



ESPERANZADORAS TERAPIAS ANTIMIGRAÑA

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Blanca Cortés Torres



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

ESPERANZADORAS TERAPIAS ANTIMIGRAÑA

Alumna: Blanca Cortés Torres

Sevilla, julio de 2022

Departamento de Farmacología

Tutora: Rocío de la Puerta Vázquez-Zafra

Revisión Bibliográfica

RESUMEN

La migraña es un tipo de cefalea primaria y la forma de cefalea más común. Es una enfermedad neurológica altamente incapacitante que afecta al 12% de la población general y es uno de los motivos de consulta más frecuentes en patología ambulatoria que cursa principalmente con ataques recurrentes de dolor de cabeza de moderados a intensos, y puede ir acompañado de náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz y al ruido, pudiendo ser agravado por la actividad física. Aunque hay evidencia de un origen genético acompañado de ciertos factores desencadenantes que varían de una persona a otra, su etiología es aún desconocida. Es precisamente esta falta de conocimiento acerca de la fisiopatología exacta de la enfermedad el problema principal por el que no existe cura definitiva. Por tanto, los objetivos de los tratamientos actuales se centran en reducir sus síntomas al máximo y evitar la cronificación de la patología. Así pues, el mejor tratamiento es el que cumple con estos objetivos y presenta el menor número de reacciones adversas. Los pacientes con migraña no siguen un patrón de dolor exacto, si no que la sintomatología varía notablemente de un paciente a otro y es por esta misma razón que existe un arsenal terapéutico muy grande para satisfacer las necesidades de cada paciente. Sin embargo, las terapias existentes a día de hoy no consiguen reducir la sintomatología en un 100%, tampoco llegan a ser eficaces en todos los pacientes e incluso desencadenan muchos efectos secundarios.

El objetivo principal de este estudio ha sido conocer las nuevas terapias que se están desarrollando para un abordaje terapéutico más eficiente que logre aumentar la calidad de vida del paciente con migraña y por supuesto reducir los efectos secundarios. Recientemente se han estudiado varios neuropéptidos implicados en el mecanismo de acción de la migraña como son el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el péptido activador de adenilato ciclasa pituitaria (PACAP), y su rol como diana farmacológica. Nos centraremos por tanto en el estudio de antagonistas de los receptores de CGRP, así como de anticuerpos monoclonales contra CGRP y su receptor. Por otro lado está en desarrollo un anticuerpo monoclonal que se dirige a la vía PACAP que también parece ser interesante. Por último, hay otras dos terapias esperanzadoras en crecimiento, como son el uso de la toxina botulínica recombinante para la migraña crónica; y un agonista selectivo del receptor serotoninérgico 5-HT_{1F} aprobado para el tratamiento del ataque agudo de migraña. Con estas nuevas y específicas terapias parece que estamos más cerca de frenar el desencadenamiento de las crisis de dolor en migrañas, una de las todavía incógnitas de la ciencia en este campo.

Palabras claves: migraine, emerging treatments, CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), monoclonal antibodies.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Concepto	1
1.2 Tipos y sintomatología asociada	2
1.3 Migraña Crónica	3
1.4 Epidemiología	4
1.5 Fisiopatología	5
1.7 Farmacoterapias de la migraña aguda	9
1.7.1 Tratamiento de los ataques agudos de migraña (terapia abortiva)	10
1.7.2 Tratamiento preventivo de la migraña.....	14
1.8 Dieta	16
2. OBJETIVOS	17
3. MATERIALES Y MÉTODOS	17
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
4.1 Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)	19
4.1.1 Gepants	21
4.1.2 Anticuerpos monoclonales	23
4.2. Péptido activador de adenilato ciclasa pituitaria (PACAP)	27
4.3 Futuras terapias con toxina botulínica recombinante	29
4.4 Agonista selectivo del receptor serotoninérgico 5-HT_{1F} (Lasmiditan)	30
5. CONCLUSIONES	31
6. BIBLIOGRAFÍA	33
7. ANEXOS	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto

La migraña es un trastorno neurológico común que se acompaña de dolores de cabeza incapacitantes y una plétora de alteraciones somatosensoriales y motoras transitorias (Gazerani, 2020). La migraña se considera una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo, y sin embargo, la mayoría de las personas que padecen migrañas creen que las personas sin migrañas a menudo subestiman su condición. La migraña puede afectar notablemente la calidad de vida de las personas y su capacidad para participar en el trabajo, la familia y las actividades sociales.

La migraña pertenece al conjunto de trastornos neurológicos denominado cefaleas y tiene un curso clínico variable a lo largo de la vida del paciente. En algunos pacientes la migraña puede mejorar hasta tener pocos o ningún ataque, otros tienen una evolución estable y, en un subconjunto, los ataques aumentan en frecuencia en un periodo de tiempo y pueden volverse crónicos (Montañés, 2020).

Por ello, se suele entender por cefalea o dolor de cabeza a un dolor localizado en la cabeza, incluida la cara. La migraña es la forma más común de dolor de cabeza y se caracteriza por la presencia de crisis de dolor de cabeza recurrentes y muy fuertes, generalmente localizadas en uno de los hemisferios longitudinales de la cabeza, a menudo acompañadas de náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz y al ruido, y puede agravarse con la actividad física (Amaro et al., 2013).

Según la *International Headache Society (ICS)*, las cefaleas se clasifican en tres grandes bloques: cefaleas primarias, cefaleas secundarias y neuropatías craneales dolorosas. La migraña se incluye dentro de las cefaleas primarias, junto con las cefaleas de tipo tensional, las cefaleas autonómicas trigeminales (cefaleas en racimo son las más reconocidas) y otras cefaleas no causadas por lesiones del sistema nervioso. El diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de cefalea primaria (tabla 1) se realiza básicamente por la descripción de los síntomas clínicos por parte del paciente sin ningún biomarcador ni estudios de imagen como tomografía, tomografía computarizada (TAC) o escáneres cerebrales como la resonancia magnética nuclear cerebral, que consiga diferenciar entre los diferentes tipos de dolores de cabeza (Amaro et al., 2013).

Tabla 1: Diagnóstico diferencial de las cefaleas primarias (Boletín Terapéutico Andaluz. Cefaleas y Migraña, 2017).

Diagnóstico diferencial de las cefaleas primarias			
Características del dolor	Migraña	Cefalea Tensional	Cefalea en racimos (<i>cluster</i>)
Localización	Unilateral o bilateral.	Bilateral.	Unilateral (periocular, hemifacial, hemicraneal).
Tipo	Pulsátil.	Opresivo (no pulsátil).	Variable (agudo, urente, penetrante, lacerante u opresivo).
Intensidad	Moderado/grave.	Leve/moderado.	Grave/muy grave.
Relación con la actividad	Agravado.	No agravado.	Inquietud/agitación.
Otros síntomas	Aura. Fotofobia, fonofobia, náuseas, vómitos.	Ninguno	Inyección conjuntival, lagrimeo, miosis, ptosis congestión nasal, rinorrea, sudoración.
Duración	4-72 horas.	Variable (≥30 minutos)	15-180 minutos
Frecuencia	<u>Episódica:</u> <15 días/mes <u>Crónica:</u> ≥15 días/mes durante >3 meses	<u>Episódica:</u> <15 días/mes <u>Crónica:</u> ≥15 días/mes durante >3 meses	<u>Episódica:</u> 1/48h a 8/día con remisión >1 mes <u>Crónica:</u> 1/48h a 8/día con remisión <1 mes

1.2 Tipos y sintomatología asociada

Hay dos tipos principales de cefaleas migrañosas:

- Migraña sin aura: conocida también como *migraña común o hemicránea simple*, es una cefalea de intensidad moderada a intensa, unilateral, pulsátil que por lo general dura 2h a 72h. Estas cefaleas a menudo se agravan con la actividad física y se acompañan de náuseas, vómito, fotofobia (hipersensibilidad a la luz) y fonofobia (hipersensibilidad al sonido) (Whalen et al.,2020). Para cumplir con el criterio diagnóstico, deben haberse producido al menos cinco crisis. Los dolores de cabeza bilaterales son más comunes en niños y adolescentes que en adultos. En general, tienden a ser frontotemporales, mientras que las ubicaciones occipitales pueden sugerir diagnósticos alternativos. Por otro lado, algunos pacientes tienen dolor en el área facial (migraña facial), pero se cuestiona si estos constituyen un verdadero subgrupo. La migraña sin aura tiene una clara relación menstrual en la mujer (Amaro et al., 2013).
- Migraña con aura: Denominada también *migraña clásica*, es aquella cefalea precedida por síntomas neurológicos llamados auras, que pueden ser visuales, sensoriales y/o causar alteraciones del lenguaje o motoras. Lo más común es que estos síntomas prodrómicos sean visuales (luces, líneas en zigzag, destellos, escotomas etc), y que se presentan cerca de 20 a 60 minutos antes de que el dolor comience. En el 15% de los pacientes con migraña cuya cefalea es precedida por aura, el aura por sí misma permite el diagnóstico (Whalen et al., 2020).

La cefalea es similar en las migrañas con o sin aura. Las mujeres tienen el triple de probabilidad de experimentar cualquier tipo de migraña (Whalen et al., 2020). Por otro lado, hay algunos síntomas premonitorios que preceden en algunas horas (o incluso un día) a los síntomas característicos de la migraña, con o sin aura. De estos, a menudo se combinan fatiga, dificultad para concentrarse, rigidez de cuello, hipersensibilidad a la luz, náuseas, bostezos y palidez (Amaro et al., 2013).

Concretamente, la mayoría de las personas que padecen migraña, identifican estos síntomas y diferencian varias fases a lo largo de la crisis de migraña. Encontramos cuatro fases principales: pródromo, aura, cefalea y postdromo. No obstante, no tienen por qué darse todas sucesivamente ni en todos los pacientes.

- Pródromo: es una señal de alarma. En las 24 o 48 horas previas a una migraña, algunos pacientes notarán ligeros cambios en su cuerpo, que pueden indicar un dolor de cabeza inminente. Los síntomas varían desde irritabilidad, rigidez en el cuello o bostezos hasta antojos de alimentos, estreñimiento o tristeza (Conectando pacientes, 2018).
- Aura: Como hemos mencionado anteriormente, puede durar entre 20 y 60 minutos y se caracteriza por los síntomas siguientes: alteraciones visuales como destellos de luz o puntos brillantes, pérdida momentánea de visión, dificultades del habla, sensación de hormigueo en brazos o piernas (Conectando pacientes, 2018).
- Cefalea: Es la manifestación más frecuente de la migraña y, si no se trata adecuadamente, el dolor puede durar entre cuatro y 72 horas. Sensibilidad a la luz, los sonidos y, en ocasiones, a los olores. Náuseas y vómitos. Mareos, visión borrosa, dolor en un lado o en ambos lados de la cabeza (Conectando pacientes, 2018).
- Postdromo: Si las migrañas comienzan con un pródromo, la mayoría de veces, acaban con un postdromo. Durante esta etapa, la mayoría de los afectados sufren un cansancio similar al de una resaca por exceso de alcohol (Conectando pacientes, 2018).

1.3 Migraña Crónica

La migraña episódica (ME) se caracteriza por aquellos pacientes migrañosos que tienen de 0 a 14 días de dolor de cabeza al mes, mientras que la migraña crónica (MC) se caracteriza por 15 o más días de dolor de cabeza al mes. En concreto, los criterios revisados de la ICHD-2 (International classification of headache disorders) definen la MC como el dolor de cabeza que se padece durante 15 o más días al mes durante 3 o más meses, de los cuales 8 o más días cumplen los criterios de migraña sin aura y/o responden a un tratamiento específico para la

migraña, produciéndose en un paciente con un historial de al menos cinco ataques de migraña anteriores no atribuidos a otro trastorno causal y sin abuso de medicación (Katsarava et al., 2012). La migraña crónica afecta a entre 1,4% y 2,2% de la población general y alrededor del 8% de pacientes con migraña (Chalmer et al., 2021). La transición de la ME a la MC suele ser un proceso gradual, y algunos pacientes oscilan entre la ME y la MC. La causa de la cronificación de la migraña no está totalmente aclarada. Se ha planteado la hipótesis de que el desarrollo de la sensibilización central o el aumento de la excitabilidad de las vías nociceptivas del trigémino desempeñan un papel importante en la fisiopatología (Chalmer et al., 2021). En este contexto, la hipersensibilidad central del complejo trigeminovascular podría aumentar la excitabilidad y/o reducir los mecanismos inhibidores del dolor (Chalmer et al., 2021). Los pacientes con migraña episódica pueden cronificar su dolor y este hecho puede explicarse como un problema de umbral: una predisposición genética en combinación con factores ambientales (acontecimientos vitales estresantes, depresión por obesidad...), y el dolor de cabeza frecuente, reducen el umbral de los ataques de migraña, aumentando así el riesgo de migraña crónica (Aguilar-Shea et al., 2021). Sin embargo, cabe destacar que la cronificación es reversible: alrededor del 26% de los pacientes con migraña crónica entran en remisión en los dos años siguientes a la cronificación. Los factores de riesgo modificables más importantes para la migraña crónica son el uso excesivo de la medicación para la migraña aguda, el tratamiento agudo ineficaz, la obesidad, la depresión y los acontecimientos vitales estresantes. Además, la edad, el sexo femenino y el bajo nivel educativo aumentan el riesgo de migraña crónica (May y Schulte, 2016). Muchos de estos factores son modificables y el primer paso para reducir esta cronificación es evitar estos factores desencadenantes además de seguir un tratamiento farmacológico que se detallará más adelante.

1.4 Epidemiología

La migraña es una patología con un impacto médico, social y económico enorme. Esta enfermedad afecta principalmente a mujeres y a pacientes en edad entre los 20-50 años. Dado que estos son los años con mayor productividad laboral y que las crisis migrañosas suelen ser muy incapacitantes e imprevisibles, la migraña ocasiona un alto porcentaje de absentismo y pérdida de la productividad laboral en los pacientes que la padecen, lo que se traduce en una elevada carga económica debida a esta enfermedad (Porta-Etessam, 2005).

En concreto, se ha estimado que tres de cada cuatro (74%) personas (79% en mujeres) experimentan dolores de cabeza en algún momento de su vida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia mundial de la cefalea (al menos una crisis en el último año)

en los adultos es de un 47%. Entre la mitad y las tres cuartas partes de los adultos de 18 a 65 años han sufrido una cefalea en el último año, y más del 10% de este grupo ha padecido migraña. La migraña representa algo más del 50% de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea y ocupa el tercer lugar entre las patologías más prevalentes y el séptimo como causa específica de discapacidad a escala mundial. En particular, dentro de la población general española la migraña tiene una prevalencia que oscila entre un 7% para los varones y un 16% para las mujeres; unas tasas que se mantienen más o menos estables desde hace décadas (un 12% para la población general). A pesar de las variaciones regionales, las cefaleas son un problema mundial que afecta a personas de todas las edades, razas, niveles de ingresos y zonas geográficas (Figura 1) (Amaro et al., 2013).

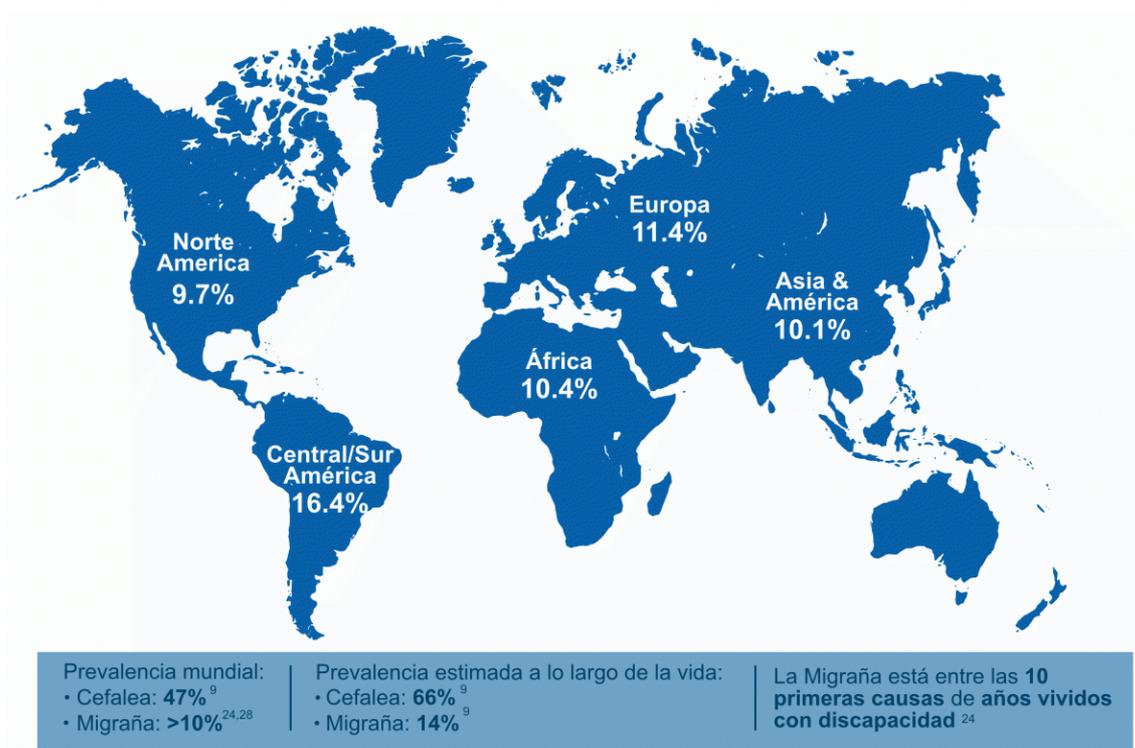


Figura 1 Prevalencia de la migraña en el mundo. (Novartis Medical Academy, 2019).

1.5 Fisiopatología

La fisiopatología de la migraña se ha estudiado durante muchos años y, no obstante, explicar el mecanismo exacto por el cual aparecen los numerosos eventos de dolor, aura y el resto de la sintomatología asociada a esta enfermedad aún sigue siendo un tema de discusión. Actualmente se desconoce una fisiopatología única y exacta que implique todos los eventos que se producen en la migraña. Se han propuesto distintos mecanismos que, en conjunto, permiten comprender las alteraciones presentes. Entre estas se encuentran cambios

estructurales, implicación de neuropéptidos, sensibilización, e inflamación neurogénica (Benavides et al., 2015).

Uno de los hechos que dificultan entender qué es lo que pasa en el cerebro del paciente migrañoso durante un ataque, es que los ataques aparecen de forma episódica y que cuando tienen lugar, los cambios que se producen en el cerebro son microscópicos y no se pueden ver ni valorar con las pruebas asistenciales que tenemos hoy en día. Se necesitan técnicas de investigación que no siempre están al alcance en ese preciso momento (Mas and Molina, 2017).

Un hecho a tener en cuenta es que la migraña es una cefalea primaria, es decir, que no se debe a ningún daño ni lesión estructural del cerebro sino a un mal funcionamiento del mismo. Se puede explicar como un cerebro que responde de forma anómala a estímulos normales: por ejemplo, ante un estímulo no dañino (como la luz solar) el cerebro responde de manera anormal generando dolor. La facilidad con la que el cerebro se estimula se llama “umbral de excitabilidad”. Este umbral es más bajo en las personas con migraña; es decir, con un pequeño estímulo se puede desencadenar con más facilidad una activación del sistema del dolor y generar un ataque de migraña (Mas and Molina, 2017). Algunos científicos postulan la existencia de este estado de hipersensibilidad del sistema nervioso que parece tener un origen genético. Así, bajo determinadas circunstancias, que más tarde detallaremos, aparecen ondas de despolarización e hiperpolarización cortical, estrechamente relacionadas con el fenómeno del aura y que marcan el inicio de un ataque típico de migraña. Los procesos de despolarización e hiperpolarización cortical activan el sistema nervioso trigeminal que inerva las meninges y los vasos sanguíneos intracraneales. Cuando las células nerviosas del trigémino son activadas, sus axones terminales liberan una serie de neuropéptidos que inducen inflamación transitoria en las meninges y en la pared de los vasos sanguíneos. Tales neuropéptidos incluyen **neurocinina A, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)**. En respuesta a los mismos, se generan otras sustancias por parte de los tejidos vecinos como **prostaglandinas, histamina y serotonina**, que estimulan las terminaciones sensitivas del trigémino y producen el dolor de cabeza (Zaninovic, 2001).

Visualizar las distintas fases que hay en un ataque de migraña y centrarse en los cambios fisiológicos que aparecen durante todos los eventos asociados al inicio, duración y recuperación del ataque, puede ser interesante para comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad.

Los estudios de neuroimagen funcional demuestran la implicación del hipotálamo durante la fase premonitoria. En un estudio se utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional durante la fase interictal (el período entre los ataques de migraña). Las imágenes revelaron

conexiones funcionales más fuertes entre el hipotálamo y las áreas del cerebro relacionadas con la transmisión del dolor y la función autonómica en pacientes con migraña en comparación con los controles sanos, lo que podría explicar algunos de los síntomas autonómicos experimentados durante las fases interictal y premonitoria. Con las pruebas que apuntan a la participación del hipotálamo durante la fase inicial de la migraña, se ha postulado que el hipotálamo puede desempeñar un papel clave en la facilitación o amplificación de la transmisión del dolor durante un ataque. Existen dos teorías principales para este mecanismo; la primera propone que el aumento del tono parasimpático activa los nociceptores meníngeos, y la otra implica la modulación de las señales nociceptivas desde el núcleo caudalino del trigémino (NCT) hasta las estructuras supratentoriales implicadas en el procesamiento del dolor (Dodick, 2018).

Por otro lado, se habla también de la depresión o despolarización neuronal diseminada, que es un fenómeno electrofisiológico responsable del aura migrañosa y un desencadenante de la crisis de cefalea. Consiste en la despolarización de la membrana de las neuronas y las células gliales en la corteza, que se propaga por el resto de las áreas cerebrales a una velocidad de aproximadamente 3 mm/minuto. Luego de una intensa despolarización inicial con reflujo masivo de K⁺ y glutamato al medio extracelular, se produce la hiperpolarización de las neuronas adyacentes, lo cual facilita la diseminación de la depresión neuronal. Como resultado se liberan, localmente, varios compuestos que provocan inflamación tisular y neurogénica, además de vasodilatación arteriolar, en el territorio inervado por la correspondiente rama del V par craneal. El rol clave en el mecanismo mencionado, se relaciona a la liberación desde la membrana de los filetes nerviosos, de varios péptidos, siendo el mejor investigado, un potente vasodilatador llamado **péptido relacionado con el gen de la calcitonina**. Esta sustancia ejerce intenso y duradero efecto dilatador sobre las arterias craneales. La dilatación anormal provoca, a su vez, la liberación de varios compuestos sanguíneos, como son **la sustancia P, la bradicinina, la serotonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) etc.**, los cuales activan a las terminaciones nerviosas del trigémino (receptores de dolor) y sumado a ello aumentan la sensibilidad de estas. Por lo señalado, es evidente que el dolor de la migraña se relaciona tanto a la vasodilatación como a la inflamación aséptica local, que ocurre durante el episodio (Sánchez, 2014) (Figura 2).

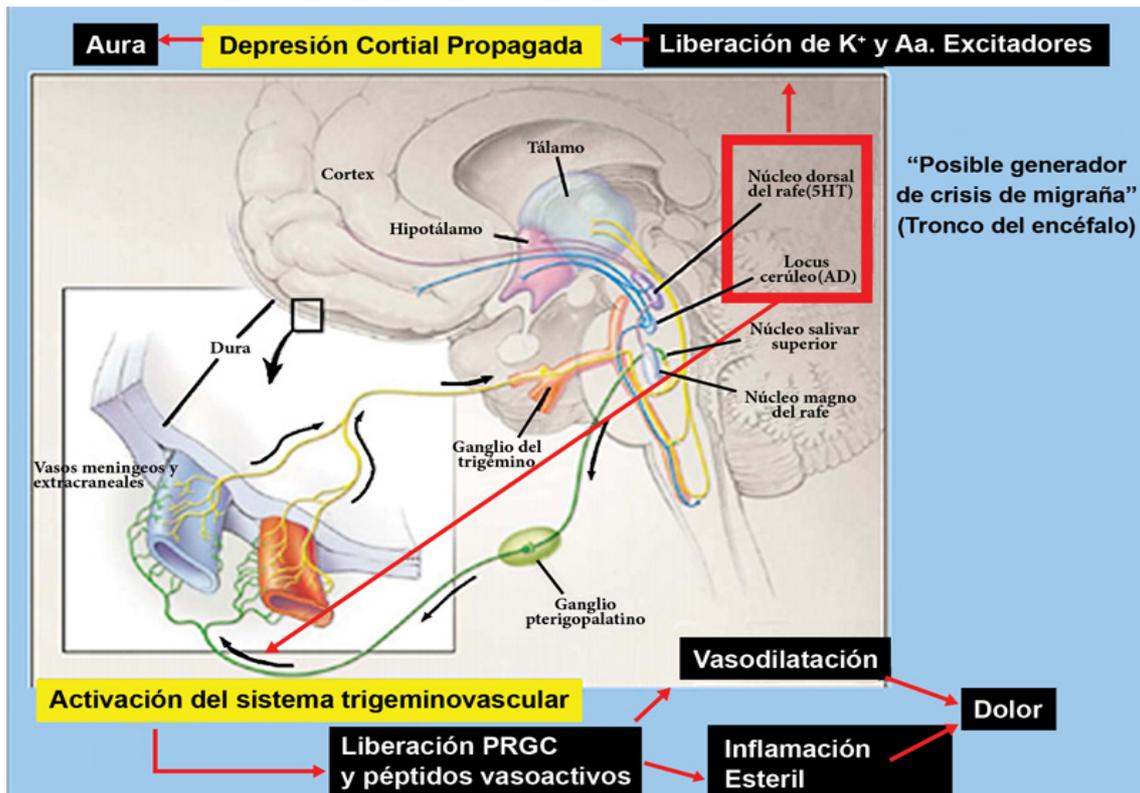


Figura 2: Integración de los mecanismos neurovasculares y la depresión cortical propagada. (Botica Digital Medical Magazine, 2014).

1.6 Factores desencadenantes

Aunque no se conocen en detalle las causas de la migraña, aproximadamente un 70% de las personas que la sufren tiene antecedentes familiares, lo que habla a favor de una causa genética global del trastorno. Además, existen algunas formas específicamente familiares de migraña (como la migraña hemipléjica familiar) (Amaro et al., 2013). Sobre esta predisposición general genética son capaces de influir diversos factores desencadenantes de las crisis, tanto de tipo interno (hormonales y psicológicos, principalmente) como externos (Amaro et al., 2013).

Un factor desencadenante de la migraña es cualquier factor que, al exponerse o retirarse, puede provocar el desarrollo de una crisis de migraña. Según la Sociedad Internacional de Cefaleas, los factores desencadenantes aumentan la probabilidad de que se produzca una crisis de migraña, generalmente en un plazo de 48 horas. Así pues, un factor desencadenante no se considera un agente causal necesario en la migraña y, por tanto, la presencia de un factor desencadenante no siempre puede inducir un ataque (Guus Schoonman, 2020).

Según un estudio llevado a cabo en 126 pacientes con migraña, los factores desencadenantes más comunes fueron el estrés emocional (79%), las alteraciones del sueño (64%) y los factores dietéticos (44%). El sueño y el estrés fueron factores desencadenantes importantes en los

pacientes con migraña con aura, mientras que los factores ambientales fueron factores desencadenantes importantes en los pacientes con migraña sin aura (Mollaoğlu., 2013). Estos son los factores más destacables, pero otros factores que se han visto pueden desencadenar la migraña son: ingesta de alcohol, aspartame, glutamato monosódico, quesos añejos, humo de cigarrillo, consumo de estrógenos, exposición a la luz (relampagueante o brillante), exposición a olores (solventes, gasolina o perfumes) (Aldrete, 2012). Muchos de estos factores resultan a veces inevitables, es por ello que, para la inmensa mayoría de las personas con migraña, el tratamiento basado únicamente en prevenir los factores desencadenantes consigue, todo lo más, un efecto terapéutico marginal; y de hecho, en la actualidad, el tratamiento farmacológico es obligatorio. Más aún cuando las terapéuticas que pudiéramos denominar como no convencionales, tales como la crioterapia, la manipulación quiropráctica cervical, la acupuntura o la homeopatía, no han demostrado ninguna eficacia consistente frente a la migraña en estudios bien diseñados (Montañés , 2020).

A continuación, se detalla una tabla con los principales factores desencadenantes de un ataque de migraña (Tabla 2).

Tabla 2: Principales factores precipitantes de la migraña (Aldrete, 2012).

Cuadro 2–2. Principales factores precipitantes de la migraña

Estrés y otros factores endógenos
Ansiedad
Cambios hormonales
Fatiga
Trastornos emocionales (estrés, depresión)
Procesos físicos y ambientales
Destellos luminosos, ruidos
Cambios climáticos
Traumatismo craneal
Alimentos y fármacos
Ricos en tiramina: vino tinto, quesos, carne, pescado salado, yoghurt, aguacate, cerveza
Ricos en nitrato: perros calientes (<i>hot dogs</i>), embutidos, habas
Ricos en glutamato: conservas, comida china, ginseng, licores
Tabaquismo
Fármacos: estrógenos y anticonceptivos orales, analgésicos y ergotamínicos (uso crónico), vasodilatadores, reserpina, indometacina, teofilina, descongestivos

1.7 Farmacoterapias de la migraña aguda

La farmacología para el tratamiento de la migraña aguda puede ser de dos tipos. Por un lado, cuando el objetivo es detener inmediatamente o revertir la progresión del dolor cuando este ya ha dado comienzo, hablamos de un tratamiento agudo (abortivo de crisis) y por otro lado,

cuando la intención es evitar que se produzca dicha crisis y reducir la intensidad del dolor cuando se produzca, hablamos del tratamiento preventivo.

1.7.1 Tratamiento de los ataques agudos de migraña (terapia abortiva)

Hoy en día tenemos infinidad de medicamentos destinados a tratar el dolor, se trata de un arsenal terapéutico muy extenso, pero de todos ellos, los más comúnmente utilizados son los AINES, antieméticos y triptanes. Sin embargo, incluso dentro de estos grupos hay variaciones a la hora de elegir un tratamiento teniendo en cuenta la variabilidad de respuesta en cada paciente o, por otro lado, atendiendo a situaciones especiales que pueda haber como por ejemplo un embarazo.

Los tratamientos agudos pueden clasificarse como inespecíficos (sintomáticos) o específicos para las migrañas. El tratamiento inespecífico incluye analgésicos como los AINES y antieméticos para controlar el vómito. Los opioides se reservan como medicamentos de rescate cuando otros tratamientos para el ataque de migraña grave no son exitosos. El tratamiento específico incluye triptanes y alcaloides de ergotamina, los cuales son agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B/1D} y de 5-HT_{1D}, respectivamente. Se ha propuesto que la activación de los receptores 5-HT, por estos agentes causa vasoconstricción o inhibición de la liberación de neuropéptidos proinflamatorios en el nervio trigémino que inerva los vasos sanguíneos craneales (Whalen et al., 2020).

Un dato muy importante a tener en cuenta es que el tratamiento de las crisis de migraña debe ser individualizado ya que cada paciente responde mejor a un fármaco/s (Jiménez Espinola et al., 2017).

El tratamiento analgésico debe establecerse al inicio del dolor y con un fármaco que presente una buena relación beneficio/riesgo. Si la migraña cursa con aura, se debe esperar hasta el cese de los síntomas neurológicos e inicio del dolor para empezar el tratamiento farmacológico específico (ergóticos o triptanes) (Jiménez Espinola et al., 2017), siempre teniendo en cuenta que el objetivo principal del tratamiento agudo de la migraña es disminuir la discapacidad funcional mediante la reducción de la duración y la gravedad de los ataques (Ong and De Felice, 2018). Ya que, hasta día de hoy, no existe un tratamiento curativo de la migraña.

El médico debe tener en cuenta lo siguiente a la hora de elegir un tratamiento adecuado para un paciente:

- 1) La intensidad y la discapacidad de la cefalea
- 2) Las náuseas
- 3) El ritmo de aumento del dolor de cabeza
- 4) La intervención temprana
- 5) La recurrencia de la cefalea
- 6) Los tratamientos combinados
- 7) Evitar el uso excesivo de medicamentos
- 8) Evitar el uso de opiáceos y barbitúricos (Ong and De Felice , 2018).

A continuación, detallaremos las distintas vías por las que actúan cada uno de los medicamentos destinados al tratamiento agudo de la migraña.

1. Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos: Los AINE constituyen el primer escalón en el tratamiento farmacológico de las cefaleas y son una buena elección en el tratamiento de la migraña asociada a la menstruación. Todos ellos inhiben la síntesis de prostaglandinas y la inflamación neurogénica del sistema trigeminovascular y no parecen existir diferencias sustanciales entre los distintos AINE sobre su eficacia como antimigrañosos. Puesto que carece de acción antiinflamatoria, el paracetamol se considera algo menos eficaz que los AINE en el tratamiento de la migraña (Amaro et al, 2013). De hecho, en cuanto al tratamiento exclusivo con analgésicos, en un estudio realizado en nuestro medio con más de 300 pacientes migrañosos, menos del 10% presentaban buena respuesta a estas medicaciones. Esto es lógico si tenemos en cuenta que, a diferencia de la cefalea de tensión, donde estos fármacos sí son eficaces, el dolor de la migraña es de moderado a intenso (Montañés, 2020), esto lleva a una ineficacia del tratamiento y posible ruptura médico-paciente. Además de ello, estos fármacos presentan una elevada capacidad de inducir cefalea de rebote y, por ende, cefalea crónica diaria por abuso de analgésicos (migraña transformada o crónica), un cuadro de tratamiento complejo una vez desarrollado. Este riesgo es especialmente alto en caso de que se utilicen analgésicos compuestos (Montañés, 2020). Hoy en día los analgésicos simples quedan reservados para la población infantil que padece migraña (Montañés, 2020).
2. Derivados ergóticos: La ergotamina es uno de los alcaloides presentes en el cornezuelo del centeno – un hongo parásito, *Claviceps purpurea*– y su estructura química presenta cierta similitud con varios neurotransmisores, como la dopamina, la adrenalina y, en especial, la serotonina, actuando de formas diversas –aunque mayoritariamente como agonista– sobre varios receptores de tales neurotransmisores en diversas localizaciones neurales. Los efectos antimigrañosos parecen deberse a la vasoconstricción de las arterias que rodean el cerebro mediante la unión al receptor 5-HT_{1B} presente en ellas, y

por inhibición de la capacidad de transmisión de las señales dolorosas procedentes de la cavidad craneal, gracias a los receptores 5-HT_{1D}. La acción sobre el receptor D2 de dopamina y el receptor 5-HT_{1A} puede provocar efectos indeseables (especialmente, vómitos) (Amaro et al; 2013). Sin embargo, son fármacos farmacodinámicamente «sucios», ya que interactúan con otros muchos receptores (5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₅; 5-HT₇, alfaadrenérgicos, D2), lo que explica su variado perfil de efectos adversos (Montañés, 2020).

La dihidroergotamina tiene mayor actividad de bloqueo adrenérgico y menos actividad vasoconstrictora que la ergotamina, pero tiene menos actividad emética (Mena Roa, Castelletto, 2019). Sin embargo, la farmacocinética de la ergotamina muestra una absorción oral lenta y deficiente, la que mejora con la administración simultánea de cafeína (Mena Roa, Castelletto, 2019). Se puede decir que la eficacia de la ergotamina es intermedia entre la de los AINE y la de los triptanes (Montañés, 2020). Por tanto, teniendo en cuenta la superior eficacia y el perfil más limpio de los triptanes, un reciente consenso de expertos llegó a la conclusión de que los ergóticos no están indicados en pacientes migrañosos de novo, en los que son siempre preferibles los triptanes. Los ergóticos pueden mantenerse en aquellos pacientes que los lleven utilizando largo tiempo con respuesta satisfactoria, no presenten contraindicaciones para su uso y tengan una baja frecuencia de crisis (no más de una a la semana) (Láinez et al; 2007).

3. Triptanes: Son agonistas selectivos de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B/1D} de los vasos sanguíneos cerebrales, y provocan una vasoconstricción que revierte la vasodilatación responsable del dolor inducido por la migraña. Constituyen un grupo químicamente muy homogéneo, con una manifiesta relación estructural con la serotonina, cuyo primer representante fue el sumatriptán. Todos los triptanes, excepto este último (menos lipófilo y, por tanto, con menos penetración a nivel central), actúan, además de al nivel de los terminales perivasculares trigéminos, sobre el propio núcleo caudal del trigémino, disminuyendo la excitabilidad de las células que lo integran, lo que también contribuye a controlar las náuseas y vómitos que acompañan a la cefalea (Amaro et al; 2013). Por tanto, ejercen un doble efecto antimigrañoso, vasoconstrictor actuando selectivamente sobre los receptores vasculares 5-HT_{1B} y antiinflamatorio por su acción en los receptores 5-HT_{1D} de los filetes nerviosos (Deza, 2010).

Se les considera como tratamiento de primera elección en las crisis de migraña de intensidad moderada a intensa, dependiendo su grado de eficacia del momento en que se administren (cuanto más precozmente, mejor) (Amaro et al; 2013).

Hay que tener precaución ya que los triptanes son vasoconstrictores, de modo que están contraindicados en pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad coronaria y cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, pero han demostrado ser muy seguros en pacientes sin enfermedad vascular (Montañés, 2013). Existen en este momento siete triptanes comercializados que no se diferencian en su mecanismo de acción o farmacodinámica, pero sí presentan diferencias farmacocinéticas relevantes que hacen que haya triptanes más adecuados para cada tipo de crisis (Láinez et al; 2007): **Rizatriptán:** (Maxalt), **Naratriptán:** (Amerge, Naramig), **Zolmitriptán:** (Zomig), **Sumatriptán:** (Imigran), **Almotriptán:** (Axert), **Eletriptán:** (Relpax[®], Relert[®]), **Frovatriptán:** (Forvey[®], Perlic).

El sumatriptán se administra por vía subcutánea, nasal u oral (el sumatriptán también está disponible en un producto combinado con naproxeno). El zolmitriptán está disponible para su administración oral y como aerosol nasal (Todos los demás medicamentos se toman por vía oral) (Whale et al., 2020).

A continuación, se detalla una tabla con las características de los distintos triptanes que hay comercializados (Tabla 3).

Tabla 3: Características y coste de Triptanes. (Boletín Terapéutico Andaluz. Cefaleas y Migrañas, 2017)

Triptanes: características y coste			
Triptán	Inicio de acción	Vida media de eliminación	Coste por dosis (€)
Almotriptán oral	30-60 min	3-4 h	4,88
Eletriptán oral	30-60 min	≈ 4 h	7,45
Frovatriptán oral	≈ 2 h	≈ 25 h	5,35
Naratriptán oral	1-3 h	≈ 6 h	3,19
Rizatriptán oral	30-60 min	2-3 h	4,40
Sumatriptán oral nasal subcutáneo	30-60 min	≈ 2 h	3,07
	10-15 min		10,95
	≈ 10 min		13,11
Zolmitriptán oral nasal	30-60 min	2-3 h	2,68
	10-15 min		5,35

Como hemos dicho anteriormente, el tratamiento abortivo de las crisis de migraña, puede basarse también en el empleo de una terapia de combinación. Son efectivas las siguientes combinaciones de fármacos:

- AINE + paracetamol + metoclopramida
- AINE + diazepam
- AINE + cafeína
- Ergotamina + metoclopramida + paracetamol
- Triptán + AINE
- Triptán + codeína
- Triptán + AINE + diazepam

1.7.2 Tratamiento preventivo de la migraña

Los medicamentos preventivos son útiles para reducir la frecuencia, la gravedad y la duración de los ataques en personas con migraña frecuente. Dado que la frecuencia de los ataques es un factor de riesgo para la progresión a la migraña crónica, los medicamentos preventivos deben administrarse cuando los ataques de migraña son frecuentes (es decir, cuatro o más ataques por mes, o ≥ 8 días de dolor de cabeza por mes). Estos medicamentos también deben considerarse para las personas cuyos ataques interfieren sustancialmente con su calidad de vida a pesar del uso apropiado de los medicamentos agudos y las estrategias de modificación del estilo de vida, o si existen contraindicaciones, resistencia al tratamiento o las reacciones adversas impiden el uso de medicamentos agudos eficaces (Dodick, 2018). La indicación del tratamiento preventivo ha de ser individualizada. El tratamiento preventivo de la migraña ha de mantenerse durante un plazo recomendable de 6 meses, con un mínimo de 3 (Montañés, 2020). En general, tras 6-12 meses de tratamiento debemos intentar la retirada del fármaco, preferiblemente de forma lenta en el transcurso de 1 mes. En caso de recidiva de los dolores, reintroduciremos la medicación preventiva por otro periodo mínimo de 6 meses (Montañés, 2020). Se considera que un fármaco preventivo de la migraña tiene éxito si reduce la frecuencia o los días de las crisis de migraña en al menos un 50% en un plazo de 3 meses (Aguilar-Shea et al., 2021).

Las siguientes clases de medicamentos se utilizan para la prevención de la migraña:

- Fármacos antiepilépticos
- Antidepresivos
- Betabloqueantes
- Antagonistas de los canales de calcio
- Antagonistas de la serotonina
- Neurotoxinas botulínicas
- AINES

- otros (incluyendo riboflavina, magnesio y Petasites).

La elección de un fármaco se basa en su eficacia, su perfil de efectos adversos, la preferencia del paciente y la presencia de cualquier enfermedad coexistente o comorbilidades. Los fármacos preventivos con mayor eficacia demostrada para la migraña son ciertos betabloqueantes, el divalproex sódico y el topiramato (Silberstein, 2015). Detallaremos a continuación los medicamentos que incluyen y sus diferentes usos.

- **Beta-bloqueantes:** Los betabloqueantes son una de las clases de fármacos más utilizadas en el tratamiento preventivo de la migraña episódica y tienen una eficacia aproximada del 50% para producir una reducción superior al 50% de la frecuencia de los ataques. De ellos, el propranolol es el fármaco más basado en la evidencia y más utilizado, aunque tiene el inconveniente de no tomarse una vez al día como los demás betabloqueantes (Aguilar-Shea et al., 2021). Buena opción para los pacientes con hipertensión, angina o cardiopatía isquémica; es la clase de fármacos más utilizada para la prevención de la migraña. Sus efectos adversos incluyen depresión, disfunción eréctil, fatiga, letargo, pesadillas y hay que vigilar la bradicardia y la hipotensión. Evitar su uso en pacientes con asma, defectos de conducción auriculoventricular, bradicardia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Conviene empezar con una dosis baja y controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Ha and González, 2019).
- **Antidepresivos:** Aunque el mecanismo por el que los antidepresivos actúan en la prevención de la cefalea migrañosa es incierto, no es el resultado de tratar una depresión latente o no diagnosticada. Los antidepresivos son útiles en el tratamiento de muchos estados de dolor crónico, incluida la cefalea, independientemente de la presencia de depresión, y la respuesta se produce antes y a dosis más bajas que las esperadas para un efecto antidepresivo. En modelos de dolor animal, los antidepresivos potencian los efectos de los opioides coadministrados. Los antidepresivos que son clínicamente eficaces en la prevención de las cefaleas inhiben la recaptación de noradrenalina y 5-hidroxitriptamina (5-HT) o son antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina 2 (5-HT₂) (Silberstein, 2015). Los antidepresivos tricíclicos son los que se utilizan para prevenir la migraña; sin embargo, sólo un antidepresivo tricíclico (**amitriptilina**) ha demostrado su eficacia en la migraña (Silberstein, 2015). La amitriptilina es de especial utilidad en aquellos pacientes que combinen cefalea tensional y migraña o abuso de medicación sintomática (Montañés, 2020). Buena opción también para pacientes con depresión o insomnio; es una clase de fármaco eficaz, pero tiene el que mayor riesgo de efectos adversos. Entre ellos se encuentran la sedación y los efectos adversos anticolinérgicos relacionados con la dosis son los más

comunes (visión borrosa, estreñimiento, sequedad de boca, palpitaciones, taquicardia, retención urinaria); también pueden producirse anomalías de la conducción cardíaca, hipotensión ortostática, prolongación del QT y aumento de peso. Evitar su uso en pacientes de edad avanzada o en pacientes con hipertrofia prostática benigna, glaucoma o trastornos convulsivos (disminuye el umbral convulsivo); tener precaución al prescribir a pacientes con enfermedades cardíacas. Es conveniente comenzar con una dosis baja a la hora de acostarse; los pacientes con depresión comórbida pueden requerir eventualmente dosis más altas para tratar la depresión (Ha and González, 2019).

- **Antiepilépticos:** El topiramato y el divalproex sódico son los dos únicos fármacos antiepilépticos aprobados por la FDA para la prevención de la migraña (Silberstein, 2015). Sin embargo, divalproex no está aún comercializado en España.

El topiramato es muy buena opción, por tanto, para los pacientes con trastorno convulsivo. Entre sus reacciones adversas, la parestesia es la más común. También son frecuentes los dolores abdominales, la fatiga, las alteraciones de la memoria y la concentración, los cálculos renales, las náuseas, las alteraciones del gusto, los vómitos y la pérdida de peso. Aunque es poco frecuente, debido al riesgo de miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado, hay que vigilar el dolor ocular. El riesgo de hepatotoxicidad y acidosis metabólica justifica un control periódico de laboratorio. Evitar el uso en pacientes embarazadas (riesgo de hendiduras orales) o que tengan glaucoma, cálculos renales o enfermedad hepática. Es conveniente aumentar 15 a 25 mg por semana hasta alcanzar 50 a 100 mg. Puede aumentar más si es necesario. A tener en cuenta que las dosis > 200 mg pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales (Ha and González 2019).

1.8 Dieta

Interesantemente, se ha propuesto que la migraña es un trastorno vinculado al metabolismo o un trastorno endocrino metabólico. Se ha reconocido la contribución de los compuestos de la dieta a la patogénesis de la cefalea y, basándose en ello, se ha introducido en el campo una estrategia eliminación de dieta. En general, las migrañas son sensibles a la dieta y algunos ingredientes dietéticos desencadenan los ataques de migraña. Existen largas listas de posibles desencadenantes dietéticos, pero se ha mantenido la controversia en este campo. El chocolate, los cítricos, los frutos secos, los helados, los tomates, las cebollas, los productos lácteos, las bebidas alcohólicas, el café, la cafeína, el glutamato monosódico

(GMS), la histamina, la tiramina, la feniletilamina, los nitritos, el aspartamo, la sucralosa y el gluten han sido señalados en la literatura (Gazerani, 2020). Conseguir identificar los desencadenantes dietéticos en cada paciente es todo un reto puesto que hay mucha variabilidad de un paciente a otro. También varía en función de la cantidad que se tome, cuánto se tome etc. Es por ello que se recomienda a cada paciente hacer un diario dietético de los alimentos que piense que le generan ataques de migraña y así poder hacer un seguimiento y desarrollar un plan correcto de eliminación de dieta.

2. OBJETIVOS

Aunque la migraña sea una enfermedad aun sin cura, se está invirtiendo mucho en su investigación para al menos lograr reducir cada vez más sus síntomas, que en su mayoría son incapacitantes, y reducen la calidad de vida de quienes los padecen, además de evitar su cronificación. El presente trabajo se ha elaborado con un doble objetivo:

1. Por un lado, actualizar los conocimientos de las nuevas terapias para la migraña que han salido al mercado recientemente o que están por salir en un futuro próximo.
2. Por otro lado, esta revisión centra también su objetivo en las alternativas terapéuticas que existen para aquellos pacientes que no responden a su tratamiento actual o bien que tienen contraindicados ciertos medicamentos como es el caso de los triptanes en los pacientes con problemas cardiovasculares.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El proceso de documentación de este trabajo de revisión se ha elaborado empleando bases de datos como PubMed, Google Scholar y Fistera, así como artículos de revistas de neurología, la Revista Clínica Española, junto con Boletines Oficiales Terapéuticos, textos electrónicos, libros de la biblioteca virtual de la Universidad de Sevilla y páginas web. Todo ello en un periodo de tiempo comprendido entre febrero y junio del presente año 2022.

La búsqueda se llevó a cabo mayoritariamente en inglés ya que se trata de la lengua vehicular en el campo científico.

En un principio, la búsqueda inicial se centró en información general actual sobre la migraña y su tratamiento convencional para obtener un conocimiento del volumen de información existente sobre esta materia, utilizando como palabra clave “migraine”. Posteriormente la búsqueda se centró en las nuevas terapias existentes, utilizando palabras clave como “emerging treatments” y “migraine”.

En la base de datos PubMed con estas palabras claves aparecieron 651 artículos por lo que acotamos la búsqueda para saber cuáles eran aplicables al tema estudiado con los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos en lengua inglesa.
- Ensayos clínicos.
- Revisión.
- Publicaciones posteriores al año 2015.
- Textos completos.

Por el contrario, los criterios de exclusión aplicados fueron aquellos artículos que:

- No eran de libre acceso.
- Fueron publicados anteriormente al año 2015.

Con esta metodología de búsqueda, se encontraron 193 artículos en Pubmed. Posteriormente, se procedió a seleccionar los artículos a través de la lectura de los resúmenes, para así saber cuáles eran aplicables al tema estudiado, y como resultado, los artículos seleccionados fueron 16.

Posteriormente, se llevó a cabo la misma búsqueda en la base de datos Google Scholar, utilizando las mismas palabras claves, los mismos criterios de inclusión y exclusión y eliminando aquellos artículos de Pubmed que ya habían sido escogidos para evitar duplicidades. Obtuvimos un resultado de 63 artículos y se procedió a seleccionar los artículos a través de la lectura de sus resúmenes para finalmente hacer uso de 4 artículos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La alta prevalencia de la migraña en el mundo y las grandes limitaciones que desencadenan los pacientes que la sufren, han venido despertando a lo largo de estos años el interés de los científicos en descubrir nuevos enfoques para tratarla. El tratamiento con triptanes ya supuso una revolución en estos pacientes puesto que como hemos visto anteriormente, reducen significativamente la duración de una crisis de migraña, pudiendo pasar de una crisis de 48h a 2h. Sin embargo, como su eficacia no roza un porcentaje alto, desencadenan efectos secundarios y existe gran variabilidad de respuesta de un paciente a otro, han hecho que se sigan abriendo nuevas vías de estudio para conseguir abordar el problema y encontrar una solución más óptima.

Todavía se conoce muy poco a cerca de la enfermedad y es por ello que se está intentando abarcar el problema desde un punto de vista multidisciplinar para un mayor alcance. A la conclusión común a la que se ha llegado es que un ataque de migraña empieza con la

activación de las fibras del nervio trigémino, que transportan las señales desde la cara hasta el cerebro. Esta activación libera señales químicas que dilatan los vasos sanguíneos en las meninges (la membrana que rodea el cerebro) y la inflamación resultante puede provocar dolores de cabeza. Recientemente se han ido descubriendo numerosos péptidos que están ampliamente distribuidos por el sistema nervioso y muy implicados en el proceso de una crisis de migraña. Es por ello que en los últimos años se han estudiado como diana farmacológica para prevenir y tratar las crisis de migrañas. Los dos con más éxito hasta la fecha para bloquear el desarrollo de los ataques de migraña y aliviar el dolor han sido el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, a partir de ahora CGRP por sus siglas en inglés, y el péptido activador de adenilato ciclasa pituitaria (PACAP). Así, en la revisión sistemática de la literatura se encontraron principalmente dos tipos de artículos. Por un lado, los relacionados con la función de estos péptidos y su implicación en las crisis migrañosas, y por otro lado, los medicamentos de nueva generación que tienen como objetivo estos péptidos citados anteriormente. También incluimos en la revisión un nuevo medicamento ya comercializado en Estados Unidos, Lasmiditan, un agonista selectivo del receptor serotoninérgico 5-HT_{1F} que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la migraña. Por último, una nueva forma de Toxina Botulínica recombinante está siendo ampliamente estudiada y parece que puede llegar a ser una terapia muy prometedora en pacientes con migraña crónica.

4.1 Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

En esta revisión, presentaremos brevemente la teoría actual sobre dónde y cómo CGRP juega un papel en la migraña, analizaremos el receptor de CGRP y actualizaremos la lista creciente de terapias actuales dirigidas a CGRP.

Durante los últimos 30 años, los estudios clínicos y preclínicos han documentado el papel del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el péptido vasodilatador más potente conocido en la fisiopatología de la migraña (Wattiez et al; 2020). La estructura del receptor CGRP es un complejo de proteínas compuesto de la siguiente manera: un receptor acoplado a proteína G denominado receptor similar al receptor de calcitonina (CLR); una sola proteína accesoria transmembrana llamada proteína modificadora de la actividad del receptor 1 (RAMP1) (necesaria para establecer la unión de CGRP a CLR), y la proteína componente del receptor (RCP) que caracteriza a la proteína G asociada al receptor (Tardiolo et al; 2019).

Se ha demostrado que el CGRP actúa tanto en la periferia como en el SNC en estudios preclínicos y es probable que ambos sitios sean importantes en la fisiopatología de la migraña

(Wattiez et al; 2020). El CGRP se libera de los nervios trigéminos (expresado en 35 a 50% de las neuronas del ganglio trigémino) y se activan en el contexto de migraña, lo que lleva a vasodilatación no mediada por endotelio, inflamación neurogénica y sensibilización periférica, que conlleva a los procesos determinantes para la transmisión del dolor (Domínguez-moreno et al; 2019). Así pues, en las meninges, es probable que el CGRP contribuya a la inflamación neurogénica al desencadenar la liberación de agentes sensibilizadores de las neuronas de los mastocitos, lo que a su vez conduce a un aumento de la vasodilatación en la duramadre. La modulación de la actividad neuronal en las meninges podría desencadenar un circuito de retroalimentación que finalmente resulte en una sensibilización periférica de los nociceptores (Wattiez et al; 2020). Por tanto, la presencia del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en el sistema trigeminovascular, la observación de la liberación de CGRP durante la fase de dolor de cabeza de un ataque de migraña y la inducción de un dolor de cabeza similar a la migraña después de la administración intravenosa de CGRP exógeno, han llevado a la suposición que CGRP juega un papel importante en la fisiopatología de la migraña (Vandervorst et al; 2021). Científicos desde hace unos 30 años se han puesto en marcha para desarrollar nuevos tratamientos por esta vía. Se trata de anticuerpos monoclonales, moléculas antagonistas y moléculas agonistas cruciales en el mecanismo de la migraña. Estos al no tener un destino metabólico, o más bien no estar sujetos a transformaciones enzimáticas o sustratos de transportadores de membrana, permiten sortear los obstáculos dictados por los diferentes escenarios bioquímicos funcionales de cada paciente individual y por las interacciones farmacológicas metabólicamente desfavorables, comunes en las politerapias (Pomes et al, 2019). Además, es importante tener en cuenta que CGRP aparentemente no cruza la barrera hematoencefálica (Wattiez et al; 2020). (Figura 3)

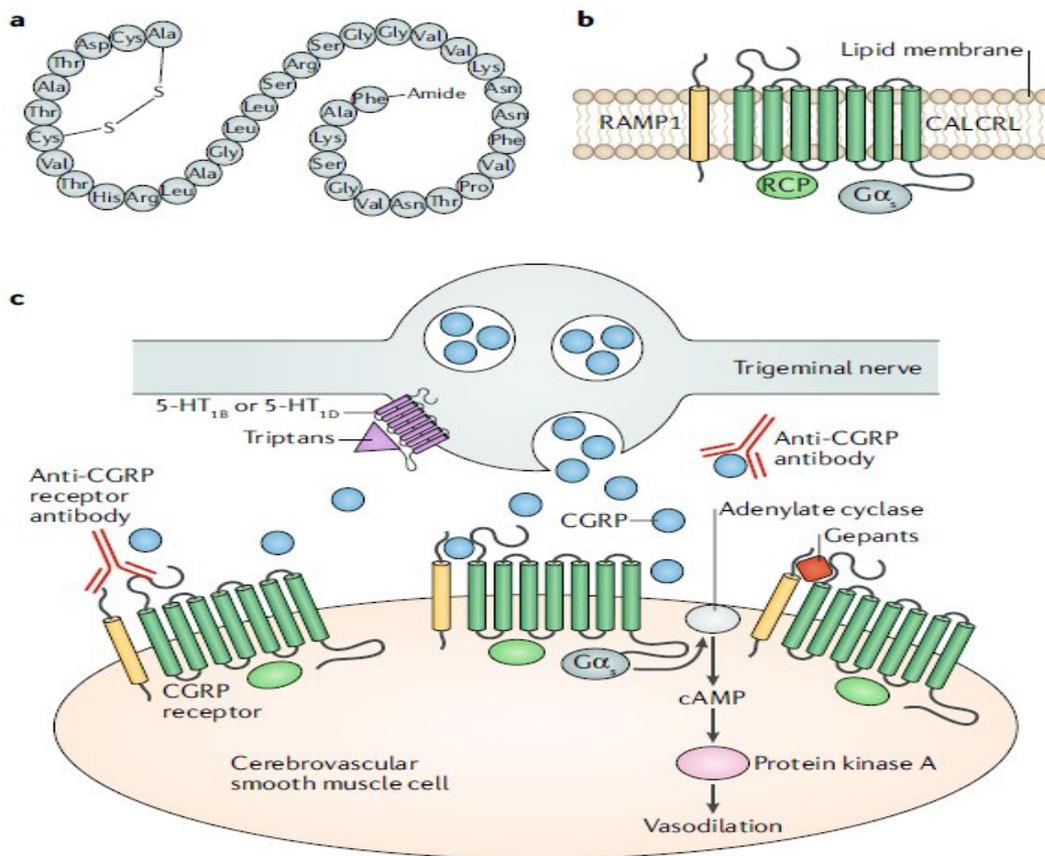


Figura 3: El CGRP como objetivo de las nuevas terapias contra la migraña. (Nature Reviews Neurology, 2018).

A continuación, detallaremos los nuevos tratamientos que utilizan esta vía.

4.1.1 Gepants

Se han desarrollado seis antagonistas de los receptores de CGRP de molécula pequeña (gepants) que han demostrado ser efectivos para el tratamiento agudo de la migraña (Figura 4). El desarrollo de dos de estos fármacos (telcagepant y MK-3207) se interrumpió debido a la toxicidad hepática, pero varios otros están en desarrollo. En general, estos estudios confirman que los antagonistas de los receptores CGRP son terapias efectivas para la migraña aguda y no tienen actividad vasoconstrictora y son un objetivo terapéutico prometedor (Dodick, 2018). Los antagonistas de los receptores CGRP de primera generación o gepants se han sometido a ensayos clínicos, pero como hemos mencionado, su desarrollo se detuvo debido a la hepatotoxicidad. Sin embargo, la nueva generación de gepants es eficaz, segura y bien tolerada según los ensayos clínicos recientes. Esto condujo a la aprobación por parte de la FDA de **rimegepant**, **ubrogepant** y **atogepant** (Moreno-Arjona et al., 2022). Hay que destacar que ninguno de estos medicamentos está aprobado en Europa.

- Rimegepant es el único fármaco de su clase que ha mostrado resultados positivos tanto como medicamento para la migraña aguda como preventivo. Fue desarrollado en el Laboratorio Bristol Myers Squibb (Nueva York, NY, EUA) como medicamento oral (Moreno-Arjona et al; 2022).
- Ubrogé pant fue aprobado por la FDA para el tratamiento agudo de la migraña en diciembre de 2019. A diferencia de los gepants de primera generación, ubrogé pant tiene dos metabolitos farmacológicamente inertes que consisten en conjugados de glucurónido que tienen una potencia 6000 veces menor (Moreno-Arjona et al; 2022).
- Atogé pant fue el primer gepant desarrollado exclusivamente como tratamiento preventivo para la migraña dirigido a la vía CGRP (Moreno-Arjona et al; 2022).

A continuación se muestra una tabla con las diferencias farmacocinéticas entre estos tres medicamentos (Tabla 4).

Tabla 4: Farmacocinética gepants (Moreno-Arjona et al., 2022).

gepant	T máx.	Unión a proteínas plasmáticas	Metabolismo	Eliminación Half-Life	Excreción
Rimegepant [15 , 17 , 25 , 26 , 27 , 28]	1,5 horas	96%	Hepático (CYP3A4)	11 horas	Excrementos
Ubrogé pant [41 , 42]	1,5 horas	87%	Hepático (CYP3A4)	5–7 horas	Excrementos
Atogé pant [24 , 56]	1–2 horas	98,2%	Hepático (CYP3A4)	11 horas	Heces > orina*

T_{max} : Tiempo hasta la concentración máxima. * Cuando se probó específicamente con un marcador radiactivo, el 81 % fue fecal y el 8 % urinario.

Zavegepant (BHV3500-201), anteriormente vazegepant, es el primer gepant de tercera generación. Zavegepant es un antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) de molécula pequeña altamente soluble, con posibles actividades analgésicas e inmunomoduladoras. Tras la administración, zavegepant se dirige, se une e inhibe la actividad de los receptores CGRP ubicados en los mastocitos del cerebro. Esto puede inhibir la inflamación neurogénica causada por la liberación de CGRP del nervio trigémino. Actualmente en ensayos de fase 3 en una formulación intranasal para el tratamiento de la migraña (Centro Nacional de Información Biotecnológica, 2022).

El 15 de abril de 2020, un ensayo clínico de fase 2 (NCT04346615: ensayo de seguridad y eficacia de Vazegepant intranasal para pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario) comenzó a investigar el uso de vazegepant administrado por vía intranasal para combatir el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que a veces se observa en pacientes con COVID-19. La lesión pulmonar aguda activa la liberación de

CGRP, que desempeña un papel en el desarrollo del (SDRA); los antagonistas de CGRP pueden ayudar a mitigar la inflamación significativa asociada con COVID-19 (Centro Nacional de Información Biotecnológica, 2022).

Podemos decir que el uso de gepants como tratamiento agudo es una alternativa razonable para los migrañosos que no responden a los triptanes y para aquellos con una contraindicación para el uso de triptanes, como enfermedades cardiovasculares (Moreno-Arjona et al; 2022).

4.1.2 Anticuerpos monoclonales

Una estrategia complementaria muy prometedora para los antagonistas de los receptores de CGRP es el uso de anticuerpos monoclonales (mAb) como fármacos biológicos dirigidos contra CGRP o su receptor (Figura 4). Un avance terapéutico esencial fue el desarrollo de mAbs humanizados que pudieran evitar la respuesta inmune del huésped y tener una vida media prolongada. Debido a su longevidad, los mAbs humanizados tienen un enorme potencial como fármacos profilácticos para prevenir la migraña (Ruso, 2015). Estos anticuerpos monoclonales no deberían tener efectos tóxicos fuera del objetivo, ya que se catabolizan en sus propios aminoácidos constitutivos (Dodick, 2018). Al igual que los gepantes, éstos tienen menores efectos adversos sin efecto vasoconstrictor, y como hemos dicho anteriormente, este grupo se ha estudiado en el tratamiento preventivo (migraña episódica y crónica), a diferencia de los gepantes que están evaluados principalmente en el tratamiento agudo (Choreño-Parra, 2018).

En los últimos años, se realizaron en todo el mundo varios ensayos clínicos con mAb CGRP para el tratamiento preventivo de ME y MC. Los resultados de seguridad y eficacia fueron consistentemente convincentes, lo que resultó en la aprobación de erenumab, fremanezumab y galcanezumab por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento preventivo de EM y CM en adultos en 2018 y 2019, Eptinezumab recibió la aprobación de la FDA en febrero de 2020 (Vandervorst, 2021). Aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben estos anticuerpos experimentan un 50 % de reducción de los días de migraña. Curiosamente, no ha habido diferencia en la eficacia entre los anticuerpos, ya sea que secuestren CGRP o se unan al receptor. Además, los anticuerpos aún muestran eficacia durante más de un mes después de la administración y, por lo tanto, pueden usarse como fármacos profilácticos administrados mensualmente o incluso trimestralmente a los pacientes, lo que presenta una ventaja en comparación con la administración oral diaria de los gepants (Wattiez, 2020).

A continuación detallaremos las características individuales de cada uno y algunos de los ensayos clínicos a los que han sido sometidos.

- **Fremanezumab** (TEV-48125) es un anticuerpo monoclonal humanizado del isotipo IgG2Δa/k, diseñado frente al CGRP. Como característica molecular reseñable, cabe destacar que algunas de sus características de posible inmunogenicidad están atenuadas, ya que la región constante de la cadena pesada del anticuerpo posee dos mutaciones puntuales que reducen la unión al FcγR. La administración se realiza por vía subcutánea y su dosificación es flexible, ya que puede realizarse mensual o trimestralmente (Láinez Andrés et al., 2021). Fremanezumab está disponible en solución en jeringas precargadas de un solo uso de 225 mg bajo la marca Ajovy. La dosis recomendada es de 225 mg por vía subcutánea una vez al mes o 675 mg cada 3 meses. Fremanezumab no es eficaz como tratamiento de la migraña aguda, reduce la frecuencia, pero por lo general no elimina todos los episodios de migraña crónica (Fremanezumab, 2019). En primates no humanos (NHP), dicho anticuerpo contrarrestó la respuesta vasodilatadora inducida por la administración de capsaicina en una forma dependiente de la dosis. Su larga vida media causó en un inicio preocupación por el posible impacto de la inhibición crónica del CGRP sobre la función cardiovascular. Sin embargo, en un estudio realizado en NHP no se observaron alteraciones en parámetros cardiovasculares tras su administración crónica durante 14 semanas y en 6 ensayos fase I, la administración de Fremanezumab por vía intravenosa o subcutánea a dosis máxima de 2000mg no causó efectos adversos importantes ni cambios clínicamente relevantes en la tensión arterial, frecuencia cardíaca o en los parámetros del electrocardiograma comparado con el placebo (Choreño-Parra et al., 2018). Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia, tolerabilidad y seguridad de este medicamento, pero los estudios HALO (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo) y FOCUS (aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo) son los que han reafirmado la seguridad de Fremanezumab frente a posibles problemas cardiovasculares.
- **Galcanzumab** (LY2951742) es otro anticuerpo IgG4 completamente humanizado que se une específicamente al CGRP. Al igual que Fremanezumab, mostró inhibir la unión del péptido con su receptor in vitro y revertir la vasodilatación inducida por diferentes estímulos in vivo. Así mismo, redujo con gran eficacia el dolor en modelos animales de osteoartritis (Choreño-Parra et al., 2018). Galcanzumab fue aprobado para su uso en los Estados Unidos en 2018 como medio de prevención de las migrañas y fue uno de los tres antagonistas de CGRP aprobados en 2018 para esta indicación. Galcanzumab

está disponible en solución en jeringas precargadas de un solo uso o plumas de 120 mg bajo la marca Emgality. La dosis inicial recomendada es de 240 mg por vía subcutánea seguida de 120 mg una vez al mes. Galcanezumab no es eficaz como tratamiento de la migraña aguda, reduce la frecuencia pero por lo general no elimina todos los episodios de migraña crónica. Los efectos secundarios de galcanezumab son poco frecuentes, pero pueden incluir reacciones de hipersensibilidad y en el lugar de la inyección. Galcanezumab no se ha asociado con un número significativo de eventos adversos graves (*Galcanezumab*, 2012). Son dos los ensayos clínicos más relevantes de este medicamento EVOLVE y REGAIN. Ambos ensayos aleatorizados, doble ciego y control con placebo.

- **Eptinezumab** (ALD403) es un anticuerpo IgG1 humanizado no sializado que se une selectivamente al CGRP. Los ensayos fase I que evaluaron la seguridad y perfil farmacocinético de este anticuerpo monoclonal fueron realizados en Australia por la empresa Alder Biopharmaceutical, Inc. (Choreño-Parra et al., 2018). Eptinezumab proporcionará un esquema de dosificación conveniente, ya que se puede administrar cada 12 semanas; sin embargo, se administra por infusión intravenosa, lo que puede limitar su utilidad (Kish, 2018). En ensayos aleatorizados controlados con placebo previos al registro, el eptinezumab administrado cada 12 semanas redujo la frecuencia de las migrañas en pacientes con migraña episódica (<15 días de dolor de cabeza al mes) y migraña crónica (≥15 días de dolor de cabeza al mes) en un 25 % a 35 % en comparación con infusiones de placebo. Eptinezumab se aprobó en los Estados Unidos en 2019 para la prevención de las migrañas en adultos con migrañas frecuentes o graves. Eptinezumab está disponible en viales de un solo uso de 100 mg en 1 ml bajo la marca Vyepti. La dosis recomendada es de 100 mg infundidos durante 30 minutos cada 3 meses. Los efectos secundarios comunes de eptinezumab incluyen reacciones de inyección local, nasofaringitis, mareos, dolores de cabeza y fatiga. También se han notificado casos poco frecuentes y generalmente de leves a moderados de reacciones de hipersensibilidad, incluido el angioedema. (Eptinezumab, 2021). El ensayo clínico más completo de este anticuerpo monoclonal es PROMISE.
- **Erenumab** (AMG 334) es un anticuerpo monoclonal IgG2 totalmente humanizado que, a diferencia del resto, se une selectivamente al receptor de CGRP de manera reversible (Choreño-Parra et al., 2018). Erenumab inhibe el receptor CGRP bloqueando la posterior activación por abajo de las vías de señalización intracelular. En varios ensayos controlados prospectivos, se demostró que erenumab administrado por vía subcutánea cada 4 semanas disminuye la frecuencia de la migraña en pacientes

adultos con migrañas frecuentes y mal controladas. Erenumab fue aprobado para su uso en los Estados Unidos en 2018 como medio de prevención de las migrañas. Erenumab está disponible en solución en jeringas precargadas de un solo uso o autoinyectores de 70 mg bajo la marca Aimovig®. La dosis recomendada es de 70 mg por vía subcutánea una vez al mes. Erenumab no es eficaz como tratamiento de la migraña aguda y reduce la frecuencia, pero por lo general no elimina todos los episodios. Los efectos secundarios de erenumab son poco frecuentes, pero pueden incluir reacciones en el lugar de la inyección y estreñimiento. Erenumab no se ha asociado con un número significativo de eventos adversos graves (Erenumab, 2018). Los ensayos STRIVE y ARISE son los que más evidencia han demostrado frente a la eficacia y seguridad de este medicamento.

Todas estas características se encuentran resumidas en el Anexo 1.

Todos ellos, al tratarse de anticuerpos monoclonales, son medicamentos con elevado precio, y la duda que se nos plantea ahora, es quién debe o cuándo se deben administrar estos fármacos.

La Food and Drug Administration ha aprobado el uso de anticuerpos monoclonales anti-CGRP (erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab) para la prevención de migraña en pacientes adultos con al menos 4 días de migraña al mes, y esta indicación es la que figura en las distintas fichas técnicas. La European Headache Federation aconseja su uso tras fracaso o intolerancia de, al menos, dos tratamientos preventivos. En el caso de la MC, recomiendan mantener la prevención oral y discontinuar onabotulinumtoxinA, lo cual es controvertido, porque no hay ningún estudio que indique que no sean compatibles. Recomendamos mantener el tratamiento al menos de 6 a 12 meses, no siendo necesaria la deshabitación en casos de uso excesivo de medicación sintomática antes de iniciar el tratamiento. **En nuestro país** se ha aprobado el uso de erenumab, fremanezumab y galcanezumab con las mismas condiciones y requisitos. El Ministerio de Sanidad ha publicado los respectivos informes de posicionamiento terapéutico, en los cuales se confirma su utilidad como tratamiento preventivo para migraña con más de 4 días al mes (ficha técnica), pero se decide su financiación por el sistema público en las siguientes condiciones, literalmente: “erenumab, fremanezumab, galcanezumab, ha sido financiado en pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica”(Santos et al., 2020).

4.2. Péptido activador de adenilato ciclasa pituitaria (PACAP)

A pesar de los buenos resultados de las terapias contra CGRP y su receptor, aún sigue habiendo pacientes en los que el resultado de estos fármacos no es del todo eficaz, lo que nos lleva a pensar que existen más vías mediante las cuales se desarrollan los episodios de migraña. Es por ello que los científicos siguen buscando nuevas alternativas terapéuticas, entre ellas vamos a destacar la importancia del papel del péptido activador de adenilato ciclasa pituitaria en la migraña y la posibilidad de que se convierta en una buena diana terapéutica.

PACAP es un neuropéptido multifuncional que se ha implicado en la fisiopatología de la migraña. PACAP es un miembro de la familia de la secretina/péptido intestinal vasoactivo (VIP)/hormona liberadora de hormona de crecimiento y existe en dos formas activas α -amidadas, una compuesta por 38 aminoácidos y una segunda compuesta por 27 aminoácidos (PACAP38 y PACAP27, respectivamente). Ambos péptidos comparten la misma secuencia de 27 aminoácidos N-terminal y se producen a partir de la misma proteína precursora, prepro-PACAP (Loomis et al., 2019).

El papel mecánico de PACAP38 en la migraña está respaldado por varias observaciones clínicas:

- 1) Los estudios de provocación en humanos mostraron que una infusión de PACAP38 en migrañosos sin aura desencadena ataques similares a los de la migraña y vasodilatación sostenida de las arterias extracraneales.
- 2) Las migrañas inducidas por PACAP38 se asocian con fotofobia, fonofobia y náuseas y responden a los triptanes.
- 3) Los niveles plasmáticos de PACAP38 se elevan durante los ataques de migraña (ictal) en comparación con los niveles interictales en humanos.
- 4) En pacientes con migraña, los niveles plasmáticos de PACAP disminuyen después del tratamiento con sumatriptán, lo que se correlaciona con la mejora del dolor de cabeza (Loomis et al., 2019).

Un anticuerpo monoclonal que se dirija a la vía PACAP puede ser interesante para el tratamiento profiláctico de la migraña (Figura 4).

Una publicación reciente informó sobre la eficacia del Ab181, un anticuerpo anti-PAC1, en un modelo de rata. Se demostró que el bloqueo del receptor PAC1 inhibe la actividad nociceptiva en el TCC (complejo trigeminocervical) provocada por la estimulación eléctrica de los aferentes meníngeos perivasculares. Este resultado contrasta con un ensayo aleatorizado controlado con placebo de fase II que probó un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor PAC1 (AMG

301). Aunque estos resultados solo se han resumido hasta la fecha, no mostraron ninguna diferencia entre el fármaco y el placebo. La falta de eficacia en comparación con el modelo de roedores podría explicarse por la menor afinidad con el PAC1 del anticuerpo humano y el hecho de que en humanos VPAC1 y VPAC2 pueden jugar un papel más importante que en roedores. Un ensayo en curso con un anticuerpo neutralizante que se dirige a ambos péptidos: PACAP-38 y PACAP-27, ALD1910, nos ayudará a comprender el papel potencial de PACAP como objetivo terapéutico para la migraña (Moreno-Arjona et al., 2021). ALD1910, un potente anticuerpo monoclonal neutralizante dirigido a PACAP, que bloquea la señalización de PACAP a través del receptor tipo I del péptido activador de adenilato ciclasa hipofisario (PAC1-R), el receptor 1 del péptido intestinal vasoactivo (VPAC1-R) y el receptor de péptido intestinal 2 (VPAC2-R) e inhibe la PACAP liberada endógenamente in vivo. A diferencia de los anticuerpos dirigidos a la región N-terminal de PACAP, demostramos que ALD1910 no conduce a la acumulación de complejos antígeno-anticuerpo en la superficie celular. ALD1910 se está desarrollando para la prevención de la migraña (Rustichelli et al., 2020).

Las propiedades antagonistas de ALD1910, un anticuerpo monoclonal 4000 veces más selectivo para PACAP38 y PACAP27 que para VIP (péptido intestinal vasoactivo), se probaron en un modelo de dolor de cabeza en ratas inducido por umbellulona. La umbellulona actúa sobre el receptor TRPA1, induciendo vasodilatación neurogénica (clínicamente evidente como un aumento de la temperatura facial del animal) y lagrimeo parasimpático. ALD1910 condujo a una inhibición dependiente de la dosis de la vasodilatación neurogénica inducida por umbellulona y el lagrimeo parasimpático. Actualmente, se está realizando un primer estudio en humanos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en una población sana para determinar la seguridad y la tolerabilidad de ALD1910 (NCT04197349) (Rustichelli et al., 2020). La fase clínica de esta molécula ya se está llevando a cabo, aunque todavía queda un recorrido muy largo porque existen áreas de incertidumbre sobre el estudio de este péptido PACAP y su papel en la migraña. Sin embargo, esto augura un enfoque importante en los mecanismos moleculares de estos procesos. Además, todos los estudios realizados han ayudado a avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la migraña, lo cual son pasos muy interesantes, aunque no hayan conducido todavía al desarrollo de fármacos de uso clínico.

Dados los efectos superpuestos de PACAP y CGRP, no está claro por qué el bloqueo de PACAP es más efectivo o beneficioso que el antagonismo de CGRP. Sobre esta base, los anticuerpos anti-PACAP pueden ser útiles en pacientes que no responden a los fármacos anti-CGRP o viceversa.

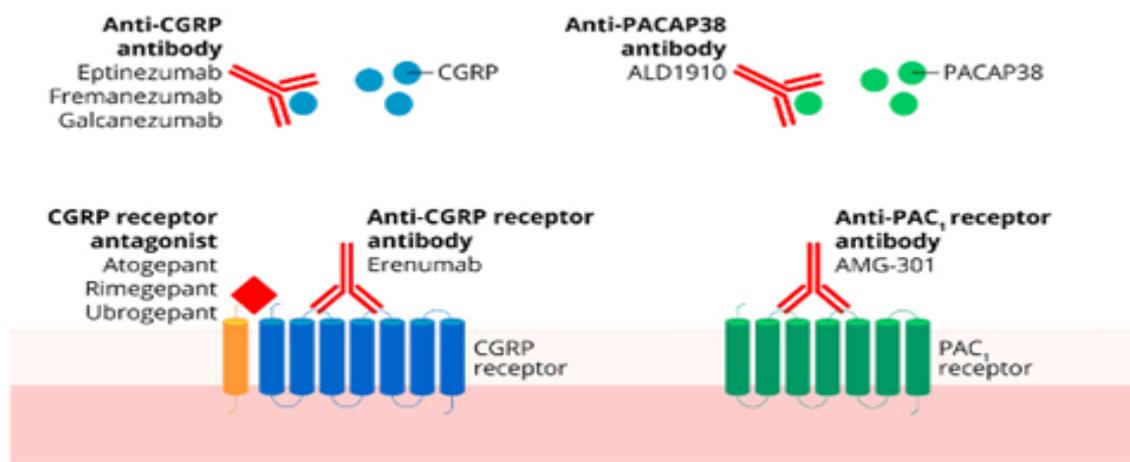


Figura 4: Mecanismo de acción de las nuevas terapias antimigraña (Hernández García, 2020).

4.3 Futuras terapias con toxina botulínica recombinante

Tras más de 10 años del comienzo de la comercialización de la toxina botulínica de tipo A para el tratamiento de la migraña crónica, se ha acumulado abundante evidencia científica en vida real en relación con los aspectos anteriormente comentados, con unos 40 estudios en fase IV en 11 países distintos (Láinez Andrés et al., 2021).

El mecanismo de acción propuesto en la migraña crónica estaría relacionado con la inhibición por parte de la toxina botulínica de tipo A de la liberación de neuropéptidos y los procesos de neuroinflamación, reduciendo, por tanto, la sensibilización periférica. De forma indirecta, se reduciría la sensibilización central y, como consecuencia, la frecuencia y la gravedad de las cefaleas asociadas a migraña. Actualmente se encuentra en desarrollo una forma recombinante que parece demostrar menos paresia tras el tratamiento que las formas actualmente aprobadas y comercializadas (Láinez Andrés et al., 2021).

La tecnología recombinante ha permitido la ingeniería de la toxina botulínica y se han producido algunas moléculas que tienen propiedades analgésicas pero que no se dirigen a la unión neuromuscular. Lo interesante de todo esto sería el descubrimiento de nuevas toxinas botulínicas que retuviesen su efecto sobre las fibras nerviosas del dolor pero no tuviesen efecto sobre las fibras nerviosas motoras, por lo que el uso de la toxina botulínica recombinantes para las migrañas crónicas podría ser una alternativa a considerar.

Así, un grupo de científicos ha demostrado un método eficaz y robusto para la ligadura de productos terapéuticos centrales de BoNT (OnabotulinumtoxinA) (producidos de forma recombinante) a ligandos (ya sea proteína recombinante o péptido sintetizado), dirigido a la entrega de proteasa que escinde SNARE (Receptores de proteínas de fijación soluble de NSF) en tipos de células específicos. La estrategia depende de la eliminación del dominio de unión al receptor neuronal BoNT/D, seguida de la conjugación mediada por sortasa A del ligando dirigido. Los análisis funcionales muestran que nuestras proteasas BoNT dirigidas se unen y entran en macrófagos de roedores o neuronas sensoriales, escinden SNARE y bloquean la liberación evocada de citocinas o péptidos del dolor, por lo que poseen un potencial antiinflamatorio y/o antinociceptivo (Tang et al., 2019)

4.4 Agonista selectivo del receptor serotoninérgico 5-HT_{1F} (Lasmiditan)

Se descubrió que la serotonina 1F (5-HT_{1F}) se expresa en el ganglio del trigémino humano y sugirió que este subtipo de receptor puede tener un papel en el tratamiento de la migraña. El receptor 5-HT_{1F} se encuentra en los terminales y cuerpos celulares de las neuronas del ganglio del trigémino y puede modular la liberación de CGRP de estos nervios. A diferencia de los receptores 5-HT_{1B}, la activación de los receptores 5-HT_{1F} no provoca vasoconstricción (Clemow et al., 2020).

Con su aprobación en octubre de 2019 en los Estados Unidos, lasmiditan es actualmente el único agonista selectivo de 5-HT_{1F} aprobado para el tratamiento del ataque agudo de migraña. Lasmiditan se considera el primero en su clase "ditan" basado en su estructura química única con una estructura de andamio de piridinoilpiperidina, 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)piridina-2-yl] benzamida hemisuccinato, y su alta afinidad selectiva por el receptor 5-HT_{1F}. Los estudios preclínicos demostraron que lasmiditan carece de efectos vasoconstrictores y que penetra la barrera hematoencefálica en el SNC, lo cual es importante ya que el SNC también desempeña un papel en el tratamiento de la migraña. Lasmiditan ha demostrado eficacia en el tratamiento agudo de la migraña en ensayos clínicos (RCT) aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (Clemow et al., 2020)

Se ha sugerido que la excitabilidad neuronal y la susceptibilidad a la migraña podrían deberse en parte a la disfunción mitocondrial. Los estudios que utilizaron espectroscopia de resonancia magnética de fósforo mostraron un metabolismo de energía oxidativo cerebral alterado relacionado con la disfunción mitocondrial en pacientes con migraña entre y durante los ataques. Por el contrario, un ensayo clínico aleatorio, doble ciego informó que una mezcla patentada de Mg⁺⁺, coenzima Q10 (diseñada para mejorar la función mitocondrial) y

riboflavina redujo significativamente la carga de la migraña. La regulación epigenética del ADN mitocondrial podría representar un factor en la patogénesis de la migraña (Clemow et al., 2020). Varios estudios mostraron que los agonistas del receptor 5-HT_{1F} pueden mejorar la actividad mitocondrial (Clemow et al., 2020).

Hay que destacar que el papel mitocondrial en el desarrollo de la migraña no está del todo claro y siguen investigando sobre ello. No obstante, por su papel como agonista del receptor 5-HT_{1F}, el lasmiditan ofrece una alternativa muy optimista sobre todo de cara a sustituir a los triptanes en aquellos pacientes con problemas cardiovasculares en cuyo caso los triptanes están contraindicados por su papel vasoconstrictor. Sin embargo, este medicamento no está aprobado aun en España.

5. CONCLUSIONES

Por todo ello, podemos concluir lo siguiente:

1. La terapia antimigraña es específica para cada paciente debido a cómo varía la forma en la que se presenta la enfermedad de un paciente a otro. Es por ello que es muy necesaria una buena relación médico-paciente que llegue a conocer bien las necesidades de cada paciente.
2. Sigue sin existir un tratamiento curativo definitivo y por tanto, el objetivo todavía se basa en reducir la frecuencia de las crisis, su duración y la intensidad de los síntomas, con el menor número posible de reacciones adversas. Para ello contamos con terapias farmacológicas y no farmacológicas.
3. Las terapias no farmacológicas se siguen basando en hacer un seguimiento e identificar los factores desencadenantes, para evitarlos siempre que sea factible.
4. Las terapias farmacológicas clásicas, los triptanes y las combinaciones de estos con AINES y/o antieméticos siguen siendo de primera elección como tratamiento específico, así como los betabloqueantes, antidepresivos y antiepilépticos se posicionan en primer puesto para el tratamiento preventivo.
5. Los triptanes están contraindicados en personas con ciertos factores de riesgo cardiovascular subyacentes y se asocian con una eficacia inadecuada o poca tolerabilidad en algunos individuos.
6. Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP están en alza y parecen querer ganar ventaja sobre las terapias clásicas. Esta superioridad se basa en unos efectos secundarios limitados, alta eficacia, vida media larga, durabilidad que permite la dosificación mensual o trimestral, mejor cumplimiento del tratamiento y tolerancia favorable, por lo que se posicionan como la mejor terapia para la prevención de la migraña.

7. Estudios clínicos de gepantes comparados con triptanes muestran para los gepantes eficacia clínica superior a la del placebo y similar a la de los triptanes con efectos adversos similares a los del grupo placebo, es decir, al suprimir el efecto vasoconstrictor que sí tienen los triptanes, se reducen los posibles efectos adversos cardiovasculares y pueden ser utilizados en personas con afecciones de este tipo.

8. Para el tratamiento de la migraña crónica, parece que el desarrollo de una nueva toxina botulínica recombinante que retenga el efecto sobre las fibras nerviosas del dolor y no sobre las motoras está por llegar y sería una alternativa terapéutica muy interesante.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. ALDRETE, J. A. **Cefalea, migraña y algias cefalocervicales**. ed. México D.F: Editorial Alfil, S. A. de C. V. 2012. 156 p. Disponible en: <https://elibro--net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus?page=29>. Consultado en: 02 Mar 2022.
2. Antonio L. Aguilar-Shea, Javier A. Membrilla MD, Javier Diaz-de-Teran, Migraine review for general practice, Atención Primaria, Volume 54, Issue 2, 2021, 102208,ISSN 0212-6567, <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>.
3. Ashina, M., Cohen, JM, Galic, M., Campos, VR, Barash, S., Ning, X., Kessler, Y., Janka, L. y Diener, HC (2021). Eficacia y seguridad de fremanezumab en pacientes con migraña episódica y crónica con respuesta inadecuada documentada a 2 a 4 clases de medicamentos preventivos para la migraña durante 6 meses de tratamiento en el estudio FOCUS de fase 3b. *El diario de la cefalea y el dolor* , 22 (1), 68.
4. Ashina, M., Saper, J., Cady, R., Schaeffler, BA, Biondi, DM, Hirman, J., Pederson, S., Allan, B. y Smith, J. (2020). Eptinezumab en la migraña episódica: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PROMISE-1). *Cefalalgia: una revista internacional de dolor de cabeza* , 40 (3), 241–254.
5. Becker WJ (2020). Toxina botulínica en el tratamiento de la cefalea. *Toxinas* , 12 (12), 803. <https://doi.org/10.3390/toxins12120803>
6. Cecilia Rustichelli, Flavia Lo Castro, Carlo Baraldi y Anna Ferrari (2020) , Targeting pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) with monoclonal antibodies in migraine prevention: a brief review. Opinión de expertos sobre fármacos en investigación, 29:11, 1269-1275, DOI: [10.1080/13543784.2020.1811966](https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1811966)
7. Centro Nacional de Información Biotecnológica (2022). Resumen de compuestos de PubChem para CID 53472683, Zavegepant. Recuperado el 28 de marzo de 2022 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zavegepant> .
8. Chalmer MA, Rasmussen AH, et al. Chronic migraine: Genetics or environment? *Eur J Neurol*. 2021;28:1726–1736. <https://doi.org/10.1111/ene.14724>
9. Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Martínez-Zúñiga N, et al. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP para el tratamiento de la migraña crónica y episódica . *Rev Mex Neuroci*. 2018;19(4):45-61.
10. Clemow, DB, Johnson, KW, Hochstetler, HM, Ossipov, MH, Hake, AM y Blumenfeld, AM (2020). Mecanismo de acción de Lasmiditan: revisión de un agonista selectivo de 5-HT_{1F} . *El diario de la cefalea y el dolor* , 21 (1), 71. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01132-3>

11. Conectando pacientes. Las cuatro fases de la migraña. 2018 [en línea]. [Consultado en febrero 2022]. Disponible en: <https://www.conectandopacientes.es/blog/migrania/las-cuatro-fases-de-la-migrana#:~:text=Pr%C3%B3dromo%2C%20aura%2C%20cefalea%20y%20postdromo,fases%20t%C3%ADpicas%20de%20la%20migra%C3%B1a.>
12. Croop, R., Lipton, R. B., Kudrow, D., Stock, D. A., Kamen, L., Conway, C. M., Stock, E. G., Coric, V., & Goadsby, P. J. (2021). Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 397(10268), 51–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32544-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32544-7)
13. Cuéllar S, Blanes A, Dauder B, Díez LM, Espada I, Fernández C, Fernández D, Fernández del Pozo B, Gutiérrez-Colomer B, López-Antuñano C, Madurga I, Martín L, Megía C, Motero M, Núñez M, Parrondo MC, Ruiz E, Varas R. En: Amaro L, director. Panorama actual del medicamento. Nº366: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, 2013. p. 707-723.
14. David W Dodick, Migraine, The Lancet, Volume 391, Issue 10127, 2018, Pages 1315-1330, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618304781>)
15. Detke, HC, Goadsby, PJ, Wang, S., Friedman, DI, Selzler, KJ y Aurora, SK (2018). Galcanezumab en la migraña crónica: El estudio REGAIN aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Neurología*, 91 (24), e2211–e2221. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>
16. DEZA BRINGAS, Luis. La Migraña. *Acta méd. peruana* [online]. 2010, vol.27, n.2 [citado 2022-03-07], pp.129-136. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172859172010000200009&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1728-5917.
17. Dodick, D.W. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2018; 58: 4-16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
18. Dodick, D. W., Ashina, M., Brandes, J. L., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., Palmer, K., Picard, H., Mikol, D. D., & Lenz, R. A. (2018). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 38(6), 1026–1037.
19. DOMINGUEZ-MORENO, Rogelio; VEGA-BOADA, Felipe y MENA-ARCEO, Roger Gaspar. Nuevos tratamientos contra la migraña. *Med. interna Méx.* [online]. 2019, vol.35, n.3 [citado 2022-03-28], pp.397-405. Disponible en:

- <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000300397&lng=es&nrm=iso>. Epub 05-Mar-2021. ISSN 0186-4866.
20. Edvinsson, L., Haanes, K.A., Warfvinge, K. *et al.* CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* **14**, 338–350 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
 21. Eptinezumab. (2021). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
 22. Erenumab. (2018). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
 23. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358(9294): 1668-75.
 24. Fremanezumab. (2019). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
 25. Galcanezumab. (2019). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
 26. Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients*. 2020 Jun 3;12(6):1658. doi: 10.3390/nu12061658. PMID: 32503158; PMCID: PMC7352457.
 27. Gómez Ayala, A.-E. (2008). Offarm. In *Offarm* (Vol. 27, Issue 2). Doyma. <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-farmacoterapia-migrana-tratamiento-sintomatico-preventivo-13116055>
 28. Guus Schoonman G, Winther Schytz H. and Ashina M. Migraine trigger factors: Facts and myths. *Oxford textbook of headache syndromes*. Apr 2020. DOI: 10.1093/med/9780198724322.003.0007.
 29. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):17-24. PMID: 30600979.
 30. Hernández García JM. Migraña y cefalea en racimo: nuevos tratamientos. 2020. *Revista TopDoctors*. Consultado en línea en mayo 2022. Disponible en: <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/migrana-y-cefalea-en-racimo-nuevos-tratamientos>
 31. J M. Láinez^a, J. Castillo^b, V M. González^c, M. Otero^d, V. Mateos^a, R. Leira^a, J. Pascual^a. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *Revista Clínica Española*, Vol. 207 número 4, páginas 190-193. Abril 2007.

32. Katsarava, Z., Buse, D.C., Manack, A.N. *et al.* Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* **16**, 86–92 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0233-z>
33. Kish T. (2018). Terapias emergentes para pacientes con migraña difícil de tratar. *P & T: una revista revisada por pares para la gestión de formularios*, *43* (10), 616–621.
34. Krege, JH, Rizzoli, PB, Liffick, E., Doty, EG, Dowsett, SA, Wang, J. y Buchanan, AS (2019). Resultados de seguridad de los estudios de fase 3 de lasmiditan para el tratamiento agudo de la migraña: resultados de SAMURAI y SPARTAN. *Cefalalgia: una revista internacional de dolor de cabeza*, *39* (8), 957–966.
35. Láinez Andrés, J. M., Ashina, M., Belvís Nieto, R., Díaz Insa, S., Ezpeleta Echávarri, D., García Azorín, D., González Oria, C., Guerrero Peral, Á. L., Guillém Mesado, A., Holle Lee, D., Huerta Villanueva, M., Irimia Sieira, P., Leira Muiño, R., Pascual Gómez, J., Porta Etessam, J., Pozo Rosich, P., Rodríguez Vico, J. S., Sánchez del Río González, M., Santos Lasasa, S., & Silberstein, S. (2021). I Reunión Post-European Headache Federation: revisión de las novedades presentadas en el Congreso de la European Headache Federation de 2020. *Revista de Neurología*, *72*(S02). <https://doi.org/10.33588/rn.72s02.2021155>.
36. Lipton, R. B., Dodick, D. W., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Szegedi, A., & Trugman, J. M. (2019). Effect of Ubrogepant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *322*(19), 1887–1898. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16711>
37. Loomis, C. M., Dutzar, B., Ojala, E. W., Hendrix, L., Karasek, C., Scalley-Kim, M., Mulligan, J., Fan, P., Billgren, J., Rubin, V., Boshaw, H., Kwon, G., Marzolf, S., Stewart, E., Jurchen, D., Pederson, S. M., McCulloch, L. P., Baker, B., Cady, R. K., ... Garcia-Martinez, L. F. (2019). Pharmacologic characterization of ALD1910, a potent humanized monoclonal antibody against the pituitary adenylate cyclase-activating peptide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *369*(1), 26–36. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.253443>
38. Lundbeck H. (2020). Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ALD1910 in Healthy Men and Woman. US National Library of Medicine. Disponible en línea: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04197349>. Consultado en junio 2022.
39. May, A., Schulte, L. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* **12**, 455–464 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.93>
40. Mena Roa D y Castelletto M. Ergotamínicos, uso y consecuencias del abuso. *Boletín de farmacovigilancia*. Instituto de Salud Pública de Chile. Volumen nº15. Noviembre 2019.

Consultado en línea el 20 marzo 2022. Disponible en:
<https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/15/images/parte05.pdf>

41. Mollaoğlu M. Trigger factors in migraine patients. *Journal of health psychology*. 2013.
42. Montañés Pauls B. Actualización en el tratamiento de la migraña. 2020 [en línea]. [consultado en febrero 2022]. Disponible en: <http://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/M%C3%93DULO-1.-Actualizaci%C3%B3n-en-el-tratamiento-de-la-migra%C3%B1a.pdf>.
43. Moreno-Ajona, D., Villar-Martínez, M. D., & Goadsby, P. J. (2022). New Generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1656.
44. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. Objetivos emergentes para el tratamiento de la migraña. *Neurol India* [serie en línea] 2021 [citado el 25 de abril de 2022];69, Suplemento S1:98-104. Disponible en: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2021/69/7/98/315989>
45. Novartis Medical Academy. Epidemiología e impacto. Informe de un grupo de científicos de Novartis. Chile: Novartis; 2019.
46. Ong JJY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):274-290. doi: 10.1007/s13311-017-0592-1. Erratum in: *Neurotherapeutics*. 2018 Jan 8; PMID: 29235068; PMCID: PMC5935632.
47. Pomes LM, Guglielmetti M, Bertamino E, Simmaco M, Borro M, Martelletti P. Optimización del tratamiento de la migraña: de las interacciones farmacológicas a la medicina personalizada. *J Dolor de cabeza Dolor* . 2019;20(1):56. Publicado el 17 de mayo de 2019. doi:10.1186/s10194-019-1010-3
48. Porta-Etessam. Neurowikia, portal de contenidos en neurología. Fisiopatología, epidemiología y co-morbilidad de la Migraña [en línea]. [consultado en febrero 2022]. Disponible en: <http://www.neurowikia.es/book/fisiopatologia-epidemiologia-y-co-morbilidad-de-la-migrana>.
49. Ruso AF (2015). Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP): un nuevo objetivo para la migraña. *Revisión anual de farmacología y toxicología*, 55, 533–552. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701>
50. Sánchez S. Fisiopatología de la Migraña. *Botica revista medica digital* N°27. 2014; 2443-4388 (27): 2-3. Consultado en línea en abril 2022, disponible en: <https://botica.xyz/fisiopatologia-de-la-migrana/>.

51. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. Continuum (Minneap Minn). 2015 Aug;21(4 Headache):973-89. doi: 10.1212/CON.000000000000199. PMID: 26252585; PMCID: PMC4640499.
52. Sonia Santos, Patricia Pozos. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. © 2020, Sociedad Española de Neurología ISBN: 978-84-18420-19-1. Depósito Legal: M-23405-2020. Consultado en línea el 24 de abril 2022. <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>
53. Schwedt, TJ, Lipton, RB, Ailani, J., Silberstein, SD, Tassorelli, C., Guo, H., Lu, K., Dabruzzo, B., Miceli, R., Severt, L., Finnegan, M . y Trugman, JM (2022). Evolución temporal de la eficacia de atogepant para el tratamiento preventivo de la migraña: resultados del ensayo ADVANCE aleatorizado, doble ciego. *Cefalalgia: una revista internacional de dolor de cabeza* , 42 (1), 3-11. <https://doi.org/10.1177/03331024211042385>
54. Tang, M., Meng, J., & Wang, J. (2019). New Engineered-Botulinum Toxins Inhibit the Release of Pain-Related Mediators. *International journal of molecular sciences*, 21(1), 262. <https://doi.org/10.3390/ijms21010262>
55. Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Migraine: modelos experimentales y enfoques terapéuticos novedosos. *Int J Mol Sci* . 2019;20(12):2932. Publicado el 15 de junio de 2019. doi:10.3390/ijms20122932
56. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A, et al. Anticuerpos monoclonales CGRP en la migraña: una comparación de eficacia y tolerabilidad con los fármacos profilácticos estándar. *J Dolor de cabeza Dolor* . 2021;22(1):128. Publicado el 25 de octubre de 2021. doi:10.1186/s10194-021-01335-2
57. Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez. Boletín Terapéutico Andaluz. Cefaleas y Migrañas. Informe de un grupo científico de CADIME. Granada: CADIME, 2017; 32 (3).
58. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP): papel en la fisiopatología de la migraña y la orientación terapéutica. *Expert Opin Ther Targets* . 2020;24(2):91-100. doi:10.1080/14728222.2020.1724285
59. WHALEN, K. FINKEL, R. ; PANAVELIL, T. A. Farmacología (6a. ed.). ed. Madrid: Wolters Kluwer Health, 2016. 678 p. Disponible en: <https://elibro--net.us.debiblio.com/es/ereader/bibliotecaus/125895?page=477>. Consultado en: 18 Feb 2022.

7. ANEXOS

Anexo 1: Características anticuerpos monoclonales anti CGRP. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos, 2021.

Nombre	GALCANEZUMAB	ERENUMAB	FREMANEZUMAB	EPTINEZUMAB
Presentación	Emgality® 120 mg pluma	Aimovig® 70 mg pluma Aimovig® 140 mg pluma	Ajovy® 225 mg i, j, er prec.	Vyepti® (FDA) No comercializado en España (abril 2021)
Molécula	Ac humanizado IgG4	Ac Humano IgG2a	Ac humanizado IgG2a	Ac humanizado IgG1
Diana	CGRP	R- CGRP	CGRP	CGRP
Indicación aprobada FT	Profilaxis de la migraña en adultos que tienen al menos cuatro días de migraña al mes			
Indicación financiada	Pacientes con ocho o más días de migraña/mes (ME de alta frecuencia y MC) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos tres meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de MC.			
Posología	D carga: 240 mg D mantenimiento: 120 mg	70 mg o 140 mg	225 mg/mes o 675 mg/3 meses	100 mg o 300 mg
Frecuencia de administración	Mensual	Mensual	Mensual/trimestral	Trimestral
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Perfusión iv 30 min
Poblaciones especiales	<p>Pediatría: No se dispone de datos en pacientes <18 años</p> <p>Anianos: No es necesario ajuste de dosis. Datos limitados en ≥65 años.</p> <p>Insuficiencia renal leve-moderada o hepática: no es necesario ajuste de dosis.</p> <p>Embarazo: Datos limitados, es preferible evitar el uso durante el embarazo.</p> <p>Lactancia: Datos limitados, podría considerarse su uso solo si es clínicamente necesario.</p> <p>Efecto sobre la fertilidad: No hay datos de fertilidad en seres humanos.</p>			
Efectos adversos más frecuentes	Reacción en el punto de inyección Prurito Vértigo Estreñimiento	Reacción en el punto de inyección Estreñimiento Espasmos musculares Prurito Reacciones de hipersensibilidad y cutáneas.	Reacción en el punto de inyección	Nasofaringitis Reacciones de hipersensibilidad Mareo Infecciones respiratorias y urinarias Fatiga Nauseas Sinusitis
Anticuerpos antifármaco	4,8% en EC 12,5% a los 12 meses	6,3% (70mg) 2,6% (140mg)	0,4% en EC 2,3% a los 12 meses	18-20,6%
Utilización de recursos	Los tres fármacos están preparados para que se los pueda auto administrar el paciente tras una adecuada formación por parte del personal sanitario. Requiere administración iv en hospital de d			

Anexo 2: Estudios sobre eficacia y seguridad de las nuevas y posibles terapias antimigraña.

Autor y año	Medicamento	Diseño del estudio	Participantes y duración	Resultados/Conclusiones
(Croop et al., 2021)	Rimegepant	Grupos paralelos, multicéntrico, controlado con placebo, triple ciego y aleatorizado. Propósito principal: prevención	1591 19 meses	Rimegepant alcanzó sus 2 puntos finales primarios de ausencia de síntoma de migraña más molesto a las 2 horas posteriores a la dosis y ausencia de dolor. Sin el uso de medicamentos de rescate, 1 dosis de rimegepant fue superior al placebo en ambos puntos finales primarios y mostró una mejoría que aumentó durante las primeras 8 horas y se mantuvo a las 24 y 48 horas en comparación con el placebo.
(Lipton et al., 2019)	Ubrogepant	ACHIEVE II: grupos paralelos, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado Propósito principal: tratamiento	1686 18 meses	Los resultados de eficacia coprimarios fueron la ausencia de dolor y la ausencia del síntoma asociado con la migraña más molesto designado por el participante (entre fotofobia, fonofobia y náuseas) 2 horas después de tomar el medicamento.
(Schwedt et al., 2022)	Atogepant	ADVANCE: Fase 3, multicéntrico, grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, Propósito principal: prevención	910 7 meses	El atogepant oral una vez al día para el tratamiento preventivo de la migraña proporcionó un inicio de acción rápido, con una disminución estadísticamente significativa en la probabilidad de experimentar un ataque de migraña tan pronto como el primer día completo después de la administración. Todas las dosis de atogepant se asociaron con una reducción estadísticamente significativa de los días de migraña semanales durante la primera semana de tratamiento y cada semana posterior dentro del primer mes de tratamiento.

<p>(Ashina et al., 2021)</p>	<p>Fremanezumab</p>	<p>FOCUS: fase 3b, aleatorizado, cuádruple (participante, médico, investigador, evaluador de resultados), controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico. Propósito principal: prevención</p>	<p>838 7 meses</p>	<p>Los hallazgos de este estudio FOCUS indican que fremanezumab es eficaz, seguro y bien tolerado hasta por 6 meses en pacientes que previamente no habían respondido a 2 a 4 clases de medicamentos preventivos para la migraña.</p>
<p>(Detke et al., 2018)</p>	<p>Galcanezumab</p>	<p>REGAIN: fase 3, aleatorizado, asignación paralela, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Propósito principal: prevención migraña crónica</p>	<p>1117 16 meses</p>	<p>Ambas dosis de galcanezumab (120 mg y 240 mg) fueron superiores al placebo en la reducción del número de días de migrañas mensuales. Galcanezumab parece eficaz, seguro y bien tolerado para el tratamiento preventivo de la migraña crónica.</p>
<p>(Ashina et al., 2020)</p>	<p>Eptinezumab</p>	<p>PROMISE: fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos.</p>	<p>1121 12 meses</p>	<p>Los resultados demuestran un efecto preventivo de la migraña estadísticamente y clínicamente significativo de eptinezumab en pacientes con migraña episódica durante las semanas 1 a 12 después de la primera administración IV. Los efectos preventivos de eptinezumab en pacientes con migraña episódica se observaron desde el primer día después de la administración. El tratamiento con eptinezumab demostró una seguridad y tolerabilidad aceptables en todas las dosis en comparación con el placebo, sin una tendencia aparente relacionada con la dosis en la naturaleza, frecuencia o gravedad de los efectos adversos emergentes del tratamiento.</p>

<p>(Dodick et al., 2018)</p>	<p>Erenumab</p>	<p>ARISE: fase 3, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos. Propósito principal: tratamiento</p>	<p>577 12 meses</p>	<p>Los pacientes que recibieron erenumab experimentaron un cambio de -2,9 días en los días mensuales de migraña, en comparación con -1,8 días para el placebo. El 39,7 % (erenumab) y el 29,5 % (placebo) de los pacientes lograron una reducción ≥ 50 % en los días de migraña mensuales. Los perfiles de seguridad y eventos adversos de erenumab fueron similares a los del placebo.</p>
<p>(Lundbeck., 2020)</p>	<p>ALD1910</p>	<p>Fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, asignación secuencial.</p>	<p>96 11 meses</p>	<p>Sin resultados publicados hasta la fecha (09/06/2022).</p>
<p>(Krege et al., 2019)</p>	<p>Lasmiditan</p>	<p>SPARTAN y SAMURAI: Fase 3, estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, asignación paralela.</p>	<p>2231 15 meses</p>	<p>Lasmiditan, un agonista selectivo del receptor 5-HT_{1F} de penetración central, se asoció con eventos adversos emergentes del tratamiento neurológico, que en su mayoría fueron leves o moderados en gravedad y autolimitados, y de corta duración. Los eventos adversos más comunes con lasmiditan fueron mareos, parestesia, somnolencia, fatiga, náuseas, debilidad muscular e hipoestesia. No se informaron eventos isquémicos.</p>