque este ensayo fue muy positivo como *‘proof of concept’*, necesitábamos disponer de nuevos compuestos antagonistas del PRGC por vía oral y de un número más elevado de pacientes para establecer conclusiones definitivas.

El último año han aparecido los resultados esperados en pacientes que han tomado el primer antagonista oral del PRGC, conocido con el nombre de *telcagepant*, para el tratamiento sintomático de la migraña. El primero de estos estudios fue un ensayo controlado de búsqueda de dosis. En este ensayo la dosis de 300 mg de telcagepant fue la que ofreció un mejor equilibrio entre eficacia y tolerabilidad. Además del placebo, se añadió un brazo activo de rizatriptán 10 mg. La dosis de 300 mg de telcagepant fue significativamente más eficaz que el placebo e igual de eficaz, en términos de respuesta y ausencia de dolor a las dos horas, que rizatriptán 10 mg, que como bien se sabe es uno de los triptanes más eficaces en estos parámetros. Al igual que había ocurrido en el ensayo con olcegepant intravenoso, la dosis de 300 mg de telcagepant fue mejor en cuanto a la duración de respuesta (recurrencia, respuesta completa) que 10 mg de rizatriptán. En este ensayo la tolerabilidad del telcagepant fue similar a la del placebo y no se detectaron efectos adversos torácicos que pudieran ser sugestivos de isquemia miocárdica²⁷.

Aunque los datos fueron muy consistentes para la dosis de 300 mg, llama la atención que alguna de las dosis superiores, en concreto la dosis de 400 mg, presentara unos datos de eficacia inferiores a los de la dosis de 300 mg. Dado que la dosis de 600 mg se comportó de forma similar a la de 300 mg, es probable que lo acontecido con la de 400 mg se trate de un mero artefacto estadístico, si bien está claro que con un único ensayo no se podían obtener conclusiones

²⁷ Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304-1312.

definitivas. El segundo ensayo ha probado dos dosis de telcagepant, 150 y 300 mg, frente a placebo y otro triptán, en este caso zolmitriptán, en dosis de 5 mg²⁸. Este ensayo ha confirmado que la dosis de 300 mg de telcagepant es probablemente la ideal, ya que sus resultados fueron mejores que los de la dosis de 150 mg. La dosis de 300 mg de telcagepant nuevamente ofreció unos datos de eficacia comparables a los de la dosis de 5 mg de zolmitriptán, aunque la duración de la respuesta fue algo mayor para telcagepant. Este ensayo confirmó la excelente tolerabilidad del telcagepant, que mostró un perfil de efectos secundarios completamente comparable a los del placebo y claramente mejor que el de zolmitriptán de 5 mg.

En conclusión, los datos que disponemos hasta la fecha indican que estamos ante una nueva clase terapéutica con un futuro prometedor. La eficacia de los gepantes parece ser similar a la de los triptanes más eficaces. *Sus ventajas residen en:*

- 1) la mayor *duración* de su efecto, lo que se traduciría en una ventaja farmacoeconómica, al necesitar menos dosis;
- 2) su mejor *tolerabilidad*,
- 3) y, en concreto, la previsible *ausencia de efectos secundarios* cardiovasculares.

Si pensamos por un momento que el CGRP no es un péptido vasodilatador en sentido estricto, sino que lo que hace únicamente es revertir una posible vasoconstricción, parece claro que los antagonistas del CGRP no serán vasoconstrictores, sino que su acción se debería limitar a restaurar el calibre normal del vaso dural dilatado en el seno de una crisis de migraña, sin afectar a otras partes de la economía. Sin duda, estas dos ventajas de los gepantes justifican plenamente el desarrollo de este nuevo grupo terapéutico. Frente a estos datos más que esperanzadores, todavía existen algunas lagunas que se han de rellenar antes de que dispongamos de estos prometedores fármacos en el mercado. Por un lado, necesitamos nuevos ensayos controlados que reconfirman los datos de la eficacia de la dosis de 300 mg de telcagepant, incluyendo los datos de respuesta completa, y que eliminen del todo las dudas posibles que surgieron con los resultados de dosis mayores en el primero de los ensayos clínicos comentados, e incluso en el ensayo con olcegepant intravenoso. En segundo lugar, precisamos datos de ensayos a largo plazo que confirmen la ausencia de efectos adversos torácicos tras meses de tratamiento y en condiciones que remedien la práctica clínica habitual. Una crítica potencial a los excelentes datos de tolerabilidad de telcagepant es que los triptanes con los que se ha comparado son altamente eficaces pero que, sobre todo en lo que se refiere a la dosis de 5 mg de zolmitriptán, su tasa de efectos secundarios, globales y torácicos, es superior a la de otros triptanes.

En este sentido, por ejemplo, los resultados hubieran sido todavía más creíbles si el brazo activo se hubiera tratado de la dosis habitual de zolmitriptán (2,5 mg) o, mejor aún, de otros triptanes

²⁸ Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. Lancet 2008; 372: 2115-2123.

que han demostrado ventajas en tolerabilidad, como puede ser almotriptán²⁹. Por otro lado, los resultados disponibles con telcagepant han abierto un debate interesante en cuanto al lugar de acción de los antimigrañosos. Sorprendentemente, la dosis ideal de telcagepant es alrededor de 50 veces superior a la esperada si la acción de éste fuera puramente periférica, en los vasos meníngeos. Este dato indica que el efecto de los gepantes posiblemente sea sobre todo central, lo que cambia en cierto modo el concepto de cuál puede ser el mecanismo de acción real de todos los tratamientos sintomáticos antimigraña. Esta propuesta no constituye ninguna sorpresa si tenemos en cuenta que existen abundantes receptores para el CGRP en todas las áreas cerebrales implicadas en la fisiopatología de la migraña. Esta posible acción central de los gepantes encaja perfectamente con la reciente demostración de que en el seno de una crisis de migraña con y sin aura se rompe transitoriamente la barrera hematoencefálica³⁰.

Este concepto de acción central abre además la posibilidad de que este novedoso grupo terapéutico pueda ser de utilidad también en el **tratamiento preventivo** de la migraña.

Por último, la liberación del CGRP no sólo ocurre en la migraña, sino también en otras cefaleas, por ejemplo, en las **trigémino-autonómicas**. Esto, desde el punto de vista teórico, abre un amplio abanico de indicaciones terapéuticas potenciales para esta nueva clase de fármacos.

13.- TELCAGEPANT: antagonista de los receptores del CGRP.

A continuación se detallan los resultados de dos de los artículos más importantes sobre el TELCAGEPANT, publicados en la revista **Neurology**, tanto a nivel de su eficacia en el **tratamiento** como en la **prevención** de la migraña; publicados en septiembre de 2009 y en septiembre de 2014 respectivamente.

→ Ensayo clínico aleatorizado y controlado de Telcagepant para el tratamiento agudo de la migraña.

En septiembre de 2009, se publicaba en la revista Neurology, un artículo titulado: ***Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine***³¹, es decir, un ensayo clínico aleatorizado sobre el Telcagepant como tratamiento de la migraña aguda. Como ya hemos mencionado previamente, el péptido relacionado con el gen calcitonina neuropéptido (CGRP)

²⁹ Ferrari MD, Roon K, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5HT (1B/1D) agonist) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001; 358: 1668-1675.

³⁰ Leira R, Sobrino T, Rodríguez-Yañez M, Blanco M, Arias S, Castillo J. MMP-9 immunoreactivity in acute migraine. Headache 2007; 47: 698-702.

³¹ Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, Fei K, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. Neurology. 2009 Sep 22;73 :970-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b87942.

desempeña un papel clave en la fisiopatología de la migraña. En este gran ensayo clínico de fase 3, se trató de confirmar la eficacia de Telcagepant, el primer antagonista de los receptores CGRP biodisponible por vía oral.

En este ensayo clínico, se seleccionaron adultos con migraña con o sin aura (según los criterios de la International Headache Society) y se los trata un ataque moderado o grave de migraña con Telcagepant oral de 50 mg (n = 177), 150 mg (n = 381), 300 mg (n = 371) o placebo (n = 365) en un ensayo aleatorizado, doble ciego. Los 5 criterios de valoración fueron:

1. Libertad dolor
2. Alivio del dolor
3. Ausencia de fotofobia
4. Ausencia de la fonofobia
5. Ausencia de náuseas

Todo a 2 horas después de la dosis. La variable secundaria de valoración fue 2-24 horas libertad dolor sostenido. El análisis de eficacia primaria previamente especificado evaluó los grupos de 150 mg y 300 mg; el grupo de 50 mg fue incluido en una base exploratoria para caracterizar aún más la respuesta a la dosis, pero no se especificó previamente para su análisis. La tolerabilidad fue evaluada por los informes de reacciones adversas (*Tabla 9*).

Tabla 9. Resumen de eficacia para las variables primarias y secundarias. Porcentaje de pacientes (IC 95%). Tomado de Connor KM et al; 2009.

Endpoint	Placebo (n = 365)	Telcagepant 50 mg (n = 177)*	Telcagepant 150 mg (n = 381)	Telcagepant 300 mg (n = 371)
Primary				
Pain freedom 2 h	10.7 (7.7, 14.3)	16.5 (11.3, 22.8)	23.2 (19.0, 27.7)*	23.8 (19.6, 28.5)*
Pain relief 2 h	32.9 (28.1, 38.0)	44.3 (36.8, 52.0)	53.9 (48.8, 59.0)*	55.6 (50.3, 60.7)*
No phonophobia 2 h	41.6 (36.5, 46.9)	48.3 (40.7, 55.9)	50.5 (45.4, 55.7)*	55.8 (50.6, 61.0)*
No photophobia 2 h	32.6 (27.8, 37.7)	40.9 (33.6, 48.6)	46.3 (41.2, 51.5)*	48.5 (43.3, 53.7)*
No nausea 2 h	53.7 (48.4, 58.9)	64.2 (56.6, 71.3)	68.6 (63.7, 73.2)*	69.9 (65.0, 74.6)*
Secondary				
2- to 24-h sustained pain freedom	7.2 (4.7, 10.3)	14.1 (9.4, 20.1)	16.4 (12.8, 20.5)*	17.3 (13.5, 21.5)*
Total migraine freedom 2 h	9.9 (7.0, 13.4)	13.6 (8.9, 19.6)	20.5 (16.6, 24.9)*	21.1 (17.1, 25.7)*
2- to 24-h total migraine freedom	6.3 (4.1, 9.4)	11.3 (7.0, 16.9)	14.6 (11.2, 18.5)*	14.8 (11.3, 18.9)*

Los **resultados** de este ensayo fueron que (Tabla 9):

- Telcagepant 300 mg fue más eficaz ($p \leq 0,001$) que el placebo en todos los puntos finales primarios y la variable secundaria de valoración; al igual que el Telcagepant 150 mg ($p \leq 0,05$).
- Telcagepant 300 mg mostró una ligera ventaja numérica sobre Telcagepant 150 mg en la mayoría de las medidas.
- Telcagepant 50 mg tuvo resultados numéricamente intermedios entre el placebo y telcagepant 150 mg y 300 mg.
- Los porcentajes de pacientes con experiencias adversas fueron 32,2% para Telcagepant 50 mg, 32,0% para Telcagepant 150 mg, 36,2% para Telcagepant 300 mg, y 32,2% para el placebo (Tabla 10).

Tabla 10. Resumen de n (%) de pacientes que informaron cualquier evento adverso y experiencias adversas clínicas específicas con una incidencia $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento, dentro de las 48 horas después de la dosis. Tomado de Connor KM et al; 2009.

Adverse experience	Placebo (n = 366)	Telcagepant 50 mg (n = 177)	Telcagepant 150 mg (n = 381)	Telcagepant 300 mg (n = 370)
Any	113 (30.9)	57 (32.2)	117 (30.7)	128 (34.6)
Specific adverse experiences				
Fatigue	14 (3.8)	9 (5.1)	14 (3.7)	24 (6.5)
Dizziness	12 (3.3)	13 (7.3)	9 (2.4)	20 (5.4)
Dry mouth	19 (5.2)	9 (5.1)	17 (4.5)	19 (5.1)
Nausea	20 (5.5)	14 (7.9)	13 (3.4)	17 (4.6)
Abdominal pain, upper	6 (1.6)	1 (0.6)	4 (1.0)	12 (3.2)
Somnolence	11 (3.0)	7 (4.0)	14 (3.7)	10 (2.7)
Paraesthesia	9 (2.5)	3 (1.7)	5 (1.3)	8 (2.2)
Vomiting	10 (2.7)	5 (2.8)	3 (0.8)	6 (1.6)
Vertigo	9 (2.5)	3 (1.7)	2 (0.5)	5 (1.4)
Headache	8 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (0.5)

En cuanto a las **conclusiones** tomadas de este ensayo, podemos decir que, este estudio confirma los hallazgos previos de que Telcagepant 300 mg es efectivo para aliviar el dolor y otros síntomas de la migraña a las 2 horas y proporciona un alivio del dolor sostenido hasta 24 horas. En este estudio, Telcagepant 150 mg también fue eficaz. Y se puede afirmar que el Telcagepant fue en general, bien tolerado.

→ Ensayo clínico aleatorizado y controlado de Telcagepant para la prevención de la migraña.

En septiembre del 2014, se publicaba en la revista Neurology un ensayo clínico aleatorizado del Telcagepant (antagonista del receptor de CGRP) para la prevención de la migraña. El estudio publicado por T.W. Ho et al. titulado ***Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention***³²; tenía como objetivo: evaluar si el antagonista del receptor del CGRP podría ser eficaz para la prevención de la migraña.

En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, ensayo multicéntrico, los pacientes que experimentan 3-14 días de migraña durante 4 semanas fueron asignados al azar el Telcagepant 140 mg, Telcagepant 280 mg, o placebo dos veces al día durante 12 semanas. La eficacia se evaluó mediante las medias mensuales de días de dolor de cabeza, días de migraña mensuales y / días probables de migraña (dolor de cabeza, además de ≥ 1 síntoma asociado). El ensayo se terminó después de una recomendación de la Junta de Control de Seguridad debido a las preocupaciones de hepatotoxicidad. Al terminar, de los 660 pacientes que habían sido asignados al azar, 656 habían sido tratados con ≥ 1 dosis de la medicación del estudio, y 14 habían completado el ensayo. La duración media del tratamiento fue 48-50 días. Trece pacientes, (todos en los grupos de Telcagepant), tenían una elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) $\geq 3 \times$ el límite superior de la normalidad y 7 de ellos también tenían una elevación del aspartato aminotransferasa $\geq 3 \times$ el límite superior de lo normal. Dos pacientes tuvieron elevaciones muy altas de transaminasas sintomáticas que se produjeron dentro de 2-6 semanas de iniciado el tratamiento y se resolvieron tras la suspensión del tratamiento. El análisis de eficacia previsto originalmente durante más de 12 semanas no se realizó debido a la escasez de datos en puntos de tiempo posteriores, pero había pruebas de que el Telcagepant dio lugar a una mayor reducción desde la línea base que el placebo del número de días con cefalea (mes 1: 140 mg = -2.9, 280 mg = -3.1, placebo = -1.7; $p < 0,05$) y la migraña / días de migraña probables (1 mes: 140 mg = -2.7, 280 mg = -3.0, placebo = -1,6; $p < 0,05$).

³² Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. Neurology. 2014 Sep 9;83:958-966. doi: 10.1212/WNL.0000000000000771. Epub 2014 Aug 8.

Por lo anterior, *el artículo concluía que:*

- Estos datos sugieren un papel potencial de antagonismo del receptor de CGRP en la profilaxis de migraña.
- Sin embargo, las elevaciones de transaminasas observadas no son compatibles con el uso de Telcagepant para la administración diaria.

Este estudio proporciona evidencia de clase II que en pacientes con migraña, Telcagepant tomado diariamente reduce el número de días con cefalea en 1,4 días por mes en comparación con el placebo y produce como efecto secundario, que el 2,5% de los pacientes tengan elevaciones de los niveles de ALT en suero.

14.- Anticuerpos CGRP

→ Anticuerpos CGRP: ¿El santo grial para la prevención de la migraña?

En septiembre de 2015, se publicaba en la revista **The Lancet Neurology**, un artículo titulado: ***CGRP ANTIBODIES: THE HOLY GRAIL FOR MIGRAINE PREVENTION?***³³

En este artículo, se resalta la necesidad de un tratamiento inminente para la migraña. ***El Global Burden of Disease Study***³⁴ clasifica la migraña como la octava causa más común de años vividos con discapacidad. Por lo tanto, se necesitan nuevos tratamientos de prevención de la migraña. En la ***migraña crónica***, por ejemplo, sólo ***Topiramato*** y, en menor medida, el ***Ácido valproico*** han demostrado eficacia relativa en comparación con el placebo, pero, en la práctica clínica, alrededor de la mitad de los pacientes tienen preocupaciones o reacciones adversas con los medicamentos preventivos actuales. En cuanto a la ***Onabotulinumtoxina***³⁵, que tiene que ser inyectada en un mínimo de 30 sitios pericraneales cada 3 meses, ha demostrado tener eficacia en el tratamiento preventivo de migraña crónica, aunque al menos un tercio de los pacientes con migraña crónica todavía no responden a este fármaco. En 2014, los resultados de dos ensayos, mostraron que ***ALD403***³⁶ y ***LY2951742***³⁷, dos anticuerpos humanizados contra el péptido relacionado con el gen

³³ Pascual J. CGRP antibodies: the Holy Grail for migraine prevention? Lancet Neurol 2015; 14: 1066–67.

³⁴ Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2163–2196.

³⁵ Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analysis of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache 2011; 51: 1358–1373.

³⁶ Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurol 2014; 13: 1100–1107.

de la calcitonina (CGRP), reducían significativamente el número de días de migraña en comparación con el placebo en pacientes con migraña episódica.

En **The Lancet Neurology**, Marcelo Bigal y colegas ahora reportan los resultados de dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, fase II de ensayos de un nuevo anticuerpo humanizado contra el CGRP (**TEV-48125**), lo que impide que el CGRP se una a su receptor. El primero de estos ensayos incluyó a pacientes con alta frecuencia de migraña episódica (8-14 días de cafaea por mes) y el segundo ensayo incluyó sólo a pacientes con migraña crónica. Al contrario que en uno de las ensayos previos con CGRP-anticuerpos, **TEV-48125** fue administrado por vía subcutánea. Se permitió el uso concomitante de ciertos fármacos orales preventivos y opioides, lo que refleja la práctica clínica diaria.

- **Ensayo clínico de migraña episódica (de elevada frecuencia)**

En el ensayo de la migraña episódica de elevada frecuencia, 297 participantes fueron asignados aleatoriamente (1: 1: 1) a recibir placebo, **225 mg TEV-48125**, o **675 mg TEV- 48125** cada 28 días durante 12 semanas. Por 9-12 semanas, TEV-48125 redujo el número de días de migraña desde la línea de base (variable principal) por 6, 9 días (SD 4,2) en el grupo de dosis de 225 mg y por 6, 5 días (SD 4 ,77) en el grupo de dosis 675 mg, en comparación con 4,0 días (SD 4, 77) en el grupo placebo.

- **Ensayo clínico de migraña crónica**

En el ensayo de la migraña crónica, 264 pacientes fueron asignados aleatoriamente (1: 1: 1) a recibir uno de dos regímenes de **TEV-48125 o placebo** por inyección subcutánea cada 28 días durante 12 semanas, los participantes en el grupo de 675/225 mg recibieron 675 mg TEV-48125 para el primer tratamiento y 225 mg TEV- 48 125 para el segundo y tercer tratamientos, mientras los participantes en los grupos de 900 mg y placebo recibieron 900 mg TEV-48125 o placebo durante los tres tratamientos, respectivamente. Para las semanas 9-12, el cambio medio desde la línea de base en el número de dolor de cabeza por hora, era 60,9 h (SD 84, 4) en el grupo de dosis 675/225 mg; 67, 1 h (SD 74 ,0) en el grupo de dosis de 900 mg; y 39, 4 h (SD 55,1) en el grupo placebo. TEV-48125 también redujo el número de días con cefaleas moderadas o graves desde la línea de base por 6,6 días (SD 6,0) en el grupo de dosis de 675/225 mg y por 6,5 días (SD 5, 6) en el grupo de dosis de 900 mg, en comparación con 4,7 días (SD 6,0) en el grupo placebo. La eficacia con respecto a placebo ya fue vista al final del primer periodo de tratamiento.

En un análisis post-hoc, 27 (31%) de 88 pacientes que recibieron dosis alta y 29 (34%) de los pacientes que recibieron dosis baja, tuvieron una reducción de los días de migraña de más del 75% durante todo el periodo de estudio.

³⁷ Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 885–892.

En línea con los ensayos con anticuerpos **ALD4033** y **LY29517424**, hay preocupaciones de seguridad o de tolerabilidad en cualquier **TEV-48125**. A corto plazo, la eficacia y la y excelente tolerabilidad del anticuerpo TEV-48125 contra el CGRP en pacientes con los tipos más difíciles de migraña confirman la promesa de los anticuerpos CGRP para la prevención de la migraña. Sin embargo, aún quedan preguntas y deben abordarse antes de tener en cuenta a estos anticuerpos como el fármaco deseado para la prevención de la migraña. Los resultados de estos dos ensayos³⁸, junto con los de estudios previos, muestran una clara eficacia de anticuerpos anti-CGRP pero, teniendo en cuenta la relativamente alta respuesta al placebo, la eficacia global de estos anticuerpos no parece ser dramática. Por ejemplo, 38 (45%) pacientes que recibieron dosis altas y 41 (47%) pacientes que recibieron dosis baja en el ensayo de migraña crónica no lograron llegar a una reducción del 50% en los días de cefalea moderada o severa. Este hallazgo no se explica por la relativamente baja dosis de TEV-48125 elegido para estos ensayos porque no se ha hallado un claro beneficio adicional con la dosis más alta en ningún ensayo. Esta aparente eficacia insuficiente de los CGRP- anticuerpos en algunos pacientes podría tener varias razones.

Una explicación obvia sería que el diagnóstico de la migraña crónica, un trastorno para el cual el diagnóstico es subjetivo, ya que no se basa en criterios clínicos solamente, no siempre puede ser correcto.

Otra posible explicación podría ser una función de otras moléculas que producen dolor en dolor de la migraña. Aunque CGRP es liberada por el brazo aferente del sistema trigémino-vascular tiene un papel crucial en la cronificación del dolor de la migraña; otras moléculas también pueden contribuir a la fisiopatología del dolor de la migraña, incluyendo el péptido vasoactivo intestinal (VIP) y el polipéptido activador de la adenilato ciclase pituitaria, que son liberados por el brazo eferente parasimpático de este sistema, y el glutamato. Bloquear el CGRP, por lo tanto, sería insuficiente para algunos pacientes en los que otras moléculas causan dolor de la migraña, mientras que los anticuerpos CGRP serían ideales para los pacientes cuyo dolor de la migraña depende en gran medida de este péptido, lo que explicaría fácilmente el subconjunto de pacientes en los que los ensayos con anticuerpo-CGRP suscitaron una excelente respuesta. En los ensayos futuros, los resultados de eficacia deben estar correlacionados con los niveles en sangre de los biomarcadores, tales como CGRP o VIP, que están consistentemente elevadas en pacientes con migraña, especialmente migraña crónica³⁹.

A pesar de una **excelente tolerabilidad** a corto plazo del TEV-48125, algunos puntos adicionales relativos a la seguridad a largo plazo deben aclararse en futuros ensayos prospectivos de una duración de al menos 1 año. Los anticuerpos son moléculas grandes con posibilidad limitada de cruzar la barrera sangre-cerebro, pero si esta barrera permanece intacta durante los dolores de

³⁸ Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Efficacy, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; published online Sept 30. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00249-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00249-5).

³⁹ Cernuda-Morollon E, Alvarez R, Larrosa D, et al. Increased VIP levels outside migraine attacks as a marker for parasympathetic activation in chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 310–316.

cabeza es un tema de discusión⁴⁰. La *larga vida media* de estos compuestos podría potencialmente inducir eventos adversos centrales o sistémicos. Además, a largo plazo, el potencial desarrollo de autoanticuerpos contra los anticuerpos CGRP debe ser estudiado. Todos los datos disponibles señalan a los CGRP-anticuerpos como un paso adelante en la prevención de la migraña, con potenciales ventajas en la tolerabilidad y adherencia al tratamiento. Sin embargo, las características de los respondedores a estos anticuerpos, su dosis ideal, y su seguridad neurológica y sistémica a largo plazo deben ser más precisas.

→ Anticuerpo AMG 334 CGRP para la migraña: ¿Hora de celebrar?

En febrero de 2015 se publicaba en la revista The Lancet Neurology, un artículo titulado: **AMG 334 CGRP antibody for migraine: time to celebrate?**⁴¹ En el que se exponen los últimos hallazgos sobre el anticuerpo AMG 334, en comparación con el resto de anticuerpos.

Ya hace más de una década que **Olesen y cols.** Encontraron que la inyección de CGRP fue capaz de inducir cefalea de tipo migrañosa dentro horas en pacientes con migraña. Estos hallazgos condujeron al desarrollo de la primera antagonistas de CGRP, conocidos como los gepantes, que mostraron una clara, aunque no espectacular, eficacia tanto en tratamiento agudo como preventivo de la migraña. Por desgracia, los ensayos con gepantes tuvieron que suspenderse debido a los eventos adversos hepáticos.

En The Lancet Neurology, **Hong y Sun cols.** Reportaron los resultados de la fase 2 de un nuevo anticuerpo totalmente humano (**AMG 334**), lo que impide la unión del CGRP a su receptor, para la migraña episódica. Los resultados de la fase 2 de los ensayos con los otros tres anticuerpos bloqueadores del CGRP en desarrollo, se resumen en la siguiente tabla (*tabla 11*)⁴². Uno de estos anticuerpos, **TEV-48125**, ha sido también probado con éxito en pacientes con migraña crónica⁴³.

Al igual que en los ensayos anteriores, la dosis de **70 mg AMG 334** redujo significativamente el número de días de la migraña mensual, el punto final de eficacia recomendado, en comparación con placebo se obtuvo en la semana 12 (diferencia -1,1 días [IC del 95% -2 ,1 a -0 ,2], p = 0, 021), aunque la reducción fue evidente en la semana 4. La tasa de respuesta del 50% para la dosis de 70 mg fue también significativamente más alta que en el grupo placebo (46/99 [46%] frente a 43/144

⁴⁰ Tfelt-Hansen P. Site of effect of LY2951742 for migraine prophylaxis. Lancet Neurol 2015; 14: 31–32.

⁴¹ Pascual J. CGRP antibodies: the Holy Grail for migraine prevention? Lancet Neurol 2015; 14: 1066–1067.

⁴² Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Efficacy, safety and tolerability of subcutaneous TEV-48125, a monoclonal anti-CGRP antibody for preventive treatment of high-frequency of episodic migraine: a randomized, double-blind placebo-controlled multidose phase 2 study. Lancet Neurol 2015; 14: 1081–1090.

⁴³ Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Efficacy, safety and tolerability of subcutaneous TEV-48125, a monoclonal anti-CGRP antibody for the preventive treatment of chronic migraine: a multicenter, randomized, double-blind placebo- -controlled multi-dose phase 2 study. Lancet Neurol 2015; 14: 1091–1100.

[30%]; O 2,0 [95% CI 1,2 a 3,4], $p = 0,011$)⁴⁴. No hubo problemas de tolerabilidad y seguridad. Estos datos refuerzan a los anticuerpos CGRP como una opción prometedora para la prevención de la migraña, con potenciales ventajas en la adherencia al tratamiento y la tolerabilidad. Teniendo estos resultados positivos en mente, todavía hay algunos aspectos, tanto en términos de seguridad y eficacia, que necesitan aclaraciones en los futuros estudios de fase 3.

La eficacia de punto final primario con AMG 334, al igual que con los otros anticuerpos, era superior a la del placebo (-3,4 vs -2,3 días en el tercer mes de tratamiento).

Sin embargo, esta reducción es de -1,1 días con AMG 334 para un paciente que tiene 8-9 días de migraña al inicio del estudio clínico, *¿es significativo?* Los resultados de eficacia para los otros anticuerpos eran muy similares, con la excepción aparente de TEV-48125, que mostró una ventaja numérica mayor. Sin embargo, en el TEV-48125 juicio, el perfil de los pacientes incluidos no era totalmente similar.

Tabla 11. Resultados de los anticuerpos de CGRP probados en pacientes con migraña episódica. Modificado de Sun H et al; 2016.

	Target	Optimum dose	Route of administration	Dosing	Inclusion and exclusion criteria	Migraine days at baseline	Decrease in migraine days versus placebo (95% CI)
ALD 403 ⁶	CGRP ligand	1000 mg	Intravenous	Once	5–15 migraine days per 4 weeks at baseline; preventive treatments and analgesic overuse not allowed	8.4–8.8	1 (0.1–2)
LY2951742 ⁷	CGRP ligand	150 mg	Subcutaneous	Every 2 weeks for 12 weeks	4–14 migraine days per 4 weeks at baseline; preventive treatments and analgesic overuse not allowed	6.7–7	1.2 (0.6–1.9)
TEV-48125 ⁸	CGRP ligand	225 mg	Subcutaneous	Three doses, one dose injected every 4 weeks	8–14 migraine days at baseline; preventive treatments allowed; patients excluded if failure with at least three preventive treatments; triptans as needed allowed; use of less than four opioids and barbiturates allowed per month	11.3–11.5	2.81 (1.55–4.07)
AMG 334 ⁵	CGRP receptor	70 mg	Subcutaneous	Three doses, one dose injected every 4 weeks	4–14 migraine days at baseline; patients excluded if failure with more than two preventive treatments; preventive treatments not allowed	8.6–8.9	1.1 (0.17–2.06)

Las dudas sobre la eficacia surgen cuando en otros test de ataques de migraña como **MIDAS**, **HIT-6**, o **PROMIST**, no se observaron ningún beneficio significativo con la AMG 334 de dosis 70 mg. Eso no quiere decir que AMG 334, o los otros tres anticuerpos con resultados similares, no proporcionaran una ventaja en términos de eficacia como tratamiento preventivo actual, como se muestra por su tasa de respuesta del 50%. Sin embargo, las dosis óptimas deben definirse en el futuro. En el ensayo AMG 334, sólo la dosis más alta fue mejor que el placebo, pero en teoría,

⁴⁴ Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016; published online Feb 11. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00019-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00019-3).

teniendo en cuenta que 280 mg de AMG 334 parecían ser bien tolerados⁴⁵, 10 dosis más altas podrían aumentar la eficacia.

Curiosamente, en todos los ensayos clínicos con los diferentes anticuerpos, **por lo menos 15% de los participantes notaron alivio completo**, lo que podría significar que los anticuerpos podrían ser muy eficaces en un subgrupo de pacientes con migraña en quien CGRP tiene un papel fundamental, por ejemplo aquellos en los que las concentraciones de CGRP se incrementan, como se ha demostrado que descienden con Onabotulinum botulínica A para migraña crónica⁴⁶.

Para aclarar las **ventajas potenciales de los anticuerpos**, es necesaria una comparación directa de datos con los tratamientos preventivos actuales. Los datos del ensayo AMG 334 y los de los tres ensayos anteriores de anticuerpos no dejan ninguna duda de que, a diferencia de los tratamientos preventivos actuales, a corto plazo la tolerabilidad de estos compuestos es excelente. Sin embargo, algunas preocupaciones de seguridad teóricas, todavía tienen que ser abordadas por los ensayos clínicos a largo plazo.

Entre estos, considerando la larga vida media de estos compuestos, están las consecuencias del bloqueo del CGRP en la dilatación de las arterias y el mantenimiento del suministro de sangre al corazón y al cerebro. Al menos en teoría, el bloqueo del CGRP podría causar **isquemia cardíaca o cerebral transitoria** o conducir a un infarto cardíaco o cerebral. Este AMG 334 es el primer anticuerpo que podría traducirse en una mayor seguridad en situaciones de estrés cardiovascular, aunque esto es algo que necesita ser más estudiado⁴⁷.

Un aspecto de la encomiable prueba del AMG 334 es que se midió el **desarrollo de anticuerpos anti-fármaco**, y este fenómeno se registró en 10% de los pacientes. Aunque esta proporción parece baja, este es un ensayo a corto plazo y el desarrollo de estos anticuerpos podría ser un obstáculo en algunos pacientes que necesitan un tratamiento prolongado, tales como aquellos con alta frecuencia de migraña o la migraña crónica.

⁴⁵ De Hoon JN, Van Hecken A, Yan L, et al. Single-dose and multiple dose, phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of AMG 334 in healthy subjects and migraine patients. Headache 2015;55 (suppl S3): 174–175.

⁴⁶ Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Ramón C, et al. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. Headache 2014; 54: 987–995.

⁴⁷ Pascual J. CGRP antibodies: the Holy Grail for migraine prevention? Lancet Neurol 2015; 14: 1066–1067.

15.- CONCLUSIONES

1) NIVELES DE CGRP COMO BIOMARCADOR DE LA MC

Los niveles de CGRP sirven de biomarcadores para la migraña crónica. Además, podrían ser válidos en el seguimiento más objetivo de la respuesta al tratamiento. Podemos concluir que, los pacientes con migraña crónica tienen unos **niveles tres veces más elevados** que aquellos libres de enfermedad y el doble que aquellos con migraña ocasional. En los pacientes con cefalea en racimos los niveles también fueron bajos.

Así, podemos concluir que **los pacientes con más de 58 pg de CGRP presentan un 91 por ciento de probabilidades de padecer migraña crónica.**

2) LA ERA DE LOS GEPANTES

Los datos de los que disponemos hasta la fecha indican que estamos ante una nueva clase terapéutica con un futuro prometedor: la era de los gepantes. La eficacia de los **gepantes** parece ser similar a la de los triptanes más eficaces.

Sus ventajas residen en: la mayor **duración** de su efecto, lo que se traduciría en una ventaja farmacoeconómica, al necesitar menos dosis; su mejor **tolerabilidad**; y, en concreto, la previsible **ausencia de efectos secundarios** cardiovasculares. Estos datos sugieren un papel potencial de antagonismo del receptor de CGRP en la profilaxis de migraña. Sin embargo, las **elevaciones de transaminasas** observadas no son compatibles con el uso de los gepantes para la administración diaria.

3) LOS PROMETEDORES ANTICUERPOS CGRP PARA LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA

A corto plazo, la **eficacia y la excelente tolerabilidad** de los anticuerpos contra el CGRP en pacientes con los tipos más difíciles de migraña confirman la promesa de los anticuerpos CGRP para la prevención de la migraña.

Sin embargo, aún quedan preguntas y deben abordarse antes de tener en cuenta a estos anticuerpos como el fármaco deseado para la prevención de la migraña. Los resultados de estos ensayos que hemos mencionado , junto con los de estudios previos, muestran una clara eficacia de los anticuerpos anti-CGRP pero, teniendo en cuenta la relativamente alta respuesta al placebo, la eficacia global de estos anticuerpos no parece ser dramática.

Además estudios a más largo plazo deben estudiar sus posibles efectos adversos y complicaciones como el *desarrollo de anticuerpos anti-fármaco* (que en un estudio se registró en el 10% de los pacientes).

Curiosamente, en todos los ensayos clínicos con los diferentes anticuerpos, *por lo menos 15% de los participantes notaron alivio completo*, lo que podría significar que los anticuerpos podrían ser muy eficaces en un subgrupo de pacientes con migraña en quien CGRP tiene un papel fundamental, por ejemplo aquellos en los que las concentraciones de CGRP se incrementan.

16.- BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual J, Combarros O, Leno C, Polo JM, Rebollo M, Berciano J. Distribución pordiagnósticos del dolor de cabeza como motivo de consulta neurológica. Med Clin(Barc). 1995;104: 161–164.
2. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia. 2004; 24 Suppl 1:8-160.
4. Mateos V. et al. Migraña y otras cefaleas. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2011.
5. Pascual J. Migraña crónica: definición, prevalencia, nosología, terapéutica y tratamiento con toxina botulínica tipo A. Revista de Neurología, 2012; 54 (Suplemento 2): S1-S50.
6. Pascual J, Castro M E. Fisiopatología de la migraña. Neurología 1998; 13.
7. Pascual J, Riveira C. Migraña: Diagnóstico y tratamiento sintomático. Siete días médicos, 2008, 751: 39-44.
8. Mateos Marcos V, Díaz Insa S, Huerta Villanueva M, Pozo Rosich P, eds. Guía oficial de cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science; 2007.

9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 45: 582-589.
10. Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó JC, et al. Pre-venting disturbing migraine aura with lamotrigine: An open study. Headache. 2004; 44:1024–1028.
11. Díaz-Insa S, editor. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Thomson Reuters; 2011.
12. Grupo de Estudio de Cefaleas de la SEN. Mateos V, editor. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. Barcelona, Prous Science; 2007.
13. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. Brain. 2000; 123: 9-18.
14. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists in acute treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001; 358: 201-206.
15. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A com-parative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: Arandomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia. 2013; 34:523–532.
16. Pascual J. Migraña crónica: tratamiento. Rev Neurol. 2012; 54 Supl 29:S31–38.
17. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. The Headaches (third edition). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
18. Pascual J. Cefaleas y algias craneofaciales. En: Manual de diagnóstico y terapéutica neurológicos. Molina JA, Luquin MR, Jiménez-Jiménez FJ, eds. Barcelona, Viguera; 2007: 103-122.
19. Peterlin BL¹, Mielke MM², Dickens AM², Chatterjee S², Dash P², Alexander G², Vieira RV², Bandaru VV², Dorskind JM², Tietjen GE², Haughey NH². Interictal, circulating sphingolipids in women with episodic migraine: A case-control study. Neurology. 2015; 85: 1214-1223.
20. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology. 2013; 8: 1191-1196.
21. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Nat Rev Neurol 2010; 6:573–582.
22. Julio Pascual. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Los gepantes: ¿una nueva era en el tratamiento sintomático de la migraña? Rev Neurol 2009; 48: 337-338.

23. Pascual J, Aguirre J, García-Moncó JC, Seijo M. Migraña y cefalea de tensión. In Mateos V, ed. Guías para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas. Barcelona: Prous; 2006: 37-66.
24. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Swachenko PE, Rivier J, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983; 304: 129-135.
25. Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, Jansen I, Verrecchia C. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci Lett* 1985; 58: 213-217.
26. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in human and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48-56.
27. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304-1312.
28. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 2115-2123.
29. Ferrari MD, Roon K, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5HT (1B/1D) agonist) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675.
30. Leira R, Sobrino T, Rodríguez-Yañez M, Blanco M, Arias S, Castillo J. MMP-9 immunoreactivity in acute migraine. *Headache* 2007; 47: 698-702.
31. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, Fei K, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009; 73: 970-977.
32. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines C, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014; 83: 958-966.
33. Pascual J. CGRP antibodies: the Holy Grail for migraine prevention? *Lancet Neurol* 2015; 14: 1066-1067.
34. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163-2196.

35. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analysis of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011; 51: 1358–1573.
36. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1100–1007.
37. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 885–892.
38. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Efficacy, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; published online Sept 30. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00249-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00249-5).
39. Cernuda-Morollon E, Alvarez R, Larrosa D, et al. Increased VIP levels outside migraine attacks as a marker for parasympathetic activation in chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 310–316.
40. Tfelt-Hansen P. Site of effect of LY2951742 for migraine prophylaxis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 31–32.
41. Pascual J. CGRP antibodies: the Holy Grail for migraine prevention? *Lancet Neurol* 2015; 14: 1066–1067.
42. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Efficacy, safety and tolerability of subcutaneous TEV-48125, a monoclonal anti-CGRP antibody for preventive treatment of high-frequency of episodic migraine: a randomized, double-blind placebo-controlled multidose phase 2 study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1081–1090.
43. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Efficacy, safety and tolerability of subcutaneous TEV-48125, a monoclonal anti-CGRP antibody for the preventive treatment of chronic migraine: a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled multi-dose phase 2 study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1091–1100.
44. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; published online Feb 11. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00019-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00019-3)
45. De Hoon JN, Van Hecken A, Yan L, et al. Single-dose and multiple dose, phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of AMG 334 in healthy subjects and migraine patients. *Headache* 2015;55 (suppl S3): 174–175.

46. Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Ramón C, et al. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache* 2014; 54: 987–95.
47. Pascual J. CGRP antibodies: the Holy Grail for migraine prevention? *Lancet Neurol* 2015; 14: 1066–1067.

17.-AGRADECIMIENTOS:

El presente trabajo de fin de grado fue realizado bajo la supervisión de Álvaro Díaz Martínez (tutor) y Julio Pascual (principal asesor científico), a quienes me gustaría expresar mi más profuso agradecimiento por hacer posible la realización de este estudio. Además de agradecer su paciencia, tiempo y la dedicación que tuvieron conmigo. Gracias por su apoyo, que ha sido una auténtica columna vertebral de este trabajo.