



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

ESTUDIO DE LA ALODINIA EN PACIENTES CON
MIGRAÑA EPISÓDICA DE ALTA FRECUENCIA Y
MIGRAÑA CRÓNICA QUE INICIAN TRATAMIENTO CON
FREMANEZUMAB

ALLODYNIA STUDY IN HIGH FREQUENCY EPISODIC
MIGRAINE AND CHRONIC MIGRAINE PATIENTS WHO
START FREMANEZUMAB TREATMENT

Autor

Ana Carmen Huertas Puyuelo

Director

Sonia Santos Lasosa. María Pilar Navarro Pérez

ÍNDICE

<u>Resumen</u>	<u>3</u>
<u>Summary</u>	<u>4</u>
<u>Introducción</u>	<u>5</u>
<u>Objetivos</u>	<u>9</u>
<u>Material y métodos</u>	<u>10</u>
<u>Resultados</u>	<u>14</u>
<u>Discusión</u>	<u>19</u>
<u>Bibliografía</u>	<u>21</u>

RESUMEN

Introducción: Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal contra un péptido relacionado con el gen de la calcitonina que ha demostrado ser eficaz en la prevención de la migraña. Nuestro objetivo es estudiar la efectividad de fremanezumab en la alodinia de pacientes con migraña crónica (MC) y migraña episódica de alta frecuencia (MEAF). De forma secundaria cuantificamos la mejoría en términos de frecuencia, intensidad del dolor y calidad de vida en pacientes con migraña y si la presencia de alodinia condiciona una diferente respuesta.

Material y métodos: Estudio observacional unicéntrico de pacientes con MC y MEAF que inician tratamiento con fremanezumab 225mg. Se recogen variables demográficas, clínicas y de respuesta. La alodinia se valoró mediante la escala *Allodynia Symptom Checklist* (ASC-12).

Resultados: Se han analizado un total de 50 pacientes, 86% mujeres, durante el periodo comprendido entre agosto 2020 y abril 2021. La edad media de los pacientes es de 47.1 años (DE 1.4). El 84% tiene diagnóstico de MC y el 16% de MEAF. Presentaron alodinia 40 pacientes y la puntuación media en la escala ASC-12 fue de 8.1 puntos (DE 4.7). Se confirma la mejoría de la alodinia a los 3 y 6 meses, la efectividad de fremanezumab en términos de frecuencia de días de dolor, intensidad y calidad de vida a los tres y seis meses, sin diferencias entre ambos subgrupos (con y sin alodinia) a los tres meses.

Conclusiones: A pesar del modesto tamaño muestral, sus resultados se alinean con los de los estudios pivotaes, y contribuyen a poner en valor la utilidad de fremanezumab como tratamiento global de la migraña.

Palabras Clave: Migraña crónica, migraña episódica de alta frecuencia, alodinia, fremanezumab

SUMMARY

Introduction: Fremanezumab is a monoclonal antibody against the calcitonin gene related peptide that has proved to be efficacious in migraine prevention. Our objective is to study fremanezumab's effectivity in chronic migraine and high frequency episodic migraine patients' allodynia. We also secondarily quantified the improvement migraine patients experimented in terms of frequency, pain intensity and life quality, as well as whether the presence of allodynia conditioned a different response to the treatment.

Methods: Unicentric observational study of chronic migraine and high frequency episodic migraine patients who start their fremanezumab 225mg treatment. Demographic, clinical and response variables were collected. Allodynia was assessed with the Allodynia Symptom Checklist (ASC-12).

Results: A total of 50 patients, of which 86% were women, were analyzed during the time period comprised between August 2020 and April 2021. The patients' mean age was 47.1 years (SD 1.4). 84% of the patients have a chronic migraine diagnosis and 16% have a high frequency episodic migraine one. 40 patients presented allodynia, and their mean ASC-12 score was 8.1 points (SD 4.7). Allodynia improvement was confirmed both at 3 and 6 months, as was fremanezumab's effectivity in terms of days of pain frequency, pain intensity and life quality at 3 and 6 months. There were no differences between allodynia-presenting and non-allodynia-presenting subgroups at neither 3 nor 6 months.

Findings: Despite the study's modest sample size, its results align with those of the pivotal studies on fremanezumab, and they contribute to highlight the importance of fremanezumab's value as a global treatment for migraine.

Key Words: Chronic migraine, high frequency episodic migraine, allodynia, fremanezumab

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria frecuente e incapacitante que ha sido descrita por el estudio *Global Burden Disease Survey* como el tercer trastorno más prevalente a nivel mundial (2010) y como la tercera causa de discapacidad en menores de 50 años de ambos sexos también a nivel mundial (2015)¹. Además, en España la migraña supone el 16% de las cefaleas primarias, siendo la segunda más frecuente, y afecta al 12% de la población, aunque es mucho más prevalente en mujeres (17:7)².

La migraña se clasifica en dos tipos principales:

- **Migraña sin aura:** se caracteriza por cursar con crisis recurrentes de cefalea de entre 4-72 horas de duración. Los síntomas descritos como típicos son el carácter unilateral y pulsátil del dolor, el empeoramiento con cualquier actividad física, y la asociación con fotofobia, fonofobia y náuseas¹.
- **Migraña con aura:** cursa también con crisis recurrentes de cefalea, pero en este caso van acompañadas o precedidas por síntomas visuales, sensitivos o del lenguaje totalmente reversibles que se instauran de forma gradual en más de cinco minutos. El tipo más común de aura es la visual, ya que el 90% de los pacientes con migraña con aura la han presentado en al menos una ocasión¹.

En algunos casos, la migraña se precede de una fase premonitoria, que puede comenzar hasta 48 horas antes de la fase de dolor o del aura según sea el caso, y que se caracteriza habitualmente por alteraciones del sueño y/o el apetito. Una vez que cede el dolor suele aparecer una fase postdrómica, en la cual aparecen síntomas como la astenia, la avidez por determinados alimentos, y el dolor o rigidez cervical¹.

Por otra parte, el Comité de Clasificación de las Cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas clasifica la migraña, desde el año 2004, en dos subgrupos según su duración:

- **Migraña crónica (MC):** 15 días o más de cefalea al mes de los que, al menos, durante 8 de esos días, el paciente presenta las características típicas de una migraña durante un mínimo de tres meses, o responde a fármacos antimigrañosos².
- **Migraña episódica (ME):** todas las que no cumplen los criterios anteriores.

Sin embargo, algunos autores han acuñado los términos de migraña episódica de alta frecuencia (MEAF) (entre 10-14 días de cefalea al mes) y de baja frecuencia (menos de

10 días al mes) tras observar que la discapacidad asociada a la migraña a partir de 8-10 días de cefalea al mes es equiparable a la de los pacientes con MC³.

Se estima que un 3% de los pacientes con ME evoluciona anualmente a MC, y entre los factores comórbidos que con mayor frecuencia se asocian a la cronificación se describen la frecuencia de las crisis, la alodinia cutánea y el uso excesivo de medicación². Sin embargo, el 50% de los pacientes que padecen MC por uso excesivo de medicación revierte a ME tras abandonar el consumo excesivo de fármacos¹.

En lo que respecta a la etiología de la migraña, actualmente se conocen tres mutaciones genéticas que definen el fenotipo de migraña hemipléjica familiar (MHF), aunque en torno al 30% de los pacientes con cuadro clínico compatible no presentan ninguna de ellas³. Es por ello que, a día de hoy, existe un acuerdo a la hora de establecer que la migraña tiene una herencia poligénica. Dichas mutaciones son:

- **Mutación del gen CACNA1A (19p13) – MHF tipo 1:** es la alteración más frecuente (47%), y condiciona una alteración de la subunidad $\alpha 1$ del canal de calcio dependiente de voltaje, lo que da lugar a un aumento de la concentración presináptica de glutamato².
- **Mutación del gen ATP1A2 (1q23.2) – MHF tipo 2:** es la segunda alteración más frecuente (23%), y da lugar a una alteración de la adenosina-trifosfatasa de la bomba sodio-potasio, condicionando un aumento de la concentración extracelular de potasio y por consiguiente un aumento del glutamato sináptico por inactivación de los transportadores astrocíticos².
- **Mutación del gen SCN1A (2q24) – MHF tipo 3:** es la más infrecuente de las tres (1%) y se trata de una mutación sin sentido que provoca la pérdida de función del canal de sodio dependiente de voltaje, lo que da lugar a despolarizaciones con liberación de glutamato².

En los tres casos, el resultado final es el incremento de la concentración de glutamato, que desencadena el fenómeno de la depresión cortical propagada, fenómeno que subyace en el aura y que no es otra cosa que una despolarización neuronal lenta seguida de la supresión sostenida de la actividad neuronal espontánea, así como de vasoconstricción y liberación al espacio extracelular de mediadores químicos. Estos mediadores químicos, sustancias como la ATP y el glutamato, inducen la activación de las metaloproteinasas,

que rompen la barrera hematoencefálica y permiten su paso hasta los receptores sensitivos trigeminales que rodean los vasos meníngeos, desencadenando el dolor migrañoso².

El protagonista de la fase del dolor en la crisis de migraña es el sistema trigémino vascular. Su activación da lugar, por una parte, a la conducción ortodrómica de la información nociceptiva a la corteza sensorial, a través del núcleo caudal del trigémino y del tálamo, para generar la sensación de dolor. Y, por otro lado, también produce la conducción antidrómica de dicha información, que genera la liberación de neuropéptidos vasoactivos a nivel meníngeo, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la neurocinina-(NK-A), las taquicininas, la sustancia P (SP) y el polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP), que inducen una inflamación meníngea estéril y la activación de receptores sensitivos trigeminales de las fibras nociceptoras polimodales de tipo A δ y C de la primera rama del trigémino².

El CGRP se expresa exclusivamente en las fibras C, mientras que las fibras A δ expresan su receptor, de modo que estas últimas pueden sensibilizarse por cercanía. Además, se ha observado que los niveles de CGRP se incrementan durante las crisis de cefalea, están más elevados en pacientes con migraña frente a controles sanos, y también en pacientes con MC frente a aquellos con ME. También se observó que, en los pacientes tratados con OnabotulinumtoxinA, los que respondían clínicamente al tratamiento presentaban una disminución significativamente mayor de los niveles de CGRP, frente a los que no respondían⁴.

En diversos estudios realizados en modelos animales se ha observado que la estimulación eléctrica de las neuronas trigeminales inducía la liberación de CGRP. Este, a su vez, condicionaba en ellas la estimulación mantenida, aunque con efecto retardado de las vías de transcripción de las proteinquinasa A (PKA) y C (PKC). Otros estudios demostraron que el CGRP liberado por las neuronas trigeminales estimula la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las células satélite, lo que da lugar a un aumento de la producción de citoquinas y conlleva un estado mantenido de sensibilización neuronal⁴.

Actualmente se postula que, además de los mecanismos anteriormente descritos, la amplificación recíproca del CGRP y el óxido nítrico (NO) puede ser otra vía por la que el CGRP desencadena la migraña. La activación de los receptores del CGRP en el endotelio vascular del trigémino potencia la producción de NO por la vía de la adenosin-

monofosfato ciclasa (AMPC), lo que contribuye también a la sensibilización de las neuronas trigeminales⁴.

Si nos centramos en la clínica, la activación inicial del sistema trigémino-vascular conduce a la sensibilización periférica, que se traduce en el carácter pulsátil del dolor y su exacerbación con los movimientos cefálicos y el ejercicio. En una segunda fase, el fenómeno de sensibilización central, que se inicia con la activación del núcleo caudal del V par, explica alguna de las manifestaciones más características de la migraña, como la alodinia, la hiperpatía, y la hiperalgesia².

La alodinia cutánea hace referencia al dolor provocado por un estímulo normalmente no doloroso, que puede ser táctil o térmico. En términos fisiopatológicos, se define como la aparición de dolor ante un estímulo que se sabe que no es capaz de activar nociceptores, y que por tanto es conducido por fibras de tipo A β ⁵. En este momento el manejo de la alodinia radica en el control de su principal factor precipitante, la migraña.

Actualmente la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) han aprobado el uso de tres anticuerpos frente al receptor del CGRP (erenumab) o su ligando (fremanezumab y galcanezumab) como terapia preventiva de la migraña en aquellos pacientes que presentan al menos cuatro crisis al mes. En España, estos fármacos están financiados por el sistema público sanitario para pacientes con migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica que han presentado tres o más fracasos terapéuticos con los tratamientos convencionales, incluida la toxina botulínica para la migraña crónica, utilizados a dosis suficiente durante al menos tres meses. La FDA ha aprobado un cuarto anticuerpo contra ligando (eptinezumab), de administración endovenosa y trimestral, a diferencia de los anteriores (subcutáneos), no autorizado aun por la EMA³. (Figura 1)

Todos ellos han demostrado ser efectivos en la prevención de la ME y MC, con un inicio de acción rápido, a diferencia de los preventivos orales convencionales. Además, erenumab, galcanezumab y fremanezumab han demostrado ser eficaces en pacientes refractarios con fallo hasta a cuatro tratamientos de primera línea para la migraña. El efecto adverso más frecuentemente observado fue la reacción local eritematosa en el lugar de inyección⁶.

Figura 1. Características de los anticuerpos monoclonales⁷

	EPTINEZUMAB (ALD403)	ERENUMAB (AMG334)	FREMANEZUMAB (TEV-48125; LBR-101)	GALCANEZUMAB (LY2951742)
Diana	CGRP	Receptor CGRP	CGRP	CGRP
Molécula	AC humanizado IgG1	AC humano IgG2	AC humanizado IgG2	AC humanizado IgG4
Vida media	32 días	28 días	30 días	27 días
Dosificación	Trimestral	Mensual	Mensual/Trimestral	Mensual
Vía de administración	Endovenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Anticuerpos antifármaco	14%	6,3% (70 mg)	2%*	12,5%*
Efectos adversos más frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> ● Mareo ● Infección respiratoria ● Infección urinaria ● Fatiga ● Náuseas ● Sinusitis 	<ul style="list-style-type: none"> 2,6% (140 mg) ● Dolor en PI ● Estreñimiento ● Prurito ● Espasmos 	<ul style="list-style-type: none"> ● Dolor en PI ● Eritema ● Prurito 	<ul style="list-style-type: none"> ● Dolor en PI ● Prurito ● Vertigo ● Estreñimiento
Interacción con enzimas hepáticas			No	
Barrera hematoencefálica			No la atraviesan (gran tamaño: >150 KD)	
Placenta			Sin efectos centrales	
Especificidad			Todos la atraviesan	
			Alta	

* A un año.
AC: anticuerpo; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; Ig: inmunoglobulina; KD: kilodalton; PI: punto de inyección

Las variables primarias y secundarias de todos los ensayos clínicos realizados en fase II y III, cuyo diseño es muy similar para todos los anticuerpos monoclonales, son la reducción en el número de días de cefalea y migraña al mes, la mejoría en la intensidad del dolor, en escalas de calidad de vida y, lógicamente, la seguridad. Sin embargo, no se han diseñado estudios *ad hoc* que valoren el efecto de este tipo de tratamientos sobre otras variables, como la alodinia, expresión clínica del fenómeno de sensibilización central.

En este trabajo estudiaremos, en situación de práctica clínica real, el efecto de fremanezumab, anticuerpo monoclonal contra el CGRP, en la alodinia de pacientes con MEAF o MC.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar la efectividad de fremanezumab en la alodinia de pacientes con MEAF y MC

Objetivos secundarios

- Cuantificar la mejoría clínica de la MEAF y de la MC en términos de duración, frecuencia e intensidad

- Valorar la diferencia de respuesta de los pacientes con MEAF y MC en términos de duración, frecuencia e intensidad, en función de la presencia o no de alodinia

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo unicéntrico de pacientes con diagnóstico de MC y MEAF procedentes de la consulta monográfica de cefaleas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que inician tratamiento preventivo con fremanezumab 225mg mensual subcutáneo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de MC según criterios de la CIC-3 ed. y fallo a tres tratamientos preventivos convencionales, incluida la toxina botulínica para la MC, utilizados a dosis suficiente durante al menos tres meses
- Pacientes con diagnóstico de MEAF según criterios de la CIC-3 ed. (8-14 días de cefalea al mes) y fallo a tres tratamientos preventivos convencionales utilizados a dosis suficiente durante al menos tres meses
- Inicio de tratamiento con fremanezumab en el momento de iniciar el presente estudio
- Haber completado 3 o 6 meses de tratamiento
- Cumplimentación de todas las visitas (presenciales y telefónicas)

Criterios de exclusión:

- Edad inferior a 18 años
- Negación a participar en el estudio
- Información aportada por el paciente no fidedigna
- Patología previa que condiciona baja adherencia terapéutica

En todos los pacientes valorados de forma consecutiva se han recogido variables demográficas, clínicas, de respuesta y de seguridad al inicio del tratamiento y de forma mensual durante el seguimiento posterior, que se ha realizado según el siguiente esquema.

VISITA BASAL
INICIO TRATAMIENTO
PRESENCIAL

VISITA 1
1 MES TRAS 2ª DOSIS
TELEFÓNICA

VISITA 2
1 MES TRAS 3ª DOSIS
PRESENCIAL



En la visita basal, los pacientes acuden en primer lugar a la Unidad de Cefaleas, donde se recogen los datos para el presente estudio. A continuación, son recibidos en la consulta de Farmacia donde se les proporciona toda la información pertinente sobre el tratamiento que van a recibir, y se realiza una revisión de todos los fármacos que ya toma previamente el paciente. Finalmente, acuden a la consulta de Enfermería, donde se les administra la primera dosis de fremanezumab y se les educa para que puedan autoadministrarse las siguientes.

En las dos visitas posteriores, tanto en la telefónica como en la presencial, los pacientes son atendidos primero por Enfermería, que es quien se encarga en esta ocasión de la recogida de datos, y posteriormente por la Unidad de Cefaleas, para el ajuste del tratamiento cuando sea preciso. El Servicio de Farmacia se ocupa de la dispensación.

Las variables que se han recogido son las siguientes.

Variables demográficas:

- Edad
- Sexo

Variables clínicas:

Variable principal:

- Alodinia cuantificada mediante la escala ASC-12

Variables secundarias:

- Tiempo de evolución de la migraña
- Tiempo de evolución de MC (cuando proceda)
- Presencia de aura
- Días de migraña al mes
- Días de cefalea al mes

- Consumo de triptanes
- Uso excesivo de medicación sí/no (> 10 triptanes/mes o > 15 AINEs/mes)
- Comorbilidades (insomnio, ansioso-depresivo)
- Números de tratamientos previos que han fracasado
- Porcentaje de pacientes en terapia combinada

Variables de respuesta

- Mejoría en todas las variables clínicas anteriormente citadas
- Porcentaje de respondedores (mejoría en un 50% en el número de días de migraña al mes en MEAF y de días de cefalea al mes en MC)
- Porcentaje de hiperrespondedores (mejoría en un 75% en el número de días de migraña al mes en MEAF y de días de cefalea al mes en MC)
- Porcentaje de pacientes cuya alodinia responde (disminución en 3 o más de 3 puntos en el cuestionario *Allodynia Symptom Checklist*)
- Porcentaje de pacientes que pasan de MC a migraña episódica

Variables de seguridad

- Efectos adversos (pregunta abierta)
- Retirada por efecto adversos

Para determinar la mejoría en calidad de vida se ha considerado como criterio de respuesta la disminución en 5 o más de 5 puntos en las escalas MIDAS y HIT-6.

Para valorar la comorbilidad ansioso-depresiva se ha utilizado el test de cribado *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), que es un cuestionario autoadministrado de 14 preguntas. Se compone de dos subescalas, la de ansiedad (HADS-A, 7 ítems) y la de depresión (HADS-D, 7 ítems). La puntuación total puede oscilar entre 0 y 21 puntos, y a mayor puntuación, mayor grado de ansiedad o depresión⁸.

Para evaluar el insomnio se ha empleado el cuestionario Atenas, que es un test autoadministrado de 8 ítems que analizan tanto la dificultad para la conciliación y el mantenimiento del sueño, como la percepción subjetiva que el paciente tiene de su descanso, y la repercusión diurna del mismo. En la validación se especifica que los pacientes solo deberán señalar las dificultades relativas al descanso nocturno que se

presenten al menos tres veces por semana durante el último mes previo a la realización del cuestionario⁹.

Finalmente, para la valoración de la alodinia se ha utilizado la escala *Allodynia Symptom Checklist* (ASC-12), que fue diseñada por el grupo de estudio del profesor Lipton con el objetivo de cuantificar la alodinia cutánea de forma global, mediante la valoración de diferentes síntomas clínicos¹⁰.

Esta escala incluye 12 preguntas sobre la frecuencia de diferentes síntomas de alodinia cutánea en asociación con el ataque de migraña (Figura 2). Para las personas con más de un tipo de dolor de cabeza, las preguntas se dirigen al “tipo más grave”. Entre las categorías de respuesta se incluye la opción “raramente”, que se considera una respuesta negativa, y su objetivo es reducir los falsos positivos. También existe la categoría “no se aplica a mí”, para aquellas personas que nunca se han expuesto a la actividad referida. En la validación de la escala se definen, en base a la puntuación total obtenida, las siguientes categorías¹⁰:

- No alodinia (0-2)
- Alodinia leve (3-5)
- Alodinia moderada (6-8)
- Alodinia grave (≥ 9)

Figura 2. *Allodynia Symptom Checklist*¹⁰

	No aplica (0)	Nunca (0)	Rara vez (0)	A veces (1)	Casi siempre (2)
Peinar su cabello					
Tirar del pelo hacia atrás					
Afeitarse la cara					
Usar gafas					
Usar lentillas					
Usar pendientes					
Usar collares					
Usar ropa ajustada					
Darte una ducha (cuando el agua de la ducha golpea su cara)					
Apoyar su cabeza o su cara sobre una almohada					
Exposición al calor (p.e. cocinar, lavarse la cara con agua caliente)					
Exposición al frío (p.e. usar una bolsa de hielo, lavarse la cara con agua fría)					
Puntuación total					

Para el análisis estadístico, las variables cuantitativas con distribución normal se expresarán como media y desviación estándar (DE), y se compararán con la Prueba t de Student para datos no pareados; y las variables dicotómicas se expresarán como porcentajes y se compararán con la Prueba de Chi². Un valor bilateral de $p < 0.05$ se considerará indicativo de significación estadística.

Para la recogida de variables y la elaboración de la base de datos se utilizará el programa estadístico Excel, y para la realización de los cálculos anteriormente descritos se usará el programa informático SPSS.

Este estudio cuenta para su realización con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.

RESULTADOS

Se han analizado un total de 50 pacientes durante el periodo comprendido entre agosto 2020 y abril 2021, de los cuales 43 son mujeres (86%) y 7 son hombres (14%). La edad media de los pacientes de 47.1 años (DE 1.4). Las principales características demográficas y clínicas de la población en estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Caracterización de los pacientes participantes en el estudio

Sexo	Mujeres 43 (86%) Hombres 7 (14%)
Edad	47.1 (DE 1.4)
Diagnóstico	MC 42 (84%) MEAF 8 (16%)
Alodinia	40 (80%)
ASC-12	8.3 (DE 4.6)
Tiempo de evolución migraña (años)	24.9 (DE 12.5)
Tiempo de evolución MC (meses)	136.1 (DE 232.8)
Presencia de aura	3 (6%)
Días de migraña al mes	14.4 (DE 6,0)
Días de cefalea al mes	20.8 (DE 8.0)
Consumo de triptanes	7 (DE 6.6)

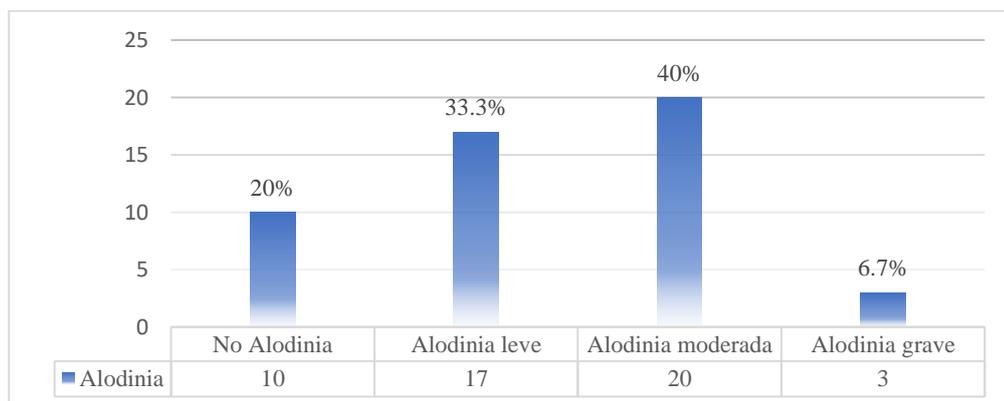
Uso excesivo de medicación (sí)	30 (60%)
Comorbilidad ansioso-depresiva (HADS)	17.2 (DE 9.0)
Comorbilidad insomnio (Atenas)	10.3 (DE 5.6)
MIDAS	70.3 (DE 4.1)
HIT-6	68.2 (DE 4.9)
Número de tratamientos previos	4.7 (DE 1.4)
Terapia combinada (sí)	33 (66%)

ASC: *Allodynia Symptom Checklist*; DE: desviación estándar; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HIT-6: *Headache Impact Test*; MC: migraña crónica; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*.

De los pacientes estudiados, 42 están diagnosticados de MC (84%) y 8 de MEAF (16%). De entre ellos, 40 pacientes refirieron presentar alodinia, y la puntuación media en la escala ASC-12 fue de 8.1 puntos (DE 4.7). El tiempo medio de evolución de la migraña es de 24.9 años (DE 12.5), y el tiempo medio de evolución de la MC es de 136.1 meses (DE 232.8). En promedio, los pacientes han recibido 4.7 tratamientos previos sin éxito (DE 1.4). De los pacientes participantes, 33 recibieron terapia combinada (fremanezumab en asociación con otro fármaco).

De acuerdo con la clasificación de la alodinia incluida en la validación del cuestionario ASC-12, los pacientes se distribuyen según se muestra en la siguiente figura (Figura 2) en situación basal.

Figura 2. Distribución de los pacientes según su grado de alodinia basal



A los tres meses (n=50) se objetiva mejoría en la alodinia, medida según la puntuación de la escala ASC-12 (8.3 DE 4.6 vs 5.4 DE 4.0; p<0.001), así como disminución del número total de pacientes que reportan cualquier grado de alodinia (Figura 3).

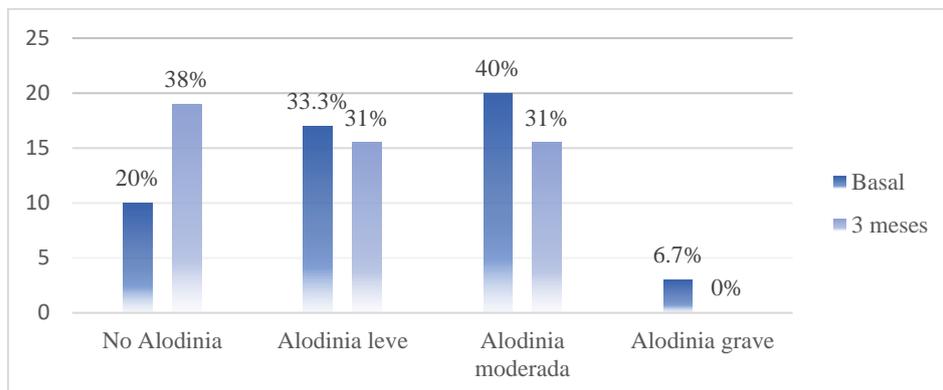
También mejora el número de días de migraña al mes (14.4 DE 6.0 vs. 7.3 DE 6.6; p<0.001) y el número de días de cefalea al mes (20.8 DE 8.0 vs. 9.5 DE 8.6; p<0.001). El resto de los parámetros recogidos también mejoran, todos ellos de forma significativa, tal y como se recoge en la Tabla 2.

Tabla 2: Análisis comparativo en situación basal y a los tres meses

	Situación basal	3 meses	P
Alodinia	40 (80%)	31 (62%)	0.047
ASC-12	8.3 (DE 4.6)	5.4 (DE 4.0)	<0.001
Días de migraña al mes	14.4 (DE 6,0)	7.3 (DE 6.6)	<0.001
Días de cefalea al mes	20.8 (DE 8.0)	9.5 (DE 8.6)	<0.001
Consumo de triptanes	7 (DE 6.6)	2.5 (DE 3.2)	<0.001
Uso excesivo de medicación (sí)	30 (60%)	6 (12%)	<0.001
Comorbilidad ansioso-depresiva (HADS)	17.2 (DE 9.0)	12.6 (DE 8.1)	<0.001
Comorbilidad insomnio (Atenas)	10.3 (DE 5.6)	7.6 (DE 5.4)	0.002
MIDAS	70.3 (DE 4.1)	23.0 (DE 24.1)	<0.001
HIT-6	68.2 (DE 4.9)	57.1 (DE 10.3)	<0.001

ASC: *Allodynia Symptom Checklist*; DE: desviación estándar; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HIT-6: *Headache Impact Test*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*.

Figura 3: Comparación de la intensidad de la alodinia en situación basal y a los tres meses



De entre los pacientes con MC, 15 (35%) son respondedores, y 7 (16%) hiperrespondedores. De los pacientes con MEAF, todos los que son respondedores son hiperrespondedores (3, 37%).

Tras la disminución del número de días de cefalea y migraña al mes, 20 (48%) pacientes que habían sido diagnosticados de MC dejan de cumplir los criterios, y pasan por tanto a la categoría de MEAF (5, 12%) o de baja frecuencia (15, 36%).

Del total de los pacientes, 14 (28%) reportan respuesta de la alodinia al tratamiento.

Tras realizar el análisis de correlación r de Pearson, se observa que existe asociación fuerte entre la intensidad de la alodinia, medida mediante la puntuación obtenida en el cuestionario ASC-12, y la ansiedad y depresión ($r= 0.75$, $p<0.001$). También existe asociación entre la intensidad de la alodinia y el insomnio ($r= 0.63$, $p<0.001$).

Después de realizar un análisis de regresión lineal multivariante comprobamos que existe asociación entre la alodinia y la ansiedad y la depresión ($b=0.29$, $p=0.007$).

Así mismo, al estudiar de forma aislada a los pacientes que no presentan alodinia encontramos que presentan una mejoría significativa en su calidad de vida, reflejada en una mejora de la puntuación en las escalas MIDAS ($p<0.001$) y HIT-6 ($p=0.002$) tras tres meses de tratamiento con fremanezumab. Los pacientes que sí presentan alodinia también experimentan esta mejora en la calidad de vida (MIDAS $p<0.001$; HIT-6 $p<0.001$), y además una reducción del número de días de migraña al mes ($p<0.001$).

A los seis meses (n=30) se mantiene mejoría estadísticamente significativa en la alodinia tanto en la puntuación de la escala ASC-12 (8.3 DE 4.6 vs 5.4 DE 4.0; p=0.004), como en la disminución del número total de pacientes que la sufren. Persiste la mejoría en el número de días de migraña al mes (14.8 DE 6.5 vs. 5.8 DE 4.4) y días de cefalea al mes (20.4 DE 8.9 vs. 6.9 DE 7.9). El resto de parámetros también mejoran de forma significativa (ver tabla 3).

En este caso, al realizar el análisis de correlación r de Pearson, se observa que persiste asociación entre la intensidad de la alodinia, medida mediante la puntuación obtenida en el cuestionario ASC-12, y la ansiedad y depresión (r= 0.56, p= 0.008). Sin embargo, en el análisis de regresión lineal multivariante no se observan correlaciones estadísticamente significativas.

Al realizar el análisis por subgrupos según presenten o no alodinia, no se encontraron diferencias significativas en la mejoría en calidad de vida, medida mediante las escalas MIDAS y HIT-6, ni en la disminución del número de días de migraña al mes entre ambos subgrupos. Dado el reducido tamaño muestral disponible para la visita 2 en el momento del análisis de estos datos, no hemos estimado oportuno realizar un análisis comparativo de los resultados de ambas visitas.

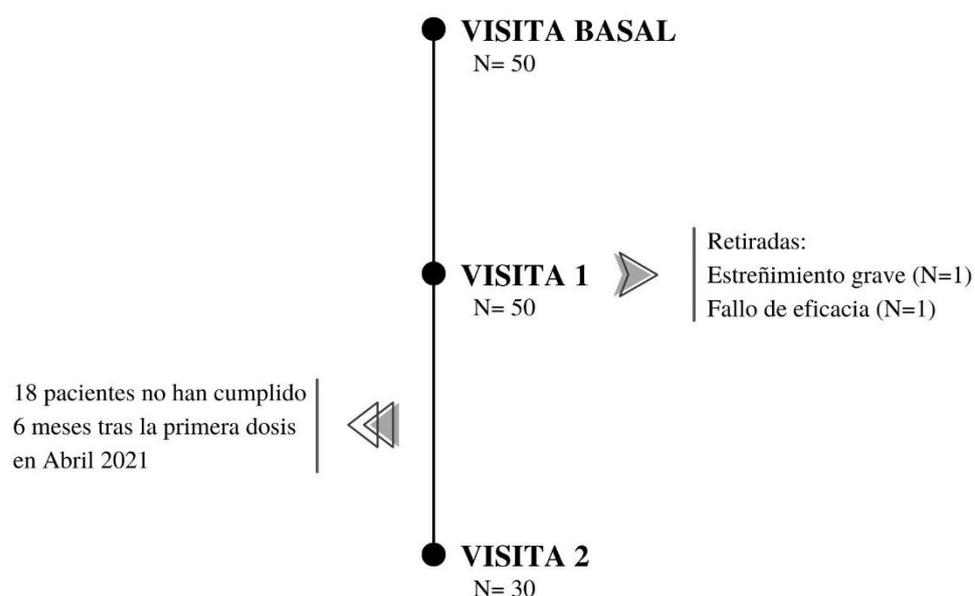
Tabla 3: Análisis comparativo en situación basal y a los seis meses

	Situación basal	6 meses	P
Alodinia	19 (70%)	14 (51%)	0.002
ASC-12	8.1 (DE 4.7)	4.8 (DE 4.3)	0.004
Días de migraña al mes	14.8 (DE 6.5)	5.8 (DE 4.4)	<0.001
Días de cefalea al mes	20.4 (DE 8.9)	6.9 (DE 7.9)	<0.001
Consumo de triptanes	6.9 (DE 6.7)	3.0 (DE 4.5)	0.037
Uso excesivo de medicación (sí)	16 (56%)	2 (6%)	<0.001
Comorbilidad ansioso-depresiva (HADS)	16.2 (DE 10.3)	11.4 (DE 8.8)	0.030
Comorbilidad insomnio (Atenas)	9.5 (DE 5.8)	7.3 (DE 4.5)	0.039
MIDAS	67.7 (DE 34.9)	23.5 (DE 35.2)	<0.001

HIT-6 | 67.7 (DE 4.9) | 55.5 (DE 8.8) | <0.001
 ASC: *Allodynia Symptom Checklist*; DE: desviación estándar; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HIT-6: *Headache Impact Test*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*.

Durante el seguimiento se reportaron los siguientes efectos adversos: prurito local (n=1), lesiones cutáneas (n=2), descompensación de la hipertensión arterial (n=1), y estreñimiento (n=10). En el siguiente diagrama de flujo se muestran las retiradas de tratamiento (figura 4).

Figura 4. Diagrama de retirada de tratamiento



DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio es determinar *ad hoc* la efectividad de fremanezumab en la alodinia de pacientes con MC y MEAF. Para ello, se han analizado un total de 50 pacientes que han sido tratados con al menos tres dosis de fremanezumab 225mg mensual subcutáneo. El grado de alodinia, así como el número de pacientes que refirieron cualquier tipo de alodinia, mejoró de forma significativa a los 3 y a los 6 meses. Además, se produjo una mejora estadísticamente significativa en todos los parámetros de respuesta (cuantitativos y de calidad de vida) a los 3 y a los 6 meses.

Los resultados expuestos en este estudio en términos de frecuencia de días de migraña y cefalea al mes, porcentaje de respondedores y consumo de triptanes se alinean con los ya obtenidos en los dos estudios pivotaes. Uno de ellos, el ensayo HALO, fue el

primer estudio a largo plazo publicado sobre fremanezumab, y contribuyó a establecer la eficacia (50% de respondedores en MC y 66% en MEAF) y seguridad (ausencia de efectos adversos significativos) del fármaco¹¹. El ensayo FOCUS es el estudio con fremanezumab de mayor tamaño muestral hasta el momento (N=838), y ratifica los resultados de seguridad descritos en el estudio anterior (ausencia de efectos adversos) y de eficacia, si bien el porcentaje de respondedores fue menor (34% del total de los participantes), dado que se incluyeron pacientes con fallo a 2-4 tratamientos preventivos¹².

También se han estudiado *ad hoc* algunas de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la migraña, como son la ansiedad, la depresión y el insomnio. Partiendo de los resultados del estudio FOCUS, se publicó en abril 2021 un análisis *post hoc* de la evolución de la depresión como comorbilidad. Para su evaluación se utilizó el cuestionario PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire - 9*), y se observó que la puntuación media en este cuestionario se reducía en un 66.4% tras el tratamiento con fremanezumab¹³. En nuestro estudio también se confirma la mejoría en la sintomatología depresiva, valorada mediante el cuestionario HADS.

Finalmente, no hemos encontrado, a día de hoy, ningún estudio acerca de la efectividad de fremanezumab en la mejoría del sueño de nuestros pacientes.

La alodinia, como expresión del fenómeno de sensibilización central, aumenta el riesgo de cronificación de la migraña, hecho que justifica el interés por encontrar un tratamiento preventivo que además actúe sobre este síntoma. La principal fortaleza de nuestro estudio es que se trata del primero diseñado *ad hoc* para valorar la efectividad de fremanezumab en la alodinia en pacientes con MC y MEAF. Al mismo tiempo, es el primer estudio en práctica clínica real sobre este fármaco. A pesar del modesto tamaño muestral, sus resultados se alinean con los de los estudios pivotaes, y contribuyen a poner en valor la utilidad de fremanezumab como tratamiento global de la migraña y sus comorbilidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Clasificación de la Cefalea de la Sociedad Internacional de Cefaleas. III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211.
2. Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P, editoras. *Manual de práctica clínica en cefaleas: recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020*. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2020. 476p.
3. Comisión de evaluación de medicamentos y productos sanitarios de atención especializada de Aragón. Protocolo de utilización de anticuerpos monoclonales frente al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su ligando para la prevención de la migraña. ID: 05.01/URM. 06/07/2020.
4. Iyengar S, Johnson KW, Ossipoy MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019; 59(5): 659-81.
5. Jürgen Sandkühler. Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiological Reviews*. 2009; 89 (2): 707-58.
6. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1866-76.
7. Santos Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, et Al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología*. 2019.
8. Navarro Pérez MP, Santos Lasaosa S, Bellosta Diago E, Viloría Alebesque A, Garrido Fernández A, López Bravo A. Cognitive performance in patients with episodic cluster headache outside and inside the active cluster. *Headache*. 2021; 61(1): 209-15.
9. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*. 2000; 48(6):555-60
10. Young WB, Ivan Lopez J, Rothrock JF, Orejudos A, Manack Adams A, Lipton RB, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in patients with and without allodynia: results of the COMPEL study. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 10.

11. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, et Al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020; 95(18): 2487-99.
12. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et Al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10203):1030-40.
13. Lipton RB, Cohen JM, Galic M, Semineiro MJ, Yeung PP, Aycardi E, et Al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*. 2021; 61:662-72.