



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

¿ES LA ALODINIA CUTÁNEA UN PREDICTOR DE BUENA
RESPUESTA EN PACIENTES CON MIGRAÑA EN TRATAMIENTO
CON ANTI-CGRP?

*¿Is cutaneous allodynia a predictor of a good response in patients
with migraine treatment with anti - CGRP?*

Autora:

Alejandra Bailo Andrés

Director/es:

Sonia Santos Lasaosa

Marcos Viscasillas Sancho

FACULTAD DE MEDICINA

2023/2024

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	2
1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1. CLASIFICACIÓN.....	5
2.2. DIAGNÓSTICO.....	7
2.3. IMPACTO Y PREVALENCIA DE LA MIGRAÑA	8
2.4. FISIOPATOLOGÍA	9
2.5. TRATAMIENTO	11
2.5.1. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.....	11
2.5.2. TRATAMIENTO PREVENTIVO.....	12
2.6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO	14
2.7. ALODINIA COMO PREDICTOR DE RESPUESTA	15
3. OBJETIVOS.....	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	16
4.2. FUENTES DE INFORMACIÓN	17
4.3. INSTRUMENTOS UTILIZADOS	18
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
4.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSIÓN	25
7. CONCLUSIONES.....	28
8. BIBLIOGRAFÍA.....	29

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

IHS: International Headache Society

ME: Migraña episódica

MEBF: Migraña episódica de baja frecuencia

MEAF: Migraña episódica de alta frecuencia

MC: Migraña crónica

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

DCM: Días de cefalea al mes

DMM: Días de migraña al mes

ICHD: Clasificación internacional de las cefaleas

MHF: Migraña hemipléjica familiar

DCP: Depresión cortical propagada

EHF: European Headache Federation

FDA: Food and Drug Administration (EEUU)

MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale

HIT-6: Headache Impact Test

ASC-12: Allodynia Symptom Checklist – 12

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

PACAP: Péptido activador de la adenilato – ciclasa hipofisaria

VIP: Péptido intestinal vasoactivo

STV: sistema trigémico vascular

IASP: Asociación Internacional del Estudio del Dolor

1. RESUMEN

Introducción: La migraña es la segunda causa de discapacidad a nivel global. Los anticuerpos monoclonales (ACM) contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) son una alternativa terapéutica efectiva en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia (MEAF) y migraña crónica (MC). La evidencia científica publicada en relación a la alodinia cutánea como predictor de respuesta a este tratamiento es controvertida. Este trabajo tiene como objetivo determinar si la presencia de alodinia se asocia a una mejor respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Estudio monocéntrico, observacional de pacientes con diagnóstico de MC y MEAF que iniciaban tratamiento con ACM anti-CGRP en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, de junio de 2020 a febrero de 2024, con un seguimiento durante doce meses.

Resultados: Se incluyeron un total de 256 pacientes (86,6% mujeres) con una edad media de $46,5 \pm 12,5$ años. El tratamiento con los ACM anti-CGRP fue seguro y efectivo en todos ellos, reduciendo días de cefalea, intensidad del dolor y consumo de medicación analgésica a los 6 y 12 meses. Sin embargo, la mejora fue significativamente mayor en aquellos que no presentaban alodinia cutánea en situación basal frente a los que sí tenían, en términos de días de cefalea al mes, sintomatología ansiosa y depresiva y consumo de anti - inflamatorios no esteroideos (AINEs). Paradójicamente, en los pacientes con alodinia en contexto de su migraña la intensidad del dolor fue menor.

Conclusión: El tratamiento con los ACM anti-CGRP es seguro, efectivo y bien tolerado. Sin embargo, la presencia de alodinia cutánea no parece ser un predictor de buena respuesta a este tratamiento. De hecho, los pacientes con alodinia cutánea presentan una peor evolución terapéutica frente a aquellos con ausencia de este signo clínico. Dada la controversia de la literatura científica y las limitaciones de nuestro estudio, estudios multicéntricos serían de utilidad para corroborar nuestros hallazgos.

PALABRAS CLAVE: Migraña crónica, migraña episódica de alta frecuencia, anticuerpos monoclonales anti-CGRP, alodinia, tratamiento preventivo.

ABSTRACT

Introduction: Migraine is the second leading cause of disability worldwide. Monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide (CGRP) are an effective therapeutic alternative in patients with high-frequency episodic migraine (HFME) and chronic migraine (CM). The scientific evidence published regarding cutaneous allodynia as a predictor of response to this treatment is controversial. This study aims to determine if the presence of allodynia is associated with a better treatment response.

Material and methods: Monocentric, observational study of patients diagnosed with CM and MEAF who started treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies at the Headache Unit of the Lozano Blesa University Clinical Hospital in Zaragoza, from June to December 2020, with a twelve months' follow-up.

Results: 256 patients (86.6% women) with a mean age of $46,5 \pm 12,5$ years were included. Treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies was safe and effective, reducing headache days, pain intensity and analgesic medication consumption. However, the improvement was significantly greater in those without allodynia compared to those with cutaneous allodynia, in terms of headache days per month, anxious and depressive symptoms, and NSAID consumption. Paradoxically, in patients with allodynia and migraine, the intensity of pain was lower.

Conclusion: Treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies is safe, effective and well tolerated. However, the presence of cutaneous allodynia does not seem to be a predictor of a good response to this treatment. In fact, patients with cutaneous allodynia show a worse therapeutic outcome compared to those without this clinical sign. Given the controversy in the scientific literature and the limitations of our study, multicentre studies would be useful to confirm our findings.

KEYWORDS: Chronic migraine, high-frequency episodic migraine, anti-CGRP monoclonal antibodies, allodynia, preventive treatment.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. CLASIFICACIÓN

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente e incapacitante. Se trata de un tipo de cefalea primaria que cursa con episodios recurrentes de dolor de características específicas, recogidas en la Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD) de la *International Headache Society* (IHS) (4), que se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la migraña según la Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-III) (4)

MIGRAÑA
A) Al menos cinco crisis que cumplan los criterios B-D.
B) Duración de las crisis de 4 a 72 horas (crisis no tratadas o tratadas sin éxito).
C) La cefalea debe cumplir al menos dos de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none">• Localización unilateral.• Dolor pulsátil.• Intensidad moderada-grave.• Se agrava con las actividades físicas habituales o las impide.
D) Al menos uno de los siguientes síntomas durante la crisis de cefalea: <ul style="list-style-type: none">• Náuseas y/o vómitos.• Fotofobia y sonofobia.
E) No se encuentran indicios en la historia clínica ni en el examen físico de que los síntomas pudieran atribuirse a otra causa.

Siguiendo la ICHD - III, la migraña puede clasificarse según la frecuencia de los ataques, o en función de la presencia o ausencia de aura, cuyos criterios quedan recogidos en la **Tabla 2**. Así, es posible distinguir la migraña episódica (ME) de la migraña crónica (MC) (1,4).

- La ME se define como aquella que cursa con menos de 15 días de cefalea al mes. Incluye a los pacientes con ME de baja frecuencia (MEBF, menos de 8 días al mes de dolor) o alta frecuencia (MEAF, 8 - 14 días de cefalea al mes). Aquellos pacientes con MEAF se comportan en cuanto a discapacidad, pronóstico y consumo de recursos de forma similar a aquellos afectados de MC (1,4).
- Por su parte, la MC requiere la presencia de mínimo 15 días al mes de cefalea durante más de 3 meses. A su vez, al menos la mitad de estos episodios deben ser de características migrañosas (1,4).

En los últimos años se ha observado una alarmante prevalencia de la cronicidad en las cefaleas a nivel poblacional, especialmente de la MC. Estudios recientes avalan una

evolución anual de hasta un 3% de las ME a MC. Esto fomenta el estudio de los posibles factores que intervienen en su cronicidad, lo cual implica profundizar en el análisis de los mecanismos implicados en la perpetuación del dolor, para así poder anteponerse y modificar su curso evolutivo (1).

Pueden diferenciarse factores potencialmente modificables, no modificables y comórbidos. Los primeros y más importantes, por ser susceptibles de ser corregidos con la intervención del profesional sanitario, incluyen la frecuencia de los ataques, la obesidad (asociado a un aumento de la frecuencia e intensidad de los ataques), el abuso de medicación, los trastornos afectivos, la roncopatía y el síndrome de apnea – hipopnea del sueño (SAHS). Los factores no modificables son variables como la edad avanzada, el sexo femenino, la raza caucásica y la predisposición genética. Por último, se consideran factores comórbidos la alodinia cutánea, la presencia de foramen oval permeable o de otros procesos dolorosos (como la disfunción de la articulación temporomandibular) y de estados protrombóticos o proinflamatorios (1).

Se conoce como aura el conjunto de síntomas neurológicos transitorios y reversibles manifestados comúnmente en el periodo previo a la aparición de la cefalea, considerándose los síntomas visuales los más comunes durante esta fase, presentes en hasta el 90% de estos pacientes (4). Debe diferenciarse el aura de los denominados síntomas premonitorios, como el cansancio, la rigidez cervical o la sensibilidad a la luz o al ruido (3).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la migraña con aura según la Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-III) (4)

MIGRAÑA CON AURA
A) Al menos dos crisis que cumplan los criterios B y C.
B) El aura comprende síntomas visuales, sensitivos y/o del lenguaje, completamente reversibles, pero no motores, del troncoencéfalo ni retinianos.
C) Al menos tres de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Al menos un síntoma del aura se desarrolla en 5 minutos o más y/o dos o más ocurren en sucesión, presentando un carácter progresivo de la semiología. • Dos o más síntomas del aura aparecen sucesivamente. • Cada síntoma individual del aura dura entre 5 y 60 minutos. • Al menos un síntoma del aura es unilateral. • Al menos un síntoma del aura es positivo. • El aura es precedida de 60 minutos de cefalea.
D) Sin otro diagnóstico posible que explique la clínica y descartando previamente un accidente isquémico transitorio.

2.2. DIAGNÓSTICO

Debido a la naturaleza transitoria e inconstante de la presentación clínica de las cefaleas primarias, la ausencia de un marcador biológico o de neuroimagen que las defina hace que su diagnóstico sea fundamentalmente clínico. Esta complejidad diagnóstica se suma a la necesidad de más estudios para el conocimiento de su historia natural y a la falta de una caracterización común hasta la publicación de la primera clasificación de las cefaleas por la IHS. Estos criterios diagnósticos, a pesar de los avances que han supuesto en la mejor filiación de la migraña y por tanto en sus estudios de prevalencia, continúan planteando desafíos metodológicos importantes. Su aplicabilidad en la práctica clínica a través de cuestionarios realizados por los propios pacientes o entrevistadores se ve limitada por una especificidad y una sensibilidad considerablemente bajas (1).

Esta clasificación, en la actualidad vigente, su tercera edición (ICHD - III) del año 2018 recoge cambios en los criterios diagnósticos de determinados tipos de migraña y de cefaleas secundarias (1).

Pese a que una buena historia clínica y una exploración minuciosa permiten diagnosticar la mayoría de las cefaleas sin necesidad de estudios complementarios, deberán tenerse en cuenta la presencia de criterios de alarma que sí precisarán de la ampliación de su estudio y la consiguiente necesidad de excluir una cefalea secundaria (1).

Dado que el diagnóstico de las cefaleas primarias es eminentemente clínico, no está recomendado solicitar de forma rutinaria pruebas de neuroimagen en el estudio de estos pacientes (1).

Por otra parte, respecto a las indicaciones para la realización de la punción lumbar, debe siempre plantearse de forma justificada y tras descartar la toma de tratamiento anticoagulante, la presencia de una coagulopatía, de una plaquetopenia o de un proceso expansivo subyacente. Estas indicaciones incluyen la sospecha de patología infecciosa meníngea o encefálica, de hemorragias intracraneales, de hipertensión intracraneal idiopática o de hipotensión de líquido cefalorraquídeo (1).

A pesar de su alta prevalencia, algunos autores la consideran una enfermedad infradiagnosticada. A su vez, existe un importante retraso general en su diagnóstico, al que puede atribuirse una etiología multifactorial. Por un lado, el desconocimiento sobre esta patología motiva a los propios pacientes a retrasarse en dirigirse al sistema sanitario por falta de conciencia de enfermedad, al considerar la cefalea una afección común. Por otro lado, la migraña tiende a confundirse con la cefalea tensional con la

que, a pesar de compartir sintomatología y de poder llegar a coexistir, dista mucho a nivel de impacto. En algunos casos, el facultativo cae en esta infraestimación de la migraña, al considerarla de menor gravedad y limitarse a la prescripción de analgésicos (2). Así, y según una encuesta realizada por el Atlas de Migraña en España del 2018 (2) (**Tabla 3**), se ha llegado a identificar un retraso de 6'3 años en el diagnóstico de la migraña de tipo episódica, y de hasta 7,3 años en la crónica. Esto supone que el 75% de los pacientes con migraña fueron diagnosticados trascurridos más de dos años desde la aparición de sus primeros síntomas.

Tabla 3. Edad media de los primeros síntomas, del diagnóstico y retraso diagnóstico de la migraña episódica y crónica (Atlas 2018) (2)

	MIGRAÑA EPISÓDICA			MIGRAÑA CRÓNICA		
	N	Media (años)	Desviación estándar	N	Media (años)	Desviación estándar
Edad a los primeros síntomas asociados	833	17,3	9,0	440	16,3	9,6
Edad de diagnóstico	804	21,3	9,6	428	21,6	10,0
Años de retraso diagnóstico	595	6,4	6,2	332	7,3	7,2

Fuente: Atlas 2018

Tanto el infradiagnóstico como el retraso diagnóstico podrían ser parcialmente responsables de la cronificación de la migraña, del uso excesivo de analgésicos y del impacto emocional que supone para el paciente (2).

2.3. IMPACTO Y PREVALENCIA DE LA MIGRAÑA

La prevalencia de la migraña a nivel mundial, según los criterios de la IHS, se encuentra entre el 10 y el 16%, con un marcado predominio en mujeres (19% frente a 10%), especialmente en el intervalo de edad entre los 20 y los 40 años (3,5). En España afecta a más de 4 millones de personas, con una prevalencia análoga a la global de aproximadamente el 12%, de entre los que cerca del 80% son mujeres (5). Por ello, representa uno de los principales motivos de consulta neurológica en este país.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) la declara la séptima patología más prevalente, y la segunda desde el punto de vista neurológico que genera años de vida perdidos por discapacidad a escala global (2). La migraña supone una importante carga socioeconómica, siendo responsable de un alto porcentaje de absentismo laboral y de pérdida de productividad, con un coste anual estimado de 12.970 euros para los pacientes con MC y de 5.041 para aquellos con ME. Así, la carga económica en la MC es casi tres veces superior a la derivada de la ME, correspondiendo, en ambos casos, la mayor parte de los costes a la pérdida de productividad laboral (2).

Dentro del impacto económico de la migraña podemos diferenciar los costes directos, indirectos e intangibles. Los primeros incluyen los costes derivados del uso de recursos utilizados para su manejo de los que responde el sistema sanitario, así como aquellos realizados directamente por el paciente en lo relativo a su enfermedad (1,2).

Los indirectos, por su parte, suponen la pérdida de productividad laboral (la ganancia perdida por las bajas laborales, el absentismo o el presentismo - entre otros) consecuencia de la discapacidad generada por la enfermedad o su atención médica. Equivalen a la estimación económica de la pérdida de riqueza que la migraña supone para la sociedad (1,2).

Respecto a los costes intangibles, consecuencia del impacto psicológico y físico que acarrea esta enfermedad a quienes la sufren y a sus familias, se consideran inmensurables en términos monetarios (1,2).

Tanto la ME como la crónica, aunque especialmente esta última, se han asociado a importantes implicaciones también en el ámbito socio - familiar y emocional, generando un gran impacto en el funcionamiento diario a las personas que la sufren. En concreto, existe una fuerte asociación entre patologías como la ansiedad y la depresión con las migrañas, pero también con otras situaciones médicas como las alergias (33'4%), el colesterol elevado (13'7%), el asma (13%) o la obesidad (11'6%) (2).

Por su parte, y según el cuestionario MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*) para la evaluación de la discapacidad, más de la mitad de pacientes tanto de MC como de ME presenta un grado de discapacidad grave o muy grave, con una importante inclinación hacia las personas con MC, con una discapacidad superior (69'7%) respecto a las ME (19'3%) (2).

2.4. FISIOPATOLOGÍA

La migraña tiene un componente genético poligénico, a excepción de tres mutaciones vinculadas al fenotipo de migraña hemipléjica familiar (MHF), presentes en el 70% de estos pacientes. Estudios de asociación genómica han identificado 38 loci relacionados con la migraña e implicados en funciones como la migración neuronal y la regulación sináptica, que intervienen en su fisiopatología. Estos avances respaldan la predisposición genética de la migraña, siendo frecuente que los pacientes con esta condición presenten antecedentes familiares, con una estimada heredabilidad del 42% (1).

No hay consenso sobre un mecanismo único que explique la aparición del dolor durante los ataques. Se han desarrollado múltiples teorías, destacando la activación del sistema trigémino-vascular (STV) (1,6), responsable de la liberación de neuropéptidos vasoactivos como el CGRP, que genera vasodilatación e inflamación de los vasos meníngeos.

El hipotálamo es el responsable de la sintomatología premonitoria. Sin embargo, recientes estudios con neuroimagen funcional plantean su participación en la génesis del dolor. Se han propuesto, de esta forma, dos teorías (7):

- La primera de ellas sugiere que neuronas hipotalámicas pueden activar los nociceptores meníngeos trigeminales al alterar el equilibrio entre el tono simpático y parasimpático meníngeo (7), con los cambios metabólicos que implica y la liberación posterior de mediadores químicos al espacio intra y extravascular.
- La segunda, que neuronas tanto hipotalámicas como del troncoencéfalo disminuyen el umbral para la transmisión de señales nociceptivas trigeminales desde el tálamo hasta la corteza, un paso crítico en el desarrollo de la experiencia dolorosa (7). Según esta teoría, las neuronas trigeminovasculares se sensibilizan tras la activación del STV (disminuye su umbral de respuesta y su magnitud de respuesta aumenta), y responden a estímulos de la duramadre frente a los que de base mostraban una nula o mínima respuesta.

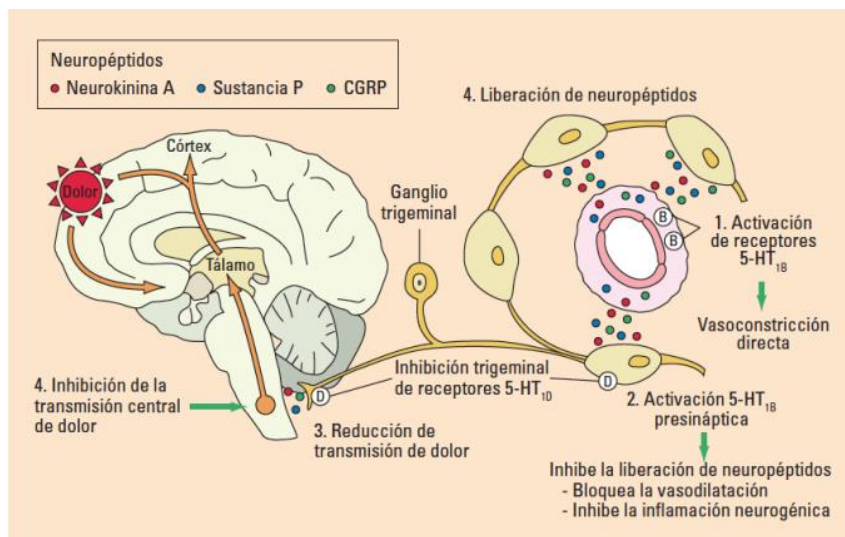
Tras la activación del STV, la transmisión nociceptiva sigue una doble vía:

- La conducción ortodrómica (6), que transfiere información nociceptiva hacia el núcleo caudal del trigémino, tálamo y córtex somatosensitivo
- La conducción antidrómica (6), responsable de una inflamación estéril meníngea, consecuencia de la liberación de neuropéptidos vasoactivos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el péptido vasoactivo intestinal, la sustancia P, la endotelina - 3, el neuropéptido Y, el péptido histidina metionina y la neuroquinina A.

Por su parte, la depresión cortical propagada (DCP) constituye la base fisiopatológica del aura de la migraña, desencadenando cambios en la corteza cerebral y activando nociceptores meníngeos. Este fenómeno se basa en la generación de una onda de despolarización neuronal y glial que se propaga gradualmente por la corteza cerebral. Así, estudios de neuroimagen sugieren la activación de diversas estructuras cerebrales durante el ataque como el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal y la protuberancia

posterior. Además, se ha observado que su fisiopatología responde a un proceso de sensibilización tanto periférica como central (1,6).

Tabla 4. Fisiopatología migraña: hipótesis de la conducción ortodrómica y antidrómica, de la monografía *Migraña* (J Quilla) (6)



2.5. TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la migraña se basa en un enfoque farmacológico y en otro centrado en mejorar el estilo de vida y los factores de riesgo modificables. El mantenimiento de un estilo de vida saludable en relación con el descanso y la alimentación, así como la adyuvancia con terapias conductuales y de *biofeedback* basadas en la información y educación conductual del paciente han demostrado beneficios en el curso de la enfermedad (8).

En ocasiones, en el tratamiento tanto de la MC como de la MEAF puede resultar complicado alcanzar resultados satisfactorios debido a la naturaleza de la enfermedad, por lo que conviene informar adecuadamente al paciente de sus características (9).

En el manejo farmacológico podemos diferenciar: un tratamiento sintomático y un tratamiento preventivo, este último reservado para aquellos pacientes de difícil abordaje, bien por la frecuencia, bien por la duración de los ataques.

2.5.1. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

En el tratamiento sintomático de la migraña se sigue una prescripción escalonada. Los ataques de intensidad leve – moderada comienzan manejándose con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, siendo el ibuprofeno, el naproxeno y el dexketoprofeno los más utilizados) combinados con procinéticos como la domperidona para favorecer su absorción intestinal y controlar el reflejo nauseoso. En los ataques de intensidad grave

o ausencia de respuesta a la analgesia convencional, se aconseja la administración de triptanes (agonistas de los receptores serotoninérgicos 5 – HT1B y D) combinados o no con AINEs. Recientemente se ha aprobado el uso de lasmiditan (agonista de los receptores 5HT – 1F) para pacientes resistentes a los triptanes o con contraindicación para su uso, y rimegepant (antagonista del CGRP), no financiado por el sistema público de salud. Ni los opiáceos ni los ergóticos están aconsejados a día de hoy para el manejo del dolor migrañoso (9).

2.5.2. TRATAMIENTO PREVENTIVO

El manejo preventivo de esta patología gira desde hace años en torno a dos grandes grupos de medicamentos: los betabloqueantes y los neuromoduladores como topiramato. Tienen también un nivel de evidencia IA flunaricina y amitriptilina. Adicionalmente, candesartan, venlafaxina, zonisamida, y magnesio pueden considerarse en su manejo (9).

La toxina botulínica, por su parte, ha mostrado su eficacia frente a placebo en la MC con un grado de recomendación A. Otras alternativas terapéuticas serían los bloqueos anestésicos, con efectos sintomáticos a corto plazo, o la neuromodulación, esta última con escasos estudios y muy heterogéneos acerca de su empleo y eficacia (9).

El tratamiento preventivo ha sufrido grandes cambios desde la introducción de los ACM anti - CGRP.

El CGRP es un neuropéptido de 37 aminoácidos que, además de intervenir en la inflamación y la vasodilatación neurógena, modula las señales nociceptivas relacionadas con la fisiopatología de la migraña. Se encuentra ampliamente distribuido por el sistema nervioso, especialmente en el ganglio de Gasser y en los vasos meníngeos. Su intervención se infiere por el aumento de su concentración durante las crisis de migraña y su normalización posterior tras su alivio. Así, los ACM anti - CGRP bloquean directamente al péptido, alterando su actividad biológica y evitando la cadena de activación inducida por el CGRP del sistema trigeminovascular (9).

La *European Headache Federation* (EHF) (10) publica en el año 2019 un documento de consenso para dirigir y asesorar el uso adecuado de estos fármacos, que fue actualizado en el 2022. En este documento, el comité de expertos los coloca en primera línea para el tratamiento preventivo de la migraña, recomendando su empleo tanto para la MC como para la ME, sobre todo para la MEAF (11). Estudios posteriores recogidos en una revisión sistemática y un metanálisis en red de la fase III de ensayos controlados aleatorios han demostrado su efectividad en el tratamiento preventivo de la migraña y

su beneficio frente al uso de placebo con una ratio de respuesta por encima del 50% en todos los casos y con diferencias no significativas entre las alternativas terapéuticas dentro de este grupo farmacológico (11).

Actualmente, disponemos de dos tipos de fármacos dirigidos contra esta diana: los ACM anti CGRP, entre los que se incluyen erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab que actúan bloqueando el receptor CGRP (erenumab) o el ligando (resto), y los antagonistas del receptor CGRP de pequeña molécula o gepantes: ubrogepant (para el tratamiento sintomático), atogepant (para el tratamiento preventivo en ME y MC) y rimegepant (para el tratamiento preventivo en ME) (estos dos últimos recientemente aprobados en nuestro país) (12). El desarrollo de estas moléculas se interrumpió debido a la aparición de toxicidad hepática en un inicio, pero la nueva generación de gepantes han demostrado resultados esperanzadores en relación con la eficacia, seguridad y tolerancia (13).

Centrándonos en los ACM, su mecanismo de acción radica en la unión a ligando (galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab) o a su receptor (erenumab), de administración mensual o trimestral (fremanezumab y eptinezumab), subcutánea o endovenosa (eptinezumab). Han demostrado en los diferentes ensayos clínicos, pero también en la vida real, un inicio de respuesta temprano (incluso en el primer mes) y consistente, con un excelente perfil de seguridad. No se han encontrado diferencias de eficacia entre ellos (15). Con todo, y pese a haberse reconocido como una opción farmacológica segura y bien tolerada, se han observado diferencias entre los efectos adversos que cada una de las opciones desencadenan (14). Así, los principales datos farmacocinéticos de estos anticuerpos monoclonales se recogen en la **Tabla 5** (9).

Tabla 5. Datos farmacocinéticos de los anticuerpos monoclonales contra el péptido regulador del gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor disponible en el momento actual en España (Gonzalez GL et al.) (9)

		Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
Diana		Receptor CGRP	Ligando CGRP	Ligando CGRP
Cinética		No lineal/lineal	Lineal	Lineal
Absorción (concentración máxima)		4-6 días	5 días	5-7 días
Biotransformación		Vía proteolítica no específica		
Vida media		28 días	27 días	30 días
Interacción con enzimas hepáticas		No	No	No
Barrera hematoencefálica		Ninguno la atraviesa		
Placenta		Todos la atraviesan a partir de la semana 18-22		
Ajuste de dosis	Edad, sexo, peso, raza, etnia	No		
	Insuficiencia renal	No		
	Insuficiencia hepática	No		

La Agencia Europea del Medicamento y la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobaron el uso de estos fármacos en pacientes con MC y pacientes con ME con, al menos, cuatro ataques de migraña al mes. Cada país ha establecido sus condiciones de financiación (9).

El principal inconveniente de esta opción terapéutica es su elevado precio. Por ello, el Ministerio de Sanidad indicó su financiación por el sistema público de salud en pacientes con migraña de alta frecuencia (8 – 14 días de migraña al mes) y MC con fallo a tres o más tratamientos preventivos pautados a las dosis correctas durante un mínimo de tres meses, siendo la toxina botulínica (dos ciclos) uno de ellos en el caso de MC (9).

Los efectos adversos son poco frecuentes. De entre ellos, el más destacable comprende las reacciones en el lugar de inyección (dolor, eritema, prurito, calor local) que aparecen en ocasiones en las primeras horas tras la administración y suelen remitir con cuidados básicos. Otros menos habituales incluyen las reacciones de hipersensibilidad, el estreñimiento, la nasofaringitis o la sinusitis. Estudios acerca de la repercusión cardiovascular derivada del empleo de estos fármacos no han llegado a arrojar resultados definitivos de relevancia más allá de la advertencia sobre su efecto sobre la presión arterial, que en términos generales tampoco llega a superar las cifras de normalidad. Aun con ello, se aconseja mantener vigilada las cifras tensionales en pacientes con factores de riesgo cardiovascular los primeros 7 días tras la infiltración (9).

2.6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El principal criterio de respuesta al tratamiento preventivo es la disminución en un 50% en el número de días de migraña y cefalea al mes. Otros parámetros de respuesta incluyen, entre otros, la mejoría en la calidad de vida (a través de escalas validadas como el MIDAS o el HIT6 – *Headache Impact Test*), la menor intensidad del dolor y la disminución en el consumo de analgésicos (9).

Diferentes estudios han tratado de definir un factor pronóstico de respuesta al tratamiento. Sin embargo, a día de hoy los resultados publicados son inconsistentes (16). La determinación del CGRP, en el marco de investigación, se posiciona como el marcador de respuesta más fiable, si bien no debe considerarse como un marcador biológico de enfermedad, ya que en aproximadamente un tercio de los pacientes no está elevado (17). Esto también puso de manifiesto que, para algunos pacientes, este péptido no ocuparía un papel central en la fisiopatología de su migraña, pudiendo estar implicados otros como el péptido activador de la adenilato - ciclasa hipofisaria (PACAP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP).

Según la literatura actual, la buena respuesta a los triptanes y la presencia de dolor unilateral acompañado o no de síntomas autonómicos han sido considerados predictores de buena respuesta al tratamiento. Por el contrario, la obesidad, la alodinia interictal, la presencia de cefalea diaria, comorbilidades psiquiátricas, o un elevado número de estrategias terapéuticas no exitosas previas indicarían una mala respuesta (16).

2.7. ALODINIA COMO PREDICTOR DE RESPUESTA

La Asociación Internacional del Estudio del Dolor (IASP) (18) define la alodinia como dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor. A pesar de que habitualmente se limita a la región cefálica, puede extenderse a áreas extracefálicas. Se ha descrito en el 80% de los pacientes con migrañas y su duración y gravedad pueden depender tanto de factores biológicos internos como de factores ambientales, incluida la estrategia de tratamiento. Es el correlato clínico del fenómeno de sensibilización central, y forma parte de la sintomatología ictal e interictal que refieren muchos pacientes con migraña, sobre todo MC. Este fenómeno de sensibilización central se produciría como consecuencia de la estimulación nociceptiva continua de las neuronas del complejo trigeminocervical y, finalmente, del tálamo (20).

Se ha observado en familias de roedores que la inyección facial cutánea de CGRP causaba alodinia periorbitaria dependiente de la dosis (19). Esto permite inferir que el posible denominador común entre la migraña y la alodinia cutánea radicaría en este péptido. Además, el estudio sugiere que una evaluación crítica de hallazgos clínicos como las características del dolor que indica sensibilización periférica o central puede ser útil para predecir la respuesta a estos fármacos (19).

Estudios publicados hasta la fecha aportan datos contradictorios en relación al papel de la alodinia cutánea como marcador de buena respuesta al tratamiento.

El estudio AMPP (21) arroja resultados de una respuesta inadecuada a los triptanes, AINES, opioides y barbitúricos en aquellos pacientes con presencia de alodinia en el transcurso de su cefalea. Sin embargo, ningún ensayo clínico aleatorizado confirmó estos hallazgos (22,23). En esta línea, la influencia de la alodinia cutánea en la respuesta al tratamiento preventivo es actualmente desconocida. Algunos autores sugieren que la efectividad de los preventivos orales se reduce en pacientes con alodinia cutánea (24), frente a otros que avalan una mayor eficacia de dichos tratamientos en este grupo (25). Por ello, los datos disponibles hasta la fecha no permiten determinar el impacto de la alodinia cutánea en la eficacia del tratamiento preventivo de la migraña (20).

A raíz de estos resultados, y partiendo de la escasez de conclusiones consistentes, este trabajo fin de grado pretende estudiar la alodinia cutánea como factor predictor de buena respuesta en el curso del tratamiento preventivo con ACM anti – CGRP.

3. OBJETIVOS

Primario: evaluar si la alodinia cutánea se comporta como predictor de buena respuesta (mejoría > 50% en días de migraña al mes) en pacientes con MEAF y MC que inician tratamiento preventivo con ACM anti – CGRP a los 6 y 12 meses.

Objetivos secundarios:

- Estudiar en la práctica clínica el efecto de los ACM anti - CGRP en otros parámetros de respuesta (mejoría en días de cefalea al mes, consumo de analgésicos, intensidad del dolor y calidad de vida) y determinar si existen diferencias entre los pacientes con y sin alodinia cutánea
- Estudiar la seguridad y tolerabilidad de los ACM anti – CGRP
- Estudiar qué variables se relacionan con la presencia de alodinia

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de una serie de pacientes diagnosticados de MEAF y MC según los criterios de la ICHD – III, que iniciaban tratamiento preventivo con ACM anti - CGRP en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario, unidad de referencia para el sector III de Zaragoza. El seguimiento y la recogida de datos se realizaron desde julio de 2020 hasta febrero del 2024.

Los ACM anti – CGRP que se estudiaron fueron:

- Erenumab (70 o 140 mg subcutáneo / mes)
- Fremanezumab (225 mg subcutáneo / mes o 675 mg / 3 meses)
- Galcanezumab (120 mg subcutáneo / mes tras dosis de carga 240 mg inicial)

Se definieron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de inclusión:

- Mayores de edad (≥ 18 años)
- Firma de consentimiento informado (CI)
- Diagnóstico de MEAF o MC (según criterios ICHD – III)
- En tratamiento con ACM anti – CGRP durante al menos seis meses

Criterios de exclusión:

- Negativa a participar en el estudio
- No firma del consentimiento informado (CI)
- Pacientes con baja adherencia al tratamiento
- Imposibilidad para realizar el seguimiento (alta de la unidad, traslado a otra comunidad autónoma...)
- Datos incompletos

4.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Se extrajeron datos pseudonimizados procedentes de la Historia Clínica Electrónica de la consulta de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario (HCU) Lozano Blesa de pacientes con MEAF y MC que iniciaron tratamiento con ACM anti-CGRP entre julio del 2020 y febrero del 2024.

Para el desarrollo del estudio, se ha trabajado con las siguientes variables:

I. Variables demográficas:

- Edad
- Sexo

II. Variables clínicas:

- Tiempo de evolución de la migraña
- Tiempo de evolución de la situación de MC/MEAF
- Número de días de cefalea al mes (DCM) en situación basal
- Número de días de migraña al mes (DMM) en situación basal
- Puntuación en la escala HIT - 6 basal
- Puntuación en la escala MIDAS basal
- Número de tratamientos preventivos previos
- Tratamiento preventivo asociado
- Presencia de aura
- Presencia de alodinia
- Puntuación en la escala ASC - 12 basal
- Intensidad del dolor en la escala numérica NRS (*numerical rating scale*) (0 - 10)
- Consumo de triptanes y AINES al mes
- Tipo de ACM contra el CGRP

III. Variables de respuesta

Son las variables recogidas tras el tratamiento con ACM anti - CGRP:

- Número de días de cefalea al mes (DCM)
- Número de días de migraña al mes (DMM)
- Puntuación en la escala HIT 6 tras el tratamiento con anti - CGRP
- Puntuación en la escala MIDAS tras el tratamiento con anti - CGRP
- Puntuación en la escala ASC 12 tras el tratamiento con anti - CGRP
- Consumo de triptanes y AINES al mes
- Efectos adversos del tratamiento anti - CGRP

Las variables de respuesta fueron recogidas en situación basal, a los tres, seis, nueve y doce meses tras el inicio del tratamiento, si bien para el estudio comparativo entre grupos en función de la alodinia basal se consideraron los valores a los 6 y 12 meses.

Definimos el criterio de respuesta al tratamiento preventivo como la reducción en un 50% del número de días de migraña al mes.

4.3. INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Respecto a las escalas utilizadas para la medición de las variables, se describen a continuación cada una de ellas.

La escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) contiene dos subescalas con 7 síntomas de ansiedad (HADS - A) y 7 de depresión (HADS - D), que puntúan de 0 a 3 cada uno. Una puntuación ≥ 8 se considera como un trastorno clínicamente significativo y una puntuación ≥ 11 sugiere un trastorno moderado-grave (26) (**Anexo 1**).

La escala ASC - 12 (*Allodynia Symptom Checklist – 12*) incluye 12 preguntas sobre la frecuencia con la que se presentan los síntomas de alodinia cutánea en asociación con el ataque de migraña. Clasifica en tres ítems las posibles respuestas según la frecuencia de su aparición. En función de las puntuaciones obtenidas, se definen cuatro categorías: no alodinia 0 - 2 puntos, alodinia leve 3 - 5 puntos, alodinia moderada 6 - 8 puntos y alodinia grave ≥ 9 puntos (27) (**Anexo 2**).

El Cuestionario de Discapacidad de la Migraña (MIDAS) (28) es un instrumento ampliamente empleado para el estudio del impacto de la migraña en los pacientes que la sufren en los últimos 3 meses. Se basa en 5 preguntas que engloban tanto el ámbito laboral como el doméstico y sociofamiliar y dos preguntas acerca de la frecuencia de los síntomas (**Anexo 3**).

El Test de Impacto de la Cefalea (*Headache Impact Test* o HIT - 6) (28). Se compone de 6 ítems que evalúan la frecuencia de la cefalea intensa, la limitación de las actividades diarias, deseo de acostarse en la cama, fatiga, irritabilidad y dificultad de concentración (**Anexo 4**).

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tras confirmar que todas las variables siguen una distribución normal, las cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar, empleando la Prueba *t de Student* para comparar datos no pareados. Las variables dicotómicas se expresaron como porcentajes, comparándose con la Prueba de Chi² o la Prueba exacta de *Fisher*.

Un valor bilateral de $p < 0.05$ se consideró indicativo de significación estadística.

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa informático SPSS versión v26.0.

4.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se ha regido por los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki y por Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).

A lo largo de todo el estudio, se garantizó la confidencialidad del paciente, respetando la legislación aplicable en materia de protección de datos personales, en concreto, la que se encuentra en vigor desde el 25 de mayo de 2018, reglamento UE 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Para la realización del estudio, se utilizó una base de datos anonimizada en la que no figuraba ningún dato que se pudiese utilizar para acceder a la identidad del paciente. Solo se accedió a la identidad o a la historia clínica del paciente para la obtención de los datos de las variables que se recogen en el estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA), con número de identificación C.I. EOM24/009, que se adjunta como anexo (**Anexo 5**).

5. RESULTADOS

Se incluyeron 256 pacientes (83,6% mujeres) con una edad media de $46,5 \pm 12,4$ años. Del total de la muestra, el 79,3% tenían un diagnóstico de MC y un 4,7% migraña con aura.

En relación a las características clínicas, la media de DMM fue de $14,5 \pm 6,4$ días y la de DCM de $20,2 \pm 7,5$ días, con una intensidad media de $8,7 \pm 2,9$ puntos. El 20,5% tenían un uso excesivo de medicación. El resto de características clínicas de la muestra en situación basal, a los 3, 6, 9 y 12 meses se presentan en la **Tabla 6**. En la **Figura 1** se recogen las principales opciones terapéuticas ensayadas con anterioridad expresadas en porcentajes.

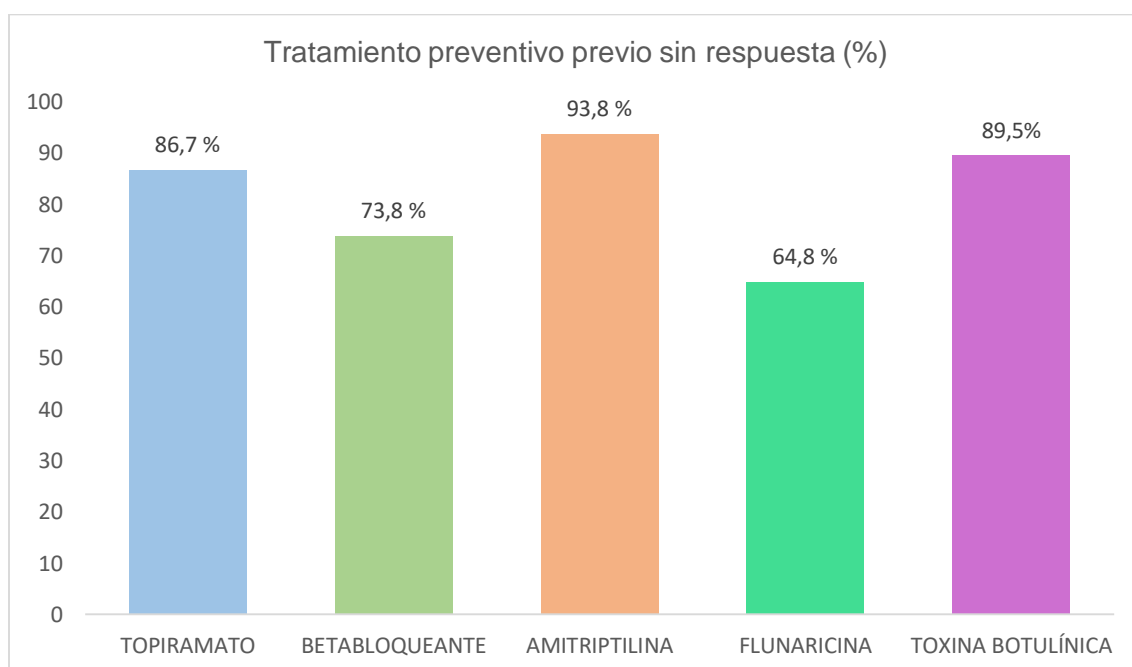


Figura 1. Opciones terapéuticas probadas anteriormente sin respuesta (n=256)

Tabla 6. Descriptivo con datos basales y a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento con ACM (n=256)

Recogida de datos/ variables	Basal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
DMM	20,2 ± 7,5	6,5 ± 6,5	5,6 ± 4,2	4,8 ± 2,5	4,9 ± 4
DCM	14,5 ± 6,4	10,1 ± 7,2	8,4 ± 6,8	7,2 ± 4,8	8 ± 6,9
NRS	8,7 ± 2,9	7,4 ± 5,8	7,5 ± 6,1	7,5 ± 6,3	7,5 ± 4,6
HAS	8,9 ± 2,9	7,4 ± 4,3	7,1 ± 4,4	7,3 ± 4,4	7,6 ± 5
HAD	6,7 ± 4,5	5,2 ± 4,2	4,8 ± 4,2	4,9 ± 4,1	5,5 ± 4,9
HADS	15,6 ± 7,9	12,6 ± 7,8	11,8 ± 8	12,4 ± 8	13,1 ± 9,2
HIT6	67,6 ± 7,8	58,1 ± 8,4	56,3 ± 10,8	56,5 ± 9,1	58,9 ± 9,5
ASC12	6,8 ± 4,6	5,3 ± 4,5	4,5 ± 4,3	4,5 ± 4,2	4,3 ± 4,2
MIDAS	64,7 ± 44,1	25,8 ± 28,4	21,2 ± 28,1	20,4 ± 26,7	18,8 ± 23,2
Consumo de AINE/mes	11,1 ± 11,5	5,3 ± 6	4,86 ± 6	4,6 ± 4,7	4,5 ± 4,5
Consumo de triptanes/mes	7 ± 6,7	3,1 ± 3,7	3,1 ± 4,5	2,8 ± 2,8	3,2 ± 2,9

DMM: días de migraña al mes; DCM: días de cefalea al mes; NRS: numerical rating scale; HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalaria; HAS: subescala de ansiedad hospitalaria; HAD: subescala de depresión hospitalaria; ASC12: *Allodynia Symptom Checklist*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*; AINES: antiinflamatorios no esteroideos

En relación al tratamiento con ACM, el 40,6% se trató con erenumab, el 44,9% con fremanezumab y el 13,7% con galcanezumab, representado en la **Figura 2**. De la muestra, tenían alodinia (definido como una puntuación en la escala ASC – 12 > 2) el

87,1% de los pacientes. En la **Figura 3** se observa la distribución de los pacientes en función de su grado de alodinia basal expresado en porcentajes.

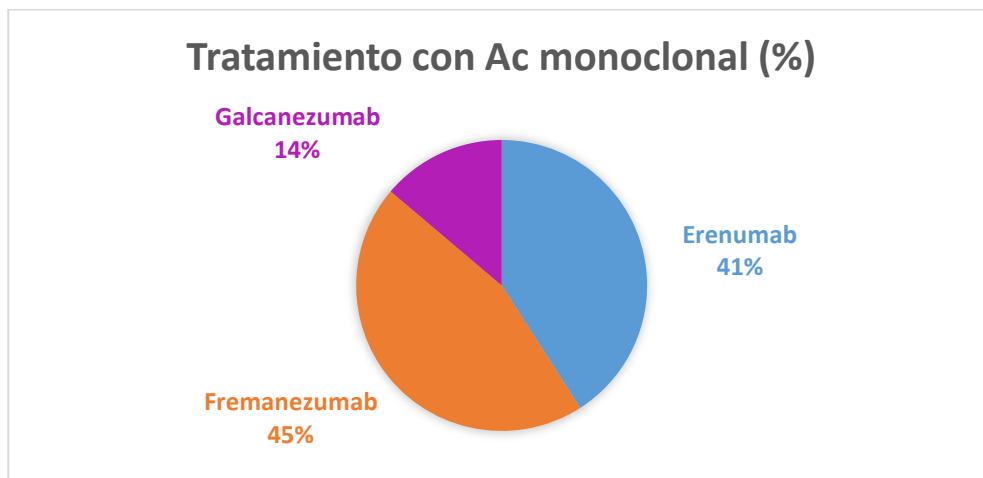


Figura 2. Tratamiento con ACM anti-CGRP (n=256)

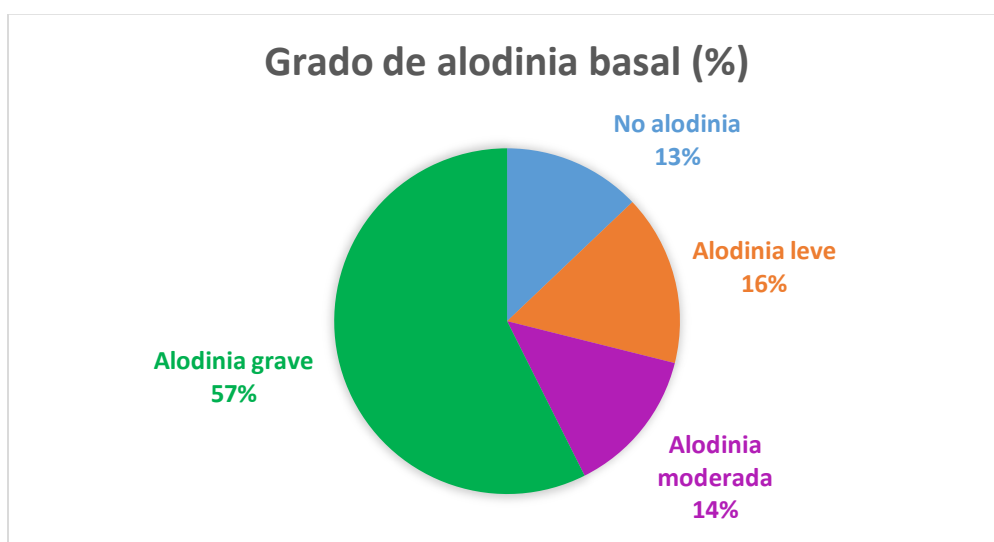


Figura 3. Grado de alodinia basal según ASC-12 (n=256)

Se relacionaron con la presencia de alodinia la sintomatología ansiosa (puntuación en la subescala HAS de $9,1 \pm 4,4$ vs. $7,9 \pm 3,7$; $p < 0,045$) y depresiva (puntuación en la subescala HAD de $7 \pm 4,6$ vs. $4,8 \pm 3,3$; $p < 0,001$).

En nuestra muestra, a los 6 meses 26 pacientes (11,1%) suspendieron el tratamiento por ausencia de respuesta. No se encontraron diferencias significativas en relación a la presencia de alodinia en situación basal ($p = 0,629$).

Se encontraron diferencias significativas a favor del grupo de pacientes sin alodinia basal en el DMM ($p = 0,01$), puntuación en la subescala HAD ($p = 0,049$), en la escala

HADS ($p = 0,047$) y en el consumo de AINEs ($p = 0,046$) a los 6 meses. Estas diferencias no se mantienen a los 12 meses. No obstante, se registró una mayor intensidad del dolor en los pacientes sin alodinia respecto a aquellos con alodinia ($9,5 \pm 10,5$ en pacientes sin alodinia vs. $7,2 \pm 5,1$ en pacientes con alodinia) a los 5 meses, que tampoco persiste al año.

Estos resultados se presentan en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Descriptivo según la presencia de alodinia a los 6 meses de inicio de ACM (n=235)

Presencia de alodinia / Variables 6 meses	Sin alodinia (n=31)	Con alodinia (n=204)	P - valor
DMM	4,3 ± 2,6	5,8 ± 4,4	0,010
DCM	7,9 ± 6,6	8,5 ± 6,8	0,321
NRS	9,5 ± 10,5	7,2 ± 5,1	0,046
HAS	6,7 ± 3,6	7,1 ± 4,5	0,279
HAD	3,5 ± 3,3	5 ± 4,3	0,049
HADS	9,8 ± 5,8	12,1 ± 8,2	0,047
MIDAS	20,5 ± 29,4	21,3 ± 24,5	0,431
HIT - 6	53,5 ± 14,3	56,7 ± 10,2	0,129
Consumo de AINES, días/mes	3,7 ± 3,3	5 ± 6,3	0,046
Consumo de triptanes, días/mes	2,5 ± 2,2	3,2 ± 4,8	0,074

DMM: días de migraña al mes; DCM: días de cefalea al mes; NRS: numerical rating scale, HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalaria; HAS: subescala de ansiedad hospitalaria; HAD: subescala de depresión hospitalaria; ASC12: *Allodynia Symptom Checklist*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*; AINE: antiinflamatorios no esteroideos

Al comparar entre pacientes con y sin alodinia moderada - grave, no encontramos diferencias en ninguna de las variables clínicas estudiadas (**Tabla 8**).

Tabla 8. Descriptivo según grado de alodinia a los 12 meses de inicio de ACM (n=103)

Presencia de alodinia / Variables 12 meses	Alodinia ausente – leve (n=19)	Alodinia moderada – grave (n=84)	P – valor
DMM	5,3 ± 5,3	4,7 ± 3,2	0,228
DCM	9,4 ± 7,8	7,4 ± 6,3	0,80
NRS	7 ± 1,5	7,7 ± 5,2	0,156
HAS	6,9 ± 4,5	7,9 ± 5,3	0,17
HAD	4,4 ± 4,8	5,8 ± 5	0,21
HADS	11,9 ± 8,6	13,7 ± 9,5	0,182
MIDAS	17,5 ± 16,9	19,4 ± 25,6	0,335
HIT – 6	59,7 ± 7,4	58,5 ± 10,4	0,29
Consumo de AINES, días/ mes	4,1 ± 3,5	4,7 ± 4,9	0,27
Consumo de triptanes, días/mes	2,6 ± 2,2	3,5 ± 3,2	0,064

DMM: días de migraña al mes; DCM: días de cefalea al mes; NRS: numerical rating scale; HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalaria; HAS: subescala de ansiedad hospitalaria; HAD: subescala de depresión hospitalaria; ASC12: *Allodynia Symptom Checklist*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*; AINE: antiinflamatorios no esteroideos

No se registró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la incidencia de efectos adversos ($p = 0,32$). Solo un paciente sin alodinia presentó un efecto adverso.

6. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se planteó como objetivo principal analizar el papel de la alodinia cutánea como posible predictor de buena respuesta al tratamiento preventivo con ACM anti - CGRP en pacientes con MEAF y MC. Además, se evaluó el efecto de los diferentes anti - CGRP en la mejoría clínica de estos pacientes y su posible correlación con la presencia de la alodinia cutánea.

En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes tenían alodinia grave (57%), y tan solo un 13% de los participantes no tenía alodinia al comenzar el tratamiento preventivo con anti - CGRP. Los resultados a los seis y doce meses de comenzar el tratamiento preventivo arrojan datos de peor respuesta en aquellos que presentaban alodinia cutánea concomitante a su migraña. Esto es, los pacientes que no tenían alodinia presentaron una mayor disminución de los DCM, menor puntuación en la subescala HAD, y menor consumo de AINEs que aquellos pacientes que sí presentaron alodinia. Solo se encontró una mayor intensidad del dolor en este grupo frente a los que tenían alodinia. Estos resultados, que se observan a los 6 meses, no se mantienen al completar el tratamiento.

Comparando nuestros resultados con la literatura científica que aborda esta cuestión, debemos tener en consideración:

- Benedicter et al. (19) emplea para su estudio un sistema de prueba semiautomático para determinar la sensibilidad mecánica y térmica facial en roedores previa administración de un anticuerpo ACM anti - CGRP. Los resultados obtenidos sugieren una reducción de la actividad trigeminal y la prevención de la alodinia periorbital tras el tratamiento. De este modo, apuestan por considerar a la alodinia cutánea como predictor de respuesta deficiente al tratamiento con los antiCGRP. Además, argumenta a favor de la intervención del CGRP en el desarrollo de la hiperalgnesia y la sensibilidad facial. Nuestros estudios secundan las conclusiones obtenidas en el mismo.
- Barbanti et al. (29), mediante un estudio multicéntrico de carácter prospectivo de 864 pacientes con MC (656 pacientes) y MEAF (208 pacientes), defiende el uso de la determinación de la alodinia cutánea como principal predictor de respuesta al tratamiento con antiCGRP, diferenciando entre una mayor prevalencia de síntomas relacionados con la sensibilización del trigémino en la MEAF y la presencia de síntomas tanto de sensibilización periférica como central (alodinia) en la MC. En su trabajo señalan que el fenotipo del paciente respondedor a los

ACM anti - CGRP en la MC se caracteriza por la presencia de síntomas de sensibilización periférica, como síntomas parasimpáticos craneales homolaterales junto con la alodinia, manifestación clínica de la sensibilización central. Estos resultados van en contra de lo objetivado en nuestra serie de pacientes.

- Minguez – Olaondo et al (20), presentan una revisión de la literatura científica publicada hasta la fecha acerca de la MC y la presencia de alodinia. En ella exponen que el aumento en la frecuencia de las crisis y la cronicidad del trastorno subraya a la alodinia cutánea como posible marcador de un trastorno más grave, y, de igual forma, que los ataques repetidos durante un largo periodo podrían ser consecuencia del desarrollo de la alodinia cutánea. También especulan acerca del mecanismo fisiopatológico que podría subyacer bajo esta prometedora asociación. Esto podría explicarse, según este estudio, por la activación repetitiva de la vía nociceptiva trigémino-talámico-cortical. Los ataques recurrentes de migraña con alodinia cutánea disminuyen el umbral nociceptivo para ataques posteriores, pero también pueden inducir cambios funcionales en diferentes estructuras involucradas en la modulación del dolor, como la sustancia gris periacueductal, el núcleo trigeminal espinal y el tálamo posterior. Por el contrario, Rome et al.(30) ofrecen una interpretación distinta utilizando un modelo de plasticidad inducida por nocicepción, que sugiere que un estímulo nocivo puede, bajo ciertas condiciones, condicionar al desarrollo de un estado corticolímbico sensibilizado y contribuir a la persistencia del dolor. Además, los resultados en su búsqueda respaldan el papel de la alodinia cutánea como predictor de mala respuesta a tratamientos sintomáticos, con resultados inciertos sobre su influencia en la efectividad del tratamiento preventivo.
- Ornello et al (31). arrojan resultados acerca del impacto de la alodinia cutánea en la efectividad del erenumab. Según su estudio, la presencia de alodinia cutánea no mostró un empeoramiento en la efectividad del erenumab, señalando incluso una reducción sintomática de la alodinia a consecuencia del mismo.
- En nuestra serie, al igual que en la de Barbanti et al. (32), los pacientes con alodinia responden más tarde que los pacientes sin alodinia, al no objetivarse diferencias entre ambos grupos al año del tratamiento.

Los resultados sugieren un papel clave del CGRP en la fisiopatología tanto de la migraña como de la alodinia cutánea. Al limitar la actuación de este péptido con los ACM anti -

CGRP, cabría esperar una mejoría en la migraña del paciente al mismo tiempo que en la presencia de la alodinia cutánea.

Nuestro trabajo plantea la determinación del papel de la alodinia cutánea en el seguimiento de los pacientes con MEAF y MC en tratamiento preventivo, de conocimiento incierto hasta la fecha. De nuestros resultados se infiere que la alodinia se comporta como un predictor de mala respuesta.

Estos resultados ratifican varios estudios publicados hasta la fecha, por lo que contribuye de manera significativa a esclarecer el papel tan prometedor de este signo clínico en el seguimiento de los pacientes que comienzan este tratamiento. Sin necesidad de solicitar ninguna prueba de imagen o laboratorio, únicamente con la exploración física del paciente y el apoyo de escalas como la ASC - 12, partiendo siempre de una adecuada historia clínica, podríamos conocer la evolución de estos pacientes en relación con su tratamiento y favorecer así su seguimiento.

Se necesitan más estudios acerca de la fisiopatología de la alodinia cutánea y su correlación con la cronificación de la migraña y la respuesta al tratamiento preventivo con anti - CGRP para definir mejor el perfil del paciente respondedor, y actuar de forma más precoz.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el tamaño muestral reducido en el grupo de pacientes con MEAF (hay un claro predominio de pacientes con MC), el seguimiento tan solo a 12 meses y la no inclusión dentro de las variables recogidas de escalas de calidad de vida más complejas, que hubieran aportado más información en relación a la dimensión conductual de nuestros pacientes.

7. CONCLUSIONES

- Los pacientes con alodinia cutánea concomitante a su MC o MEAF que inician tratamiento con ACM anti - CGRP tienen una peor respuesta respecto al grupo de pacientes sin alodinia a los 6 meses. Estos datos no se confirman a los 12 meses.
- En nuestra serie, la intensidad del dolor es la única variable que responde mejor al tratamiento en el grupo de pacientes con alodinia a los 6 meses. Esta diferencia no se mantiene a los 12 meses.
- El tratamiento con ACM antiCGRP ha demostrado ser efectivo, seguro y bien tolerado en pacientes con MC y MEAF
- La comorbilidad psiquiátrica (en concreto la presencia de síntomas depresivos y ansiosos según las subescalas HAD y HAS) antes de comenzar el tratamiento se relaciona de forma significativa con la presencia de alodinia
- Nuestros resultados sugieren que la alodinia cutánea se comporta como predictor de mala respuesta al tratamiento con ACM antiCGRP en pacientes con MEAF y MC, si bien son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo
- De nuestros resultados se puede inferir que los pacientes con alodinia podrían tener una respuesta más tardía al tratamiento con ACM antiCGRP por un probable fenómeno de sensibilización central

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Manual de Práctica Clínica en cefaleas. Sociedad Española de Neurología. 2020.
2. Pozo-Rosich P. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. Editor Univ Sevilla. 2018;93.
3. Eigenbrodt AK, Christensen RH, Ashina H, Iljazi A, Christensen CE, Steiner TJ, et al. Premonitory symptoms in migraine: a systematic review and meta-analysis of observational studies reporting prevalence or relative frequency. *J Headache Pain*. 2022;23(1): 1–13.
4. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
5. Asociación Española de Migraña y Cefalea, Sociedad Española de Neurología, Sociedad Española de Enfermería Neurológica, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Libro blanco de la migraña en España. 2021;19.
6. Quilla Villasante J, Yusta Izquierdo A, Cubilla Salinas M, Sánchez Palomo J, Higes Pascual F. Cefalea (II). Migraña. 2018. p.36.
7. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35(17):6619-29.
8. Sun-Edelstein C, Rapoport AM. Update on the pharmacological treatment of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2016; 20:6.
9. González GL, García NG, de Miguel CC, Rodríguez BB, Fonfría AC, Limón JC, et al. Consensus about monoclonal antibodies in migraine of the Headache Study Group of the Madrid Association of Neurology. *Kranion*. 2023;18(1):5–20.
10. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019 Jan 16;20(1):6. Erratum in: *J Headache Pain*. 2019 May 23;20(1):58.
11. 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. *J Headache Pain*. 2022;23(1):1–19.

12. Haghdoost F, Puledda F, Garcia-Azorin D, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. 2023;43(4).
13. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *The Lancet*. 2019; 394:1765–74.
14. Messina R, Huessler EM, Puledda F, Haghdoost F, Lebedeva ER, Diener HC. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43(3).
15. Briceño-Casado MP, Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S. Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica. *Farm Hosp*. 2020;44(5):212–7.
16. Hong J Bin, Lange KS, Overeem LH, Triller P, Raffaelli B, Reuter U. A Scoping Review and Meta-Analysis of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: Predicting Response. *Pharmaceuticals*. 2023;16(7):1-19.
17. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología*. 2022;37(5):390-402.
18. Terminology. International Association for the Study of Pain (IASP). International Association for the Study of Pain. 2021.
19. Benedicter N, Messlinger K, Vogler B, Mackenzie KD, Stratton J, Friedrich N, et al. Semi-Automated Recording of Facial Sensitivity in Rat Demonstrates Antinociceptive Effects of the Anti-CGRP Antibody Fremanezumab. *Neurol Int*. 2023;15(2):622–37.
20. Mínguez-Olaondo A, Quintas S, Morollón Sánchez-Mateos N, López-Bravo A, Vila-Pueyo M, Grozeva V, et al. Cutaneous Allodynia in Migraine: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2022; 12:1–10.
21. Bigal ME, Buse DC, Chen YT, Golden W, Serrano D, Chu MK, et al. Rates and predictors of starting a triptan: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. (2010) 50:1440– 8.
22. Tfelt-Hansen P. Maximum effect of triptans in migraine? A comment. *Cephalalgia*. (2008) 28:767–8.
23. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud GA, De Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, et al. Early vs. nonearly intervention in acute migraine- Act when Mild (AwM). A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia*. (2008) 28:383–91.

24. Ornello R, Casalena A, Frattale I, Gabriele A, Affaitati G, Giamberardino MA, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain.* (2020) 21:32.
25. Young WB, Ivan Lopez J, Rothrock JF, Orejudos A, Manack Adams A, Lipton RB, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in patients with and without allodynia: results of the COMPEL study. *J Headache Pain.* (2019) 20:10.
26. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370.
27. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol.* 2008; 63(2): 148-58
28. Gago – Veiga AB, Camiña Muñiz J, García – Azorín D, González – Quintanilla V, Ordás CM, Torres – Ferrus M, et al. ¿Qué preguntar, cómo explorar y qué escalas usar en el paciente con cefalea? Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefalea de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología.* 2022; 37 (7): 564 – 74.
29. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, Altamura C, d’Onofrio F, Finocchi C, et al. Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients. *J Headache Pain.* 2022;23(1):1–12.
30. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain.* 2013 136:3489–96.
31. Ornello R, Casalena A, Frattale I, Gabriele A, Affaitati G, Giamberardino MA, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain.* (2020) 21:32.
32. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Torelli P, Proietti S, Cevoli S et al. Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: A Multicenter Prospective Observational Study. *Neurology.* 2023;101(11):482-8.

ANEXO 1. Escala HADS

ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

El siguiente cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a saber cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y marque la que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

3) Casi todo el día 2) Gran parte del día 1) De vez en cuando 0) Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

0) Ciertamente igual que antes 1) No tanto como antes 2) Solamente un poco 3) Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3) Sí, y muy intenso 2) Sí, pero no muy intenso 1) Sí, pero no me preocupa 0) No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reirme y ver el lado gracioso de las cosas:

0) Igual que siempre 1) Actualmente algo menos 2) Actualmente mucho menos 3) Actualmente en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3) Casi todo el día 2) Gran parte del día 1) De vez en cuando 0) Nunca

D.3. Me siento alegre:

0) Nunca 1) Muy pocas veces 2) En algunas ocasiones 3) Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a, tranquilo/a y relajado/a:

0) Siempre 1) A menudo 2) A veces 3) Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

3) Gran parte del día 2) A menudo 1) A veces 0) Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago:

0) Nunca 1) Sólo en algunas ocasiones 2) A menudo 3) Muy a menudo

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:

3) Completamente 2) No me cuido como debería hacerlo
1) Es posible que no me cuido como debiera 0) Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

3) Realmente mucho 2) Bastante 1) No mucho 0) En absoluto

D.6. Espero las cosas con ilusión:

0) Como siempre 1) Algo menos que antes 2) Mucho menos que antes 3) En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

3) Muy a menudo 2) Con cierta frecuencia 1) Raramente 0) Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

0) A menudo 1) Algunas veces 2) Pocas veces 3) Casi nunca

Puntuación HAD-A: 1) < 7 2) 8-10 3) > 11 Puntuación HAD-D: 1) < 7 2) 8-10 3) > 11

ANEXO 2. Escala ASC 12

Question: How often do you experience increased pain or an unpleasant sensation on your skin during your most severe type of headache when you engage each of the following?	Does not apply to me	Never	Rarely	Less than half of the time	Half of the time or more
	Score: 0	Score: 0	Score: 0	Score: 1	Score: 2
wearing a necklace					
wearing earrings					
wearing glasses					
wearing tight clothes					
wearing a pony tail					
wearing contact lenses					
shaving the face					
taking a shower					
combing the hair					
resting the head on a pillow					
exposure to cold					
exposure to heat					
Total score:					
Sum of score:					

Allodynia	ASC range
None	0-2
Mild	3-5
Moderate	6-8
Severe	9 or more

ANEXO 3. Escala MIDAS

Escala MIDAS

Fecha: / /

ESTE CUESTIONARIO SE USA PARA DEFINIR LA PÉRDIDA DE DÍAS EN TODAS LAS ÁREAS: PERSONAL, PROFESIONAL Y FAMILIAR DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 MESES, POR HABER SUFRIDO CRISIS DE MIGRAÑA.

INSTRUCCIONES: Por favor, conteste las siguientes preguntas respecto a todas las cefaleas que ha sufrido en los últimos 3 meses. Escriba su respuesta al lado de la pregunta. Escriba un "0" si la cefalea no ha afectado su actividad en los últimos 3 meses.

1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por su cefalea? _____
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo por sus cefaleas? (No incluya los días que ha incluido en la pregunta 1) _____
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus cefaleas?

4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en la realización de tareas domésticas por la presencia de cefalea? (No incluya los días mencionados en la pregunta 3) _____
5. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus cefaleas? _____

Puntuación total:

Puntuación	Grado Discapacidad MIDAS
0-5 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad nula o mínima
6-10 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad leve
11-20 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad moderada
>21 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad grave

- A. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses sufrió de cefalea? (Si el dolor ha durado más de un día, contabilizar días por separado) _____
- B. En una escala de 0-10, ¿cómo se podría puntuar el dolor sufrido con su cefalea? (Donde 0=sin dolor, y 10=dolor intenso) _____

ANEXO 4. Escala HIT 6

Escala HIT-6

Fecha: / /

INSTRUCCIONES: En cada pregunta debe marcar con una cruz la casilla que corresponda a su respuesta.

1. Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como las tareas domésticas, el trabajo, los estudios o actividades sociales?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansada/o para trabajar o realizar las actividades diarias debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harta/o o irritada/o debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Valoración (a completar por el investigador):

Nunca 6 puntos x _____ (n° respuestas)

Pocas veces 8 puntos x _____ (n° respuestas)

A veces 10 puntos x _____ (n° respuestas)

Muy a menudo 11 puntos x _____ (n° respuestas)

Siempre 13 puntos x _____ (n° respuestas)

Puntuación total:

ANEXO 5. Informe del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA)



Informe Dictamen Favorable

C.I. EOM24/009

6 de marzo de 2024

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 06/03/2024, Acta Nº 05/2024 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: ¿ES LA ALODINIA CUTÁNEA UN PREDICTOR DE BUENA RESPUESTA EN PACIENTES CON MIGRAÑA EN TRATAMIENTO CON ANTI-CGRP?

Alumna: Alejandra Bailo Andrés

Tutores: Sonia Santos Lasaosa, Marcos Viscasillas Sancho

Versión protocolo: V2.0 23/02/2024

Versión documento de información y consentimiento: V2.0 23/02/2024

Se garantiza la cesión de datos seudonimizados a la alumna

Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos con recogida de datos retrospectivos

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se recuerda al promotor/investigador que para los estudios de seguimiento prospectivo **es obligatorio solicitar a la AEMPS la publicación en el Registro Español de estudios clínicos** y que este registro es opcional para el resto de los estudios.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza
GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B
Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA -
DNI 03857456B
Fecha: 2024.03.08 09:24:56
+01'00'
María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)