



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA

MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

Autora:

Irene Esparza Valencia

Director:

Dr. José M^a Remartínez Fernández

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense.

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

2024-2025

ÍNDICE

1. Índice de figuras y tablas	1
2. Abreviaturas.....	2
3. Resumen	3
4. Introducción.....	5
4.1. Definición y epidemiología de la migraña.....	5
4.2. Fisiopatología de la migraña	6
4.3. Diagnóstico de la migraña.....	8
4.4. Tratamiento preventivo en la migraña crónica y episódica	10
4.4.1. Líneas de tratamiento preventivo en España	12
4.4.2. Fármacos empleados.....	13
4.4.3. Consideraciones especiales	18
4.5. Coste de los medicamentos preventivos de la migraña en España	18
5. Objetivos y justificación	21
6. Material y métodos.....	22
6.1. Estrategia de búsqueda.....	22
6.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	22
6.3. Diagrama de flujo.....	22
7. Resultados.....	24
8. Discusión.....	35
9. Conclusiones	38
10. Bibliografía	39
11. Anexos.....	42

1. Índice de figuras y tablas

Figuras:

<i>Figura 1.</i> Fases de la migraña	5
<i>Figura 2.</i> Desencadenantes de la migraña	6
<i>Figura 3.</i> Fisiopatología de la migraña	8
<i>Figura 4.</i> Líneas de tratamiento preventivo en España	12
<i>Figura 5.</i> Comparación del precio de los medicamentos preventivos en España.....	19
<i>Figura 6.</i> Diagrama de selección de artículos.....	23

Tablas:

<i>Tabla 1.</i> Clasificación de la migraña.....	8
--	---

2. Abreviaturas

CSD: despolarización cortical espontánea.

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

VIP: péptido intestinal vasoactivo.

PACAP: péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria.

BHE: barrera hematoencefálica.

ICHD-3: tercera edición de la clasificación internacional de cefaleas.

MC: migraña crónica.

ME: migraña episódica.

HFEM: migraña episódica de alta frecuencia.

CAM: cefalea por abuso de medicamentos.

DMM: días mensuales de migraña.

DMC: días mensuales de cefalea.

mAbs: anticuerpos monoclonales.

BoNT-A: onabotulinumtoxinA.

MIDAS: escala de evaluación de la discapacidad por migraña.

HIT-6: examen del impacto de la cefalea.

FDA: Food and Drug Administration.

EHF: Federación Europea de Cefaleas.

AVAC: año de vida ajustado por calidad.

3. Resumen

La migraña es un trastorno neurológico complejo y muy prevalente, caracterizado por episodios de cefalea de intensidad moderada-severa, unilateral, pulsátil y frecuentemente acompañada de síntomas como náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. En ocasiones, debido a la frecuencia o intensidad de los ataques de migraña, habrá que prescribir tratamiento preventivo.

Con la identificación del CGRP como una molécula clave implicada en la fisiopatología de la migraña, se han logrado desarrollar fármacos que inhiben su acción: estos son los anticuerpos monoclonales anti-CGRP y los gepants, ambos específicos de la migraña. Aunque numerosas sociedades científicas recomiendan los anticuerpos monoclonales anti-CGRP como primera línea de tratamiento preventivo en la migraña, esto no es así en la práctica clínica y se sigue priorizando la prescripción de fármacos menos selectivos. El objetivo de esta revisión bibliográfica es la comparación de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP frente al tratamiento preventivo convencional de la migraña, así como su comparación frente a los gepants y la toxina botulínica A.

Los ensayos analizados en esta revisión demuestran que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP son los fármacos más efectivos para la prevención de la migraña, así como los que menos efectos adversos causan. Son efectivos incluso en pacientes que no habían respondido a ningún tratamiento preventivo previo, y sabemos que existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ellos, aun no bien conocidas, que justifican que en un mismo paciente un anticuerpo monoclonal pueda ser efectivo, y otro con la misma acción no lo sea.

Sin embargo, su alto precio en comparación frente al de los tratamientos preventivos convencionales hace que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP sean mucho menos coste-efectivos, y explica en gran parte por qué, a pesar de la evidencia en cuanto a su efectividad, no se emplean como primera línea y se reservan para pacientes refractarios a otros tratamientos, alargando así su tiempo de sufrimiento. Esto recalca la necesidad de profundizar en estudios que orienten sobre qué tipo de pacientes pueden responder mejor a cada tratamiento, en busca de la individualización de la profilaxis.

Palabras clave: migraña, migraña crónica, migraña episódica, tratamiento preventivo, CGRP, anticuerpos monoclonales anti-CGRP, fremanezumab, eptinezumab, galcanezumab, erenumab, gepants, onabotulinumtoxinA, betabloqueantes, antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos, antagonistas de los canales de calcio, España, efectividad, coste-efectividad.

Abstract

Migraine is a complex and highly prevalent neurological disorder, characterized by episodes of moderate-to-severe, unilateral, pulsatile headaches, often accompanied by symptoms such as nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. Occasionally, due to the frequency or intensity of migraine attacks, preventive treatment may be required.

The identification of CGRP as a key molecule in the pathophysiology of migraine has led to the development of targeted therapies: anti-CGRP monoclonal antibodies and gepants, both specific for migraine. Although numerous scientific societies recommend anti-CGRP monoclonal

antibodies as first-line preventive treatment for migraine, this recommendation is not reflected in clinical practice, where less selective therapies continue to be prioritized. The aim of this literature review is to compare anti-CGRP monoclonal antibodies with conventional migraine preventive treatments, as well as with gepants and botulinum toxin A.

The trials analysed in this review show that anti-CGRP monoclonal antibodies are the most effective drugs for migraine prevention, as well as the ones with the fewest side effects. They are effective even in patients who have not responded to any previous preventive treatments. There are pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between them, which are not yet fully understood, and these differences may explain why one monoclonal antibody can be effective in a particular patient, while another with the same mechanism of action may not be.

However, their high price compared to that of conventional preventive treatments makes anti-CGRP monoclonal antibodies significantly less cost-effective. This largely explains why, despite the evidence supporting their effectiveness, they are not employed as a first-line treatment and are instead reserved for patients who are refractory to other therapies, thus prolonging their suffering. This emphasizes the need for further research to identify which types of patients are most likely to respond to each treatment, in pursuit of individualized migraine prophylaxis.

Keywords: migraine, chronic migraine, episodic migraine, preventive treatment, CGRP, anti-CGRP monoclonal antibodies, fremanezumab, eptinezumab, galcanezumab, erenumab, gepants, onabotulinumtoxinA, beta-blockers, antiepileptics, tricyclic antidepressants, calcium channel blockers, Spain, effectiveness, cost-effectiveness.

4. Introducción

4.1. Definición y epidemiología de la migraña

La migraña es un trastorno neurológico complejo, caracterizado por episodios de cefalea de intensidad moderada-severa unilateral, pulsátil, acompañada habitualmente de otros síntomas como náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. La migraña es la primera causa de discapacidad de origen del sistema nervioso en todo el mundo en niños y adolescentes de 5-19 años y la segunda en adultos de 20-59 años: aproximadamente el 18% de las mujeres y 6% de los hombres la padecen, sumando así más de mil millones de personas en el mundo; en España se calcula que un 12-13% de la población sufre migraña. El riesgo mujer/hombre por lo tanto es de 3:1, lo cual podría explicarse en parte porque los estrógenos favorecen los ataques de migraña. Además, la incidencia acumulada es mayor en la adolescencia temprana y cuarta década de la vida, para disminuir en los mayores de 60 años.¹

La alta prevalencia de la migraña hace que, como médico, sea vital saber reconocer los principales síntomas que causa, así como las diferentes clasificaciones de la migraña que existen, pues una clasificación correcta es vital a la hora de elegir el mejor tratamiento disponible. Los ataques de migraña se pueden dividir en cuatro fases, representadas en la *Figura 1*:

- 1) **Fase prodrómica:** desde horas o días antes de la cefalea. Se pueden dar cambios de humor, rigidez del cuello, fatiga, etc.
- 2) **Aura:** un tercio de los pacientes con migraña padecen migraña con aura, siendo la más frecuente la acompañada de síntomas visuales, pero pudiendo dar también alteraciones de la sensibilidad o incluso del lenguaje. Esta fase no suele extenderse más allá de una hora.
- 3) **Cefalea:** se origina principalmente por activación de vías sensitivas trigeminales y se suele acompañar de vómitos, náuseas, fotofobia y/o fonofobia. Según su intensidad puede llegar a ser muy incapacitante, y dura de 4-72 horas.
- 4) **Fase posdrómica o de resolución:** una vez pasado el episodio de cefalea, el paciente puede sentirse cansado, hipersensible y seguir presentando dificultad de concentración durante horas o días.²

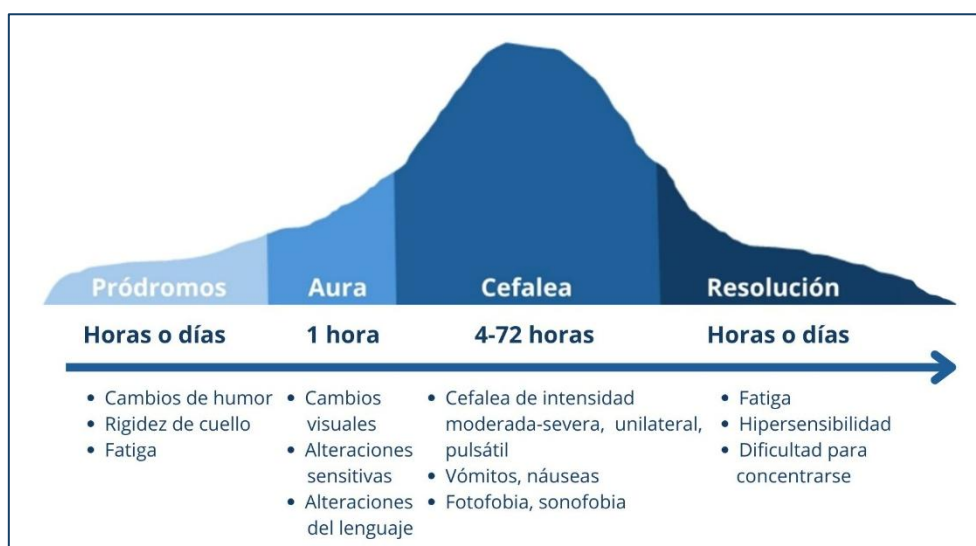


Figura 1. Fases de la migraña. Elaboración propia.

La historia natural de la enfermedad varía de una persona a otra, habiendo quien con el tiempo experimenta reducción en la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña, quien presenta migraña persistente sin cambios significativos y quien sufre un incremento en la intensidad de los ataques, con una mayor tendencia a desarrollar migraña crónica (MC).¹

Aunque todavía hay gran parte de la fisiopatología de la migraña por aclarar, existen algunos trastornos migrañosos como la migraña hemipléjica familiar o la MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes), que asocian alteraciones genéticas demostradas. Por ello, la anamnesis familiar puede ser muy importante cuando sospechemos un diagnóstico de migraña.³

4.2. Fisiopatología de la migraña

Tener una idea general de la fisiopatología de la migraña es importante para entender, sobre todo, la forma de actuación de algunos de los fármacos más novedosos. Sin embargo, cabe destacar que la cadena molecular aún tiene eslabones sin desvelar, y existen diferentes teorías acerca del proceso patológico de la migraña, aunque la evidencia apoya cada vez más la teoría del origen trigémino-vascular como veremos a continuación.

Las personas con migraña presentan hipersensibilidad a los posibles desencadenantes (alcohol, café, té, cítricos, cambios en el clima, estrés, cansancio, cambios hormonales), de forma que estos estímulos, como los mostrados en la *Figura 2*,³ pueden inducir una actividad cerebral anormal en forma de ataque de migraña.

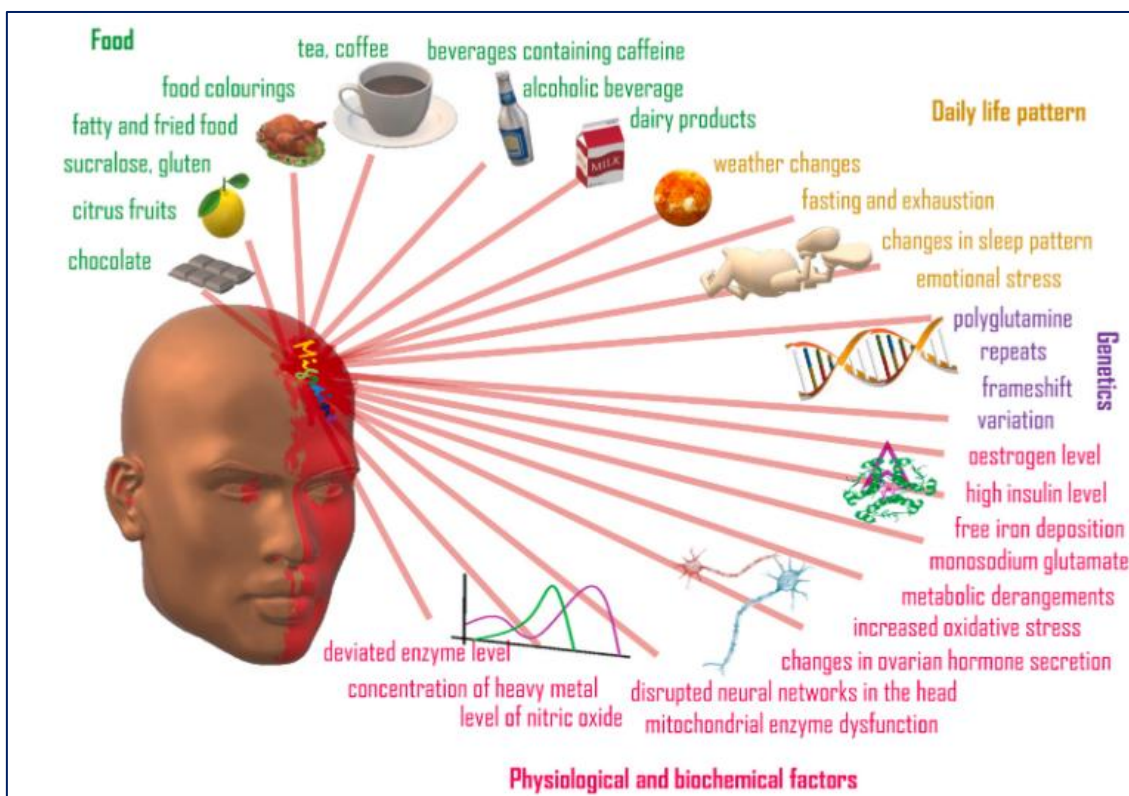


Figura 2. Desencadenantes de la migraña.³

- 1) **Fase prodrómica:** se cree que, aunque no se dé aún la activación del sistema trigémino-vascular que causa propiamente la cefalea, empieza a generarse activación de áreas cerebrales que participan en la modulación del dolor, sobre todo en el hipotálamo.⁴
- 2) **Aura:** padecen la fase de aura un tercio de los pacientes con migraña. Está causada por una supresión de la actividad neuronal o despolarización a nivel de la corteza cerebral, que se conoce como despolarización cortical espontánea (CSD: cortical spreading depression). Se cree que la CSD comienza a nivel del lóbulo occipital (por eso los síntomas del aura son más frecuentemente visuales) para luego extenderse por el resto de la corteza cerebral; esta despolarización asocia también disminución del flujo sanguíneo cerebral, aunque este se mantendrá siempre por encima del umbral isquémico. La despolarización cortical parece favorecer la liberación de los mediadores inflamatorios implicados en la fase siguiente. Sin embargo, no todos los pacientes padecen migraña con aura, por lo que en ausencia de aura deben existir otros mecanismos desencadenantes de la cefalea.⁵
- 3) **Cefalea:** el sistema trigémino-vascular está formado por las neuronas sensitivas que parten del ganglio del trigémino, encargadas de inervar estructuras sensibles al dolor como las meninges, vasos sanguíneos y región posterior de cabeza y cuello. Además, estas neuronas llegan hasta el núcleo del trigémino, desde donde se emiten prolongaciones que extienden el estímulo nervioso por el tronco del encéfalo, tálamo, hipotálamo, núcleos de los ganglios de la base y hasta áreas superiores.⁶ Durante este proceso las neuronas trigeminales liberan mediadores, principalmente el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), aunque también hay otros de menor relevancia como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP). Estos mediadores generan un estado de sensibilización central y periférica, hinchazón y neuroinflamación principalmente por la vasodilatación de los vasos del sistema meníngeo y extravasación de proteínas de la sangre por disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), que estimulan la liberación de los mismos mediadores inflamatorios (CGRP principalmente), generándose así un círculo vicioso que activa cada vez más nociceptores del sistema trigeminal y perpetúa la cefalea. Esto sería en pocas palabras el sistema trigémino-vascular, es decir las raíces nerviosas que parten del núcleo del trigémino y los vasos meníngeos que estas inervan, cuya activación tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la migraña. También cabe destacar que el estado de neuroinflamación se ve favorecido por la desgranulación de mastocitos y consiguiente liberación de sustancias inflamatorias y proinflamatorias (prostaglandina, histamina, serotonina, factor de necrosis tumoral α) y por las células de la microglía, astrocitos y oligodendrocitos.⁵
- 4) **Fase posdrómica o de resolución:** incluye síntomas como cansancio, cambios de humor o debilidad, que pueden llegar a ser muy limitantes en la actividad diaria. Aunque no es una fase que se haya estudiado mucho, se cree que se debe al proceso de recuperación del sistema nervioso durante el cual va disminuyendo la neuroinflamación y se va recuperando la actividad cerebral normal.³

La *Figura 3³* resume de manera esquemática la fisiopatología que acabamos de describir, representando cada una de las cuatro fases con sus características más importantes.

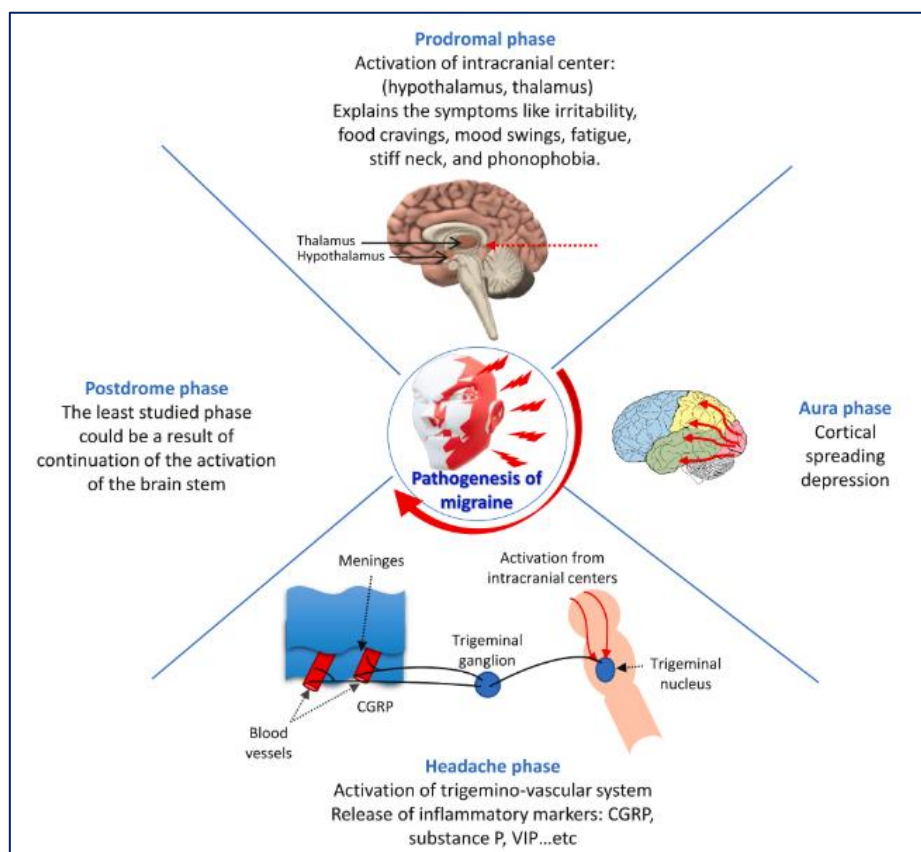


Figura 3. Fisiopatología de la migraña.³

4.3. Diagnóstico de la migraña

Aunque la migraña sea uno de los trastornos neurológicos más prevalentes en el mundo, en muchas ocasiones está infradiagnosticada. Por lo tanto y sobre todo en atención primaria, es vital conocer los principales síntomas que deberían orientarnos a su diagnóstico. La migraña se puede clasificar según la presencia o no de aura en migraña con o sin aura, y además según su frecuencia como migraña crónica o migraña episódica (ME), como puede verse en la *Tabla 1*.⁷

Tabla 1. Clasificación de la migraña.

CLASIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA				
Según si se cumplen criterios de aura		Y	Según la frecuencia de los ataques	
Migraña con aura	Migraña sin aura		Migraña crónica	Migraña episódica

Fuente: elaboración propia.

Es decir, la migraña con aura puede ser crónica u episódica, y lo mismo con la migraña sin aura. La tercera edición de la clasificación internacional de cefaleas (ICHD-3)⁸ de la Sociedad Internacional de Cefaleas, establece los siguientes criterios clínicos para el diagnóstico de los distintos tipos de migraña:

Migraña sin aura:

- A. Al menos cinco ataques que cumplen los criterios B, C y D:
- B. Ataques de cefalea que duran 4-72 horas sin tratamiento o con tratamiento inefectivo.
- C. Cefalea que presenta al menos dos de las siguientes características:
 - 1. Unilateral.
 - 2. Pulsátil.
 - 3. Intensidad moderada o severa.
 - 4. Que se agrava con el ejercicio físico o hace que la persona lo evite.
- D. Que al menos esté presente uno de los siguientes síntomas junto con la cefalea:
 - 1. Náuseas y/o vómitos.
 - 2. Fotofobia y sonofobia.
- E. No explicado mejor por otro diagnóstico de la ICHD-3.⁸

Migraña con aura:

- A. Al menos dos ataques que cumplan los siguientes criterios B y C:
- B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura totalmente reversibles:
 - 1. Visual.
 - 2. Sensorial.
 - 3. Del habla y/o lenguaje.
 - 4. Motor.
 - 5. Síntomas del tronco del encéfalo.
 - 6. Retinianos.
- C. Al menos tres de los siguientes seis criterios:
 - 1. Al menos un síntoma de aura que se extiende gradualmente durante 5 minutos o más.
 - 2. Dos o más síntomas de aura que se suceden.
 - 3. Que cada síntoma individual de aura dure 5-60 minutos.
 - 4. Al menos un síntoma de aura unilateral.
 - 5. Al menos un síntoma de aura positivo.
 - 6. Que el aura se acompañe o suceda de cefalea en los siguientes 60 minutos.
- D. No explicado mejor por otro diagnóstico de la ICHD-3.⁸

Una vez establecido el diagnóstico de migraña con o sin aura, podemos distinguir entre migraña crónica o episódica según la frecuencia de los ataques:

Migraña crónica:

- A. Cefalea migrañosa o tensional durante ≥ 15 días al mes, por más de tres meses, que cumpla los siguientes criterios B y C:
- B. Que el ataque de cefalea se dé en un individuo que haya sufrido al menos cinco ataques que cumplan los criterios B, C y D de la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.
- C. Que durante ≥ 8 días al mes por más de tres meses se cumpla cualquiera de los siguientes:
 - 1. Los criterios C y D de la migraña sin aura.
 - 2. Los criterios B y C de la migraña con aura.

3. Que el paciente crea que es una migraña y el dolor se alivie con el uso de un triptán o derivado ergótico.

D. No explicado mejor por otro diagnóstico de la ICHD-3.⁸

Migraña episódica: aquella en la que se cumplen los criterios diagnósticos de migraña, pero la cefalea dura <15 días al mes. Será migraña episódica de alta frecuencia (HFEM) si se da durante 8-14 días al mes.

La anamnesis resulta fundamental y puesto que los criterios diagnósticos son complejos y estrictos en cuanto al número de ataques, duración de los síntomas, características del aura... resulta útil aconsejar a los pacientes que redacten un diario de cefaleas. En caso de que se den ataques migrañosos, pero falte alguno de los criterios necesarios para el diagnóstico, y sin poder clasificarse como otro tipo de cefalea, hablaremos de migraña probable. Si se extiende la cefalea por más de 72 horas estaremos ante un estatus migrañoso, y si el aura deja lesión residual apreciable en la neuroimagen hablaremos de infarto migrañoso.⁸

En el proceso diagnóstico de la migraña tenemos que plantearnos los siguientes diagnósticos diferenciales:

- Accidente isquémico transitorio (AIT): en el caso de la migraña con aura. La diferencia es que el AIT es de inicio brusco, mientras que los síntomas del aura se van manifestando de manera gradual.
- Cefalea tensional: la diferencia es que la cefalea tensional suele ser bilateral y menos intensa, además de no acompañarse de otros síntomas.
- Cefalea en racimos: asocia lagrimeo, congestión nasal e inyección conjuntival.
- Cefalea por abuso de medicamentos (CAM): se considera si toma más de 2 veces a la semana medicación aguda. Hasta en la mitad de los casos de migraña crónica, se consigue revertir a episódica con la prevención del abuso de medicamentos.

Además, los siguientes signos deberían hacernos sospechar una causa secundaria, y por lo tanto deberíamos solicitar estudios más extensos, incluyendo neuroimagen siempre que fuera necesario: fiebre, memoria afectada, síntomas neurológicos focales, cefalea brusca, aura atípica y/o antecedentes de traumatismo craneoencefálico. También habrá que prestar especial atención cuando los ataques de migraña comiencen en mayores de 50 años, puesto que no es la edad típica de diagnóstico, y por tanto puede esconder una causa secundaria.⁷

El resumen es que la migraña es una patología tan frecuente como debilitante, y conocer su correcto diagnóstico es fundamental para poder administrar el tratamiento adecuado, mejorando así sustancialmente la calidad de vida de los pacientes y aliviando un poco la carga del sistema sanitario, puesto que disminuirán las visitas de estos pacientes a urgencias y neurología.

4.4. Tratamiento preventivo en la migraña crónica y episódica

En el manejo de la migraña es muy importante asegurarnos de que los pacientes entiendan bien el diagnóstico: que comprendan que el tratamiento de la migraña es sintomático, pero no curativo es fundamental, sobre todo cuando es necesario el uso de tratamiento preventivo. Es

vital que entiendan la enfermedad, y que se les den pautas adecuadas sobre el correcto manejo de la medicación. Es importante enseñarles a reconocer y evitar los posibles desencadenantes de la migraña: regular las comidas, buenos hábitos de sueño, realización de ejercicio físico, etc. Para una correcta educación, resultan muy útiles los grupos de apoyo, asociaciones y la divulgación de información científica en redes sociales, y también cobra importancia la educación del profesional sanitario con el desarrollo de guías de diagnóstico y tratamiento actualizadas.

Durante los ataques se usan fármacos que buscan paliar la inflamación y vasodilatación, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y diclofenaco, y fármacos sintomáticos como antieméticos; si no es suficiente con los AINEs para paliar el dolor, podemos pautar triptanes. Sin embargo, a veces no basta con tratar la migraña durante la crisis, sobre todo cuando los ataques son muy limitantes y/o frecuentes: en estos casos tendremos que considerar el uso de tratamiento preventivo. También se tendrán en cuenta la severidad de la cefalea y síntomas acompañantes y la limitación que esto suponga en la vida de la persona, además de sus preferencias, alergias medicamentosas, edad y enfermedades concomitantes.⁷

Se decide pautar tratamiento preventivo si se cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- El paciente sufre ≥ 4 días mensuales de migraña (DMM), incluso menos días si la migraña asocia aura.
- La migraña afecta a su vida personal, social o profesional según el relato del paciente.
- El tratamiento agudo no consigue aliviar eficazmente la migraña.
- Necesita usar medicación aguda con frecuencia.⁹

En el uso de fármacos preventivos es importante explicar al paciente que el efecto no siempre es inmediato, y que tiene que ser constante en la toma del mismo, aunque al inicio no note mejoría: en los anticuerpos monoclonales (mAbs) anti-CGRP el tiempo de efecto puede ser de hasta seis meses,¹⁰ y en la onabotulinumtoxinA (BoNT-A, también llamada toxina botulínica A) de hasta nueve meses. Se considera pausar el tratamiento preventivo si ha hecho efecto durante seis meses en tratamiento oral y doce meses en tratamiento inyectable para ver si es viable discontinuarlo y así reducir el riesgo que supone la toma continuada de un medicamento, aunque se suele esperar más tiempo en caso de que la migraña sea crónica. En caso de retirar la medicación preventiva, se les aconseja llevar un diario de migrañas para valorar si es necesario volver a introducirla.⁷

Consideramos que el tratamiento preventivo ha sido efectivo cuando:

- Existe $>50\%$ de descenso en los DMM o en los días mensuales de cefalea (DMC) moderada-severa.
- Mejoría subjetiva significativa según el paciente o evaluada por escalas.
- Mejoría significativa en la escala de evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS)¹¹ o examen del impacto de la cefalea (HIT-6).¹²

Normalmente se evalúa la respuesta a los tres meses tras tratamientos orales o mensuales, y tras seis meses en el resto de los tratamientos. En caso de que la medicación no sea efectiva tras el tiempo necesario, podemos plantearnos cambiar a otro fármaco preventivo: los anticuerpos

monoclonales anti-CGRP, BoNT-A y los gepants se emplean cuando la persona no responde bien a otros tratamientos preventivos. Incluso si es necesario, pueden combinarse dos tratamientos preventivos, optándose muchas veces por combinación de mAbs anti-CGRP y BoNT-A.⁹

4.4.1. Líneas de tratamiento preventivo en España

El sistema sanitario de España sigue el modelo Beveridge¹³, en el que el acceso a la salud es universal, equitativo y gratuito para la población del país. Por lo tanto, y como ocurre en muchos otros países, hay una gran limitación en la prescripción de medicamentos caros, como son los mAbs anti-CGRP de la migraña.

En España, en caso de necesitar profilaxis por la frecuencia o incapacidad que produzcan los ataques de migraña, se seleccionará el fármaco adecuado en base a comorbilidades, interacciones farmacológicas y preferencias del paciente, comenzando por dosis bajas y aumentándolas gradualmente. Una buena respuesta será la reducción del 50% en los DMM y se habla de fracaso si no hay respuesta adecuada tras tres meses de uso. Se asciende de línea de tratamiento si la anterior no puede prescribirse por contraindicaciones o no es efectiva tras tres meses de uso, como se ve representado en la *Figura 4*.

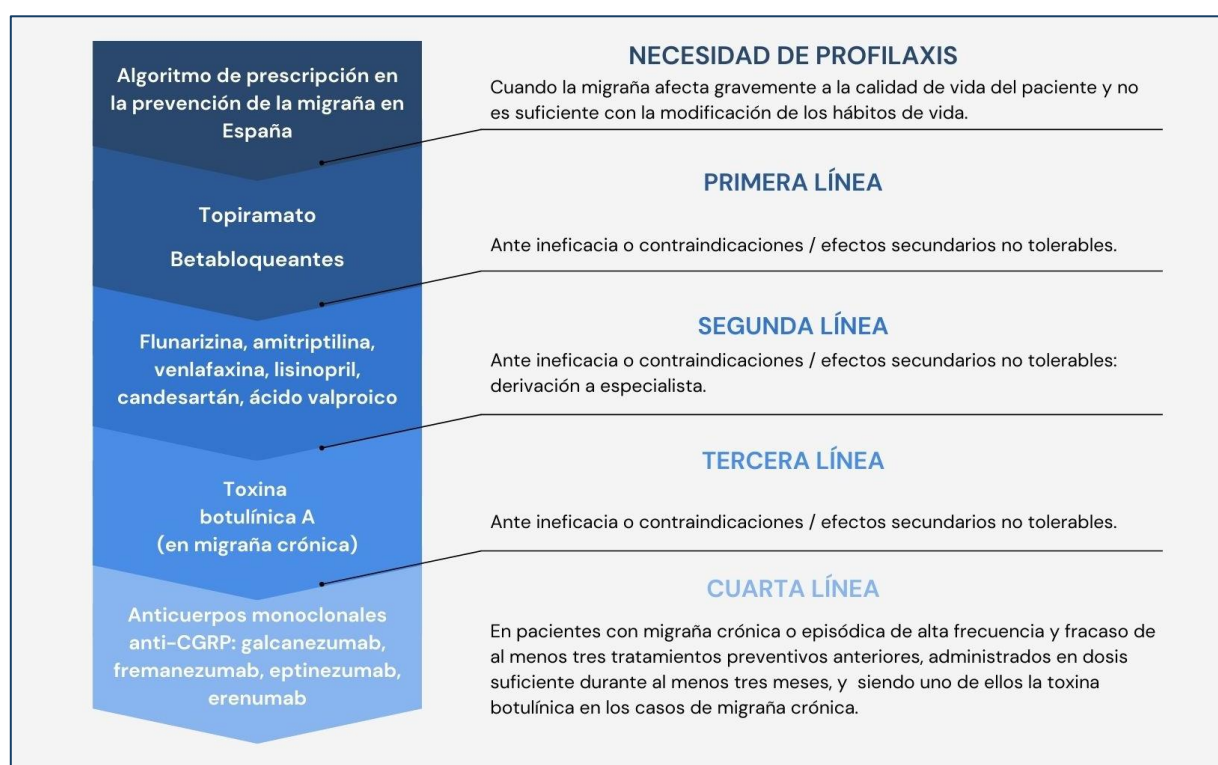


Figura 4. Líneas de tratamiento preventivo en España. Elaboración propia.

Algoritmo de prescripción de los tratamientos preventivos de la migraña en España:

- **1ª línea:** topiramato o un betabloqueante (propranolol, metoprolol, atenolol).
- **2ª línea:** otros fármacos orales como flunarizina, amitriptilina, venlafaxina, lisinopril, candesartán o ácido valproico. A partir de aquí si todo esto no funciona, se deriva al paciente a atención especializada.
- **3ª línea:** BoNT-A en pacientes con MC.

- **4ª línea:** anticuerpos monoclonales anti-CGRP. En España, la financiación pública se destina a pacientes con ≥ 8 DMM y ≥ 3 fracasos de tratamientos preventivos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos tres meses, siendo uno de ellos BoNT-A en el caso de MC.¹⁴

Si tras la cuarta línea de tratamiento sigue sin haber respuesta, hablaremos de migraña crónica refractaria si se cumple:

- A. Diagnóstico de MC según la ICHD-3.⁸
- B. Se han usado fármacos preventivos de la migraña a dosis adecuada durante al menos tres meses.
- C. Contraindicaciones o falta de eficacia de al menos cuatro clases diferentes de los fármacos empleados para la prevención de la migraña, a la dosis recomendada:
 - a. Betabloqueantes.
 - b. Neuromodulares.
 - c. Antidepresivos tricíclicos.
 - d. Anticuerpos monoclonales anti-CGRP durante tres meses.
 - e. BoNT-A entre 2-3 ciclos, al menos dos de ellos con 195 unidades.
 - f. Otros fármacos: flunarizina, candesartán, venlafaxina.
- D. Tratamiento adecuado de las comorbilidades psiquiátricas o de otro tipo, por un equipo multidisciplinar, preferentemente en una unidad de cefaleas.

En estos casos podría plantearse la combinación de medicamentos, aumento de dosis o algún otro tratamiento menos estudiado para la prevención de la migraña, como la neuromodulación.¹⁵

En cuanto a los gepants, en un manual de la Sociedad Andaluza de Neurología de 2024⁶ aparece en las guías de prevención el rimegepant a dosis de 75 mg cada 48 horas, financiado para pacientes con HFEM de intensidad moderada/severa, y con fracaso de ≥ 3 tratamientos preventivos convencionales. En 2024 se aprobó en España el uso de atogepant a dosis de 60 mg cada 24 horas, en pacientes con >4 DMM. Puesto que son un grupo farmacológico recientemente aprobado en España como tratamiento preventivo de la migraña, muchas guías aun no los recogen en sus protocolos.

4.4.2. Fármacos empleados

Aunque el modo de acción de la mayoría de los antimigrañosos no está claro, estas son algunas de las principales teorías que pueden explicar la eficacia en la reducción de los ataques de migraña de los tratamientos convencionales más empleados:

Betabloqueantes

El fármaco antimigrañoso más usado en prevención es el propranolol, que es muy efectivo reduciendo la severidad, frecuencia y duración de los ataques; otros betabloqueantes muy empleados son el atenolol y metoprolol. Favorecen la reducción de la excitabilidad central por inhibición de la liberación de noradrenalina, además de inhibir la producción de óxido nítrico, reduciendo así la actividad neuronal y estabilizando las membranas celulares. También regulan los niveles de serotonina que se vuelven fluctuantes durante el ataque migrañoso, y se cree que podrían disminuir la extensión de la CSD.¹⁶

Se preferirá un betabloqueante si el paciente además asocia hipertensión, angina o ansiedad. Sin embargo, están contraindicados en asma, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, bradicardia, síndrome de Raynaud, enfermedad vascular periférica, diabetes insulín dependiente y disfunción sexual, por lo que antes de su prescripción es muy importante repasar la historia clínica del paciente.⁹

Antiepilépticos

Los antiepilépticos principalmente usados en la prevención de la migraña son topiramato y ácido valproico. El topiramato disminuye la frecuencia de los potenciales de acción de la CSD, modula la excitabilidad cortical, inhibe la acción excitatoria del glutamato, inhibe neuronas del sistema trigeminal y se cree que también puede disminuir la liberación de CGRP de las neuronas trigeminales. Aunque el mecanismo concreto no está claro, se sabe que participa en diferentes vías por las que es capaz de prevenir los ataques de migraña. Se prefiere su uso si la migraña asocia epilepsia, obesidad, manía, ansiedad, temblor esencial o dependencia al alcohol. El ácido valproico favorece la acción inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y bloquea canales de sodio, y se prefiere su uso si la migraña asocia epilepsia, manía, ansiedad o depresión.¹⁶

Contraindicaciones del uso de antiepilépticos:

- Topiramato: que el paciente tenga litiasis renal, fracaso renal, glaucoma de ángulo cerrado, depresión, alteraciones cognitivas o embarazo.
- Ácido valproico: no se usa en enfermedad hepática, alteraciones de la coagulación, alcoholismo, obesidad ni embarazo.

Puesto que tanto el topiramato como el ácido valproico no se pueden recetar a embarazadas por el riesgo teratogénico, se evitarán siempre que sea posible en mujeres jóvenes en edad fértil.⁹

Antidepresivos tricíclicos

El antidepresivo tricíclico principalmente usado en el tratamiento preventivo de la migraña es la amitriptilina. Los tricíclicos actúan sobre la transmisión serotoninérgica, por lo que este podría ser su papel en la profilaxis de la migraña. En modelos animales estos fármacos suprimen la CSD, y se sabe que existen múltiples vías neuronales con las que interaccionan y que son potenciales dianas de su efecto antimigrañoso.¹⁷ La amitriptilina se recetará para la profilaxis de la migraña con preferencia a pacientes que además asocien insomnio, depresión, ansiedad, dolor neuropático o cefalea tensional. Sin embargo, es importante saber que no pueden usarse en bloqueos cardíacos, enfermedad cardiovascular, retención de orina, glaucoma, enfermedades de próstata ni manía.⁹

Antagonistas de los canales de calcio

El antagonista de los canales de calcio más empleado en la prevención de la migraña es la flunarizina. También actúa como antagonista de los receptores de dopamina, lo que a su vez podría disminuir la acción de la serotonina e histamina. Sin embargo, cada antagonista del calcio tiene efectos diferentes en los diferentes canales de calcio, por lo que no todos pueden usarse para la prevención de la migraña. Es por ello que, dentro del tratamiento preventivo convencional de la migraña, son fármacos menos empleados.¹⁶ Se preferirán si el paciente padece mareos o vértigos, pero no pueden usarse en pacientes que sufran depresión o

enfermedad de Parkinson; de hecho, no están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) porque pueden dar parkinsonismos.⁹

Anticuerpos monoclonales anti-CGRP

El CGRP se considera un neuropéptido porque se produce principalmente en neuronas sensoriales (aunque también está presente en células neuroendocrinas, tiroideas, pulmonares, intestinales, pancreáticas, etc.) de 37 aminoácidos con diferentes funciones fisiológicas. A niveles normales se considera un protector en el cuerpo, es decir, no es una molécula dañina *per se*, sino que tiene un rango de acción en el cual es beneficioso, pero no lo es por encima o debajo de estos niveles.¹⁸

Deriva de la división del gen de la calcitonina (CALCA) que pertenece a la familia de la calcitonina (junto con la calcitonina, amilina, adrenomedulina e intermedin/adrenomedulina 2). En los humanos existe α -CGRP (derivado de CALCA) y β -CGRP (derivado de CALCB), pero vamos a quedarnos con α -CGRP, que es el que participa en las aferencias sensoriales trigeminales y áreas nociceptivas implicadas en la migraña: los fármacos anti-CGRP tienen que ser altamente selectivos, para no inhibir otros receptores de la familia de la calcitonina. Su papel en la fisiopatología de la migraña está más que estudiado y confirmado, pero sus niveles no son estables y no siempre se eleva durante los ataques de migraña, por lo que no puede utilizarse como biomarcador de la enfermedad.¹⁹

Desde cada neurona se libera a la sinapsis un número muy elevado de CGRP, de forma que se cree que los fármacos que actúan contra CGRP no tienen la acción de bloquear completamente su liberación, sino que disminuyen sus efectos al disminuir la cantidad. Tanto CGRP como la mayoría de los neuropéptidos actúan sobre receptores ligados a proteínas G (receptores de gran afinidad que se activarán ante cantidades pequeñas del neuropéptido): se cree que CGRP actúa a través de vías dependientes del adenosín monofosfato cíclico (cAMP), que pueden generar cambios en la función de las proteínas y expresión genética, sobre todo a nivel de la sensibilización central. La liberación de CGRP se regula por diferentes mecanismos: se ve inhibida, por ejemplo, por los agonistas de la serotonina (como los triptanes que se usan en el ataque agudo). También hay factores proinflamatorios como citoquinas y óxido nítrico que favorecen su liberación.¹⁸

El CGRP se encuentra tanto en el sistema nervioso central, desde el tronco del encéfalo hasta la corteza cerebral, como en el sistema nervioso periférico. Alcanza mayor concentración en la amígdala (respuestas de miedo y ansiedad durante el ataque de migraña), núcleo estriado, hipotálamo, núcleo parabraquial y *locus coeruleus*. También es abundante en los cordones posteriores de la médula espinal, los vasos sanguíneos perineuronales y nervios sensoriales. Su liberación depende principalmente de aferencias trigeminales que se originan del ganglio trigeminal, y que por estimulación mecánica, eléctrica, química o espontánea liberan CGRP. Como hemos visto antes, este sistema trigémino-vascular emite neuronas periféricas que inervan las meninges craneales y su vascularización, y otras neuronas centrales que emiten axones al sistema trigémino-cervical, generando alteraciones en la transmisión nociceptiva. Aunque a nivel del sistema nervioso central la concentración de CGRP es elevada, la mayoría de los fármacos anti-CGRP no atraviesan o lo hacen en muy pequeña cantidad la BHE, por lo que su

acción es puramente periférica: se cree que los pacientes que no responden a tratamientos anti-CGRP actuales podrían responder a futuros tratamientos anti-CGRP que actuasen a nivel central.

Existen fármacos contra CGRP y otros contra su receptor, desarrollados para su uso específico en el tratamiento de la migraña. En este punto vamos a hablar de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP: eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab actúan contra CGRP (son más específicos en su acción), y erenumab actúa contra el receptor de CGRP. Son fármacos seguros, eficaces y tolerables, que por su peso no atraviesan la BHE, es decir actúan a nivel periférico. Su vida media son 3-7 semanas, por lo que son muy útiles en el tratamiento preventivo y además favorecen la adherencia porque se administran mensualmente por vía parenteral.¹⁹

- **Erenumab:** es un inhibidor del receptor de CGRP, que puede unirse con menor afinidad a otros receptores de la familia, como el de la adrenomedulina. Como actúa contra receptores, puede haber variantes genéticas que influyan en su efecto o en su dosis eficaz. Se administran 70-140 mg mensualmente por vía subcutánea, y actúa sobre la vasodilatación a nivel de la migraña.¹⁹ Puede dar estreñimiento, reacciones locales en el lugar de la inyección, espasmos musculares y prurito.²⁰
- **Galcanezumab:** inhibidor de CGRP, que se administra por vía subcutánea mensualmente (120 mg mensuales, empezando con una dosis de carga de 240 mg). Puede restaurar la actividad cortical anormal a nivel occipital y disminuye la activación hipotalámica. Está aprobado por la FDA también para el tratamiento de la cefalea en racimos episódica.¹⁹ Sus efectos adversos son estreñimiento, reacciones de hipersensibilidad y en el lugar de la inyección.²⁰
- **Fremanezumab:** inhibidor de CGRP que se administra por vía subcutánea en dosis de 225 mg mensuales o 675 mg trimestrales. Bloquea la vasodilatación inducida por CGRP en arterias meníngeas y también parece inhibir la sensibilización de las neuronas de serotonina, inhibiendo la activación del sistema nociceptivo serotoninérgico que participa en la sensibilización central.¹⁹ Puede haber efectos adversos como dolor, exantema o prurito, síntomas gripales o pérdida de pelo, aunque son raros.²⁰
- **Eptinezumab:** se inyectan 100 mg o 300 mg cada 3 meses por vía intravenosa.¹⁹ Sus efectos adversos son nasofaringitis e hipersensibilidad, irritación de garganta, tos y disnea.²⁰

Por la alta afinidad con la que los anticuerpos se unen a su diana, ya sea el péptido CGRP o su receptor, se dan muy pocos efectos adversos. Eso explica que, a pesar de ser un anticuerpo monoclonal, no afecta al sistema inmune y por tanto no genera una alteración de la inmunidad.²¹ En general, la única contraindicación absoluta para la administración de estos mAbs es la hipersensibilidad a la sustancia activa. Sin embargo, se prefiere evitar su uso en embarazadas y mujeres durante la lactancia: el CGRP parece contribuir a la salud fetal y materna por favorecer la circulación materno-fetal, implantación del embrión, etc., y se cree que niveles disminuidos de CGRP podrían estar implicados en respuestas patológicas como la preeclampsia o la eclampsia.¹⁸ También habrá que valorar el riesgo-beneficio de su uso en enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares como Raynaud porque son vasoconstrictores, aunque con poco efecto sobre la circulación general; en estreñimiento crónico, en cuyo caso se prefiere evitar el erenumab, y en enfermedades mentales graves.²²

La Federación Europea de Cefaleas (EHF) recomienda los mAbs como primera línea para la prevención de la migraña crónica y episódica, durante tanto tiempo como sea necesario.²³

Gepants

Los gepants son antagonistas de los receptores de CGRP, y pueden usarse en el tratamiento agudo y/o preventivo de la migraña. La primera generación era hepatotóxica, y su desarrollo llevó a la creación de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP, que se eliminan por el sistema reticuloendotelial por lo que no son tóxicos a nivel renal ni hepático. Posteriormente, se mejoró la formulación de los gepants y los actuales han demostrado ser fármacos seguros sin acción hepática. Se unen con gran afinidad al receptor de CGRP y se cree que por su tamaño podrían cruzar la BHE, aunque su efecto a nivel central es puramente anecdótico (con su acción periférica es suficiente para la prevención de la migraña). Su vida media son 5-11 horas, por lo que en el tratamiento preventivo habrá que tomarlos todos o casi todos los días.¹⁹

Actualmente existen dos gepants aprobados para la prevención de la migraña: atogepant (sobre todo en ME) y rimegepant. Ambos se administran por vía oral.¹⁸

- **Rimegepant:** se usa como tratamiento agudo y preventivo. Para la profilaxis se toman 75 mg cada 48 horas. Sus efectos adversos más comunes son náuseas, dolor abdominal, dispepsia e infecciones del tracto urinario.²⁴
- **Atogepant:** aprobado su uso en España en 2024, se toman 60 mg cada 24 horas. Ha demostrado ser útil, incluso más que el rimegepant, en la prevención de la migraña, disminuyendo hasta en un 50% los DMM tanto en pacientes con MC como con ME, incluso si el paciente no había respondido a tratamientos previos. Puede dar náuseas, estreñimiento y cansancio.^{25, 26} Habrá que reducirlo a 10 mg cada 24h si se asocia a tratamiento con inhibidores de CYP3A4 y/o del OATP.⁶

Como advertencias, los gepants pueden interaccionar con fármacos inhibidores de CYP3A4, y se recomienda evitar su uso en insuficiencia renal terminal y enfermedad hepática severa. Además, están totalmente contraindicados en hipersensibilidad al principio activo, y se prefiere evitar su uso durante el embarazo por falta de evidencia. Tras los mAbs, los gepants han demostrado ser los fármacos más eficaces en la prevención de la migraña.^{20, 27}

OnabotulinumtoxinA

La onabotulinumtoxinA o BoNT-A, es un fármaco inyectable derivado de la toxina botulínica A de la bacteria anaerobia *Clostridium botulinum*, que actúa como tratamiento preventivo de la migraña porque inhibe la liberación de CGRP, y se cree que también disminuye la respuesta a estímulos nociceptivos. Se inyectan unas 155-195 unidades cada tres meses. Es eficaz en reducir la migraña crónica hasta en el 50% de los DMM tras 6 meses de tratamiento, y se ha demostrado su eficacia sobre todo en combinación con los mAbs.^{19, 28}

Se prefiere su uso en MC y puede emplearse en HFEM, pero está contraindicada en pacientes con disfagia, problemas respiratorios o debilidad muscular y miastenia gravis.⁹

Otros tratamientos

Existen otros fármacos menos frecuentemente utilizados, pertenecientes al segundo escalón de la prevención de la migraña como son el candesartán (ARA-II), lisinopril (IECA) o la venlafaxina

(IRSN).¹⁶ También existen otros tratamientos que algunas personas pueden considerar como la neuromodulación, acupuntura, terapia conductual o melatonina, aunque ninguna de estas alternativas se acerca en eficacia y evidencia a los tratamientos preventivos ya mencionados.⁷

Actualmente se está investigando la creación de un anticuerpo monoclonal contra PACAP, otro de los neuromoduladores implicado en la fisiopatología de la migraña.¹⁴

4.4.3. Consideraciones especiales

- Migraña crónica: se prefiere el uso de atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab, BoNT-A y topiramato.
- En niños y adolescentes se prefiere el tratamiento con betabloqueantes o flunarizina a dosis adecuadas. Si no funcionan o hay contraindicaciones, puede probarse con topiramato o amitriptilina.
- Embarazadas: se intenta evitar el uso de fármacos. En caso de necesitarlos por las características de la migraña, damos propranolol (no en el tercer trimestre) y amitriptilina, que puede mantenerse durante la lactancia. Totalmente contraindicados el ácido valproico y topiramato por su efecto teratogénico.
- Mayores de 65 años: habrá que ajustar la dosis de muchos de los fármacos preventivos. Los mAbs, gepants y la BoNT-A parecen no tener efectos adversos en estos pacientes.²⁹
- Cefalea por abuso de medicamentos: los más recomendados son los mAbs, pudiendo usarse también gepants, topiramato y BoNT-A.⁹
- Pacientes que no responden a fármacos contra CGRP: en algunos casos la fisiopatología de la migraña tiene una base mayor que el CGRP, como ocurre cuando se activan nociceptores meníngeos que pueden activar fibras C, contra las que los CGRP no tienen acción (pueden inhibirse por la BoNT-A, lo que podría explicar por qué a veces resulta muy efectivo asociar BoNT-A con mAbs si con los anticuerpos solos no son suficiente). Además, no todos los mAbs actúan exactamente igual por diferencias en su farmacocinética y farmacodinámica no claramente conocidas, lo que apoyaría la rotación o *switch* de anticuerpos.³⁰ Parece seguro combinar gepants con triptanes o gepants con mAbs, ya que pueden existir efectos sinérgicos y por tanto podría plantearse un tratamiento combinado basado en las características del paciente cuando con un fármaco no fuera suficiente; también es segura la combinación de mAbs con la mayoría de los tratamientos orales preventivos.¹⁹

4.5. Coste de los medicamentos preventivos de la migraña en España

A continuación, se expone el precio aproximado que supondría el tratamiento con los principales fármacos usados para la prevención de la migraña, con datos sacados de la aplicación iDoctus. Se ha hecho un cálculo aproximado, según las dosis de tratamiento pautadas más habitualmente, de lo que costaría el tratamiento con cada fármaco durante 12 semanas, representados algunos de ellos en la *Figura 5* para una mejor interpretación:

- Propranolol a dosis de 60 mg/día: **5,04 €.**
- Topiramato a dosis de 100 mg/día: **51,27 €.**
- Ácido valproico a dosis de 600 mg/día: **12,15 €.**
- Amitriptilina a dosis de 25 mg/día: **3,12 €.**
- Flunarizina a dosis de 5 mg/día: **10,10 €.**

- Erenumab a dosis de 70 o 140 mg cada 4 semanas: **1.547,25 €.**
- Fremanezumab a dosis de 225 mg cada 4 semanas o 675 mg cada 12 semanas: **1.611,91 €.**
- Galcanezumab a dosis de 120 mg cada 4 semanas: **1.562,85 €.**
- Eptinezumab a dosis de 100 mg cada 12 semanas: **1.600,47 €.**
- Atogepant a dosis de 60 mg/día: **1.712,61 €.**
- Rimegepant a dosis de 75 mg cada 48 horas: **939,65 €.**
- BoNT-A a dosis de 155-195 U cada 12 semanas (vienen en viales de 100 U, calculamos el coste de dos viales cada 12 semanas): **3.483,9 €.**

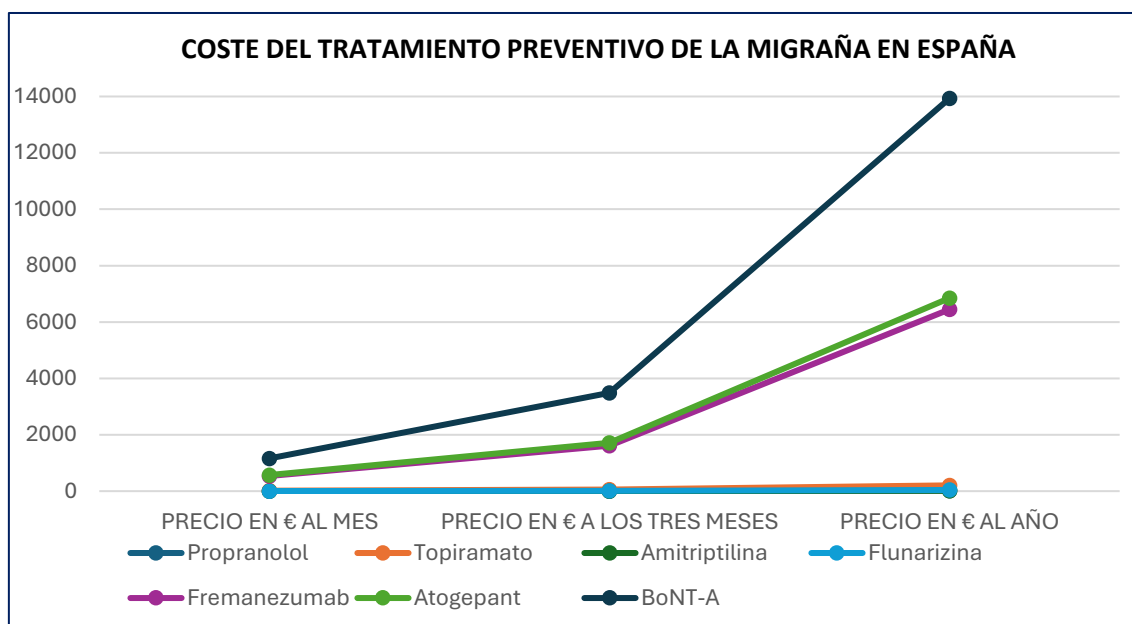


Figura 5. Comparación del precio de los medicamentos preventivos en España. Elaboración propia.

Ya de base, los costes asociados a la migraña son significativos. Se calcula que los costes directos e indirectos para la MC son 3-4 veces superiores a los costes de la ME, suponiendo aproximadamente 746 €/año por paciente con ME, y 2.427 €/año por paciente con MC en Europa. De hecho, de media en la MC se pierden 3-4 días de trabajo frente a 1 día en la ME, y en ambas una media de 10,2 días equivalentes de trabajo al año.

Aunque algunas guías como la de la EHF, recomiendan los mAbs como primera línea en la profilaxis de la migraña, en muchos sistemas sanitarios se sigue un algoritmo terapéutico hasta la prescripción de estos, y un gran factor influyente sería, como acabamos de ver, la gran diferencia que supone el coste del tratamiento preventivo de la migraña con fármacos convencionales frente al coste del tratamiento preventivo con fármacos novedosos, como los mAbs.

En una revisión sistemática con modelos económicos de 2024 se evalúa el coste-efectividad de diferentes fármacos preventivos de la migraña en comparación con el placebo, utilizando como datos de efectividad la reducción en los DMM y DMC, y la mejoría en la calidad de vida, en un plazo de dos años (2021-2022). El Instituto Nacional para la Calidad de la Sanidad y de la Asistencia (NICE) suele considerar una intervención como coste-efectiva si está bajo el umbral

de £20.000-30.000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC). En este caso se habla de un umbral de £50.000 por AVAC; suponemos que se aumenta por la presencia de fármacos caros.

En cuanto a efectividad clínica en comparación con el placebo, los mAbs fueron los mejores. Sin embargo, el topiramato, aunque mucho menos efectivo, resultó de manera consistente el fármaco con mejor relación calidad-precio de los estudiados en este artículo, si se está dispuesto a pagar hasta £50.000 por AVAC. La BoNT-A resultó más efectiva que el placebo y con un coste de unas £25.000 por AVAC por lo que se incluye en el umbral de la NICE; sin embargo, queda desplazada al compararla con otros fármacos, puesto que es menos coste-efectiva que el topiramato y menos efectiva que los mAbs. Se realizó un análisis reduciendo los costes de los mAbs un 25-50%, y aun así la relación coste-efectividad incremental seguía siendo demasiado elevada (no entraba en el umbral aceptable de libras esterlinas que se está dispuesto a pagar por cada AVAC). Este artículo no analiza otros fármacos convencionales frecuentemente empleados como el propranolol, lo que hubiera resultado muy interesante y podría haber modificado los resultados.

Por lo tanto, el artículo concluía que el elevado precio de los mAbs hace que en la actualidad sea impensable utilizarlos como primera línea en la prevención de la migraña, aunque sí que es una buena decisión su empleo cuando los pacientes no responden a medicamentos orales y/o a la BoNT-A. Aunque esto sea así, dado que numerosos estudios los posicionan como los fármacos profilácticos más efectivos, sería interesante o incluso necesario, realizar estudios futuros que encontraran biomarcadores o analizaran los síntomas o signos de aquellos pacientes que más podrían beneficiarse de una profilaxis temprana con mAbs.³¹

5. Objetivos y justificación

A la hora de elegir un tratamiento para la prevención de la migraña, la primera línea se compone de betabloqueantes y topiramato (antiepiléptico), tras cuyo fracaso se prueba con otros fármacos orales como flunarizina (antagonista de los canales de calcio), amitriptilina (antidepresivo tricíclico), venlafaxina (antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina), lisinopril (inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina), candesartán (antagonista de los receptores de angiotensina II) o ácido valproico (antiepiléptico). Es solo tras el fracaso de estas dos primeras líneas y en muchos casos el fracaso de BoNT-A, cuando se prescriben los mAbs anti-CGRP. Sin embargo, hay sociedades científicas que indican el uso de los anticuerpos monoclonales como primera línea, alegando su superioridad frente al resto de tratamientos preventivos de la migraña.

Aun así, en la mayoría de los países incluyendo España, los anticuerpos monoclonales siguen relegados a una tercera o cuarta línea, condicionado esto en gran parte por el alto precio actual de los fármacos biológicos, sobre todo teniendo en cuenta la gran prevalencia de la migraña en la población española.

Por ello, nos planteamos el siguiente objetivo principal:

- Comparar la utilización de anticuerpos monoclonales anti-CGRP frente al uso de los tratamientos convencionales para la prevención de la migraña.

A su vez, aparece el siguiente objetivo secundario:

- Comparar la utilización de anticuerpos monoclonales anti-CGRP frente al uso de gepants y BoNT-A para la prevención de la migraña.

6. Material y métodos

6.1. Estrategia de búsqueda

Para la obtención de los artículos empleados en la elaboración de esta revisión bibliográfica, se han analizado las bases de datos PubMed, Web of Science, Cochrane y Scopus, además de realizar búsquedas con Google Académico.

Para obtener algunos de los términos en inglés, se ha empleado el diccionario DeCS. Para el apartado Introducción se utilizó el buscado MeSH de PubMed, combinando la estrategia “Migraine disorders” mediante el operador booleano AND con los siguientes subtítulos uno a uno: “diagnosis”, “drug therapy”, “economics”, “etiology”, “physiopathology”, “prevention and control”, “therapy”: estas búsquedas se realizaron también en las bases de datos Web of Science, Cochrane y Scopus.

Para el apartado de Tratamiento preventivo en la migraña crónica y episódica, se siguió combinando la estrategia de búsqueda “Migraine disorders” con el operador booleano AND, con cada uno de los siguientes términos: “Prophylaxis”, “Antiepileptics”, “Beta-blockers”, “Calcium Channel Blockers”, “Antidepressive Agents”, “Gepants”, “OnabotulinumtoxinA” y “Monoclonal Antibodies”. Igualmente, estas búsquedas se realizaron en las cuatro bases de datos ya nombradas, y se utilizó Google Académico para ampliar información de algunos apartados, en caso de considerarse necesario.

6.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se han incluido artículos disponibles en su versión completa, tanto en español como en inglés. Se ha priorizado la elección de artículos publicados los últimos cinco años, pero se han incluido artículos algo anteriores (hasta 2018) siempre que estos fueran lo suficientemente relevantes como para justificarlo.

Aquellos artículos que no aportaban información útil para el desarrollo de esta revisión o no servían para responder a los objetivos, así como aquellos repetidos o que trataban temas ya expuestos en artículos de los primeramente seleccionados, se han excluido. Para el apartado resultados se emplearon solo ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Finalmente se utilizó el Journal Citation Reports de la página Web of Science para filtrar las revistas de las que provenían los artículos seleccionados, priorizando aquellos que provinieran de revistas con mayor cuartil o factor de impacto.

6.3. Diagrama de flujo

La selección de artículos se representa en la *Figura 6*.

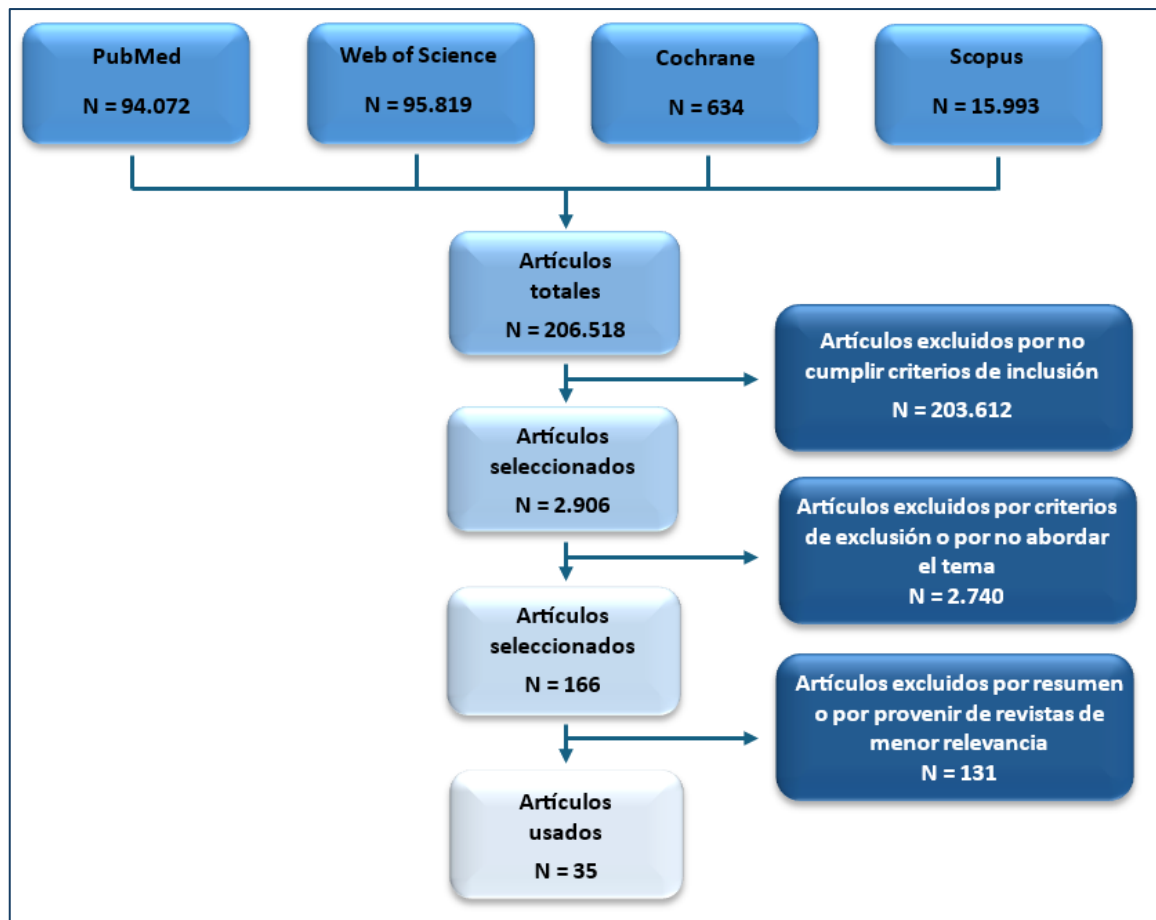


Figura 6. Diagrama de selección de artículos. Elaboración propia.

7. Resultados

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
Lampl C, MaassenVanDe nBrink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-del- Rio M, et al. ²⁷	<p>Revisión sistemática y metaanálisis en red, que busca comparar la seguridad y eficacia de los principales fármacos usados en la prevención de la migraña frente al placebo.</p> <p>Se analizan 73 publicaciones que recogen un total de 74 estudios, con n = 32.990 participantes en total.</p> <p>Los resultados se expresan en diferencia de riesgos en la reducción de $\geq 50\%$ de los DMM por cada 1.000 personas, diferencias en la media de los DMM y efectos adversos que llevaron a abandonar el tratamiento por cada 1.000 pacientes; IC 95%.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> ensayos controlados aleatorizados (ECA) de grupos paralelos de pacientes adultos con MC o ME según cualquier criterio diagnóstico, en tratamiento preventivo con antidepresivos, antiepilépticos, antihipertensivos, mAbs, antagonistas de los canales de calcio o gepants.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> se descartaron estudios de BoNT-A por presentar mucha heterogeneidad. No se incluyeron estudios sobre tratamientos agudos ni llevados a cabo en niños y adolescentes. Tampoco se incluyeron estudios con n<100 o que no fueran ECA.</p> <p>Para establecer el riesgo de sesgos se utiliza una herramienta modificada de Cochrane RoB 2.0. Se priorizó analizar los datos siempre que fuera posible por intención de tratar, y para todos los resultados se realizan metaanálisis en red de efectos aleatorios frecuentistas</p>	<p><u>Fremanezumab:</u> alta evidencia de reducción $\geq 50\%$ en los DMM (341,1 personas más por cada 1.000, con IC de 219-493,23) y de disminución de los DMM (2,22 días menos, con IC -2,8 a -1,65) en comparación con el placebo, moderada evidencia de no ser diferente al placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (3,9 más con IC -17,5 a 25,3).</p> <p><u>Erenumab:</u> alta evidencia de reducción $\geq 50\%$ en los DMM (206 personas más por cada 1.000, con IC de 122,7-306,74) y de disminución de los DMM (1,6 días menos, con IC -2,05 a -1,6) en comparación con el placebo, alta evidencia de no ser diferente al placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (0,3 más con IC -19,2 a 19,8).</p> <p><u>Galcanezumab:</u> alta evidencia de reducción $\geq 50\%$ en los DMM (223,9 personas más por cada 1.000, con IC de 132-336,7) y de disminución de los DMM (1,97 días menos, con -2,48 a -1,47) en comparación con el placebo, moderada evidencia de no ser diferente al placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (9,5 más con IC -11,5 a 30,4).</p> <p><u>Eptinezumab:</u> alta evidencia de reducción $\geq 50\%$ en los DMM (173 personas más por cada 1.000, con IC de 79,1-291,75) y de disminución de los DMM (1,85 días menos, con IC -2,5 a -1,21) en comparación con el placebo, moderada evidencia de no ser diferente al placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (9,4 más con IC -15,3 a 34,2).</p> <p><u>Gepants:</u> alta evidencia de reducción $\geq 50\%$ en los DMM (146,8 personas más por cada 1.000, con IC de 49,4-214,16) y de disminución de los DMM (1,12 días menos, con IC -1,74 a -0,5) en comparación con el placebo, moderada</p>

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
	<p>utilizando el estimador de máxima verosimilitud restringida (REML). La calidad de la evidencia obtenida usa la escala GRADE³² de los metaanálisis en red.</p> <p>La heterogeneidad se estudió con I^2, y la incoherencia local se evaluó con “node-splitting”. Para comparar 10 o más estudios se emplearon los gráficos en embudo y test de Egger. Todos los análisis se realizan con las herramientas meta y net-meta de R y generando gráficos de red con la versión 15.1 de Stata.</p> <p>El nivel de significación se establece con $p < 0,05$ en una prueba de dos colas.</p>	<p>evidencia de no ser diferente al placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (2,6 más con IC -27,2 a 32,4).</p> <p><u>Topiramato</u>: alta evidencia de reducción $\geq 50\%$ en los DMM (123,5 personas más por cada 1.000, con IC de 49,6-214,16) y de disminución de los DMM (0,73 días menos, con IC -1,16 a -0,3) en comparación con el placebo, moderada evidencia de ser más dañino que placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (88,8 más con IC 64,3-113,4).</p> <p><u>Betabloqueantes</u>: moderada evidencia de reducción $\geq 50\%$ en los DMM (136,6 personas más por cada 1.000, con IC de 43,2-257,47) y alta evidencia de disminución de los DMM (0,69 días menos, con IC -1,21 a -0,17) en comparación con el placebo, moderada evidencia de ser más dañino que el placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (23,9 más con IC -6,4 a 54,2).</p> <p><u>Ácido valproico</u>: moderada evidencia de reducción $\geq 50\%$ en los DMM (215 personas más por cada 1.000, con IC de 89,4-383,71) en comparación con el placebo, moderada evidencia de no ser diferente al placebo en disminución de los DMM (0,37 días más, con IC -0,44 a 1,19) y alta evidencia de ser más dañino que el placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (67,1 más con IC 27,2-107).</p> <p><u>Amitriptilina</u>: moderada evidencia de reducción de $\geq 50\%$ en los DMM (143,6 personas más por cada 1.000, con IC de 36,7-287,08) en comparación con el placebo, moderada evidencia de no ser diferente al placebo en disminución de los DMM (0,9 días menos, con IC -1,91 a 0,1) y alta evidencia de ser más dañino que el placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (64 más con IC 24,1-103,9).</p>

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
		<p><u>Carisbamato</u>: moderada evidencia de no ser diferente al placebo en reducción $\geq 50\%$ de los DMM (67,7 personas menos por cada 1.000, con IC -159,7 a 97,6) y lo mismo con las personas por cada 1.000 que abandonan el tratamiento por efectos adversos (2,6 más con IC de -96,1 a 101,3).</p> <p><u>Oxcarbazepina</u>: moderada evidencia de no ser diferente al placebo en la reducción $\geq 50\%$ en los DMM (41,3 personas más por cada 1.000, con IC de -118,1 a 362,44), alta evidencia de no ser diferente al placebo en disminución de los DMM (0,37 días más, con IC -1,06 a 1,8) y moderada evidencia de ser más dañino que el placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (47,1 más con IC -54 a 149).</p> <p><u>Gabapentina / Pregabalina</u>: baja evidencia de no ser diferente al placebo en la reducción $\geq 50\%$ en los DMM (80,2 personas más por cada 1.000, con IC de -48,6 a 282,18), alta evidencia de no ser diferente al placebo en disminución de los DMM (0,03 días más, con IC -1,17 a 1,22) y moderada evidencia de ser más dañino que el placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (50,4 más con IC -15,5 a 116,4).</p> <p><u>Antagonistas de los canales de calcio</u>: muy baja evidencia en su comparación en la reducción $\geq 50\%$ en los DMM con el placebo (101 personas más por cada 1.000, con IC de -5,4 a 249,4), moderada evidencia de no ser diferente al placebo en disminución de los DMM (0,65 días menos, con IC -1,29 a -0,1) y baja evidencia de ser más dañino que el placebo en personas que abandonan el tratamiento por efectos adversos por cada 1.000 (33,5 más con IC -5,7 a 72,7).</p>
Grazzi L, Giossi R, Montisano DA, Canella M, Marcosano M, Altamura C et al. ²⁸	Estudio de cohortes multicéntrico, retrospectivo, observacional, que busca comparar la eficacia real de los mAbs anti-CGRP y la BoNT-A en pacientes con migraña crónica que ya habían recibido tratamiento. Se incluyeron 183	<p><u>Cambio en los DMC en 12 meses con mAbs anti-CGRP y con BoNT-A</u>: los pacientes en tratamiento con mAbs tuvieron una mayor reducción de los DMC (-11,9 días, SD 6,1) comparados con los pacientes en tratamiento con BoNT-A (-7,6 días, SD 8,5), con $p = 0,0002$.</p>

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
	<p>pacientes (84,7% mujeres), de los cuales 86 recibieron mAbs anti-CGRP y 97 BoNT-A. La media de la muestra era de 46,1 años, con una duración media de la migraña de 28,4 años.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> pacientes con diagnóstico de migraña crónica según los criterios de la ICHD-3⁸, con fallo de 2 tratamientos preventivos orales, de 18 a 65 años en el momento de inicio del tratamiento, con un resultado en el cuestionario MIDAS¹¹ de 11 o más antes del tratamiento y al menos 6 meses de seguimiento.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> paciente que recibieron BoNT-A durante al menos 6 meses y no Anti-CGRP mAbs durante al menos 12 meses después de BoNT-A, pacientes que recibieran mAbs anti-CGRP y BoNT-A a la vez o contemporáneamente, y los que presentaran concomitantemente problemas psiquiátricos severos.</p> <p>Se realiza una comparación de las variables basales con la T de Student (primer análisis), la prueba Chi Cuadrado, prueba exacta de Fisher o la prueba de Wilcoxon. Se empleó ANOVA para evaluar los efectos de las posibles variables de confusión. Se utilizó el modelo de regresión logística ajustado por las posibles variables de confusión para estimar las odds ratio con un IC del 95%.</p> <p>Se utilizó un modelo de regresión logística ajustado por las mismas variables basales de confusión para estimar las razones de oportunidades (OR) con un IC del 95% para la respuesta. El análisis fue por protocolo.</p>	<p>La razón de oportunidad ajustada por las variables de confusión fue de -6,2 días a favor de los mAbs, con un IC del 95% de -9,2 a -4,7 ($p<0,001$). Los resultados fueron similares a los 6 meses ($p=0,0003$).</p> <p><u>Cambio en la puntuación en la escala MIDAS:</u>¹¹ los mAbs muestran reducción significativa en la puntuación en la escala MIDAS¹¹ en comparación con BoNT-A a los 6 meses de tratamiento (-31,7 puntos con IC 95% de -47,4 a -15,9; $p=0,0001$) y a los 12 meses de tratamiento (-19,2 puntos con IC 95% de -36,4 a -1,9; $p=0,0296$).</p> <p><u>Uso de medicamentos para el ataque agudo:</u> los mAbs disminuían la toma de medicación aguda respecto a BoNT-A a los 6 meses (-5,1 tomas, con IC 95% de -8,3 a -1,8; $p=0,0023$), y lo hacían, pero de manera no significativa a los 12 meses (-3,1 administraciones, con IC 95% de -6,4 a 0,1; $p=0,0574$).</p> <p>En cuanto a la seguridad, ambos tratamientos resultaron comparables puesto que no se reportaron efectos adversos severos. En ambos casos el abandono del tratamiento se dio por motivos similares ($p=0,113$), por ineficacia en el 11,6% en mAbs y en el 12,4% en BoNT-A.</p>

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
	<p>Para el análisis de los datos se empleó el software STATA 15 (StataCorp LLC). Se establece el valor de significación en $p < 0,05$.</p>	
<p>Gago-Veiga AB, Lopez-Alcaide N, Quintas S, Fernández-Lázaro I, Casas-Limón J, Calle C, et al.²⁹</p>	<p>Estudio de cohortes observacional, multicéntrico, retrospectivo con pacientes de nueve unidades de cefalea en España.</p> <p>n = 408 pacientes, con un 86,52% de mujeres, y una edad media de $48,79 \pm 11,46$ años. Se recogieron factores clínicos y demográficos de los pacientes, tipo de migraña y características de esta, tratamientos preventivos de la migraña ya empleados o en empleo, información sobre el abandono de tratamientos preventivos, efectividad de mAbs anti-CGRP. A los pacientes incluidos se les trató con mAbs anti-CGRP durante al menos 6 meses, continuando a la vez con el tratamiento profiláctico que ya tomaban.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> pacientes diagnosticados de MC o ME según criterios de la ICHD-3⁸, con >18 años, que ya tomaban tratamiento preventivo para la migraña (oral y/o BoNT-A) distinto a los mAbs. Se incluyeron pacientes con cefalea por abuso de medicación (CAM) en el estudio.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> pacientes sin tratamiento preventivo concomitante.</p> <p>El análisis se realizó usando el software IBM SPSS Statistics v21.0. Se comprobó la normalidad de las variables con la prueba Shapiro-Wilk. Los datos se analizaron con la prueba exacta de Fisher o la prueba Chi cuadrado de Pearson para variables categóricas, el Chi cuadrado lineal para variables</p>	<p>El tratamiento preventivo diferente a los mAbs pudo retirarse en un 43,87% (179 pacientes): parcialmente en un 20,83% y totalmente en un 23,04%.</p> <p>Los fármacos con más tasa de retirada fueron ácido valproico (66,67%), flunarizina (50%) y lamotrigina (40%). A su vez, BoNT-A fue la que mayor porcentaje de abandonos experimentó (17,54% del total), seguida por los betabloqueantes (un 14,62% del total) y la amitriptilina (12,28% del total).</p> <p>Los tratamientos se pudieron abandonar principalmente a partir de los 3-5 meses de tratamiento con mAbs anti-CGRP (43,78%) o a partir de los 6-8 meses (30,8%).</p> <p>112 pacientes (27,45%) mantuvieron el tratamiento preventivo por comorbilidades como insomnio, hipertensión u obesidad; y 117 pacientes (28,6%) por efectividad parcial.</p>

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
	<p>ordinales y la prueba de la U de Mann-Whitney o de la T de Student para variables cuantitativas. Se usaron test emparejados para medir diferencias estadísticas en la frecuencia de la cefalea antes y después del uso de los mAbs. Variables independientes asociadas al abandono del tratamiento profiláctico se evaluaron con el modelo de regresión logística multivariante, incluyendo variables que fueran estadísticamente significativas ($p < 0,1$). El nivel de significación se establece con $p < 0,05$ en una prueba de dos colas.</p>	
<p>Raffaelli B, Fitzek M, Overeem LH, Storch E, Terhart M, Reuter U.³³</p>	<p>Estudio de cohortes retrospectivo. Se definen los <u>super-respondedores (SR)</u> como aquellos que experimentan una reducción $\geq 75\%$ en los DMC a los tres meses de iniciar el tratamiento (se compara con los datos del mes antes de empezar). Los <u>no-respondedores (NR)</u> son los que experimentaban una reducción $\leq 25\%$ tras tres meses en tratamiento con mAbs anti-CGRP y tres meses siguientes con mAbs antirreceptor de CGRP o viceversa. $n = 260$ pacientes. Nos interesarán a la hora de analizar datos los SR y los NR.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> diagnóstico de migraña o migraña probable por la ICDH-3 en tratamiento con mAbs durante el tiempo necesario para el estudio.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> pacientes sin documentación de los días de migraña, en tratamiento con mAbs durante menos de tres meses o que ya habían participado en un ensayo con mAbs.</p> <p>Se compararon las variables categóricas con la prueba de Chi cuadrado y las variables continuas con la prueba T de</p>	<p>De los 260 pacientes en el estudio, 29 fueron SR y 26 fueron NR. No había diferencias significativas en sexos, edad de inicio de los mAbs o duración en años de la migraña entre los SR y los NR. En ambos grupos el erenumab fue el mAbs más usado como primera opción. Los NR sufrían MC significativamente más frecuente que los SR (92% de los NR, 52% de los SR; $p = 0,001$). Además, el número de DMC (NR $14,1 \pm 4,5$ vs SR $10,6 \pm 4,7$; $p < 0,001$) y de DMM (NR $14,1 \pm 6,4$ vs SR $10,6 \pm 4,7$; $p = 0,035$) eran significativamente mayores en los NR. Los NR sufrían más días sin migraña inicialmente que los SR (NR $3,5 \pm 6,7$ vs SR $0,8 \pm 2,2$; $p = 0,054$), pero la diferencia no era estadísticamente significativa.</p> <p>Los síntomas típicos de migraña como cefalea unilateral pulsátil, fotofobia, náuseas y vómitos eran más frecuentes en los SR que en los NR, con diferencias significativas solo en los vómitos ($p = 0,0031$).</p> <p>Ambos grupos habían usado triptanes como tratamiento agudo de la migraña, y los SR sufrían una mejoría mayor (90%) con ellos que los NR (60%), de manera estadísticamente significativa ($p = 0,010$). El número de tratamientos profilácticos que habían usado los</p>

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
	<p>Student. El análisis estadístico se realizó con la versión 27 de IBM SPSS Statistics. El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$ en una prueba de dos colas.</p>	<p>NR y los SR antes de los mAbs no era significativamente diferente ($p = 0,8$).</p> <p>Los NR sufrían más depresión concomitante que los SR (65% de NR vs 28% de SR; $p = 0,005$). La CAM era más frecuente significativamente en la NR que en la SR (58% de NR vs 28% de SR; $p = 0,024$). No había diferencias significativas en ansiedad, trastornos de dolor crónico u otras comorbilidades.</p> <p>Al usar un tercer mAbs tras el fallo de los dos primeros, el 19% de los NR ($n = 5/26$) presentó mejorías y continuó con el tratamiento.</p>
Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. ³⁰	<p>Estudio de cohortes longitudinal retrospectivo, dividido en dos fases observacionales de 16 semanas separadas entre sí tiempo variable. En cada fase había cuatro semanas de pretratamiento y recogida de datos basales, seguidas de 12 semanas de tratamiento (en la primera fase se empleó erenumab, en la segunda fase fremanezumab o galcanezumab aleatoriamente).</p> <p>$n = 25$ pacientes, con 68% de mujeres y edad media de $46,5 \pm 10,1$ años. La duración media de la migraña era de $25,7 \pm 10,3$ años. 22/25 pacientes tenían diagnóstico de CM.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> >18 años y diagnóstico de MC o ME según los criterios de la ICHD-3⁸, que mantuvieran un diario de cefaleas de los periodos a estudio y que, tras no haber respondido a erenumab, hubieran recibido tratamiento profiláctico con al menos otro mAbs diferente (entendiendo por no respondedor a la reducción $<30\%$ en los DMC tras tres meses de tratamiento con erenumab).</p>	<p>Tras tres meses en tratamiento con erenumab, no se observan cambios significativos en los DMC ($1,8 \pm 4,4$; $p = 0,637$) ni en los días de uso de medicación aguda ($-0,1 \pm 5,1$; $p = 796$) con respecto al inicio.</p> <p>Se hace <i>switch</i> de mAbs, recibiendo el 52% fremanezumab y el 48% galcanezumab. Hubo una reducción significativa en los DMC, de forma que al tercer mes se habían reducido de media los DMC en $17,8 \pm 9,1$ días ($p = 0,009$). No hubo cambios significativos en los días de uso de medicación aguda ($p = 0,37$).</p> <p>En un análisis estratificado entre pacientes con y sin cefalea diaria, se descubrió que todos los respondedores al segundo mAbs eran pacientes sin cefalea diaria, de forma que solo pacientes de este grupo presentaban una disminución significativa en los DMC ($p = 0,002$). No había cambios en el uso agudo de medicación entre los pacientes con cefalea diaria y sin cefalea diaria.</p>

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
	<p><u>Criterios de exclusión:</u> pacientes que ya hubieran participado en estudios con mAbs o que no tuvieran un diario de cefaleas en el periodo de tratamiento. Si respondían bien al erenumab (descenso de los DMC $\geq 30\%$) tampoco se incluían.</p> <p>Se estableció normalidad en la distribución de los datos con la prueba Kolmogorov-Smirnov, y se analizaron los datos no normales con test paramétricos. Se empleó la prueba de Friedman para medidas repetidas. Si se descubría un efecto significativo, se hacía la prueba posthoc de Dunn y se aplicaba la corrección de Bonferroni. Los análisis estadísticos se realizan con la versión 25 del programa IBM SPSS Statistics. Se estableció el valor de significación en $p \leq 0,05$.</p>	
<p>Della-Vecchia A, De-Luca C, Becattini L, Curto L, Ferrari E, Siciliano G, et al.³⁴</p>	<p>Ensayo prospectivo abierto. n = 77 (59/77 mujeres, edad media de 49 años). De los 77 pacientes, 16 estaban clasificados como HFEM y 61 como MC (43/61 padecían CAM). Se estudia el efecto de los mAbs en pacientes resistentes a la profilaxis tradicional, mediante el tratamiento con erenumab (33/77), galcanezumab (32/77) y fremanezumab (12/77).</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> >18 años con HFEM o MC según la ICHD-3⁸, con fallo en al menos tres tratamientos preventivos convencionales según la EHF y que llevaran al menos tres meses sin tomar otro tratamiento profiláctico.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> <18 años, diagnóstico de esquizofrenia y psicosis aguda o crónica; trastorno somatomorfo, uso de sustancias, alteraciones del lenguaje, retraso mental, otros trastornos neurológicos,</p>	<p>Tras tres meses en tratamiento con uno de los tres mAbs, los DMC descienden de media de 23 días al inicio a 6 días al final ($p < 0,001$).</p> <p>También se vieron diferencias significativas en la reducción de la discapacidad asociada a la migraña (de 93 puntos a 24,5 en el MIDAS¹¹; $p < 0,001$), síntomas depresivos y ansiosos (de 9 puntos a 6,5 en el GAD7; $p < 0,001$), alodinia (6 puntos a 3 puntos en el ASC-12³⁵; $p < 0,001$) y fatiga (46 puntos a 36 puntos en el FSS; $p < 0,001$).</p> <p>Se divide a los pacientes en <u>no respondedores o NR</u> (reducción <50% en los DMC tras tres meses de tratamiento) y <u>respondedores o R</u> (reducción $\geq 50\%$ en los DMC), con 21 y 56 pacientes respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la puntuación antes del tratamiento y después del tratamiento en ninguna de las pruebas al compararlas entre los dos grupos de pacientes.</p>

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
	<p>pacientes que no pudieran realizar un correcto consentimiento informado, embarazadas y mujeres durante la lactancia; pacientes que desearan quedarse embarazadas durante el periodo del estudio.</p> <p>Además de la frecuencia de la migraña, se evalúan los trastornos concomitantes con diferentes pruebas: MIDAS¹¹, Fatigue Severity Scale (FSS), Generalized Anxiety disorder (GAD-7) y Patient Health Questionnaire (PHQ-9) y Allodynia Symptoms Checklist 12 (ASC-12)³⁵.</p> <p>Las variables cuantitativas se analizaron con la prueba Shapiro-Wilk, utilizando la prueba de Wilcoxon para comparar las posibles diferencias. Se usó la prueba de la U de Mann-Whitney para comparar los dos subgrupos (respondedores y no respondedores a los mAbs).</p> <p>Las variables categóricas se compararon con la prueba Chi-cuadrado con las correcciones de Yates. Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS.</p> <p>El nivel de significación se establece con $p < 0,05$ en una prueba de dos colas.</p>	<p>En los R hay descenso significativo en los DMC, puntuación en la escala MIDAS¹¹, síntomas ansiosos, fatiga, alodinia y mejora en los cuestionarios de salud. En los NR hay mejoría significativa en los DMC, puntuación en la escala MIDAS¹¹ y síntomas de ansiedad.</p>
<p>Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Proietti S, D'Onofrio F, Torelli P, et al.¹⁰</p>	<p>Estudio de cohortes multicéntrico, prospectivo, observacional.</p> <p>n = 572 pacientes de 16 centros.</p> <p>Inicialmente hay 154 pacientes con HFEM y 418 pacientes con MC; de estos, 432 son mujeres y 140 son hombres, y la media de edad es de 48,2 años.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> >18 años, con migraña episódica de alta frecuencia (HFEM: 8 o más días al mes) o con MC, con tres o más fallos de tratamiento anteriores y una puntuación en la escala MIDAS¹¹ >11, tratados con mAbs</p>	<p><u>Inicialmente podemos comparar las características demográficas y clínicas en los pacientes con HFEM y MC, de forma que los pacientes con MC frente a los pacientes con HFEM: utilizan más analgésicos mensuales (12,9±6,4 los HFEM, frente a 28±21,9 los MC; $p < 0,001$) y sufren más fallo en el número de tratamientos previos (4,3±1,7 HFEM, frente a 5,2±1,9 MC; $p < 0,001$). Además, los pacientes con MC frente a los HFEM tienen un IMC medio superior (22,6±2,7 HFEM frente a 23,4±3,8 MC; $p = 0,022$), mayor prevalencia de síntomas autonómicos unilaterales durante el ataque de migraña (44,2% de los HFEM frente a 44,7% de</u></p>

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
	<p>durante ≥ 48 semanas: erenumab (70 mg o 140 mg cada 28 días: 527 pacientes), galcanezumab (120 mg tras dosis de carga de 240 mg cada 30 días: 5 pacientes) o fremanezumab (225 mg cada 30 días o 675 mg cada 90 días: 40 pacientes). No se usó ninguna medicación preventiva extra durante el estudio.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> < 8 días de migraña al mes, uso de BoNT-A en las 12 semanas previas al estudio, anterior uso de mAbs o trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares significativos.</p> <p>Además de los síntomas habituales de la migraña, se estableció la presencia de comorbilidades como alodinia, síntomas autonómicos unilaterales durante el ataque (lagrimeo, ojo rojo, congestión nasal, ptosis, hinchazón de párpados, miosis o sudor facial o de la frente) y síntomas dopaminérgicos (bostezos, somnolencia, náuseas, vómitos, cambios de humor, fatiga o diuresis). Se divide a los pacientes en respondedores o R ($\geq 50\%$ de reducción en los DMM o DMC en las semanas 9-12), respondedores tardíos o LR ($\geq 50\%$ de reducción entre las semanas 13-16 y 21-24), respondedores ultra-tardíos o ULR ($\geq 50\%$ de respuesta tras > 24 semanas) y no respondedores o NR. Los ultra-tardíos se dividen a su vez en persistentes (cuando se mantiene esta mejoría en los días de migraña o cefalea $> 50\%$) o fluctuantes (en alguna de las mediciones temporales la respuesta es $< 50\%$).</p> <p>Las variables categóricas se representan como números y porcentajes y se analizan con la prueba de Chi-cuadrado</p>	<p>los MC; $p=0,018$) y mayor puntuación en la escala HIT-6¹² ($64,1 \pm 10,9$ puntos los HFEM frente a $66,3 \pm 9,6$ puntos los MC; $p=0,026$) y en la escala MIDAS¹¹ ($57,6 \pm 56,2$ puntos los HFEM frente a $91,7 \pm 54,3$ puntos los MC; $p=0,030$).</p> <p>Los efectos adversos más frecuentes derivados del uso de mAbs fueron estreñimiento, eritema en el sitio de la inyección y dolor de espalda.</p> <p>Tres pacientes experimentaron efectos adversos, de los cuales dos no se consideraron relacionados con el tratamiento, y un paciente desarrollo íleo paralítico tras 20 días de la primera dosis de 70 mg de erenumab: los tres abandonaron el tratamiento.</p> <p><u>Resultados en términos de respuesta a los mAbs:</u> de los 572 pacientes, 60,5% fueron respondedores (R), 15% fueron respondedores tardíos (LR) y 15,7% fueron respondedores ultra-tardíos o ULR (90 pacientes: 42/90 con respuesta persistente, 48/90 con respuesta fluctuante). El 8,7% fueron no respondedores (NR) al tratamiento con mAbs durante las 48 semanas. Al comparar los rasgos clínicos y demográficos de los pacientes divididos según su nivel de respuesta a los mAbs, comprobamos que existen diferencias significativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En la duración del abuso de medicamentos en meses: $35,9 \pm 81,7$ en R, $62,5 \pm 87,7$ en LR, $78,4 \pm 110,7$ en ULR, $82,5 \pm 107,4$ en NR; $p < 0,001$. - Dolor unilateral: 62,3% de los R, 53,5% de los LR, 46,7% de los ULR, 44% de los NR; $p=0,008$. - Dolor unilateral + síntomas autonómicos: 36,7% de los R, 31,4% de los LR, 23,3% de los ULR, 20% de los NR; $p=0,019$. - Dolor unilateral + síntomas autonómicos + alodinia: 28% de los R, 18,6% de los LR, 14,4% de los ULR, 18% de los NR; $p=0,017$. - Síntomas dopaminérgicos: 61,3% de los R, 66,3% de los LR, 78,9% de los ULR, 78% de los NR; $p=0,004$.

AUTORES	MATERIAL Y MÉTODOS	RESULTADOS
	<p>o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas con distribución normal se representan en forma de media y derivación estándar; las de distribución no normal se representan en cuartiles y se aplican test no paramétricos.</p> <p>Para comparar a los pacientes consigo mismos en diferentes momentos temporales se utiliza la T de Student.</p> <p>Para comparar grupos con solo un factor y dos categorías se emplea la T de Student para datos independientes. En caso de existir > 2 categorías se usa ANOVA.</p> <p>Todos los análisis estadísticos se llevan a cabo con el software SPSS 28.0.</p> <p>Se establece el nivel de significación en $p < 0,05$.</p>	<p>- Puntuación HIT-6¹²: 66,9±7,7 en los R, 64,2±13,9 en los LR, 63,7±11,6 en los ULR, 64,2±11,9 en los NR; $p=0,009$.</p> <p>- Comorbilidades: 0,9±1,1 en los R, 1,0±1,1 en los LR, 1,3±1,2 en los ULR, 1,3±1,2 en los NR; $p=0,038$.</p> <p>Diferencias significativas al comparar ULR con R:</p> <p>- Mayor IMC: +0,86 en ULR, con IC 95% de 0,07-1,66; $p=0,033$.</p> <p>- Mayor duración del abuso de medicación: mediana de 24 en ULR vs 6 en R, IC 95% de 3-123 vs 1-15; $p < 0,001$.</p> <p>- Menor puntuación en la escala del dolor NRS inicial: -0,36 en ULR, con IC 95% de -0,66 a -0,06; $p=0,017$.</p> <p>- Menor puntuación en HIT-6¹²: -3,16 en ULR, con IC 95% de -5,16 a -1,15; $p=0,001$.</p> <p>- Mayor frecuencia de síntomas dopaminérgicos: +17,6% en ULR, con IC 95% de 0,07-0,027; $p=0,002$.</p> <p>- Menor dolor unilateral: -15,7% en ULR, IC 95% de -26,9 a -4,1; $p=0,01$.</p> <p>- Menor dolor unilateral junto con síntomas autonómicos: -13,5% en ULR, con IC 95% de -23,1 a -2,9; $p=0,023$.</p> <p>- Menor dolor unilateral junto con alodinia: -12,1% en ULR, con IC 95% de -22 a -1,3; $p=0,043$.</p> <p>- Menos síntomas autonómicos junto con alodinia: -13,7% en ULR, IC 95% de -21,8 a -4,3; $p=0,012$.</p> <p>- Más comorbilidades: +0,32 en ULR, con IC 95% de 0,07-0,57; $p=0,012$.</p> <p>- Más comorbilidades psiquiátricas: +14,4% en ULR, con IC 95% de 3,1-25,6; $p=0,010$.</p> <p>- Mayor proporción de pacientes con al menos una comorbilidad: +14,2% en ULR, con IC 95% de 3,1-24,4; $p=0,02$.</p>

8. Discusión

La migraña es uno de los trastornos neurológicos más prevalentes en el mundo, y puede llegar a ser muy incapacitante para quien la sufre. Aquellos pacientes que padecen ataques de migraña muy frecuentes, o que por sus características interfieran de manera importante con su vida, necesitarán tratamiento preventivo.

Numerosas sociedades científicas recomiendan el uso de anticuerpos monoclonales anti-CGRP como primera línea en la prevención de la migraña; sin embargo, normalmente este tratamiento se relega a una tercera o cuarta línea, y solo se prescriben después de haber fallado al menos tres tratamientos preventivos convencionales y haber probado con la inyección de BoNT-A. Este proceso prolonga el tiempo de sufrimiento del paciente, además de aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos derivados del uso de los tratamientos convencionales, menos selectivos.

La no elección de los mAbs como primera línea se ve justificada, en muchas ocasiones, por su precio. Son fármacos muy caros, sobre todo en comparación con los tratamientos convencionales, y se relega su uso a situaciones en las que no puede emplearse ningún otro tratamiento.

En esta revisión se analizan siete estudios, que tratan temas como la efectividad y efectos adversos de las diferentes medicaciones preventivas para la migraña en comparación con el placebo, la evaluación de los pacientes que responden a mAbs en comparación con otros que no lo hacen o lo hacen de manera tardía y el efecto del *switch* de mAbs cuando alguno no funciona. Lo que buscamos es la comparación de los anticuerpos monoclonales anti-CGRP frente a los diferentes fármacos para la prevención de la migraña, para definir la mejor profilaxis en términos de efectividad.

Al comparar la efectividad de los diferentes fármacos preventivos frente al placebo, podemos comprobar que los mAbs son los que mayor eficacia tienen en reducción de los DMM y los que menores efectos adversos presentan, seguidos por los gepants. Dentro de los mAbs, el fremanezumab es el más efectivo en la reducción de los DMM, mientras que el erenumab es el que presenta menos efectos adversos. Los fármacos convencionales como la amitriptilina, betabloqueantes, ácido valproico y topiramato resultan menos efectivos que los mAbs y gepants, y causan más efectos adversos que estos en comparación con el placebo.²⁷

En cuanto a la efectividad de los mAbs en comparación con la BoNT-A, los mAbs demuestran superioridad en reducir los DMC y la puntuación en la escala MIDAS¹¹ a los seis y doce meses de tratamiento, así como la necesidad del uso de medicación aguda a los seis meses, con perfil de seguridad comparable. Por su diferente mecanismo de acción, la combinación de mAbs y BoNT-A se podría considerar una opción para los pacientes con migraña refractaria.²⁸

Además, al introducir mAbs en pacientes que ya llevan profilaxis con tratamientos orales y/o BoNT-A, se obtiene que hasta el 43,87% de los pacientes son capaces de abandonar total o parcialmente el uso de las medicaciones anteriores: los fármacos con más tasa de retirada son ácido valproico, flunarizina y lamotrigina. De los que no abandonan el tratamiento inicial, en algunos casos se debe a comorbilidades tratadas con estos fármacos, como insomnio o hipertensión; de hecho, los pacientes sin hipertensión logran abandonar en mayor proporción los tratamientos convencionales. Esto implica que muchos pacientes con tratamiento

convencional podrían cambiarlo por mAbs y reducir el tiempo de exposición a la profilaxis oral, que supone un mayor riesgo de efectos secundarios, algo que debería considerarse sobre todo en pacientes a riesgo como los ancianos o polimedicados. Además, según las guías europeas, con una mejora del 30% en los primeros tres meses con mAbs hay potencial de que esta mejora aumente en los siguientes meses.²⁹

Tras tres meses en tratamiento con un mAbs anti-CGRP y otros tres meses en tratamiento con un mAbs antirreceptor del CGRP o viceversa, se compara a pacientes con una respuesta $\geq 75\%$ frente a aquellos con una respuesta $\leq 25\%$ (clasificados como no respondedores). Se obtiene que aquellos que no responden a los mAbs sufren inicialmente más DMM y DMC, asocian más comorbilidades psiquiátricas y responden menos a fármacos agudos y/o presentan un abuso de estos. La presencia de vómitos se relaciona con una respuesta más temprana a los mAbs. Finalmente, del grupo de los no respondedores un 19% responde al uso de un tercer mAbs, lo que apoya el *switch* de anticuerpos. Esto se debe a que hay diferencias, aunque mínimas, en la farmacocinética y la farmacodinámica de los diferentes mAbs que aún no se conocen con exactitud: deberían realizarse estudios dirigidos a buscar biomarcadores o signos que pudieran indicar predilección por uno o por otro, para individualizar el tratamiento y mejorar el manejo de la migraña.³³

Respaldando lo anterior, en otro estudio se ve que los no respondedores a un mAbs antirreceptor, pueden responder a un mAbs anti-CGRP si se hace el *switch*: hay una respuesta $\geq 30\%$ en un tercio de los inicialmente no respondedores tras tres meses de tratamiento con el nuevo mAbs.³⁰

En otro estudio, se ve que tras tratar tres meses con mAbs a pacientes resistentes al tratamiento preventivo convencional, hay mejoría en los DMC, puntuación en la escala MIDAS¹¹, síntomas ansiosos, alodinia, fatiga y en los cuestionarios de salud. Se divide a los pacientes en respondedores y no respondedores a mAbs, sin encontrar en este caso diferencias significativas en las comorbilidades o características de la migraña entre grupos antes del tratamiento. En el análisis por subgrupos tras tratamiento con mAbs, en los respondedores hay descenso significativo en los DMC, puntuación en la escala MIDAS¹¹, síntomas ansiosos, fatiga, alodinia y mejora en los cuestionarios de salud. En los no respondedores hay mejoría significativa en los DMC, puntuación en la escala MIDAS¹¹ y síntomas de ansiedad, por lo que hasta los clasificados como no respondedores a los mAbs se beneficiarían algo del tratamiento con estos.³⁴

En el último estudio, se sigue a pacientes durante ≥ 48 semanas en tratamiento con mAbs, y se observa que algunos responden en las primeras 9-12 semanas, mientras que otros tardan 13-24 semanas y algunos incluso >24 semanas. Se observa que el abuso de medicación aguda y los síntomas dopaminérgicos son más frecuentes cuanto más tardía sea la respuesta a mAbs, mientras que la presencia de dolor unilateral con síntomas autonómicos con/sin alodinia son más frecuentes cuanto más temprana sea la respuesta. Los respondedores más tardíos (respuesta en más de 24 semanas) frente a aquellos más tempranos (respuesta en 9-12 semanas) presentan mayor IMC, mayor duración del abuso de medicación, menor puntuación inicial en las escalas NRS e HIT-6¹², más síntomas dopaminérgicos, menos dolor unilateral con/sin síntomas autonómicos con/sin alodinia, y más comorbilidades. En total, se observa que dos tercios de los pacientes que no habían respondido a las 24 semanas lo hacen más allá de esta fecha. Para poder determinar quiénes serán respondedores ultra tardíos frente a aquellos pacientes que no

responderán a mAbs, debemos saber que los respondedores ultra tardíos ya demuestran una reducción temprana, gradual y progresiva en los DMM o DMC en las semanas 8-24, mientras que en los no respondedores no se observan estos cambios. En total, en las 48 semanas del estudio un 91,3% responden a mAbs. Este estudio recalca la necesidad de mantener el tratamiento con mAbs más de 12-18 semanas, sobre todo en aquellos pacientes que ya muestren algún criterio de respuesta temprana: se puede considerar alargar el tiempo de espera de la respuesta a mAbs hasta 24 semanas, e incluso más de 24 semanas en casos de respuesta $\geq 30\%$ a las 12 semanas.¹⁰

Los mAbs son por tanto los fármacos más efectivos y menos dañinos en el tratamiento preventivo de la migraña, pudiendo favorecer la respuesta en pacientes resistentes a todos los tratamientos convencionales, así como reducir la toma de medicación menos específica, disminuyendo por tanto el riesgo de sufrir efectos adversos. En cuanto a la medicación preventiva convencional, resulta sobre todo útil cuando se emplea a la vez para el tratamiento de la migraña y otras comorbilidades, tales como epilepsia, hipertensión o insomnio, combinando esta doble función en un único tratamiento.

Sin embargo, hemos visto las claras diferencias en el precio entre unos y otros fármacos, que no pueden ser obviadas. Si bien es evidente que los mAbs son la mejor opción si solo habláramos de resultados, existen factores de gestión que hacen que posiblemente sea insostenible su uso generalizado, pues un papel importante en el desarrollo diario de la profesión médica es la adecuada utilización de los recursos sanitarios.

Como resumen del análisis de los diferentes estudios utilizados en esta revisión, en el apartado “Anexos” se incluyen dos tablas (*ver Anexos 1 y 2*), de elaboración propia, en las que se plantea una propuesta sobre el algoritmo terapéutico en el tratamiento preventivo de la migraña, desde el punto de vista de la efectividad. Sabiendo que en la práctica clínica el coste-efectividad es un aspecto fundamental que debe tenerse en cuenta, y puesto que los fármacos más efectivos son también los más caros, queda recalcada la importancia de la individualización.

9. Conclusiones

- Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP tienen una efectividad mayor en comparación con la del resto de los tratamientos preventivos de la migraña.
- Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP causan menos efectos adversos en comparación con los causados por el resto de los tratamientos preventivos de la migraña.
- Ante el fallo de un anticuerpo monoclonal anti-CGRP, la evidencia respalda el cambio a otro anticuerpo monoclonal o *switch*, e incluso el cambio a un tercero si este segundo anticuerpo tampoco fuera efectivo.
- Si existen criterios de respuesta temprana a los anticuerpos monoclonales anti-CGRP, se puede considerar extender el tiempo de evaluación hasta las 24 semanas o incluso más.
- La individualización del tratamiento preventivo de la migraña se presenta como la solución al equilibrio coste-efectividad.

10. Bibliografía

1. Hugger SS, Do TP, Ashina H, Goicochea MT, Jenkins B, Sacco S, et al. Migraine in older adults. *Lancet Neurol*. 2023 Oct 1;22(10):934–45.
2. Aguilar-Shea AL, Membrilla MD JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Atención Primaria*. 2022 Feb 1;54(2):102208.
3. Khan J, Asoom LI Al, Sunni A Al, Rafique N, Latif R, Saif S Al, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jul 1;139:111557.
4. Hansen JM, Schankin CJ. Cerebral hemodynamics in the different phases of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Apr;39(4):595–609.
5. Amani H, Soltani Khaboushan A, Terwindt GM, Tafakhori A. Glia Signaling and Brain Microenvironment in Migraine. *Mol Neurobiol*. 2023 Jul 30;60(7):3911–34.
6. Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología. Guía oficial de cefaleas 2024. 3rd ed. Madrid: Ergon; 2024.
7. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener H-C, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021 Aug 18;17(8):501–14.
8. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan 25;38(1):1–211.
9. Puledra F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024 Sep 11;44(9).
10. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Proietti S, D’Onofrio F, Torelli P, et al. Ultra-late response (>24 weeks) to anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a multicenter, prospective, observational study. *J Neurol*. 2024 May 17;271(5):2434–43.
11. Ruscheweyh R, Förderreuther S, Freilinger T, Gaul C, Goßrau G, Jürgens TP, et al. Minimal important difference of the Migraine Disability Assessment (MIDAS): Longitudinal data from the DMKG Headache Registry. *Cephalalgia*. 2024 Jul 21;44(7).
12. Houts CR, Wirth RJ, McGinley JS, Cady R, Lipton RB. Determining Thresholds for Meaningful Change for the Headache Impact Test (HIT-6) Total and Item-Specific Scores in Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2020 Oct 30;60(9):2003–13.
13. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Los sistemas sanitarios en los países de la Unión Europea. Características e indicadores de salud 2019. Madrid; 2019.
14. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Migraña: últimos avances. *Bol Ter Andal*. 2024;39(2).
15. Sociedad Española de Neurología. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid; 2020.
16. Zobdeh F, ben Kraiem A, Attwood MM, Chubarev VN, Tarasov V V., Schiöth HB, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*. 2021 Dec 26;178(23):4588–607.

17. Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, et al. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 1: amitriptyline. *J Headache Pain*. 2023 Apr 11;24(1):39.
18. Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev*. 2023 Apr 1;103(2):1565–644.
19. Labastida-Ramírez A, Caronna E, Gollion C, Stanyer E, Dapkute A, Braniste D, et al. Mode and site of action of therapies targeting CGRP signaling. *J Headache Pain*. 2023 Sep 11;24(1):125.
20. Özge A, Baykan B, Bıçakçı Ş, Ertaş M, Atalar AÇ, Gümrü S, et al. Revolutionizing migraine management: advances and challenges in CGRP-targeted therapies and their clinical implications. *Front Neurol*. 2024 Jun 13;15.
21. Levin M, Silberstein SD, Gilbert R, Lucas S, Munsie L, Garrelts A, et al. Basic Considerations for the Use of Monoclonal Antibodies in Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2018 Nov 13;58(10):1689–96.
22. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. Vol. 23, *Journal of Headache and Pain*. BioMed Central Ltd; 2022.
23. Puledra F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol*. 2023 Jul 8;270(7):3654–66.
24. Powell LC, L'Italien G, Popoff E, Johnston K, O'Sullivan F, Harris L, et al. Health State Utility Mapping of Rimegepant for the Preventive Treatment of Migraine: Double-Blind Treatment Phase and Open Label Extension (BHV3000-305). *Adv Ther*. 2023 Feb 22;40(2):585–600.
25. Lipton RB, Halker Singh RB, Mechtler L, McVige J, Ma J, Yu SY, et al. Patient-reported migraine-specific quality of life, activity impairment and headache impact with once-daily atogepant for preventive treatment of migraine in a randomized, 52-week trial. *Cephalalgia*. 2023 Sep 28;43(9).
26. Tassorelli C, Onishchenko K, Halker Singh RB, Duan M, Dupont-Benjamin L, Hemstock M, et al. Comparative efficacy, quality of life, safety, and tolerability of atogepant and rimegepant in migraine prevention: A matching-adjusted indirect comparison analysis. *Cephalalgia*. 2024 Feb 27;44(2).
27. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-del-Rio M, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 May 19;24(1):56.
28. Grazi L, Giossi R, Montisano DA, Canella M, Marcosano M, Altamura C, et al. Real-world effectiveness of Anti-CGRP monoclonal antibodies compared to OnabotulinumtoxinA (RAMO) in chronic migraine: a retrospective, observational, multicenter, cohort study. *J Headache Pain*. 2024 Feb 2;25(1):14.
29. Gago-Veiga AB, Lopez-Alcaide N, Quintas S, Fernández Lázaro I, Casas-Limón J, Calle C, et al. Evaluation of the concomitant use of prophylactic treatments in patients with migraine under anti-calcitonin gene-related peptide therapies: The PREVENAC study. *Eur J Neurol*. 2024 May 7;31(5).
30. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. Effect

- of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2022 Apr 13;42(4–5):291–301.
31. Mistry H, Naghdi S, Brown A, Rees S, Madan J, Grove A, et al. Preventive drug treatments for adults with chronic migraine: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2024 Oct 1;28(63):1–329.
 32. Granholm A, Alhazzani W, Møller MH. Use of the GRADE approach in systematic reviews and guidelines. *Br J Anaesth*. 2019 Nov 1;123(5):554–9.
 33. Raffaelli B, Fitzek M, Overeem LH, Storch E, Terhart M, Reuter U. Clinical evaluation of super-responders vs. non-responders to CGRP(-receptor) monoclonal antibodies: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2023 Feb 27;24(1):16.
 34. Della Vecchia A, De Luca C, Becattini L, Curto L, Ferrari E, Siciliano G, et al. Beyond Pain Relief: Unveiling the Multifaceted Impact of Anti-CGRP/R mAbs on Comorbid Symptoms in Resistant Migraine Patients. *Biomedicines*. 2024 Mar 18;12(3):677.
 35. Melhado EM, Thiers Rister HL, Galego DR, de Oliveira AB, Buttarello IA, Belucio IS, et al. Allodynia in Menstrually Related Migraine: Score Assessment by Allodynia Symptom Checklist (ASC-12). *Headache J Head Face Pain*. 2020 Jan 21;60(1):162–70.

11. Anexos

Anexo 1. Propuesta de líneas de tratamiento preventivo según efectividad.

FÁRMACOS		OBSERVACIONES
PRIMERA LÍNEA	Anticuerpos monoclonales anti-CGRP: fremanezumab, eptinezumab, galcanezumab, erenumab.	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar su uso en embarazadas. - Evitar su uso en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares. - No en pacientes con DMM <8.
Ante el fallo de dos anticuerpos monoclonales tras 3-6 meses de tratamiento con cada uno según respuesta inicial, o si existieran contraindicaciones para su uso, se pasará a la siguiente línea.		
SEGUNDA LÍNEA	Gepants: atogepant y rimegepant.	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar su uso en embarazadas. - No en pacientes con DMM <8.
Si el paciente no responde al tratamiento con gepants durante tres meses o si existieran contraindicaciones para su uso, se pasará a la siguiente línea.		
TERCERA LÍNEA	<ul style="list-style-type: none"> - Topiramato - Betabloqueantes - BoNT-A 	<ul style="list-style-type: none"> - La BoNT-A solo en pacientes con DMM ≥ 8, refractaria a tratamientos anteriores. - Puede priorizarse el uso de topiramato y betabloqueantes si tienen doble acción, al asociarse alguna de las comorbilidades recogidas en el Anexo 2, y siempre que no haya contraindicaciones para su uso.
Si el paciente no responde al tratamiento durante tres meses con topiramato o betabloqueantes, además de no responder a la BoNT-A si cumple los criterios para su inyección, o si existieran contraindicaciones para su uso, se pasará a la siguiente línea.		
CUARTA LÍNEA	<ul style="list-style-type: none"> - Flunarizina - Amitriptilina - Venlafaxina - Lisinopril - Candesartán - Ácido valproico 	Puede priorizarse su uso si existiera doble acción, al asociarse alguna de las comorbilidades recogidas en el Anexo 2, y siempre que no haya contraindicaciones para su uso.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Comorbilidades que podrían justificar el uso temprano de algunos de los fármacos de tercera y cuarta línea del *Anexo 1*.

FÁRMACO	DOBLE USO SI ASOCIA MIGRAÑA CON:
Betabloqueantes	- Hipertensión arterial, angina de pecho, ansiedad. - El propranolol será la primera opción en embarazadas (no durante el tercer trimestre).
Topiramato	Epilepsia, obesidad, manía, ansiedad, temblor esencial, dependencia al alcohol.
Ácido valproico	Epilepsia, manía, ansiedad, depresión.
Amitriptilina	- Insomnio, depresión, ansiedad, dolor neuropático, cefalea tensional. - Uso seguro en embarazo y lactancia.
Antagonistas de los canales de calcio	Mareos, vértigos.
Venlafaxina	Comorbilidad depresiva o ansiosa.
Lisinopril	Hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, nefropatía diabética.
Candesartán	Hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, nefropatía diabética.

Fuente: elaboración propia.

