

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**“ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE
GALCANEZUMAB Y VERAPAMILO EN LA
PROFILAXIS DE CEFALEAS EN RACIMO”**

NATALIA CHINCHILLA OROZCO

EDGAR HERNÁNDEZ MORA

SAN JOSÉ, COSTA RICA

ABRIL, 2020

Contenidos

Planteamiento del Problema.....	10
Objetivos.....	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos.....	12
Justificación.....	13
Antecedentes.....	15
Proyecciones.....	21
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO O MARCO REFERENCIAL.....	22
Anatomía y fisiología del sistema nervioso.....	22
Sistema nervioso central (SNC)	28
Sistema nervioso periférico (SNP)	34
Pares craneales.....	36
Nervio trigémino	39
Sistema trigémino vascular.....	42
Cefalea	44
Fisiopatología del dolor y la cefalea.....	45
Clasificación de las cefaleas	46
Cefaleas primarias.....	46
Migraña	48
Cefalea tensional.....	53
Cefalalgias autonómicas del trigémino.....	58
Hemicránea paroxística	60
SUNCT/SUNA.....	62

Otras cefaleas primarias	63
Cefaleas secundarias	71
Cefalea en racimos	73
Clasificación, criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas	77
Terapia farmacológica de la cefalea en racimos	80
Tratamiento agudo de la cefalea en racimos	80
Tratamiento profiláctico de la cefalea en racimos	82
Tratamiento no farmacológico	85
Verapamilo	87
Clasificación farmacológica	87
Mecanismos de acción	88
Verapamilo y la cefalea en racimos.....	89
Anticuerpos monoclonales	90
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.....	93
Galcanezumab	94
Propiedades farmacocinéticas	95
Uso en poblaciones específicas	99
Reacciones adversas significativas.....	100
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	102
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	111
BIBLIOGRAFÍA	147
ANEXOS	154

Contenido de figuras

Figura 1. Visión general funcional del Sistema Nervioso.....	22
Figura 2. Estructura general de una neurona.....	23
Figura 3.Cerebro. A) Vista lateral izquierda, B) vista basal y C) corte sagital y medio que muestra el hemisferio derecho.	30
Figura 4. Lóbulos del cerebro.....	31
Figura 5. Principales divisiones del encéfalo.	32
Figura 6. Organización de la médula espinal. A) Proyección dorsal del sistema. B) Proyección lateral de la médula espinal y columna vertebral. C) Topografía superficial y estructura interna de la médula espinal.	34
Figura 7. Sistema Nervioso Central y Sistema Nervioso Periférico.	35
Figura 8. Nervios Craneales.	37
Figura 9. Distribución cutánea del nervio trigémino.....	40
Figura 10. Patogenia de las cefaleas autonómicas del trigémino.	60
Figura 11. Representación esquemática de la vía periférica y central que resume la patogénesis de la cefalea en racimos.....	77
Figura 12. Paciente con cefalea en racimos. Inyección conjuntival típica que se presenta durante el ataque de cefalea.	80
Figura 13. Esquema de tratamiento de la cefalea en racimos.....	84
Figura 14. Manejo farmacológico de la cefalea en racimos.....	85
Figura 15. Molécula de Verapamilo.....	88
Figura 16. Estructura general de un anticuerpo.....	91
Figura 17. Pluma precargada de Galcanezumab para pacientes con migraña.....	98
Figura 18. Jeringa precargada de Galcanezumab para pacientes con migraña.	98
Figura 19. Jeringa precargada de Galcanezumab para pacientes con cefalea en racimos episódica.....	99
Figura 20. Dosificación de galcanezumab para la cefalea en racimos.	99

Contenido de tablas

Tabla 1. Organización Celular del Tejido Nervioso.....	25
--	----

Tabla 2. Principales Neurotransmisores.....	27
Tabla 3. Generalidades y funciones de los nervios craneales.	38
Tabla 4. Generalidades del nervio trigémino.	41
Tabla 5. Características de las cefaleas primarias.	47
Tabla 6. Criterios diagnóstico migraña sin aura y con aura.	49
Tabla 7. Tratamientos utilizados en migraña.	51
Tabla 8. Criterios diagnóstico cefalea tensional infrecuente, frecuente y crónica.	54
Tabla 9. Tratamientos utilizados en la cefalea tensional.....	57
Tabla 10. Criterios diagnóstico hemicránea paroxística.....	61
Tabla 11. Criterios diagnósticos SUNCT/SUNA.....	63
Tabla 12. Características de las otras cefaleas primarias.	64
Tabla 13. Características que sugieren una participación hipotalámica en CH.	75
Tabla 14. Criterios diagnósticos de la cefalea en racimos.....	77
Tabla 15. Criterios diagnósticos de la cefalea en racimos episódica y crónica.....	78
Tabla 16. Tratamientos agudos de la cefalea en racimos.	80
Tabla 17. Tratamiento profiláctico transitorio y persistente de la cefalea en racimos.	82
Tabla 18. Principales características de Galcanezumab.....	96
Tabla 19. Eficacia de verapamilo y galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo.	111
Tabla 20. Efectos secundarios de verapamilo y galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo.	116
Tabla 21. Percepción de médicos neurólogos respecto a la eficacia y aceptación de los tratamientos profilácticos tradicionales.....	122
Tabla 22. Punto de vista sobre el uso de verapamilo como tratamiento profiláctico de la cefalea en racimos.	125
Tabla 23. Información brindada por los profesionales acerca de los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales.	127
Tabla 24. Percepción de los profesionales acerca de la aceptación de un nuevo fármaco como galcanezumab.	129
Tabla 25. Información obtenida de los profesionales acerca de los aspectos positivos y negativos de una alternativa terapéutica como galcanezumab.....	132

Tabla 26. Percepción de los profesionales sobre la frecuencia de uso de verapamilo en Costa Rica.....	134
Tabla 27. Punto de vista de los profesionales acerca de la viabilidad de galcanezumab en el sector público y privado de Costa Rica.	138

Agradecimientos

Primeramente, quiero agradecer a Dios, por siempre darme la sabiduría, el entendimiento y perseverancia durante todos estos años de carrera cuando sentía que no lo iba a lograr y ya no daba más, siempre me dio las fuerzas que necesité cuando me quería rendir. Sin Él no hubiese llegado hasta acá, un simple gracias se queda corto.

Gracias a mis padres, por ser el motor de mi vida, por hacer todo el esfuerzo posible para que yo pudiera cumplir mi sueño de estudiar esta carrera, por siempre apoyarme, creer en mí y recordarme mi capacidad para superar cualquier obstáculo. Siempre fueron la motivación para llegar hasta este punto y estaré eternamente agradecida por ello, los amo con mi vida.

Gracias a mi tía Yamilteh (tata), otro pilar en mi vida, la cual siempre me ha apoyado e impulsado para seguir adelante y no rendirme. Gracias por tanto apoyo incondicional durante toda mi vida y mi carrera universitaria, infinitas gracias.

Gracias a mi hermana, Adriana, por siempre escucharme cuando tenía que estudiar o aprenderme una exposición, por ser mi fiel compañera de estudio en muchos cursos de la carrera, por tomarme las patentes de comunitaria infinita cantidad de veces, por aguantarme cuando me sentía estresada y consolarme cuando lloraba por la tesis o algún curso que sentía que era imposible, pero sobre todo por siempre creer en mí y en mi capacidad, sin tu apoyo no estaría hoy aquí. Te amo.

Gracias a mi amiga Falon por todo su apoyo durante estos años, por aguantarme estresada, enojada y en tiempos de crisis por algún examen o trabajo, gracias por siempre estar en los buenos y malos momentos, por ser mi cómplice y fiel amiga, espero que siempre estés y que nuestra amistad dure toda la vida

Gracias a mi amiga Marilys, por ser la mejor compañera de trabajos, por ser tan increíblemente igual a mí, por acompañarme durante toda esta etapa y convertirse en alguien incondicional, por entenderme y apoyarme, eres una de las amistades más lindas que la carrera y el proceso me dejó, más que una amiga eres mi soulmate, espero que seamos amigas por siempre.

Gracias a mi amiga Jennifer, con quien inicie esta linda carrera, estamos juntas desde el primer día, infinitas gracias por siempre estar, por apoyarme, entenderme cuando estaba estresada y llorar conmigo, juntas lo iniciamos y juntas lo terminamos, eres una amiga incondicional.

Gracias a mi amigo Danny Méndez por ser siempre tan paciente conmigo cuando lo apuraba con algún trabajo, por simplemente estar ahí y aguantar mi estrés y mal humor, espero que esta amistad continúe durante muchos años.

A mis amigos Diana, Diego, Roger y Dylan Hernández gracias por hacer de estos años de universidad una etapa increíble, hicieron que los cursos juntos tuvieran más sentido, así que gracias por todas las risas y experiencias vividas, cada uno con su forma de ser se ganó una parte de mi corazón.

A mis compañeros y amigos en este último año de carrera, con algunos la inicié y a otros los fui conociendo durante el proceso, gracias por todo su apoyo, por hacer de los días de universidad algo más que una simple clase, por siempre sacar una risa con sus ocurrencias, por la paciencia y todos los lindos momentos que hemos vivido como una pequeña familia, Keyner, Danny, Fabiola, Checho, Marilys, Jennifer, Dylan, María Jesús y Daniela.

Finalmente, gracias a mi tutor, el Doctor Edgar Hernández Mora, por todo el apoyo, paciencia y cariño brindado en este proceso y sobre todo por el aprendizaje durante la carrera. Gracias a todos los profesores y médicos que participaron en el proceso de este trabajo, sin su participación esto no hubiese sido posible. Infinitas gracias.

Dedicatoria

Esta tesis se la dedico a los pilares más importantes en mi vida. Mis padres por todo el esfuerzo que hicieron durante estos años de carrera, por ustedes soy lo que soy hoy en día, en especial a mi papá, que partió antes de poder verme concluir este proceso, siempre apoyaste mi sueño y me quedo con la satisfacción de saber que siempre estuviste orgulloso de mi, gracias por darme alas para volar. A Yamileth, quien pudo verme finalizar la tesis, sin embargo, no pudimos disfrutarlo como hubiésemos querido, aun así, sé que siempre me guiarás, solo que desde otro lugar. A mi abuela Lila y mi tía Nana quienes cuidaron de mi hasta que Dios se los permitió, fueron mi fuerza y motivación todos estos años. A Dios por siempre darme la fuerza para seguir y no rendirme.

“Camina hacia el futuro, abriendo nuevas puertas y probando cosas nuevas, sé curioso... porque nuestra curiosidad siempre nos conduce por nuevos caminos”

Walt Disney

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Para Leroux & Ducros (2008) la cefalea en racimos (CH) se clasifica como un tipo de cefalea primaria muy común perteneciente al grupo de cefaleas autónomas del trigémino (TAC). Se caracteriza por ataques de dolor muy fuertes e insoportables, además de algún síntoma autónomo ipsilateral como inyección conjuntival y lagrimeo, congestión nasal o rinorrea, sudoración frontal y facial, edema de párpados, miosis y ptosis. Los ataques suelen presentarse por períodos de 15 minutos hasta 3 horas varias veces al día. Además, la cefalea en racimos puede presentarse como una forma episódica en la que se presentan uno o dos periodos al año, con cursos de remisión durante muchos años. La otra forma de cefalea en racimos es la crónica cuyo curso no presenta remisión por más de un mes y los ataques son continuos durante un año o más.

A pesar de que la cefalea en racimos es una cefalea primaria muy común la prevalencia de esta en los pacientes es muy baja en comparación a otros tipos de cefalea y migraña. Según varias entrevistas realizadas en Europa y USA solo el 0.1% de la población presenta cefalea en racimo. En el mismo estudio se ha encontrado que los hombres se ven frecuentemente más afectados que las mujeres en una proporción 3:1 y que la edad promedio de aparición es a los 30 años, aunque puede presentarse a cualquier edad. Del mismo modo, se ha encontrado que la genética está implicada, ya que muchos pacientes que sufren por primera vez un ataque de cefalea en racimos tienen al menos un familiar diagnosticado con esta patología, esto lo explican Hoffmann & May (2018).

Gooriah, Buture & Ahmed (2015) en la Revista Terapéutica y Gestión de Riesgos Clínicos explican que al tratarse de un tipo de dolor tan intenso el tratamiento de esta patología se ha ido orientando a un tratamiento agudo que busca un alivio inmediato del dolor y el tratamiento profiláctico una disminución de los ataques de cefalea en racimo. El tratamiento preventivo o profiláctico considerado como el más efectivo y avalado por las Guías Europeas ha sido el verapamilo, que ha demostrado una reducción de los ataques episódicos de cefalea en racimos, y de cefalea en racimos crónica. La dosis inicial de verapamilo es de 80 mg tres veces al día, cada 10 a 14 días puede incrementarse en 80 mg, sin embargo, cada vez que se realice un aumento de dosis se debe realizar un electrocardiograma ya que pueden presentarse alteraciones cardiacas por recibir concentraciones tan altas de verapamilo.

Se ha encontrado una nueva opción terapéutica, que, al parecer, también ha demostrado una alta eficacia en la profilaxis de cefaleas en racimo. Galcanezumab, un anticuerpo monoclonal, que actúa contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, se ha sometido a estudios para medir su uso en pacientes con ambas formas de cefalea en racimos, episódica y crónica. Este hallazgo representa un importante avance para la prevención de cefalea en racimos ya que como se mencionó anteriormente el verapamilo puede causar alteraciones en el electrocardiograma y los pacientes necesitan un tratamiento que además de efectivo, resulte seguro, esto según Doesborg & Haan (2018).

Según la literatura, ambos tratamientos profilácticos resultan efectivos para la prevención de cefaleas en racimo. Sin embargo, se trata de dos clases de fármacos completamente diferentes, ya que el verapamilo es un antagonista de los canales de calcio, cuyo uso principal y aprobado es para el tratamiento de la hipertensión, además de ser administrado por vía oral cada ocho horas. Mientras que el galcanezumab pertenece a la clase de anticuerpos monoclonales y su administración es una inyección subcutánea cada mes. Por este motivo ha surgido el problema principal de la investigación, que se plantea con la siguiente pregunta:

¿Cuál tratamiento profiláctico es más efectivo y seguro para los pacientes que sufren ataques de cefalea en racimos?

Objetivos

Objetivo general

- Analizar la eficacia y seguridad del galcanezumab y verapamilo para la profilaxis de cefaleas en racimo.

Objetivos específicos

- Determinar la eficacia y seguridad de galcanezumab y verapamilo para la profilaxis de cefaleas en racimos.
- Describir la percepción de especialistas neurólogos sobre el uso de galcanezumab como una alternativa terapéutica para la profilaxis de cefaleas en racimos y verapamilo como el tratamiento profiláctico de primera línea.
- Diseñar una propuesta de procedimiento tomando en cuenta la eficacia, seguridad y beneficios de galcanezumab para el seguimiento farmacológico por parte del farmacéutico.

Justificación

Un tratamiento profiláctico tiene como objetivo lograr una disminución en la duración e intensidad de los ataques, así como la interrupción del ciclo de cefalea en racimo. El tratamiento profiláctico se inicia cuando se hace presente un nuevo ciclo de dolor y se utiliza en el paciente por un periodo de dos a cuatro semanas después del último ataque. También se debe garantizar que no se interrumpa el tratamiento, sin embargo, el continuar con la terapia profiláctica más allá del ciclo de dolor no asegura la prevención de futuros ciclos, esto según Urban & Diamond (2011).

Así mismo, Urban & Diamond (2011) relatan que existen muchos tratamientos profilácticos para la cefalea en racimos, sin embargo, el más utilizado y que ha demostrado mayor efectividad en la reducción de los ataques, es el verapamilo. Dicho medicamento debe utilizarse al menos por una semana para mostrar su efectividad, por este motivo, es que se ha logrado comprobar la reducción de ataques de dolor en al menos un 80% de pacientes que lo utilizan como tratamiento preventivo.

En un estudio doble ciego realizado por Leone, D'Amico, Frediani, Moschiano, Grazi & Attanasio (2000) para comparar la eficacia del verapamilo con placebo, se tomaron treinta participantes, de los cuales la mitad se les dio verapamilo tres veces día y la otra mitad placebo tres veces al día por catorce días. En este estudio se comprobó que el verapamilo logró en la primera semana de uso una reducción del dolor en el 80% de los pacientes, y para la segunda semana el 27% estaba libre de dolor. Se reportaron varios efectos secundarios, sin embargo, no fue necesario la suspensión del tratamiento.

Con el paso de los años se han realizado nuevas investigaciones clínicas donde se ha encontrado una relación entre el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la cefalea en racimos al observar un aumento del CGRP en los niveles sanguíneos cuando se presenta una crisis de dolor. De esta manera, se empezaron a desarrollar nuevos fármacos llamados anticuerpos monoclonales que han sido sometidos a estudios clínicos para demostrar la efectividad que presentan al actuar contra el CGRP, así como ayudar a prevenir ataques de cefalea en racimo, reduciendo los ciclos de dolor (Giani, Proietti & Leone, 2019).

Galcanzumab fue el anticuerpo monoclonal que presentó mejores resultados en la profilaxis de cefalea en racimo. Esto se demostró en un estudio realizado a 106 pacientes, de los cuales 49 pacientes recibieron galcanzumab y 57 pacientes placebo por un período de 8 semanas. Los

resultados demostraron que en las primeras tres semanas de uso ya existía una reducción de los ataques de cefalea en racimo del 52% en el grupo de pacientes que se encontraban utilizando galcanezumab y de un 27% en los pacientes que utilizaban placebo. Al final del estudio se demostró que existe un 71,4% de reducción en los ataques de cefalea en racimo al utilizar galcanezumab, así lo explican Goadsby *et al.*, (2019).

En su portal web Eli Lilly and Company (2019) anunció “que la Agencia Americana del Medicamento (FDA) ha aprobado galcanezumab (Emgality®) inyectable (a dosis de 300 mg) para el tratamiento de la cefalea en racimos episódica en adultos. Galcanezumab aporta un enfoque terapéutico innovador a esta enfermedad neurológica y se convierte en el primer y único anticuerpo que se une al CGRP aprobado por la FDA para dos tipos distintos de cefaleas” (párr.1)

Antecedentes

Histórico

Según Yi-Ting, Jia & Goadsby (2018) en su artículo “Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis” menciona que los inicios de la cefalea en racimos datan aproximadamente en 1641 cuando un médico holandés llamado Nicolaes Tulp describe esta condición como un tipo de dolor unilateral, severo, que no duró más de dos horas. Tiempo después un neurólogo llamado Wilfred Harris quien, durante los años de 1869 a 1960 en su monografía “Neuritis y Neuralgia” separó la migraña de la neuralgia del trigémino al describir por primera vez la cefalea en racimos. De este modo en 1936 el mismo Harris fue quien denominó estos dolores de cabeza como neuralgia migrañosa, o neuralgia ciliar, su descripción se consideró como una de los primeros informes registrados en la literatura inglesa sobre la cefalea en racimos (párr. 1).

En 1939 un médico llamado B.T Horton describe a la cefalea en racimos como “un dolor tan severo que debe vigilarse a los pacientes por el riesgo de cometer suicidio”, por esta razón se le empezó a conocer como cefalea de Horton o cefalea del suicidio. En 1952 fue el Doctor Horton quien propuso que la histamina estaba implicada como un posible mecanismo abortivo y que como tratamiento podría desensibilizar el mecanismo. Así mismo, el Dr. Kunkle en el año 1952 estableció que todas las cefaleas unilaterales eran la misma condición y debían estar bajo el mismo nombre. El Dr. Kunkle también mencionó que sus colegas habían pasado por alto la recurrencia circadiana de los ataques y la recurrencia anual de los racimos, esto según Abarca (2016) para la Asociación Costarricense de Medicina Legal y Disciplinas Afines (párr. 1, 3).

Gordon (2004) en su artículo llamado “History of Cluster Headache” describe que los tratamientos para la cefalea en racimos fueron en primera instancia mencionados por el Dr. Horton en 1939 cuando menciona el uso de histamina como un tratamiento abortivo de la cefalea en racimos y en 1956 indica que también se puede utilizar oxígeno del mismo modo. Ekbom, para el año 1991 demostró ser el primero en describir el uso inyectable de Sumatriptan y Zomatriptan. En 1971, Jammes, sugirió el primer tratamiento profiláctico utilizando corticoesteroides, sin embargo, los medicamentos considerados como más nuevos para la prevención de la cefalea en racimos son los bloqueadores de los canales de calcio en la forma de Nimodipina y Verapamilo (p. 133).

En el estudio “High-Dose Verapamil in Episodic and Chronic Cluster Headaches and Cardiac Adverse Events: Is It as Safe as We Think?” para Alexandre et al., (2015) el verapamilo es el tratamiento profiláctico de primera línea para la cefalea en racimos cuyo uso está fuera de etiqueta. La Sociedad Francesa de dolor lo considera como evidencia tipo B y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas, tipo A. Se administra en dosis de 480 mg hasta los 1200 mg cuando se trata de cefalea en racimo, ya que como medicamento antihipertensivo la dosis máxima es de 360 mg diarios. La fisiopatología de esta enfermedad no se conoce, sin embargo, se cree que al utilizar dosis altas de verapamilo la actividad neuronal se podría modular, así como las funciones hipotalámicas y noradrenérgicas podrían verse afectadas (p. 2).

Los tratamientos utilizados para la prevención de trastornos de cefalea primaria resultan ser ineficaces y poco tolerables para los pacientes que además no se adhieren al tratamiento. Por esta razón, en la actualidad, se han estado investigando nuevas terapias como los anticuerpos monoclonales. Dichos medicamentos se sometieron a ensayos clínicos y han sido aprobados para ser utilizados en Estados Unidos esto según Schsuter, Rapoport (2016) en su artículo “New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders” (p. 635).

Lupi, Guerzoni, Negro & Benemei (2019) en su publicación llamada “Once-monthly galcanezumab for the prevention of migraine in adults: an evidence-based descriptive review and potential place in therapy” explican que durante los últimos 15 años se han realizado múltiples esfuerzos para demostrar el antagonismo del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (GCRP) por medio de diferentes clases de fármacos para tratar o prevenir la migraña. Los pacientes que sufren crisis de migraña han solicitado un tratamiento que sea bien tolerado, seguro y que, además, cuente con una vía de administración fácil y cuyo intervalo de dosificación sea amplio entre tomas (p. 557).

Existen mAbs (anticuerpos monoclonales) que son anti-CGRP, los cuales se han estado investigando para migrañas y afecciones relacionadas con dolores de cabeza. Son cuatro los anticuerpos monoclonales en investigación para la profilaxis de migrañas y dolores de cabeza relacionados, dichos anticuerpos son: galcanezumab, eptinezumab, erenumab y fremanezumab, indican Yeh *et al.* (2017), en su publicación, con el nombre de “Monoclonal antibodies for chronic pain: A practical review of mechanisms and clinical applications” (p. 7).

Internacionales

Maya, Martín & Monteagudo (2007) realizaron un estudio llamado “Cefalea en racimos: Estudio prospectivo de 245 enfermos” el cual tuvo como objeto tratar de establecer la prevalencia de la cefalea en racimos en el área de la salud. El estudio tomó a 245 pacientes que fueron diagnosticados previamente con cefalea en racimos y se les aplicó una encuesta que incluía aspectos sociodemográficos del paciente, signos, síntomas y tratamiento. Los resultados dieron que el 95,5% de los enfermos eran hombres, que el estrés era el factor principal que afectaba a los pacientes con un 32,7%, además, de los 245 pacientes, 221 presentaban cefalea en racimos episódica, el signo y síntoma principal manifestado con un 91,8% fue el lagrimeo y que en 30,2% de los pacientes se utilizó carbonato de litio como tratamiento preventivo. En conclusión, la cefalea en racimos es una causa de sufrimiento en los pacientes, por lo que se necesita de un diagnóstico y tratamiento adecuados (párr.7, 14, 28).

Kinstony & Dodick (2018) en su estudio bajo el nombre de “Treatment of Cluster Headache” los autores pretenden realizar un análisis de los tipos de terapias utilizadas para tratar la cefalea en racimos. Se plantea que existen tres tipos de terapias, un tratamiento abortivo, de transición y profiláctico. Cada tratamiento va orientado diferentes tipos medicamentos que pueden ser orales, inyectables, intra-nasales, inhalados, o utilizando dispositivos que mejoren los ataques de dolor. Además, los diferentes fármacos utilizados están clasificados dentro un nivel de evidencia establecido por la American Headache Society (AHS) y por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS). Los autores concluyen que todos los pacientes deben tener clara cual estrategia de tratamiento es la óptima para tratar su crisis de dolor (párr. 3).

Para Vollesen *et al.*, (2018) en su publicación bajo el nombre “Migraine and cluster headache – the common link” se espera estudiar las similitudes entre la cefalea en racimos y la migraña. Los tratamientos agudos y profilácticos utilizados han mostrado en su gran mayoría ser eficaces para ambas patologías. De esta manera se ha podido comprobar cómo el utilizar oxígeno como tratamiento agudo ha resultado eficaz para el tratamiento de la migraña y la cefalea en racimos. Así mismo el uso de anticuerpos monoclonales que actúan contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como tratamiento profiláctico han mostrado ser eficaces en la prevención de la migraña y de este modo se han sometido a estudios para comprobar si resultarían ser eficaces en la profilaxis de cefaleas en racimos. En conclusión, en ambas patologías podrían

existir mecanismos fisiopatológicos compartidos, así como el CGRP está implicado en la migraña y la cefalea en racimos (pp. 7, 10).

Tfelt-Hansen & Tfelt-Hansen (2009) en su artículo llamado “Verapamil for Cluster Headache. Clinical Pharmacology and Possible Mode of Action” pretenden estudiar la relación que tiene el verapamilo en altas dosis al ser utilizado como tratamiento profiláctico de la cefalea en racimos. El verapamilo es un medicamento clasificado como bloqueante de los canales de calcio, utilizado como antihipertensivo en dosis desde los 240 hasta los 480 mg, mientras que para la profilaxis de cefalea en racimos se utiliza a dosis de hasta 1200 mg al día. En un estudio realizado a ratas se encontró que el verapamilo bloqueaba los canales de calcio tipo N y Q, aunque estos datos no explican el efecto del verapamilo, si demuestran que el dicho efecto podría estar relacionado con otros canales de calcio. Finalmente se puede decir que los efectos del verapamilo en la cefalea en racimos son bastante amplios, sin embargo, se concluye que su efecto muestra una mayor relación sobre los canales de calcio activados por alto y bajo voltaje (pp.119,121).

De acuerdo con Petersen, Barloese, Snoer, Soerensen & Jensen (2019) en su estudio “Verapamil and Cluster Headache: Still a Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives” tiene como objeto evaluar el efecto del verapamilo en el tratamiento de la cefalea en racimos. Mediante un grupo de treinta pacientes que participaron en un ensayo clínico para comparar el uso de 120mg tres veces al día de verapamilo con placebo. Se obtuvo que el 80% de los pacientes en el grupo de Verapamilo respondieron al tratamiento en más de un 50%. Por tanto, el verapamilo se mantiene como el tratamiento profiláctico de elección en la cefalea en racimos a pesar de la escasez de ensayos clínicos (pp. 2-3).

De acuerdo con Friedman (2015), en su artículo “On the Brink of a New Era in Headache Medicine” las nuevas terapias para el tratamiento de migrañas y dolores relacionados son el objetivo principal de su estudio. Los estudios realizados con dos nuevos anticuerpos monoclonales que actúan contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) mostraron que al recibir una sola infusión intravenosa de ALD403, las crisis de migraña mejoraban significativamente en un grupo de 163 pacientes. Así mismo, también se administró LY295142 en 217 pacientes, donde hubo una ganancia del 20% al ser seguro y bien tolerado. Los estudios clínicos continúan en progreso para migrañas y cefaleas en racimo, sin embargo, se concluye que dichos

medicamentos son los primeros que se encuentran en desarrollo para la prevención de estos dos tipos de patologías (p. 66).

Según Lamb (2018) su publicación “Galcanezumab: First Global Approval” tiene como objeto conocer los principales acontecimientos que llevaron al desarrollo de galcanezumab para ser aprobado como tratamiento profiláctico de la migraña. Mediante la realización de los ensayos clínicos ENVOLVE-1 Y ENVOLVE-2 utilizando galcanezumab en dosis de 120 y 240 mg y placebo, se escogieron pacientes entre los 18 y 65 años, con un diagnóstico de migraña igual o mayor a un año, que además presentaban de 4 a 14 días de dolor. En los ensayos realizados se llegó a la misma conclusión, galcanezumab reduce los días de dolor hasta en un 50% en comparación con el placebo. Finalmente, en septiembre del 2018 recibió aprobación para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos (párr. 12, 15).

En el estudio titulado “Anti-CGRP in cluster headache therapy” realizado por Giani, Proietti & Leone (2019) se pretende conocer el papel del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en los ataques de cefalea en racimos. Esto se demostró mediante la administración intravenosa de CGRP y placebo a un grupo de pacientes, el cual indujo un ataque de cefalea en racimo en 8 de los 9 pacientes, ya que en este último fue el placebo el que provocó dolor. Por esta razón, se encontró que existen fármacos que son capaces de interferir en la vía del CGRP y mejorar los ataques de cefalea en racimos. Esto se comprobó mediante el uso de galcanezumab 300 mg o placebo subcutáneo una vez al mes por 8 semanas donde al final del estudio el grupo de galcanezumab logró una reducción del 76% a un 57% para placebo, evidenciando que el uso de anticuerpos monoclonales contra el GCRP tiene el potencial de mejorar los ataques de dolor (párr. 48, 63, 65).

Nacionales

Se realizó la búsqueda de antecedentes nacionales, que incluyeran artículos o trabajos finales de graduación relacionados con el tema de “cefaleas en racimo”, “anticuerpos monoclonales en migrañas o cefaleas en racimos”, “Verapamilo en cefaleas en racimo” en las universidades del país relacionadas a la carrera de Farmacia, las cuales fueron: Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad Latina de Costa Rica y Universidad de

Ciencias Médicas (UCIMED), así mismo como dentro de la misma Universidad Internacional de las Américas (UIA). También se envió un correo electrónico a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) solicitando la información mencionada anteriormente. Las búsquedas no dieron artículos o trabajos finales de graduación que pudieran resultar útiles para ser utilizados como antecedentes nacionales.

Proyecciones

Con esta investigación se pretende determinar la eficacia y seguridad de galcanezumab y verapamilo para la profilaxis de cefaleas en racimos.

Por otro lado, se espera comparar la percepción de especialistas en el tema sobre el uso de galcanezumab como una alternativa terapéutica para la profilaxis de cefaleas en racimos y verapamilo como el tratamiento profiláctico de primera línea.

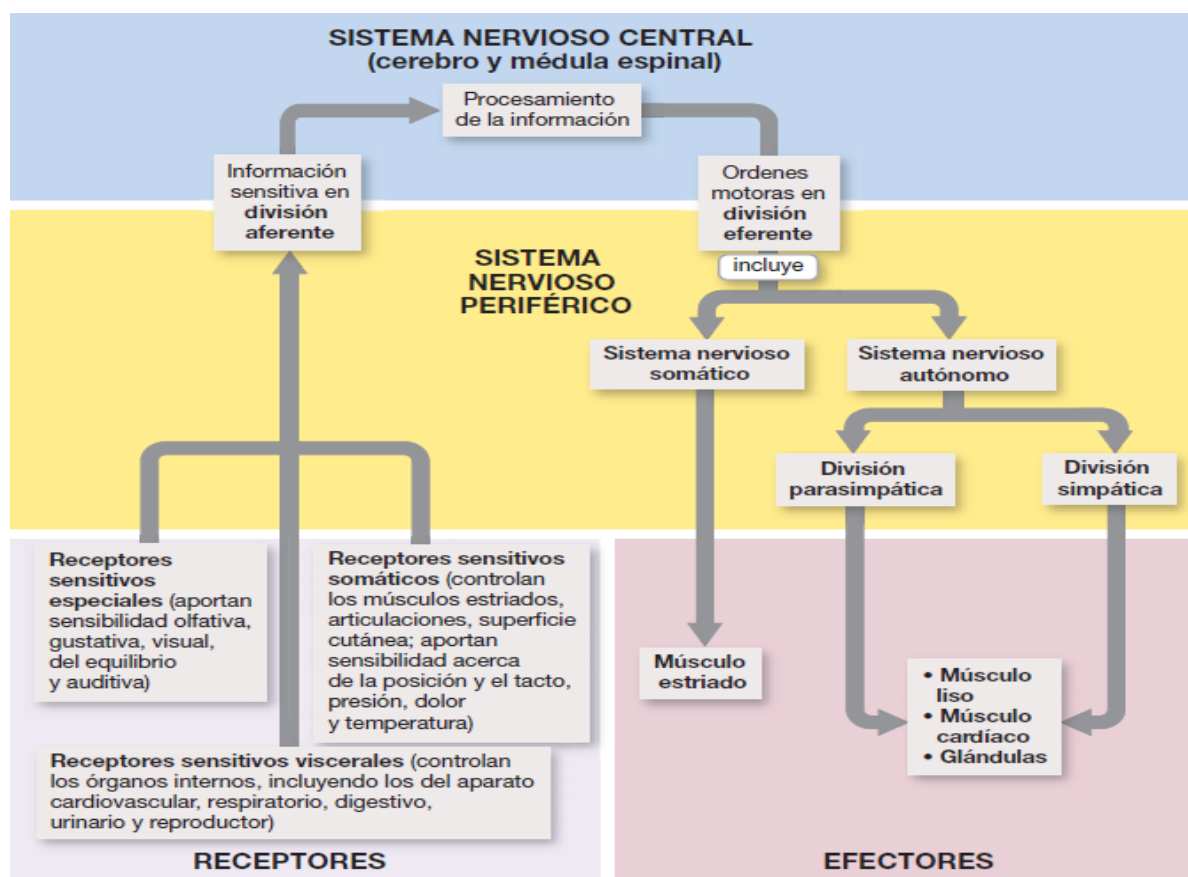
Por lo que finalmente se desea diseñar un protocolo alternativo tomando en cuenta la eficacia, seguridad y beneficios de galcanezumab para el seguimiento farmacológico por parte del farmacéutico.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO O MARCO REFERENCIAL.

Anatomía y fisiología del sistema nervioso

El sistema nervioso incluye todo el tejido nervioso del organismo. Este sistema se encuentra dividido en dos grandes sistemas, el sistema nervioso central (SNC) cuya función principal es la integración, procesamiento y coordinación de los impulsos sensitivos entrantes y motores salientes y que se encuentra compuesto por el cerebro y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico (SNP) que proporciona al sistema nervioso central toda la información sensitiva y conduce órdenes motoras, además presenta dos subdivisiones, la división aferente que lleva información sensitiva al sistema nervioso central y la división eferente que transporta las ordenes motoras a músculos y glándulas (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009, p. 341).

Figura 1. Visión general funcional del Sistema Nervioso.



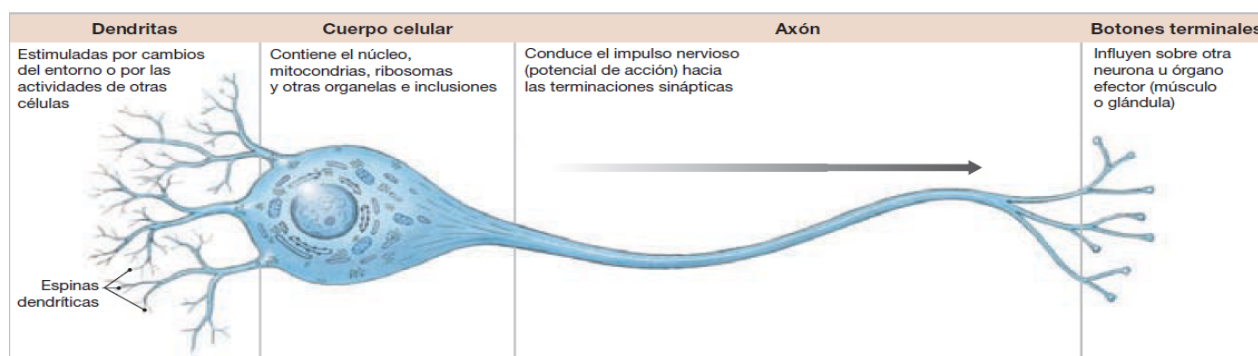
Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

El sistema nervioso está compuesto de sólo dos tipos principales de células: neuronas y células de sostén. Las neuronas son las subunidades estructurales y funcionales básicas del sistema nervioso; se especializan en responder a estímulos físicos y químicos, conducir impulsos electroquímicos, y liberar reguladores químicos. Por medio de estas actividades, las neuronas permiten la percepción de estímulos sensoriales, el aprendizaje, la memoria, y el control de músculos y glándulas. Casi ninguna neurona puede dividirse mediante mitosis, aunque muchas pueden regenerar una porción cortada o emitir ramas nuevas pequeñas en ciertas condiciones (Ira, 2016).

Las células de sostén ayudan a las funciones de las neuronas y son alrededor de cinco veces más abundantes que estas últimas. Por lo general a las células de sostén se les denomina en conjunto neuroglía, o simplemente células gliales. A diferencia de las neuronas, que no se dividen por mitosis (a excepción de las células madre neurales particulares), las células gliales son capaces de dividirse por mitosis. Esto ayuda a explicar por qué los tumores cerebrales en adultos por lo general están compuestos de células gliales más que de neuronas (Ira, 2016).

Las neuronas poseen tres regiones principales: un cuerpo celular, las dendritas y un axón. El cuerpo celular es la porción agrandada de la neurona que contiene el núcleo. Es el “centro nutricional” de la neurona, donde se producen macromoléculas. Las dendritas son prolongaciones delgadas y ramificadas que se extienden desde el citoplasma del cuerpo celular. Las dendritas proporcionan un área receptiva que transmite impulsos electroquímicos graduados hacia el cuerpo celular. El axón es una prolongación más larga que conduce impulsos, llamados potenciales de acción desde el cuerpo celular hacia la periferia (Ira, 2016).

Figura 2. Estructura general de una neurona.



Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

La comunicación existente en el sistema nervioso se realiza por medio de las células nerviosas o neuronas que poseen propiedades fisiológicas tales como la excitabilidad que se entiende como la respuesta a estímulos ambientales, la conductividad la cual es una respuesta que tienen las neuronas a los estímulos producidos por señales eléctricas y la secreción, que se produce cuando la neurona secreta un neurotransmisor químico. Así mismo, las neuronas se pueden clasificar en tres clases funcionales (Saladin, 2012):

- Neuronas sensoriales: se encargan de detectar estímulos como luz, calor, presión y sustancias químicas, además de transmitir información de ellas al sistema nervioso central. Son neuronas aferentes debido a que conducen las señales hacia el sistema nervioso central.
- Inter-neuronas: en su totalidad están dentro del sistema nervioso central. Se encargan de procesar, almacenar y recuperar información, así como de determinar las decisiones por las que el cuerpo reacciona a estímulos.
- Moto-neuronas: envían señales a células musculares y glandulares de manera predominante, además, son eferentes debido a que envían señales fuera del sistema nervioso central.

En las neuronas el centro de control se denomina soma, a su vez en el soma se encuentran estructuras que se ramifican y responden al nombre de dendritas, estas son el sitio principal para la unión de otras neuronas, entre más dendritas tenga una neurona más información puede recibir e incorporar en su toma de decisiones. De manera tal que pueden ser clasificadas por su estructura, de acuerdo al número de extensiones que salen del soma (Saladin, 2012):

- Neuronas multipolares: tienen un axón y varias dendritas e incluye a la mayor parte de neuronas del encéfalo y la médula ósea.
- Neuronas bipolares: solamente tienen un axón y una dendrita y se incluyen células olfatorias de la cavidad nasal y células de la retina.
- Neuronas unipolares: solo poseen la extensión que sale del soma. También se les llama pseudo-unipolares. A una corta distancia del soma, la extensión se ramifica en forma de "T" en una fibra periférica y una fibra central. Esta extensión presenta mielina y permite generar potenciales de acción.

- Neuronas anaxónicas: tienen varias dendritas, pero carecen de axón. La comunicación sucede mediante las dendritas y no producen potenciales de acción.

Tabla 1. Organización Celular del Tejido Nervioso.

Sistema nervioso central (SNC)		
Neuroglia	Astroцитos	Células gliales más grandes y numerosas. Presenta funciones como: control del entorno intersticial, mantenimiento de la barrera hemato-encefálica, creación de una estructura tridimensional para el SNC, realización de reparaciones en el tejido nervioso dañado y orientación del desarrollo neuronal.
	Oligodendrocitos	Poseen prolongaciones que en ocasiones contactan con los axones o los cuerpos celulares de las neuronas. Dichos axones se encuentran envueltos en una sustancia con propiedades aislantes denominada mielina. La mielina mejora la velocidad a la que se conduce el potencial de acción, o impulso nervioso, a lo largo del axón.
	Microglia	Son las células gliales más pequeñas que surgen precozmente en el desarrollo embrionario. Además, la microglia son células fagocíticas del SNC.
	Células ependimarias	Las prolongaciones que poseen las células ependimarias contactan directamente con las células gliales del tejido nervioso. Estas células pueden actuar como receptores que controlan la composición del líquido cefalorraquídeo (LCR).
Sistema Nervioso Periférico (SNP)		
Neuroglia	Células satélite	Se encargan de regular el intercambio de nutrientes y productos de desecho entre el cuerpo celular neuronal y el líquido cefalorraquídeo.
	Células de Schwann	Estas células rodean todos los axones del sistema nervioso periférico y se encargan de la mielinización de los axones

		periféricos, así como de participar en el proceso de reparación después de la lesión.
--	--	---

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Sinapsis

Una sinapsis es la conexión funcional entre una neurona y una segunda célula. En el sistema nervioso central, esta otra célula también es una neurona; en el sistema nervioso periférico, la otra célula puede ser una neurona o una célula efectora dentro de un músculo o una glándula. Aunque la fisiología de las sinapsis entre neurona y neurona, y de las sinapsis entre neurona y músculo es similar, estas últimas sinapsis a menudo se llaman uniones mio-neurales, o neuromusculares (Ira, 2016).

Las sinapsis entre neurona y neurona por lo general comprenden una conexión entre el axón de una neurona y las dendritas, el cuerpo celular o el axón de una segunda neurona; reciben el nombre, respectivamente, de sinapsis axodendríticas, axosomáticas y axoaxónicas. En casi todas las sinapsis, la transmisión sólo va en una dirección: desde el axón de la primera neurona (o pre-sináptica) hacia la segunda neurona (o post-sináptica). Con mayor frecuencia, la sinapsis ocurre entre el axón de la neurona pre-sináptica y las dendritas o el cuerpo celular de la neurona post-sináptica (Ira, 2016).

Las sinapsis vesiculares, también denominadas sinapsis químicas, son con mucho las más abundantes; existen varios tipos diferentes. La mayor parte de las interacciones entre las neuronas y todas las comunicaciones entre las neuronas y los efectores periféricos consisten en sinapsis vesiculares. En una sinapsis vesicular entre neuronas, un neurotransmisor liberado en la membrana pre-sináptica de un botón terminal se une a proteínas receptoras de la membrana post-sináptica y desencadena un cambio transitorio del potencial trans-membrana de la célula receptora. Sólo la membrana pre-sináptica libera un neurotransmisor. Como consecuencia, la comunicación sólo ocurre en una dirección: desde la neurona pre-sináptica hasta la neurona post-sináptica (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Las moléculas de neurotransmisor dentro de las terminaciones de neurona pre-sinápticas están contenidas dentro de muchas vesículas sinápticas rodeadas por membrana, pequeñas. Para que el neurotransmisor dentro de estas vesículas se libere hacia la hendidura sináptica, la membrana

de la vesícula debe fusionarse con la membrana del axón en el proceso de exocitosis. La exocitosis de vesículas sinápticas y la liberación consiguiente de moléculas de neurotransmisor hacia la hendidura sináptica, se desencadena por potenciales de acción que estimulan la entrada de Ca^{2+} hacia la terminal del axón a través de canales del Ca^{2+} sensibles a voltaje (Ira, 2016).

Una vez que las moléculas de neurotransmisor han sido liberadas desde las terminales de axón pre-sinápticas, se difunden con rapidez a través de la hendidura sináptica y llegan a la membrana de la célula post-sináptica. A continuación, los neurotransmisores se unen a proteínas receptoras específicas que forman parte de la membrana post-sináptica. Las proteínas receptoras tienen especificidad alta por su neurotransmisor, que es el ligando de la proteína receptora. El término ligando en este caso se refiere a una molécula de menor tamaño (el neurotransmisor) que se une a una molécula proteínica de mayor tamaño (el receptor) y forma un complejo con la misma (Ira, 2016).

Neurotransmisores

El neurotransmisor es una sustancia química o bio-molécula, llamado también mensajero químico, cuya principal función es la transmisión de información de una neurona a otra atravesando el espacio sináptico que separa dos neuronas consecutivas, afectándola de forma específica. Su acción inicia al ser liberado en la extremidad de una neurona, mientras se desarrolla la propagación del influjo nervioso, fijándose en los puntos precisos de la membrana de la neurona siguiente (León & Lázaro, 2016).

Tabla 2. Principales Neurotransmisores.

Grupo	Nombre	Precursor	Sitio de síntesis	Funciones
Aminoácidos	Ácido γ amino butírico	Glutamato	SNC	Funciones inhibitorias
	Glutamato	Glutamina	SNC	Funciones excitadoras
	Acetilcolina	Glucosa (Aco-A) y colina	SNC, nervios parasimpáticos	Contracción muscular. Regulación de la función cardíaca. Motilidad gastrointestinal.

				Regulación de secreciones glandulares.
Mono-aminas	Dopamina	Tirosina	SNC	Control motor. Participa en los procesos de motivación y en diferentes procesos cognitivos.
	Noradrenalina		SNC nervios simpáticos	Atención, estado de alerta y vigilancia, regulación del hambre y saciedad.
	Adrenalina		SNC, glándulas suprarrenales	Aumento de la frecuencia cardiaca y regulación de la tensión arterial. Procesos relacionados con el aprendizaje.
	Serotonina	Triptófano	SNC, células cromafines intestinales	Regulación de la función cardiovascular y gastrointestinal. Agregación plaquetaria. Procesos cognoscitivos. Percepción sensorial. Regulación de la temperatura y del dolor
Péptidos	Endorfinas Enkefalinas Dinorfinas	Proopiomelano cortina Proencefalina Prodinorfina	SNC	Modulación del dolor y del comportamiento afectivo. Funciones neuroendocrinas y regulación del sistema nervioso autónomo.

Nota: (León & Lázaro, 2016) citado por Lorenzo, (2009).

Sistema nervioso central (SNC)

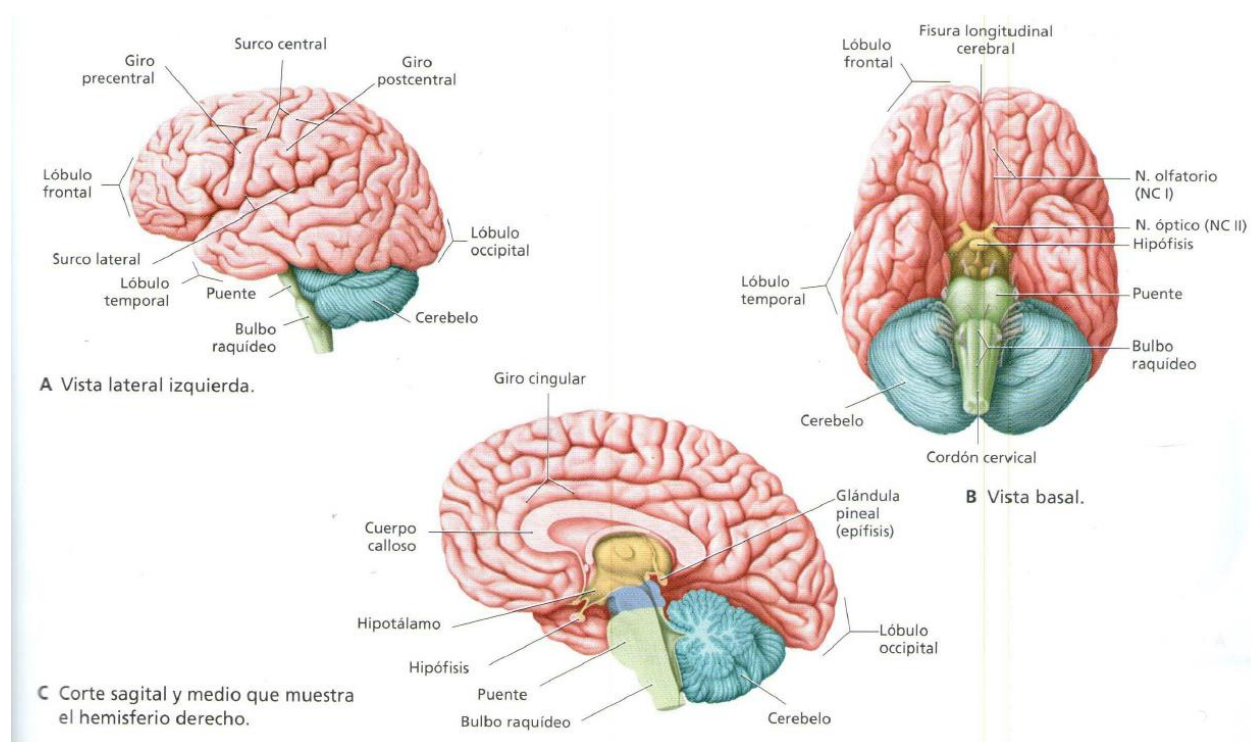
Según Martini, Timmons & Tallitsch (2009) el encéfalo se considera la parte más sorprendente del cuerpo debido a su estructura tridimensional compleja y a la variedad de funciones

que resultan desconcertantes. El encéfalo de un adulto contiene aproximadamente un 95% del tejido nervioso del organismo. Es importante mencionar que en la cuarta semana de desarrollo en la porción cefálica del tubo neural crecen de manera muy rápida tres vesículas primarias: el prosencéfalo (cerebro anterior), el mesencéfalo (cerebro medio) y el rombo-encéfalo (cerebro posterior).

El cerebro posterior (rombo-encéfalo) está conformado por el bulbo raquídeo el cual contiene estructuras neuronales que controlan la frecuencia cardíaca y la respiración, la protuberancia, otra estructura del prosencéfalo, está situada entre el bulbo raquídeo y el cerebro medio y es un conjunto de fibras que atraviesan su cara anterior en camino a los hemisferios cerebelosos, finalmente el cerebelo es el que recibe información sensitiva y envía mensajes motores esenciales para la coordinación motora y es también el responsable de la ejecución de los movimientos finos (Mergler, 2012).

El cerebro medio (mesencéfalo) se encarga de conectar el cerebro posterior con el anterior y sus estructuras son el acueducto cerebral, el tectum, los pedúnculos cerebrales, la sustancia negra y el núcleo rojo, además su principal función es procesar la información visual y auditiva. Por otra parte, el cerebro anterior (prosencefalo) se divide en dos estructuras, el diencéfalo y el cerebro propiamente dicho. El diencéfalo por su parte se subdivide en tálamo, centros de transmisión y procesamiento de información sensitiva y el hipotálamo un centro de control visceral conectado con la glándula pituitaria, que, además, contiene centros implicados con las emociones, la función del sistema nerviosos autónomo y la producción de hormonas, resultando la principal conexión entre el sistema nervioso y el endocrino (Mergler, 2012) & (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Figura 3.Cerebro. A) Vista lateral izquierda, B) vista basal y C) corte sagital y medio que muestra el hemisferio derecho.



Nota: (Gilroy, MacPherson & Ross, 2008).

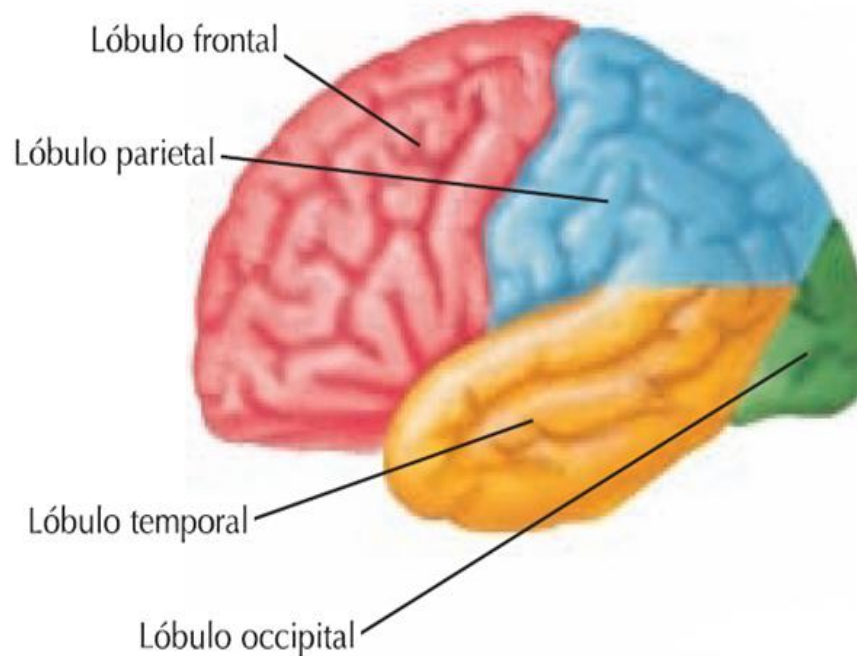
De acuerdo con Chú, Cuenca & López (2015) el cerebro es la parte más grande del encéfalo, compuesto de dos hemisferios cerebrales que se conectan por medio del cuerpo calloso. Estos hemisferios son la corteza cerebral la cual es una capa externa de sustancia gris y los núcleos basales, una capa interna de sustancia blanca con núcleos grises en su interior. Así mismo, el cerebro está compuesto por cuatro lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital y tres cisuras: cisura central que separa el lóbulo frontal del lóbulo parietal, la cisura lateral la cual separa el lóbulo frontal del lóbulo temporal y la cisura parietooccipital que separa el lóbulo parietal del lóbulo occipital.

El lóbulo frontal es el más grande y está ubicado frente a los hemisferios cerebrales. Dentro de las funciones importantes se encuentran el discurso y lenguaje, y la memoria prospectiva, un tipo de memoria que permite recordar los planes que una persona hizo, ya sea a corto o largo plazo. El lóbulo parietal se ubica posterior al lóbulo frontal y superior al lóbulo temporal, este lóbulo se divide en dos regiones funcionales: el lóbulo parietal anterior, responsable de interpretar las señales somato-sensoriales simples y el lóbulo parietal posterior, subdividido en lóbulo parietal superior,

responsable de la acción planificadora motora y el lóbulo parietal inferior, encargado de funciones como planificación sensorio-motora, aprendizaje, idioma, reconocimiento espacial y estéreo-gnosis (Jawabri & Sharma, 2019).

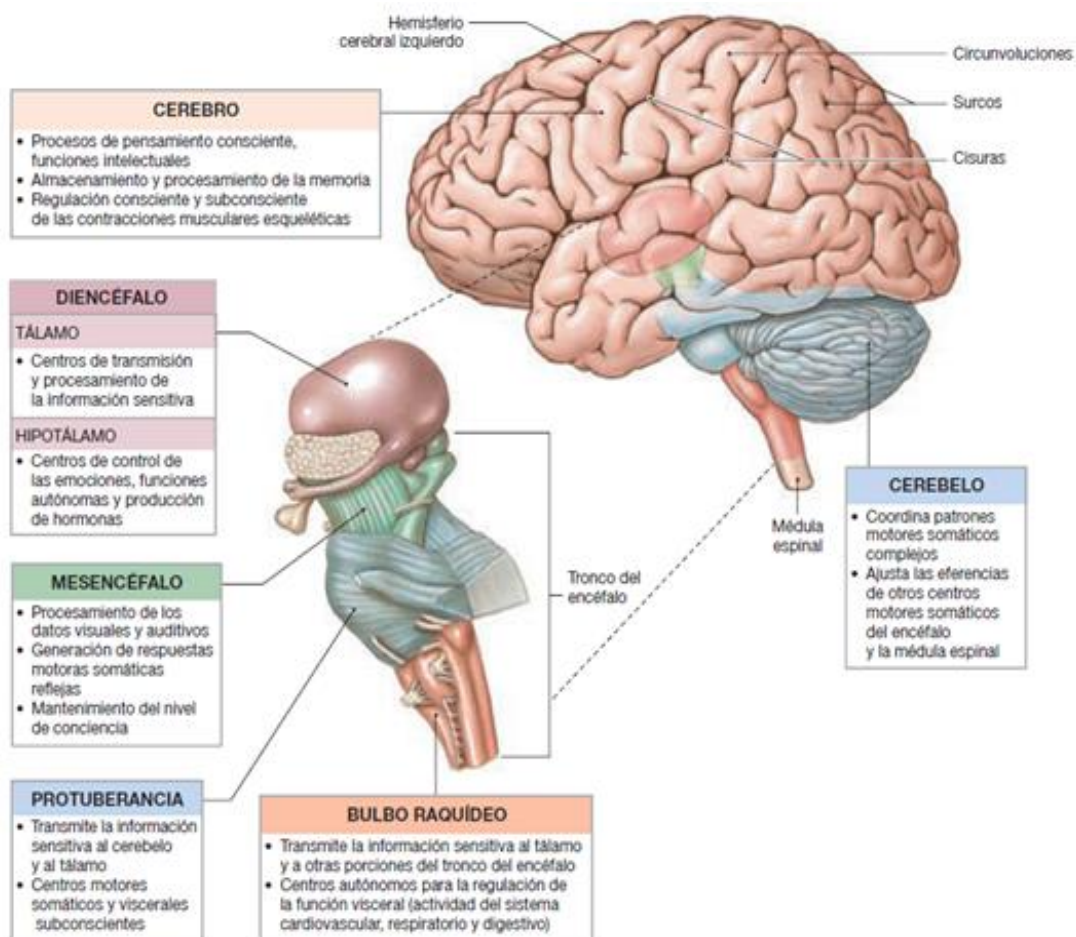
Del mismo modo Jawabri & Sharma (2019), indican que el lóbulo temporal se encuentra posterior al lóbulo frontal e inferior al lóbulo parietal y posee dos superficies, la lateral y la medial. En el giro temporal medio se encuentran dos funciones importantes, la memoria semántica que permite recordar pensamientos y objetivos de conocimiento común y la red de control semántico la cual permite asignar el significado a las palabras, sonidos y mecanismos de recuperación semántica. Finalmente, el lóbulo occipital es el lóbulo más pequeño, encontrándose en la región más posterior al cerebro, posterior al lóbulo parietal y el lóbulo temporal, su función principal es el procesamiento visual y la interpretación.

Figura 4. Lóbulos del cerebro.



Nota: (Netter, 2015).

Figura 5. Principales divisiones del encéfalo.



Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Dentro del sistema nervioso central (SNC) se encuentra la médula espinal que corresponde a la principal vía entre el encéfalo y la piel, las articulaciones y los músculos, así mismo, se encuentra dividido en las siguientes regiones: cervical, torácica, lumbar y sacro-coccígea. Existen 31 pares de nervios espinales fijos distribuidos por toda la longitud de la médula espinal por las raíces anteriores o motoras y las raíces posteriores o sensitivas. Cada raíz nerviosa posterior posee un ganglio de la raíz posterior, cuyas células dan origen a las fibras nerviosas periféricas y centrales (Chú, Cuenca & López, 2015).

Los delicados tejidos nerviosos también deben estar protegidos contra contactos perjudiciales con las paredes óseas circundantes del canal vertebral. Unas membranas especializadas, conocidas en conjunto como meninges espinales proporcionan protección,

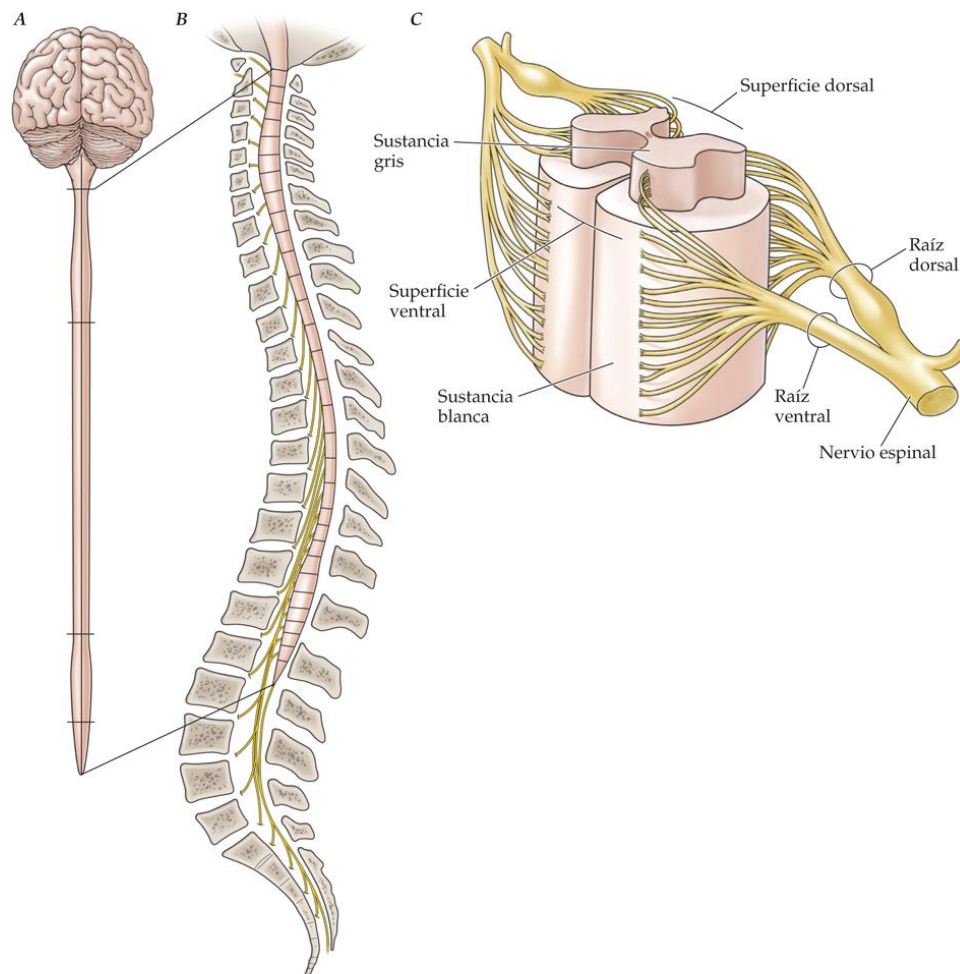
estabilidad física y absorción de los impactos. Las meninges espinales cubren la médula espinal y rodean las raíces de los nervios raquídeos. Los vasos sanguíneos que se ramifican en estas capas también transportan oxígeno y nutrientes a la médula espinal. Existen tres capas meníngeas: la duramadre, la aracnoides y la piamadre (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

La duramadre resistente y fibrosa forma la cubierta más externa de la médula espinal y el cerebro. La duramadre de la médula espinal consta de una capa de tejido conjuntivo irregular denso cuyas superficies externa e interna están cubiertas por un epitelio escamoso simple. El epitelio externo no está unido a las paredes óseas del canal vertebral, y el espacio epidural intermedio contiene tejido areolar, vasos sanguíneos y tejido adiposo. La duramadre espinal se estrecha desde una vaina hasta un denso cordón de fibras de colágeno que finalmente se unen a componentes del filum terminal para formar el ligamento coccígeo. El ligamento coccígeo se extiende a lo largo del canal sacro y se entretreje con el periostio del sacro y el cóccix (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

La aracnoides es una membrana impermeable, delicada que cubre la médula espinal y se ubica entre la piamadre por dentro y la duramadre por fuera. Está separada de la piamadre por un espacio ancho, el espacio subaracnoideo, que está lleno con líquido cefalorraquídeo, que actúa como absorbente de los impactos y como medio de difusión de los gases, nutrientes, mensajeros químicos y productos de desecho disueltos. El líquido cefalorraquídeo fluye a través de una red de fibras de colágeno y elastina producidas por fibroblastos modificados (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009) & (Chú, Cuenca & López, 2015).

La piamadre espinal tapiza toda la superficie de la médula. Se prolonga inferiormente a la médula espinal, sobre el filum terminal, hasta el fondo de saco de la duramadre. Es una membrana vascular, está engrosada a cada lado entre las raíces nerviosas para formar el ligamento dentado que se dirige lateralmente para adherirse a la aracnoides y la duramadre. De esta forma la médula espinal está suspendida en el medio de la vaina dural (Chú, Cuenca & López, 2015).

Figura 6. Organización de la médula espinal. A) Proyección dorsal del sistema. B) Proyección lateral de la médula espinal y columna vertebral. C) Topografía superficial y estructura interna de la médula espinal.



Fuente: John H. Martin: *Neuroanatomía texto y atlas*, 4e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

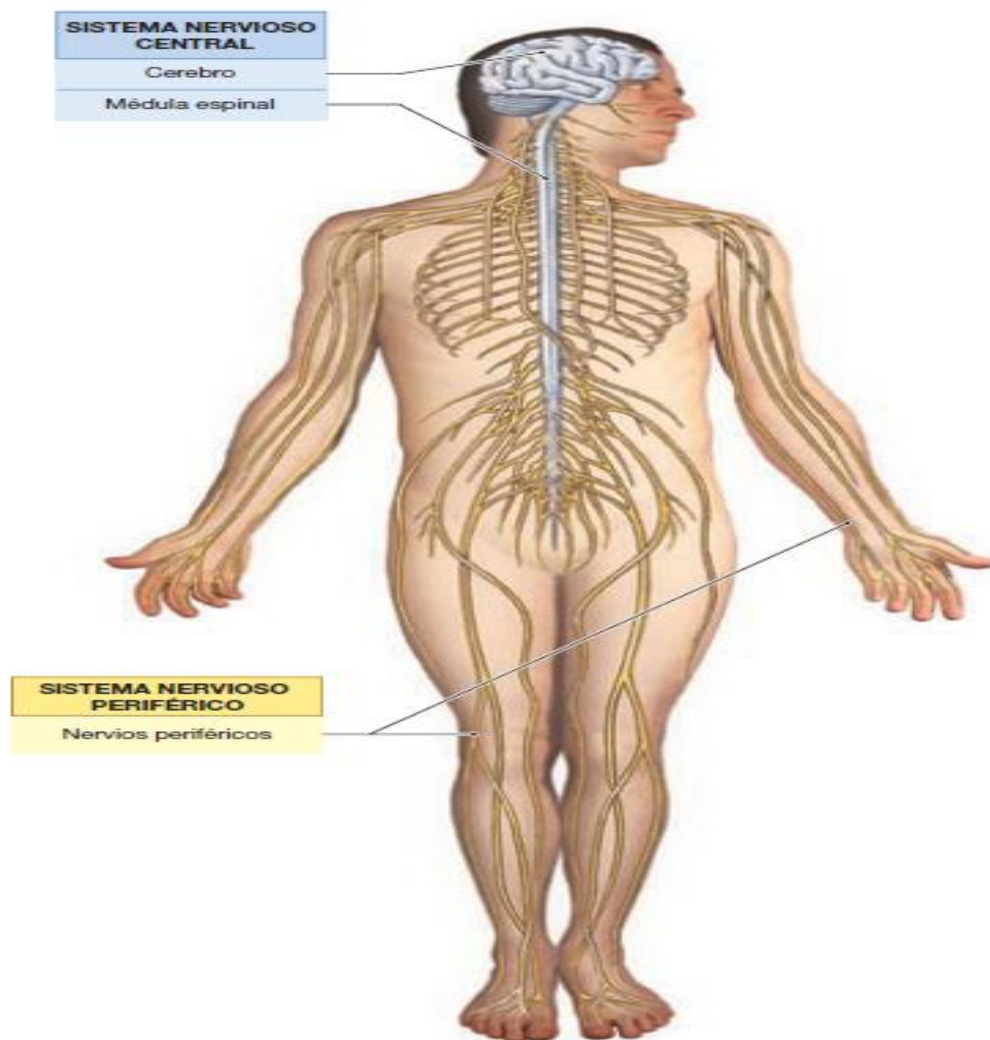
Nota: (Martin, 2015).

Sistema nervioso periférico (SNP)

El sistema nervioso periférico está conformado por todos aquellos elementos nerviosos que no se encuentran dentro de la bóveda craneal ni el conducto óseo vertebral como los nervios craneales, los nervios raquídeos o espinales, el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo. Los nervios craneales surgen del encéfalo, emergen por los agujeros de la base del cráneo y se distribuyen en la cabeza, pero también por el cuello, tórax y abdomen. Así mismo, los nervios espinales o raquídeos funcionan como una vía de comunicación entre la médula espinal y

diferentes regiones del organismo, que nacen de la unión de fibras tanto de la raíz posterior como de la anterior (Chú, Cuenca & López, 2015).

Figura 7. Sistema Nervioso Central y Sistema Nervioso Periférico.



Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Como parte del sistema nervioso periférico, se encuentra el sistema nervioso autónomo, encargado de controlar la actividad de los componentes viscerales del cuerpo humano y cuyo nombre se debe a que sus funciones se realizan de forma automática. Su principal función es regular la actividad de los músculos lisos del corazón, glándulas del aparato digestivo, glándulas sudoríparas y las suprarrenales. Así mismo, este sistema posee dos componentes principales, el sistema nervioso simpático donde los nervios simpáticos que controlan la actividad visceral proceden de las regiones lumbar y torácica de la médula espinal y el sistema nervioso

parasimpático, cuyos nervios proceden del tronco encefálico y de la porción sacra de la médula espinal (Mergler, 2012).

División simpática

La división simpática también se llama división toracolumbar del sistema nervioso autónomo porque sus fibras pre-ganglionares salen de la médula espinal, en las raíces ventrales de los nervios espinales, desde el primer nivel torácico (T1) hasta el segundo nivel lumbar (L2). Casi todas las fibras nerviosas simpáticas se separan de las fibras motoras somáticas y hacen sinapsis con neuronas pos-ganglionares dentro de una doble hilera de ganglios simpáticos, llamados ganglios paravertebrales, ubicados a ambos lados de la médula espinal. Los ganglios dentro de cada hilera están interconectados y forman una cadena de ganglios simpáticos paralela a la médula espinal en cada lado (Ira, 2016).

División parasimpática

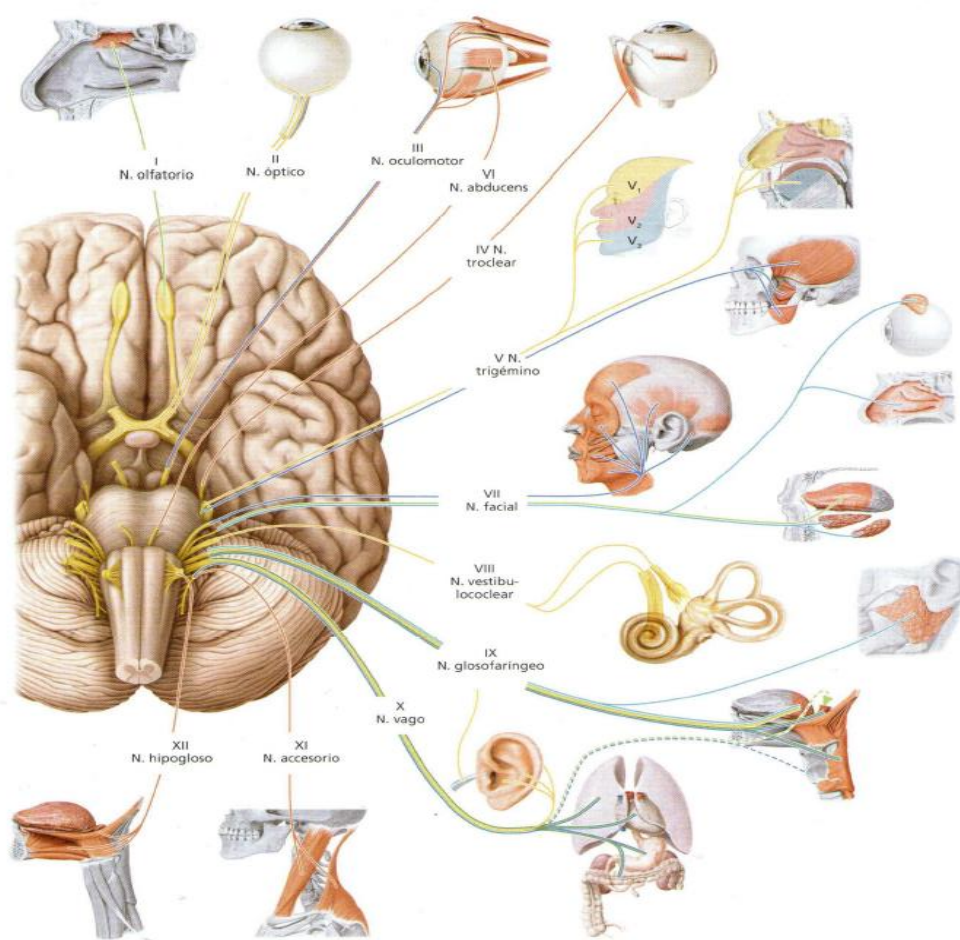
La división parasimpática también se conoce como división cráneo-sacra del sistema nervioso autónomo. Esto se debe a que sus fibras pre-ganglionares se originan en el encéfalo (de manera específica, en el mesencéfalo, la protuberancia anular y el bulbo raquídeo) y en el segundo al cuarto niveles sacros de la columna vertebral. Estas fibras parasimpáticas pre-ganglionares hacen sinapsis en ganglios que están ubicados cerca de los órganos inervados. Estos ganglios parasimpáticos, llamados ganglios terminales, proporcionan las fibras pos-ganglionares que hacen sinapsis con las células efectoras (Ira, 2016).

Pares craneales

Según Martini, Timmons & Tallitsch (2009) “Los pares craneales son componentes del sistema nervioso periférico que conectan con el encéfalo en lugar de con la médula espinal. En la superficie ventro-lateral del encéfalo pueden encontrarse 12 pares de nervios craneales, cada uno de los cuales tiene un nombre que se relaciona con su aspecto o función.” Cada nervio craneal se fija al encéfalo cerca de los núcleos sensitivos o motores. Los núcleos sensitivos actúan como centro de intercambio y las neuronas post-sinápticas transmiten la información bien a otros núcleos o bien a los centros de procesamiento de la corteza cerebral o cerebelosa. Los núcleos motores reciben impulsos convergentes de los centros superiores o de otros núcleos a lo largo del tronco del encéfalo.

Los nervios craneales pueden producir una inervación aferente o eferente que puede ser sensorial, autónoma y motora. Dentro de los nervios craneales podemos encontrar al olfatorio (I), óptico (II), oculomotor (III), troclear (IV), trigeminal (V), abducens (VI), facial (VII), vestibulo-coclear (VIII), glossofaríngeo (IX), vago (X), accesorio espinal (XI) y el hipogloso (XII). De este modo, los nervios I, II y VIII se clasifican como nervios aferentes, los nervios III, IV, VI, XI y XII son eferentes y finalmente los nervios V, VII, IX y X son resultado de una mezcla sensorial y motora (Sonne & López, 2019).

Figura 8. Nervios Craneales.



Nota: (Gilroy, MacPherson & Ross, 2008).

Tabla 3. Generalidades y funciones de los nervios craneales.

Nervio	Inervación	Generalidades y funciones
Olfatorio (I)	Aferente	Se encarga de transportar estímulos olfatorios desde la cavidad nasal hasta el cerebro, además, está compuesto por aferentes viscerales especiales. Este nervio se extiende entre el giro recto y el giro orbitario medial.
Óptico (II)	Aferente	Se encarga de transmitir información sensorial visual aferente desde los bastones y conos de los receptores sensoriales de la retina del tálamo. Este nervio emerge del polo posterior del globo ocular.
Oculomotor (III)	Eferente	Este nervio posee una función somática en los músculos inferior, superior, recto medio, oblicuo inferior y elevador del párpado superior y una función parasimpática en los músculos ciliar y esfínter de la pupila.
Troclear (IV)	Eferente	Se encarga de inervar únicamente el músculo oblicuo superior.
Abducens (VI)	Eferente	Únicamente inerva los músculos rectos laterales. Este nervio es un nervio motor que emerge del núcleo abducens.
Facial (VII)	Mixta	Posee fibras motoras y autónomas con componentes somato-sensoriales menores. Este nervio tiene dos porciones: el nervio VII apropiado que posee una función motora y el nervio intermedio, el cual tiene fibras motoras sensoriales y parasimpáticas.
Vestíbulo-coclear (VIII)	Aferente	Se encarga del sentido auditivo y del sentido vestibular de la orientación de la cabeza. Se divide en el nervio coclear el cual trasmite el sonido y su

		origen yace en la membrana coclear y el nervio vestibular, que controla el equilibrio.
Glossofaríngeo (IX)	Mixta	Es un nervio sensorial, motor y secretor mixto que es responsable de la inervación motora del estileofaríngeo y de los músculos constrictores faríngeos.
Vago (X)	Mixta	Posee funciones motoras que brindan movimiento a la garganta y el paladar blando, sensoriales que se encargan de proporcionar sensación a la parte externa del oído, garganta, corazón y órganos abdominales y parasimpáticas que se encargan de regular el ritmo cardíaco, además de inervar los músculos lisos de las vías respiratorias.
Accesorio espinal (XI)	Eferente	Se encarga de la inervación motora eferente somática general de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo que permiten que una persona gire, extienda y flexione el cuello y los hombros.
Hipogloso (XII)	Eferente	Se encarga de la inervación motora eferente somática general de los músculos intrínsecos y extrínsecos de la lengua

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Sonne & López, 2019), (Romano, Federici & Castaldi, 2019).

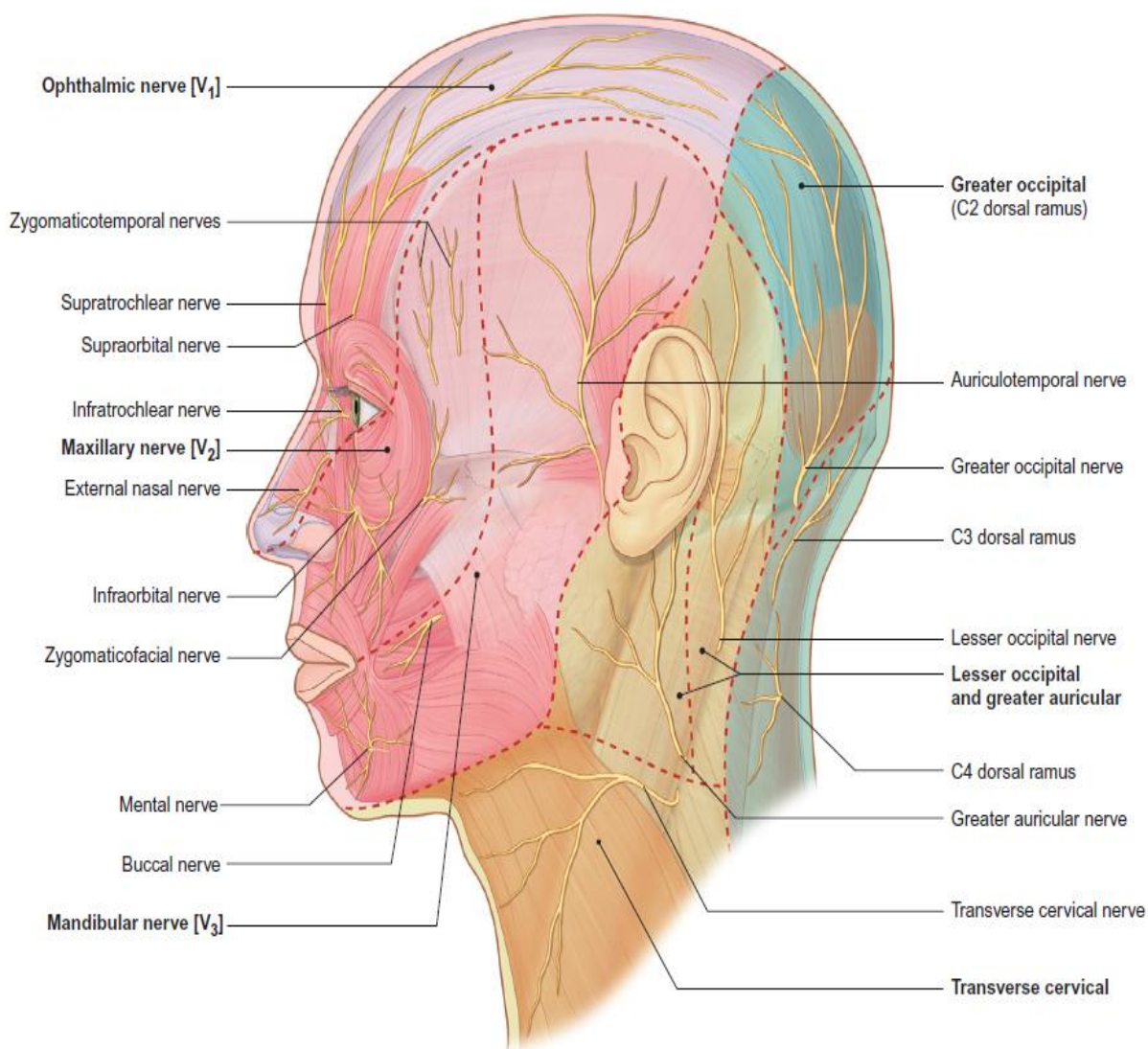
Nervio trigémino

De acuerdo con Fillmore & Seifert (2015) el nervio trigémino (V):

Es el más grande y uno de los nervios craneales más complejos. Este nervio mixto proporciona suministro sensorial a la cara, una parte importante del cuero cabelludo, parte de la superficie externa de la membrana timpánica, la duramadre de las fosas craneales anterior y media, los dientes superiores e inferiores, las cavidades nasales y orales, incluyendo los dos tercios anteriores de la lengua, y proporciona suministro motor a los

músculos de la masticación, así como a los músculos digástricos, tensor veli palatini, tensor tímpano y milo-hioideo anteriores.

Figura 9. Distribución cutánea del nervio trigémino.



Nota: (Fillmore & Seifert, 2015).

El nervio trigémino (V) posee tres ramas importantes:

- La rama oftálmica (V_1): Es la más pequeña de las tres ramas del trigémino con una función meramente sensorial o aferente. Esta rama tiene varias ramas específicas, las cuales son: el nervio frontal que se encarga de inervar la piel del cuero cabelludo, los senos frontales y el párpado superior, el nervio lacrimal suministra inervación sensorial a la glándula lagrimal, la conjuntiva y

el párpado superior, el nervio naso-ciliar proporciona irrigación a la membrana mucosa nasal y a los senos paranasales y el nervio tentorial o rama meníngea que surge de la parte intracraneal del nervio oftálmico (Rea, 2014).

- La rama maxilar (V_2): su función es puramente sensorial (aférente). Posee ramas específicas tales como la rama meníngea media que suministra inervación directamente a la duramadre, los nervios alveolares los cuales suministran inervación sensorial a todos los dientes superiores del maxilar y la encía, el nervio cigomático que inerva la piel del lado de la frente y el área sobre la prominencia de la mejilla anterior, los nervios palatinos que se encargan de irrigar la encía, membranas mucosas del techo de la boca, paladar blando y amígdalas, el nervio faríngeo suministra inervación a la nasofaringe para su mucosa, el nervio infraorbitario irriga el párpado inferior y el labio superior, el nervio palpebral inferior irriga la piel del párpado inferior y el nervio labial superior que irriga la piel del labio superior (Rea, 2014).

- La rama mandibular (V_3): esta es la rama más larga de las tres ramas del trigémino con una función mixta que es sensorial y motor branquial. Al tener una función motora esta se encarga de inervar los músculos de la masticación mientras que el componente sensitivo se encarga de controlar la piel de las sienes, las superficies laterales, encías y dientes de la mandíbula, las glándulas salivales y las porciones anteriores de la lengua (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Tabla 4. Generalidades del nervio trigémino.

	Ganglio sensitivo	Rama	Función principal	Agujero	Inervación
Nervio trigémino (V)	Semilunar		Mixta		Áreas asociadas con las mandíbulas.
		Oftálmica	Sensitiva	Hendidura esfenoidal	Estructuras orbitarias, cavidad nasal, piel de la frente, párpado superior, cejas, nariz (parte).
		Maxilar	Sensitiva	Agujero redondo	Párpado inferior; labio, encías y dientes

					superiores; mejilla, nariz (parte), paladar y faringe (parte).
		Mandibular	Mixta	Agujero oval	Sensitiva al labio, encías y dientes inferiores; paladar (parte) y lengua (parte). Motora a los músculos de la Masticación.

Nota: (Martini, Timmons & Tallitsch, 2009).

Sistema trigémino vascular

De acuerdo con Ruthirago, Julayanont & Kim (2017) el sistema trigémino-vascular consiste en pequeñas neuronas sensoriales pseudo-unipolares que se originan en el ganglio trigémino y las raíces nerviosas dorsales cervicales superiores. Estas neuronas inervan vasos sanguíneos cerebrales, vasos piales, duramadre y senos venosos grandes. Las proyecciones de las raíces nerviosas cervicales superiores y el ganglio trigémino convergen en el núcleo caudalis del trigémino (TNC) por lo que las fibras de TNC viajan al núcleo medial ventro-posterior del tálamo y a la corteza sensorial.

Según Zarco, Pretelt, Millán & Gill (2012) el sistema trigémino vascular está compuesto por las estructuras craneales sensibles al dolor: el complejo trigémino-cervical y sus conexiones con neuronas de tercer y cuarto orden. Los grandes vasos intra-craneeanos, los vasos piales, los grandes senos venosos y la duramadre están rodeados por un plexo de fibras no mielinizadas que proviene de la división oftálmica del nervio trigémino en la fosa anterior y de las raíces dorsales cervicales superiores en la fosa posterior.

Este plexo contiene fibras nerviosas sensitivas, simpáticas y parasimpáticas. Las fibras simpáticas se originan en el ganglio cervical superior ipsi-lateral y las fibras parasimpáticas tienen su origen en el ganglio eseno-palatino y ótico. Estas fibras tienen neurotransmisores específicos:

- Fibras sensitivas pequeñas no mielinizadas tipo C provenientes del nervio trigémino productoras de péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sustancia P,

neurocinina A, óxido nítrico sintetasa, péptido pituitario activador de la adenilato ciclasa.

- Fibras nerviosas parasimpáticas productoras de acetilcolina, neuro-péptido Y, péptido intestinal vaso-activo, péptido pituitario activador de la adenilato ciclasa.
- Fibras nerviosas simpáticas productoras de noradrenalina, adenosín trifosfato (ATP), neuro-péptido Y (Zarco, Pretelt, Millán & Gill, 2012).

La cefalea resulta de la activación de los nociceptores meníngeos y de los vasos sanguíneos, y de un cambio en la modulación central del dolor. Durante un ataque de cefalea ocurre un proceso inflamatorio (inflamación neuro-génica). La activación del trigémino produce la liberación de sustancia P, un péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neurocinina A y glutamato, lo cual inflama las terminaciones nerviosas meníngeas. La liberación de estas sustancias activa los mastocitos, sensibiliza las terminaciones nerviosas, aumenta la permeabilidad capilar con extravasación de plasma alrededor de los vasos sanguíneos duros y hay activación plaquetaria (Zarco, Pretelt, Millán & Gill, 2012).

La inflamación neuro-génica se refiere a una respuesta inflamatoria mediada neuralmente en el tejido meníngeo que se caracteriza por vasodilatación, filtración de proteínas del plasma de los vasos sanguíneos y desgranulación de mastocitos. Los neuro-péptidos tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la sustancia P y el péptido intestinal vaso-activo (VIP) se liberan cuando las fibras del trigémino se activan. Esta liberación de neuro-péptidos se ha propuesto como un mecanismo de dolor en la migraña y otras cefaleas (ACRA, 2016).

La activación del trigémino genera un reflejo autonómico que contribuye a los síntomas autonómicos de varias cefaleas primarias. El estímulo del ganglio trigémino disminuye la resistencia vascular carotídea, lo cual incrementa el flujo y la temperatura facial de forma refleja; esto contribuye a la explicación de la experiencia dolorosa pulsátil en los pacientes migrañosos. El sistema trigémino vascular participa en la generación de la fotofobia en los pacientes con migraña. Los foto-receptores retinianos, ricos en melanopsina, y las células ganglionares retinianas envían aferencias al tálamo posterior (núcleos pulvinar, ventral postero-medial y postero-lateral) y de allí a la corteza visual y somato-sensorial primaria y secundaria (Zarco, Pretelt, Millán & Gill, 2012).

Existen dos teorías para explicar el origen del dolor durante la activación del sistema trigémino vascular (ACRA, 2016):

Origen vascular

La localización del dolor y los signos de disfunción simpática y de hiperactividad parasimpática, han hecho pensar que la causa de cefalea en racimos puede ser una inflamación a nivel del seno cavernoso, debido a esto se ha sugerido que el proceso puede ser tan severo que obstaculiza el drenaje venoso, y que la inflamación podría interrumpir las fibras simpáticas de la carótida interna que pasan junto al seno para inervar el ojo, el parpado superior, la frente y los vasos orbitarios y retro-orbitarios. El dolor sería transmitido desde las venas y arterias a través del sistema trigémino vascular.

Origen central

Se han realizado estudios donde se propone que los cambios en el flujo sanguíneo a nivel del seno cavernoso pueden no ser exclusivos de la cefalea en racimos, pero se han observado alteraciones similares tras la inyección supra-orbitaria de un irritante local como la capsaicina, lo cual sugiere que la presencia de dolor intenso en la rama oftálmica del trigémino, puede provocar cambios en el flujo del seno cavernoso, como parte del reflejo parasimpático-trigeminal, por lo que los cambios vasculares observados pueden ser consecuencia del dolor y no un fenómeno primario.

Cefalea

Según Bóveda *et al.*, (2003) la cefalea es una:

Sensación dolorosa localizada en la bóveda craneal, parte alta del cuello o nuca y mitad superior de la cara, variable en cuanto a intensidad, frecuencia y duración. De elevada prevalencia, tiene como consecuencia un importante deterioro de la calidad de vida del paciente. Suele ser un síntoma benigno, pero en ocasiones es una manifestación de enfermedades más graves (p. 48).

Así mismo la Organización mundial de la Salud (OMS) (2016) propone la siguiente definición “las cefaleas (caracterizados por dolores de cabeza recurrentes) son uno de los trastornos más comunes del sistema nervioso. Son trastornos primarios dolorosos e incapacitantes que pueden ser causados por muchos otros trastornos, de los cuales el consumo excesivo de analgésicos es el más común”.

De acuerdo con Gómez & Serna (2015) se entiende por cefalea, la presencia de dolor ubicado por encima de la línea existente entre ambos cantos oculares externos, hasta el centro del canal auditivo externo, el dolor que se origina por debajo de esta línea se debe denominar dolor facial. La cefalea simultáneamente es un síntoma y un síndrome. Al ser definida como dolor en la extremidad cefálica, se hace referencia al síntoma. Por el contrario, al considerarse como síndrome implicaría su multi-causalidad y los distintos tipos involucrados (p. 43).

Fisiopatología del dolor y la cefalea

El dolor es una sensación desagradable concentrada en alguna parte del cuerpo. Puede ser un proceso penetrante o destructivo de los tejidos o una reacción emocional o corporal. El dolor por lo común se origina cuando los nociceptores periféricos se estimulan en respuesta a lesión tisular, distensión visceral u otros factores. Todo dolor moderado o intenso conlleva a ansiedad y a un deseo importante de evitar esa sensación, lo que hace del dolor una sensación y una emoción. Por otro lado, los dolores agudos tienen la característica de producir un estado de excitación y de estrés, lo que produce un aumento importante de la presión arterial, frecuencia cardiaca, del diámetro pupilar y finalmente de las concentraciones de cortisol en plasma (Rathmell & Fields, 2012, p. 93).

De acuerdo con Goadsby & Raskin (2012) la percepción de dolor resulta de una respuesta normal, que puede ser fisiológica, del sistema nervioso sano. El dolor puede aparecer ya sea cuando se activan o lesionan vías sensoriales (del dolor) del sistema nervioso periférico o central. En las cefaleas primarias intervienen las siguientes estructuras:

- Vasos intracraneales grandes y la duramadre, así como las terminaciones periféricas del nervio trigémino que las inervan.
- Porción caudal del núcleo del trigémino que llega a las astas dorsales de la porción cervical superior de la médula recibiendo impulsos de las raíces del primer y segundo nervio cervicales.
- Regiones rostrales de procesamiento del dolor, como el tálamo ventroposteromedial y la corteza.
- Los sistemas moduladores del dolor en el cerebro los cuales modulan los impulsos provenientes de los nociceptores trigeminales en todos los niveles de las vías de procesamiento del dolor.

En las cefaleas autónomas trigeminales donde se incluyen la cefalea en racimos y la hemicránea paroxística se presentan síntomas autónomos como lagrimeo y congestión de las vías nasales. Estos síntomas reflejan la activación de las vías parasimpáticas craneales. Las cefaleas y otros dolores primarios no son cefaleas vasculares ya que estos trastornos no manifiestan de manera fidedigna cambios vasculares (pp. 113-114).

En las cefaleas se ven involucrados dos tipos de estructuras que resultan ser sensibles al dolor. Primeramente, se encuentran aquellas estructuras sensibles al dolor del interior de la bóveda craneana que abarcan los senos venosos, arterias meníngicas anterior y media, la duramadre en la base del cráneo, el nervio trigémino (V), glossofaríngeo (IX) y vago (X); los segmentos proximales de la arteria carótida interna y sus ramificaciones cerca del círculo de Willis. Finalmente están las estructuras extra-craneales sensibles al dolor que abarcan el periostio del cráneo; la piel, los tejidos, músculos y arterias subcutáneas, los músculos del cuello, los nervios cervicales segundo y tercero; los ojos, oídos, dientes, senos paranasales y oro-faringe, y las mucosas de la cavidad nasal (Simon, Greenberg & Aminoff, 2010, p. 70).

Clasificación de las cefaleas

La International Headache Society (IHS) creó un sistema de clasificación denominado International Classification of Headache Disorders (ICHD), en cual clasifica a las cefaleas como primarias o secundarias. En las cefaleas primarias el dolor y las manifestaciones clínicas constituyen la entidad patológica mientras que las cefaleas secundarias son ocasionadas por factores exógenos. El dolor primario suele causar deterioro e incapacidad en la calidad de vida de las personas. Por otra parte, las cefaleas secundarias no suelen generar un problema preocupante para los pacientes (Goadsby, 2018).

Cefaleas primarias

Las cefaleas primarias son trastornos en los cuales el dolor y sus características se presentan sin que haya causa exógena. Este tipo de cefalea es una de las causas más comunes de consultas que afectan a la población mundial. Según la International Classification of Headache Disorders (ICHD) las cefaleas primarias se pueden clasificar en migrañas, cefaleas tensionales, cefalgias autonómicas del trigémino y otros trastornos de cefalea primaria (Rizzoli & Mullally, 2018, p.18).

Tabla 5. Características de las cefaleas primarias.

Tipo de cefalea	Migraña	Cefalea tensional	Cefalea en racimos (cluster)
Características			
Numero de crisis	Episódica: en un período de 1-14 días al mes. -Sin aura: al menos 5 crisis. -Con aura: al menos 2 crisis. Crónica: ≥ 15 días al mes.	Episódica: al menos 10 episodios de dolor de cabeza. Frecuentes: en un período de 1-14 días al mes o ≥ 12 y < 180 días al año. Infrecuentes: en un período de < 1 día al mes o 15 días al mes o > 180 días al año.	Al menos 5 ataques de dolor. Episódica: en un período de 7 días a 1 año, separados por épocas libres de dolor que duran como mínimo 1 mes. Crónica: en un período de $>$ de 1 año sin períodos de remisión o con espacios de remisión que duran < 1 mes.
Duración	Episódica: 4-72 horas. Crónica: > 3 meses.	Episódica: 30 minutos a 7 días. Crónica: > 3 meses.	15-180 minutos.
Aspectos de la cefalea	Localización: unilateral. Pulsátil. Intensidad: moderada a severa Empeora con la actividad física	Localización: Bilateral Opresiva. Intensidad: leve - moderada. No empeora con la actividad física.	Localización: Unilateral en región orbitaria, supra-orbitaria, temporal, o en combinación. Dolor severo.
Síntomas asociados	Puede acompañarse de: Náuseas o vómito Fotofobia o fonofobia. Aura: visual, sensitivo, del habla o del lenguaje,	Puede presentar fotofobia o fonofobia leve. No se encuentra asociada a náuseas o vómito.	Al menos 1 de los siguientes (ípsilateral al dolor de cabeza): Inyección conjuntival y / o lagrimeo. Congestión nasal y / o rinorrea. Edema palpebral.

	motor, tronco- encefálico o retinano.		Sudoración facial o frontal. Enrojecimiento facial o frontal. Sensación de taponamiento en los oídos. Miosis y / o ptosis Agitación o inquietud.
--	---	--	---

Nota: Gómez & Serna. (Tomado y modificado de The International Classification of Headache Disorders (3rd edition) y Cefalea en el servicio de urgencias: nuevos conceptos en el diagnóstico, la epidemiología y el tratamiento), 2015.

Migraña

Hipócrates describió la migraña como un dolor grave que se producía por la acumulación de vapores en la cabeza provenientes del estómago y que el vómito podía aliviar parcialmente ese dolor. Por otro lado, Galeno de Pérgamo describió que este tipo de cefalea era causado por bilis amarillas que afectaba las estructuras intracraneales y que el dolor pulsátil era causado por vasos sanguíneos inflamados, razón por la cual el dolor se presentaba en la mitad del cerebro y meninges. En la actualidad la migraña es una enfermedad del sistema nervioso central, pulsátil, con síntomas autonómicos y un aumento de la sensibilidad a estímulos como la luz, movimientos y sonidos y cuyos episodios de dolor pueden ser por factores como la predisposición genética y los estímulos precipitantes, además se han descrito dos tipos de variantes en la migraña, la migraña con aura y migraña sin aura. Aproximadamente, el 12% de la población se ve afectada por este tipo de cefalea, teniendo mayor prevalencia en mujeres (Buonanotte & Buonanotte, 2013).

Según Moller & Charles (2019) el aura en la migraña está dado por síntomas neurológicos focales transitorios reversibles que surgen de la corteza o el tronco encefálico. Los síntomas que reportan al menos un 99% de los pacientes incluyen la presencia de síntomas visuales en al menos uno de sus ataques, pero además también se pueden incluir síntomas sensoriales, del habla o lenguaje y motores. Muchos de los pacientes que presentan un ataque de migraña con aura también presentan ataques sin aura.

Para Simon, Greenberg & Aminoff (2010) la migraña con aura o migraña clásica se presenta con síntomas neurológicos transitorios o lo que comúnmente se conoce como aura. Estos síntomas pueden ser alteraciones visuales sobre todo defectos del campo hemianópico y escotomas y

centelleos que crecen e irradian hacia la periferia. La frecuencia de esta cefalea es variable pero los pacientes suelen presentar un ataque por semana con una duración de más de dos horas y menos de un día. Por el contrario, la migraña sin aura o migraña común se presenta como un dolor bilateral y peri-orbital. Este dolor se describe como pulsátil aún más cuando es intenso y puede presentar síntomas como náuseas, vómitos y fotofobia. Es muy común que durante el ataque de dolor el cuero cabelludo se encuentre muy sensible. Si la cefalea no se trata, el dolor puede persistir entre 4 a 72 horas.

Tabla 6. Criterios diagnóstico migraña sin aura y con aura.

Migraña sin aura	
Descripción	Cefalea recurrente que se manifiesta con crisis de 4-72 horas de duración. Las características típicas de la cefalea son la localización unilateral, el carácter pulsátil, la intensidad moderada o grave, el empeoramiento con la actividad física rutinaria y la asociación con náuseas y/o fotofobia y fonofobia.
Criterios diagnóstico	a. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
	b. Episodios de cefalea de 4-72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).
	c. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Localización unilateral. 2. Carácter pulsátil. 3. Dolor de intensidad moderada o grave. 4. Empeora con o impide llevar a cabo la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).
	d. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea: <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas y/o vómitos. 2. Fotofobia y fonofobia.
	e. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.
Migraña con aura	

Descripción	Crisis recurrentes de varios minutos de duración con síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central de localización unilateral y completamente reversibles que suelen desarrollarse de manera gradual y preceder a una cefalea y a síntomas asociados a migraña.
Criterios diagnóstico	<p>a. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C.</p> <p>b. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Visuales. 2. Sensitivos. 3. De habla o lenguaje. 4. Motores. 5. Tronco-encefálicos. 6. Retinianos. <p>c. Al menos tres de las siguientes seis características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min. 2. Se suceden dos o más síntomas de aura. 3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos. 4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral. 5. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo. 6. El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea. <p>d. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.</p>

Nota: (III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (ICHD-III), 2018).

De acuerdo con Khairmode *et al.*, (2018) los tratamientos para la migraña tienen el objetivo de ayudar a detener los síntomas y también ayuda a prevenir futuros ataques. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la migraña se dividen en dos categorías los cuales son, los tratamientos para aliviar el dolor, el tratamiento preventivo y un tratamiento complementario. Los

tratamientos para aliviar el dolor también se conocen como tratamiento agudo y son los que se utilizan para detener un ataque cuando comienza. Los tipos de tratamiento y sus características se explican en la siguiente tabla:

Tabla 7. Tratamientos utilizados en migraña.

Tipo de tratamiento	Clase y descripción del tratamiento	
Tratamiento agudo	Analgésicos	Estos medicamentos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que ayudan a aliviar el dolor y reducir la inflamación. Algunos ejemplos de medicamentos utilizados para el alivio de migrañas leves son: aspirina, acetaminofén, diclofenaco e ibuprofeno. Sin embargo el uso de estos medicamentos a largo plazo puede incluir efectos secundarios como ataque cardiaco, daño renal, úlceras estomacales y accidente cerebrovascular.
	Triptanes	Los triptanes son una nueva clase de medicamentos que aumentan el nivel de serotonina en el cerebro. Ayudan a contraer los vasos sanguíneos y bloquean las vías de dolor en el cerebro, lo que alivia eficazmente el dolor. Algunos triptanes son: almotriptán, eletriptán, frovatriptán y naratriptán. Algunos efectos secundarios incluyen reacciones en el sitio de inyección, náuseas, mareos, somnolencia y debilidad muscular.
	Ergotamínicos	Fueron los primeros medicamentos utilizados para las migrañas. Ayudan a que los vasos sanguíneos alrededor del cerebro se contraigan y alivien la migraña en pocos minutos. Algunos ejemplos de medicamentos ergotamínicos son: dihidroergotamina, ergotamina, ergotamina y

		cafeína. No se recomienda su uso en lactancia, embarazo y en pacientes con enfermedad cardiaca.
	Opioides	Su uso está indicado cuando los pacientes no pueden consumir triptanes, ergotamínicos o cuando no se responde al uso de analgésicos.
	Medicamentos anti-náuseas	Generalmente se utilizan en migrañas más graves para ayudar a reducir las náuseas y vómitos. Se acompañan de analgésicos ya que por sí solos no reducen el dolor.
Tratamiento preventivo	Beta-bloqueadores	Su uso principal es para pacientes que sufren presión arterial alta, sin embargo, en la migraña ayudan a reducir la frecuencia e intensidad de esta. Pueden presentar efectos secundarios como: fatiga, mareos, insomnio, náuseas y depresión.
	Bloqueadores de canales de calcio	Esta clase de medicamentos se relaciona con la presión arterial ayudando a moderar la contracción y dilatación de los vasos sanguíneos. Entre los efectos secundarios más comunes están: presión arterial baja, aumento de peso, mareos, estreñimiento.
	Antidepresivos	Afectan la serotonina y varios niveles químicos en el cerebro. El aumento de la serotonina puede contraer los vasos sanguíneos y reducir la inflamación, por lo que son útiles en el tratamiento de la migraña. Los efectos secundarios de los antidepresivos incluyen aumento de peso y disminución de la libido.
	Anticonvulsivantes	Su principal indicación es para la prevención de convulsiones. En la migraña ayudan a calmar los nervios hiperactivos del cerebro. Los efectos secundarios son: náuseas, vómitos, diarrea,

		somnolencia, visión borrosa, aumento de peso y mareos.
Medicamentos preventivos/tratamiento	Esta terapia se utiliza para disminuir la intensidad del dolor, reducir el número de ataques y prevenir la aparición de futuros ataques. Estos medicamentos generalmente se toman a menudo diariamente, regularmente, para reducir la frecuencia de las migrañas.	

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Khairmode *et al.*, 2018).

Cefalea tensional

La cefalea tensional es un trastorno neurológico que se caracteriza por una predisposición de ataques de cefalea de leves a moderados, con pocos síntomas asociados. No se conoce a ciencia cierta cuál es la causa de la cefalea de tipo tensional pero la explicación más probable que se ha encontrado ha sido la activación de neuronas aferentes periféricas hiper-excitable de los músculos de la cabeza y el cuello. Así mismo la sensibilidad muscular y la tensión psicológica están asociadas y agravan el dolor, pero no son la causa principal de este tipo de cefalea (Loder & Rizzoli, 2008).

Según Goadsby (2018) el dolor que presenta una cefalea de tipo tensional es bilateral, se instala con lentitud, su intensidad es variable y su persistencia en los pacientes puede ser por varios días. Además, el diagnóstico de la cefalea de tipo tensional utiliza como método aquellos pacientes cuya cefalea carece por completo de síntomas como náusea, vómito, fotofobia, fonofobia, osmofobia, dolor pulsátil y que se agrava con el movimiento. Este método es el más útil para diferenciar a la cefalea tensional de la migraña en la cual si se presentan uno o más de estos síntomas.

De acuerdo Loreto (2014) en la actualidad la cefalea tensional se clasifica en tres subtipos, en relación con su frecuencia, la cefalea tensional episódica infrecuente en donde se presenta menos de un episodio al mes, la cefalea tensional frecuente que se caracteriza por presentar entre 1 a 14 episodios al mes y la cefalea tensional crónica cuyos episodios de dolor se presentan entre 15 o más días al mes.

Además, Loreto (2014) explica que “también está relacionado con su mecanismo fisiopatológico que puede variar si es infrecuente o crónico. A pesar de que sus mecanismos fisiopatológicos aún no son completamente conocidos o entendidos, se plantea que habría una

sensibilidad peri-craneal aumentada, inputs dolorosos asociados a contractura de musculatura peri-craneal y con sensibilización de nociceptores periféricos que expone causas periféricas en cefalea tensional infrecuente”.

Mecanismos periféricos

Según Sánchez, Del Barrio, López-Zuazo, Higes & Yusta (2015) el aumento de sensibilidad y de consistencia en los músculos peri-craneales y cervicales que se observa en estos pacientes probablemente se debe a la activación de los nociceptores periféricos. En modelos experimentales se inyectan diversas sustancias en el músculo trapecio, demostrando que aquellos pacientes que tienen una historia de cefalea tensional episódica desarrollan más dolor local que los controles sanos, pero ningún grupo muestra cefalea, por lo que se supone que debe presentarse una sumación espacial o temporal de los estímulos periféricos (p. 4151).

Mecanismos centrales

La cefalea tensional se presenta habitualmente en relación con conflictos emocionales o estrés psicosocial, pero la relación causa-efecto no está clara. Se postula que existe una alteración cualitativa en la nocicepción probablemente por sensibilización central a nivel del asta posterior de la médula o del núcleo trigeminal secundario al estímulo prolongado nociceptivo desde los tejidos miofasciales peri-craneales por disfunción serotoninérgica (Sánchez, Del Barrio, López-Zuazo, Higes & Yusta, 2015, p. 4151).

El óxido nítrico (NO) tiene un papel importante en las cefaleas primarias, incluyendo la cefalea tensional. Se ha observado que un inhibidor del óxido nítrico sintetasa reduce la presencia de cefalea y contractura muscular, mientras que los donantes de óxido nítrico como el gliceriltrinitrato causan más cefaleas en pacientes con cefalea tensional crónica que en controles sanos. También se ha involucrado a los receptores NMDA, cuya activación favorece la sensibilización central a nivel del asta posterior espinal (Sánchez, Del Barrio, López-Zuazo, Higes & Yusta, 2015, p.4151).

Tabla 8. Criterios diagnóstico cefalea tensional infrecuente, frecuente y crónica.

Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional
--

Descripción	Episodios de cefalea poco frecuentes, de localización típicamente bilateral, con dolor tensivo u opresivo de intensidad leve a moderada y con una duración de minutos a días. Este dolor no empeora con la actividad física habitual ni está asociado con náuseas, pero podrían presentarse fotofobia o fonofobia.
Criterios diagnóstico	a. Al menos 10 episodios de cefalea que aparezcan de media <1 día/mes (<12 días/año) y que cumplen los criterios B-D.
	b. Duración de 30 minutos a siete días.
	c. Al menos dos de las siguientes cuatro características: 1. Localización bilateral. 2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil). 3. Intensidad leve o moderada. 4. No empeora con actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
	d. Las dos características siguientes: 1. Sin náuseas ni vómitos. 2. Puede asociar fotofobia o fonofobia (no ambas).
	e. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.
Cefalea episódica frecuente de tipo tensional	
Descripción	Episodios de cefalea frecuentes, de localización típicamente bilateral, con dolor tensivo u opresivo de intensidad leve a moderada y con una duración de minutos a días. Este dolor no empeora con la actividad física habitual ni está asociado con náuseas, pero podrían presentarse fotofobia o fonofobia.
Criterios diagnóstico	a. Al menos 10 episodios de cefalea que ocurran de media 1-14 días/mes durante >3 meses (≥ 12 y <180 días/año) y que cumplen los criterios B-D.
	b. Duración de 30 minutos a siete días.

	<p>c. Al menos dos de las siguientes cuatro características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Localización bilateral. 2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil). 3. Intensidad leve o moderada. 4. No empeora con actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
	<p>d. Las dos características siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sin náuseas ni vómitos. 2. Puede asociar fotofobia o fonofobia (no ambas).
	<p>e. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.</p>
Cefalea crónica de tipo tensional	
Descripción	<p>Trastorno que evoluciona desde una cefalea episódica frecuente de tipo tensional, con episodios de cefalea diarios o muy frecuentes, de localización típicamente bilateral, con dolor opresivo o tensivo de intensidad leve a moderada y con una duración de minutos a días, o sin remisión. Este dolor no empeora con la actividad física habitual, pero podría cursar con náuseas leves, fotofobia o fonofobia.</p>
Criterios diagnóstico	<p>a. Cefalea durante un período de ≥ 15 días/mes durante >3 meses (≥ 180 días/año) que cumple los criterios B-D.</p>
	<p>b. Duración de horas a días, o sin remisión.</p>
	<p>c. Al menos dos de las siguientes cuatro características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Localización bilateral 2. Calidad opresiva o tensiva (no pulsátil). 3. Intensidad leve o moderada. 4. No empeora con actividad física habitual, como andar o subir escaleras.
	<p>d. Las dos características siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Puede asociar o fotofobia, o fonofobia o náuseas leves (no más de una). 2. Ni náuseas moderadas o intensas ni vómitos

e. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

Nota: III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (ICHD-III), 2018.

Por otro lado, al tratarse de un tipo de cefalea donde los mecanismos fisiopatológicos son difíciles de entender, deben utilizarse varios enfoques terapéuticos ya sea solos o en combinación. El tratamiento de la cefalea tensional debe ir orientado a prevenir que esta condición se convierta en una patología crónica, por lo que existe un tratamiento a corto plazo, abortivo que principalmente es farmacológico y por otra parte se encuentran los tratamientos a largo plazo, principalmente profilácticos que pueden ser tanto farmacológicos como no farmacológicos (Fumal & Schoenen, 2008).

Tabla 9. Tratamientos utilizados en la cefalea tensional

Tipo de tratamiento	Descripción del tratamiento		
Tratamiento agudo	Los medicamentos sugeridos como agentes de primera línea para el tratamiento agudo de la cefalea tensional son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). El ibuprofeno es la primera elección de tratamiento, seguido por el naproxeno sódico. El uso de analgésicos combinados con cafeína, sedantes o tranquilizantes han resultado más efectivos que los AINES y analgésicos en algunos pacientes.		
Tratamiento profiláctico	El tratamiento profiláctico de la cefalea tensional utiliza antidepresivos tricíclicos como agentes de primera línea, siendo la amitriptilina la más utilizada de este grupo de medicamentos. Los antidepresivos tricíclicos tienen diversas actividades farmacológicas: el aumento de la serotonina mediante la inhibición de su recaptación, la liberación de endorfinas o la inhibición de los receptores de NMDA, que tienen un papel en la transmisión del dolor, podrían ser relevantes para la fisiopatología de la cefalea tensional.		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="475 1713 704 1871">Técnicas psicológicas y conductuales</td> <td data-bbox="704 1713 1419 1871">El entrenamiento de relajación y el entrenamiento de bio-retroalimentación solo y en combinación conducen a una reducción de casi el 50% en la</td> </tr> </table>	Técnicas psicológicas y conductuales	El entrenamiento de relajación y el entrenamiento de bio-retroalimentación solo y en combinación conducen a una reducción de casi el 50% en la
Técnicas psicológicas y conductuales	El entrenamiento de relajación y el entrenamiento de bio-retroalimentación solo y en combinación conducen a una reducción de casi el 50% en la		

Tratamiento no farmacológico		actividad del dolor de cabeza. Las intervenciones cognitivas conductuales, como los programas de manejo del estrés, pueden reducir de manera efectiva la actividad de la cefalea tensional, pero son más útiles cuando se combinan con terapias de bio-retroalimentación o relajación en pacientes con niveles más altos de molestias diarias.
	Otros tratamientos no farmacológicos	Se recomienda el uso de técnicas de fisioterapia tales como posicionamiento, instrucción ergonómica, masaje, estimulación nerviosa eléctrica trans cutánea, aplicación de calor o frío y manipulaciones. Estas técnicas no han demostrado ser efectivas a largo plazo, pero si se recomienda que los masajes pueden ser útiles para episodios agudos de cefalea tensional.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Fumal & Schoenen, 2008)

Cefalalgias autonómicas del trigémino

Las cefalalgias autonómicas del trigémino (TAC) son un grupo de cefaleas primarias que se caracterizan por un dolor de cabeza unilateral con características autonómicas craneales ipsilaterales. Actualmente este grupo de cefalalgias incluye la cefalea en racimos (CH), la hemicránea paroxística (HP), ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y desgarró (SUNCT) y sus ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración relativa y estrecha con síntomas autonómicos craneales (SUNA). Este grupo de cefalalgias difieren en la duración y frecuencia de los ataques, así como en la respuesta al tratamiento (Lambu & Matharu, 2012).

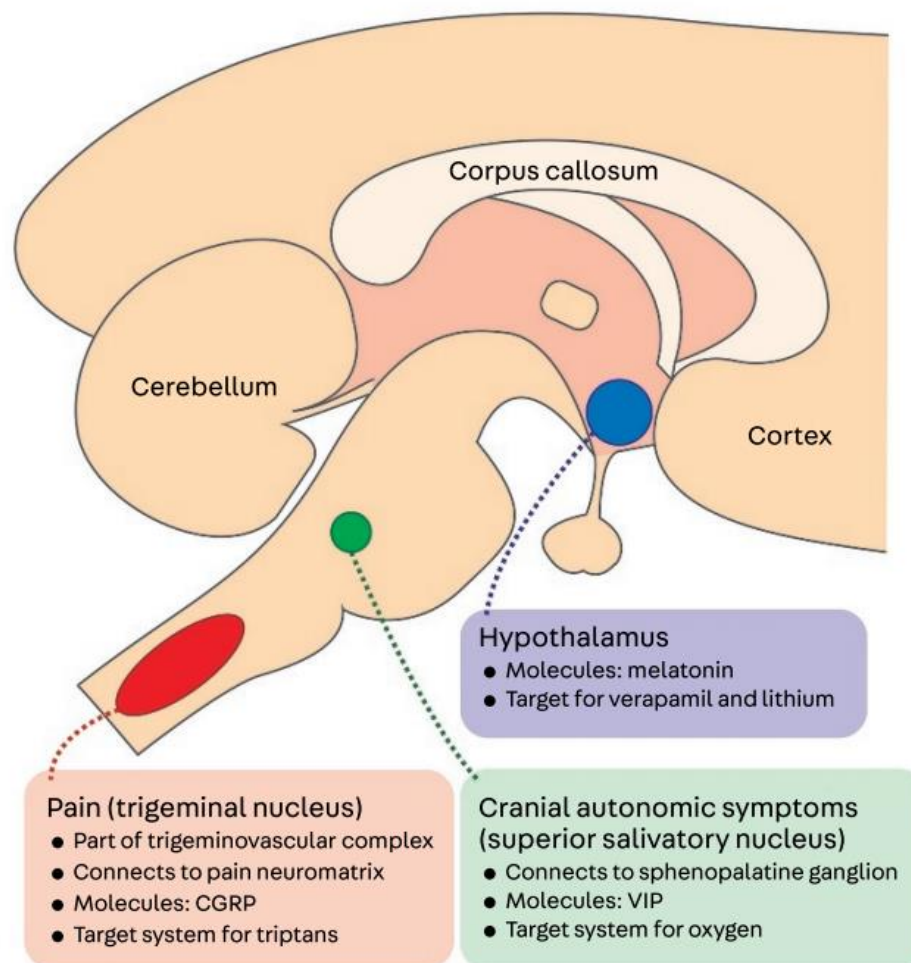
Los mecanismos exactos de los TAC no se han explicado. Sin embargo, tres sistemas cerebrales son particularmente destacados en los TAC basados en datos clínicos, anatómicos y moleculares e incluyen el sistema de dolor, especialmente el sistema trigémino vascular, el sistema autonómico craneal y el hipotálamo. De hecho, la cefalea en racimos se puede tratar mediante la estimulación del nervio occipital (parte del sistema trigémino vascular), el ganglio esfenopalatino

(parte del sistema autónomo craneal) o el hipotálamo posterior. Es plausible pensar que los tres sistemas están vinculados a través del reflejo autónomo trigémino, las conexiones del núcleo hipotalámico-trigémino y las conexiones hipotalámicas-autónomas (Burish, 2018).

El sistema trigémino vascular es el componente de dolor de los TAC y comienza con la rama oftálmica (V_1) del nervio trigémino, que recibe entradas de la frente, los ojos, la duramadre y los vasos craneales grandes. La rama oftálmica se proyecta a varios núcleos nociceptivos en el tronco encefálico y el cordón cervical superior ya que juntos, estos núcleos se conocen como el complejo trigeminocervical, que incluye el nervio occipital, el tálamo y finalmente a la neuro-matriz dolorosa que modulan muchos tipos de dolor (Burish, 2018).

El sistema autónomo es responsable de lagrimeo, inyección conjuntival y otras características autónomas craneales. La mayoría de estas características implican sobre activación parasimpática o inactivación simpática. El hipotálamo puede explicar muchas de las otras características clínicas de los TAC que incluye el sistema circadiano y las áreas de agresión, lo que puede explicar la regularidad en forma de reloj de la cefalea en racimos y la inquietud observada en pacientes con TAC. La activación del hipotálamo también se ha observado en imágenes funcionales de hemicránea paroxística, hemicránea continua y SUNCT / SUNA (Burish, 2018).

Figura 10. Patogenia de las cefaleas autonómicas del trigémino.



Nota: (Burish, 2018).

Hemicránea paroxística

La hemicránea paroxística (PH) como se mencionó, pertenece al grupo de las cefalalgias autonómicas del trigémino, se caracteriza por un fuerte dolor unilateral localizado en el área orbital, supra-orbital o temporal con uno o más síntomas ipsilaterales autonómicos, los ataques son relativamente cortos. Su prevalencia en la población es de un 11-27% en relación a cefalea en racimos. Además se ha encontrado que no hay una edad promedio de aparición, ya que se puede presentar desde el año hasta los 81 años de edad y su prevalencia parece ser similar tanto en hombres como en mujeres (Prakash & Patell, 2014).

Del mismo modo Prakash & Patell (2014) explican que según la International Classification of Headache Disorders-3 (ICHD-3) reconoce dos variantes de cefalea hemicránea paroxística, la hemicránea paroxística episódica (EPH) que debe tener al menos dos episodios que duran de 7 días a un año y que se encuentren separados por periodos de remisión menores a un mes y la hemicránea paroxística crónica (CPH) que generalmente ocurre por una evolución de la hemicránea paroxística episódica. Existe una forma secundaria de cefalea hemicránea paroxística que generalmente se ha asociado con tumores o patologías vasculares.

Tabla 10. Criterios diagnóstico hemicránea paroxística

Hemicránea paroxística	
Descripción	Episodios de dolor intenso y estrictamente unilateral en región orbitaria, supra-orbitaria, temporal, o en cualquier combinación de ellas con una duración de 2-30 minutos que se presentan entre varias y muchas veces día. Los ataques se asocian a hiperemia conjuntival ipsilateral, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración frontal o facial, miosis, ptosis y/o edema palpebral. Remiten completamente con indometacina.
Criterios diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> a. Al menos 20 episodios que cumplen los criterios B-E. b. Dolor intenso unilateral en región orbitaria, supra-orbitaria o temporal con una duración de 2-30 minutos. c. Cualquiera de las características siguientes: <ul style="list-style-type: none"> 1. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, ipsilaterales a la cefalea: <ul style="list-style-type: none"> a) Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo. b) Congestión nasal y/o rinorrea. c) Edema palpebral. d) Sudoración frontal y facial. e) Miosis y/o ptosis. 2. Inquietud o agitación. d. Se presenta con una frecuencia de >5 al día.

	e. Los episodios responden completamente a dosis terapéuticas de indometacina
	f. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

Nota: III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (ICHD-III), 2018.

El tratamiento de elección en este tipo de cefalea ha sido la indometacina en dosis de 25 a 300 mg, sin embargo, su uso a largo plazo puede complicarse debido a los efectos gastrointestinales que se presentan como un efecto secundario. En aquellos pacientes que no toleran la indometacina se han utilizado otros inhibidores de la ciclooxygenasa 2 como la aspirina, el naproxeno y el diclofenaco, que han resultado muy beneficiosos pero que utilizados a largo plazo presentan el mismo efecto secundario que la indometacina, además de una afectación de la función renal, por lo que se recomienda cada 6 meses un examen de control de la función renal. Por otro lado, también se han utilizado bloqueadores de los canales de calcio, como el verapamilo, un tratamiento eficaz en la cefalea en racimos, pero cuyos resultados no han sido los mismos para la hemicránea paroxística (Osmany & Bahra, 2018).

SUNCT/SUNA

La cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección y desgarro conjuntival (SUNCT) se caracteriza por ataques de cefalea unilateral de corta duración que se acompañan de lagrimeo unilateral y de inyección conjuntival. La International Headache Society sugirió que SUNCT puede ser un subconjunto de otro tipo de cefalea llamado SUNA donde solo una característica autonómica craneal es suficiente para cumplir con los criterios diagnóstico. SUNCT y SUNA se caracterizan por ataques breves donde el dolor es unilateral y severo en regiones orbitales, temporales o peri-orbitales que se acompañan de síntomas craneales autonómicos ipsilaterales. En SUNCT estos síntomas autonómicos consisten en una inyección conjuntival y lagrimeo mientras que en SUNA pueden incluir inyección conjuntival o lagrimeo, pero no ambas (Levy & Matharu, 2018).

El tratamiento agudo en este tipo de cefaleas no es tan útil debido a que los ataques son de corta duración, sin embargo, el uso de lidocaína intravenoso en pacientes hospitalizados puede detener los síntomas. Por otra parte, el tratamiento preventivo espera disminuir la incapacidad y las hospitalizaciones, por lo que el tratamiento más efectivo ha sido la lamotrigina en dosis de 200 a

400 mg/día. También se ha reportado que el topiramato y la gabapentina resultan eficaces (Goadsby, 2018).

Tabla 11. Criterios diagnósticos SUNCT/SUNA.

SUNCT/SUNA	
Descripción	Episodios de dolor de cabeza moderado o grave estrictamente unilateral que duran de segundos a minutos y aparecen como mínimo una vez al día, habitualmente asociados a lagrimeo abundante y enrojecimiento del ojo ipsilateral.
Criterios diagnóstico	<p>a. Al menos 20 episodios que cumplen los criterios B-D.</p> <p>b. Episodios de dolor unilateral, moderado o grave en región orbitaria, supraorbitaria, temporal y/u otra distribución trigeminal, y de una duración de 1-600 segundos en forma de punzadas únicas, una serie de punzadas, o en un patrón de diente de sierra.</p> <p>c. Al menos uno de los siguientes cinco síntomas o signos autonómicos craneales, ipsilaterales al dolor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo. 2. Congestión nasal y/o rinorrea. 3. Edema palpebral. 4. Sudoración frontal y facial. 5. Miosis y/o ptosis <p>d. Se presenta con una frecuencia de al menos una vez al día.</p> <p>e. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.</p>

Nota: III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (ICHD-III), 2018.

Otras cefaleas primarias

Su patogenia todavía no se comprende de manera satisfactoria, y las sugerencias de tratamiento se basan en observaciones anecdóticas o ensayos no controlados. Las cefaleas con características similares a varios de estos trastornos pueden ser sintomáticas a otro trastorno (esto

es, cefaleas secundarias); por tanto, en el momento de su debut precisan una evaluación cuidadosa con pruebas de diagnóstico por la imagen y/o otros estudios complementarios (ICHD-III), 2018.

Tabla 12. Características de las otras cefaleas primarias.

<p>Cefalea de la tos primaria</p>	<p>Engloba toda cefalea desencadenada específicamente con la tos y/o con maniobras de Valsalva (estornudo, levantar peso, inflar globos, risa, sonarse la nariz, agacharse, etc.).</p> <p>Su etiopatogenia es desconocida, la hipótesis más reconocida es que es debida a un aumento rápido de la presión intra-torácica que disminuye el drenaje venoso desde el cerebro y provoca una elevación transitoria de la presión intracraneal.</p> <p>Se caracteriza por un dolor bilateral o unilateral, fronto-temporal, occipital, en vertex u holocraneal, de grado moderado o intenso, punzante, opresivo o expansivo, ocasionalmente pulsátil y que dura entre pocos segundos y 30 minutos, aunque se puede prolongar hasta dos horas. No suele presentar síntomas acompañantes.</p> <p>Al ser una cefalea de corta duración no es necesario el tratamiento sintomático. Se debe actuar sobre los factores desencadenantes (patología pulmonar, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], etc.). El tratamiento preventivo está recomendado, siendo la indometacina el fármaco de primera elección,</p>
--	---

	<p>que suele ser eficaz en el 75 % de los casos y a dosis variables entre 25 y 150 mg/día.</p>
<p>Cefalea por ejercicio físico primario</p>	<p>Se desconoce su fisiopatología, siendo incluida dentro de las cefaleas de esfuerzo y por una actividad sostenida. Hay que tener en cuenta que el ejercicio puede empeorar otras cefaleas, pero no ser su desencadenante, existiendo un porcentaje menor del 20 % que son secundarias.</p> <p>El dolor puede ser uni o bilateral (50 %), pulsátil y acompañarse de náuseas, vómitos, sonofobia y fotofobia. Es más frecuente en climas cálidos y húmedos, en altitud, si existe hipoglucemia o se ha consumido alcohol. Aparece en el momento de máxima actividad y cede en un periodo de tiempo comprendido entre 5 minutos hasta 48 horas (siendo la media de unas 4 horas).</p> <p>Dado que se limita en el tiempo, en aquellos casos no invalidantes se aconseja disminuir y/o</p> <p>Evitar el ejercicio físico. Puede probarse el tratamiento con indometacina antes del ejercicio para prevenir su aparición.</p>
<p>Cefalea primaria asociada a la actividad sexual</p>	<p>Se denomina así a toda cefalea primaria relacionada específicamente con la actividad sexual (coito, masturbación o sexo oral).</p> <p>Se desconoce su fisiopatología, proponiéndose mecanismos similares a la cefalea primaria por</p>

	<p>ejercicio físico con la que comparte características, comorbilidad y respuesta a betabloqueantes.</p> <p>Aparece gradualmente durante el acto sexual y se incrementa su intensidad conforme aumenta la excitación, siendo máxima al final, o aparece de forma súbita o explosiva durante el orgasmo. Suele ser bilateral y de cualidad pulsátil, opresiva o punzante. No suele acompañarse de signos autonómicos ni vegetativos. Habitualmente los pacientes presentan un dolor intenso con una duración media de 30 minutos (1 minuto a 24 horas), quedando posteriormente un dolor residual más leve y que puede durar hasta 72 horas; aunque está relacionada con la actividad sexual, puede no aparecer siempre.</p> <p>Lo fundamental en el tratamiento es informar y tranquilizar al paciente sobre las características benignas del proceso y su temporalidad. No existen estudios que abarquen el tratamiento sintomático, siendo potencialmente útil tomar indometacina o un triptán 30-60 minutos antes del acto.</p>
<p>Cefalea en trueno primaria</p>	<p>La cefalea en trueno primaria es una cefalea brusca e intensa, con una duración variable y que alcanza su máxima intensidad en menos de un minuto. Tiene una localización difusa u occipital, y puede asociar fotofobia, sonofobia, náuseas y vómitos.</p>

	<p>Se desconoce su fisiopatología, siendo la teoría más aceptada una respuesta vascular con vasoconstricción excesiva al estimularse las terminales simpáticas que modulan el tono vascular de arterias intracraneales.</p> <p>Debido a su baja incidencia, su tratamiento se basa en series cortas o casos aislados. Existe una respuesta limitada a analgésicos y se evitan ergotamínicos y triptanes, ocasionalmente se utilizan corticoides.</p>
<p>Cefalea por frío-estímulo</p>	<p>Se trata de la cefalea que es desencadenada por estímulos fríos.</p> <p>Se desconoce aún el mecanismo exacto que causa el dolor. Se han postulado diversos mecanismos como hiper-excitabilidad en las vías del dolor, exaltación del reflejo neurovascular y vasodilatación reactiva a una vasoconstricción provocada por el frío.</p> <p>Cuando el dolor es desencadenado por estímulos externos suele localizarse en la región frontal medial, tener calidad punzante, intensidad elevada y breve duración.</p> <p>Habitualmente no precisa tratamiento y rara vez los pacientes consultan por este motivo.</p>
<p>Cefalea por presión externa</p>	<p>Es un trastorno primario que se origina por compresión ininterrumpida o tracción en las partes blandas peri-craneales, aunque sin la suficiente intensidad como para dañar el cuero cabelludo. Se distinguen dos tipos: cefalea por compresión externa y cefalea por tracción externa.</p>

	<p>Se postula que la cefalea por compresión externa es causada por la estimulación continua de nervios cutáneos de la cabeza (posiblemente ramas del trigémino o de los nervios occipitales) debido a la aplicación de presión externa sobre el cuero cabelludo, como ocurre con el uso de gorros, cascos o gafas deportivas.</p> <p>En la cefalea por compresión externa el dolor es a menudo constante y más grave en la localización donde el objeto está presionando la cabeza, aparece en el transcurso de una hora y desaparece en el plazo de una hora tras cesar el estímulo.</p> <p>El tratamiento se basa en evitar los factores externos que desencadenan el dolor no siendo necesario el uso de fármacos.</p>
<p>Cefalea punzante primaria</p>	<p>Se caracteriza por ataques paroxísticos de dolor, en forma de punzadas de muy breve duración (segundos), localizadas en cualquier zona del cráneo y que se presentan espontáneamente en ausencia de patología subyacente.</p> <p>Se desconoce su fisiopatología, describiéndose diversos mecanismos, incluyendo irritación aguda de ramas periféricas de los nervios trigémino u occipitales, o sensibilidad central de las neuronas nociceptivas de segundo orden.</p> <p>El dolor es descrito por los pacientes como un pinchazo, punzada, sobresalto o alfilerazo. La</p>

	<p>presentación suele ser espontánea, pero también se describen factores precipitantes como falta de sueño, frío, movimientos del cuello o maniobras de Valsalva.</p> <p>Dada la escasa duración de los paroxismos dolorosos, el objetivo principal del tratamiento será la prevención de los ataques.</p>
<p>Cefalea numular</p>	<p>La patogénesis de la cefalea numular es aún incierta. Mecanismos periféricos y centrales se postulan como posibles mecanismos fisiopatológicos. La disfunción sensitiva local provocaría dolor en un área concreta bien definida, lo que sugiere que el origen podría corresponder a una neuralgia de una rama terminal de los nervios cutáneos del cuero cabelludo como posible mecanismo periférico.</p> <p>El área dolorosa puede estar localizada en cualquier región cefálica, pero por lo general se sitúa en la región parietal. El dolor puede ser bifocal o multifocal (30), y cada área sintomática presenta todas las características de la cefalea numular.</p> <p>No todos los pacientes precisarán tratamiento. En pacientes con dolor leve pudiesen ser útiles los AINE o analgésicos como el paracetamol. La indometacina se ha postulado como una opción terapéutica en los casos de cefalea numular remitente durante las exacerbaciones.</p>
<p>Cefalea hipóptica</p>	<p>La cefalea hipóptica (CH) es una cefalea poco frecuente que ocurre en personas de edad media o avanzada, y se caracteriza por ataques</p>

	<p>recurrentes de dolor que se producen estrictamente durante el sueño, despertando al paciente.</p> <p>Existen diferentes hipótesis para explicar su fisiopatología, su aparente carácter cíclico, su similar duración y la respuesta al litio sugieren una conexión fisiopatológica con la cefalea en racimos y la disfunción hipotalámica. Se postula la alteración de los procesos cronobiológicos que dependen del hipotálamo posterior y sus conexiones con las áreas que modulan el dolor a nivel del tronco encefálico.</p> <p>La cefalea hípnic, también denominada cefalea “despertador”, se caracteriza por ataques de dolor de inicio durante el sueño que despiertan al paciente, de intensidad variable siendo intensa en uno de cada cinco pacientes, bilateral en dos tercios de los casos y con una duración aproximada de entre 15 y 180 minutos.</p> <p>Lo más beneficioso en la fase aguda es la cafeína, con alivio del dolor tras su administración en forma de café o mediante preparados que la contienen (40-60 mg o 1-2 tazas de café). Un bajo porcentaje de pacientes mejoran con AINE y/o triptanes. Como tratamiento preventivo se utiliza cafeína antes de acostarse, litio (150-900 mg/día), indometacina.</p>
--	--

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (SANCE, 2019).

Cefaleas secundarias

De acuerdo con Rizzoli & Mullally (2018) las cefaleas secundarias son el “resultado de otra afección que causa una tracción o inflamación de las estructuras sensibles al dolor.” De este modo Goadsby (2018) menciona que algunas cefaleas secundarias pueden ser aquella cefalea intensa y aguda que se acompaña con rigidez del cuello y fiebre, la cual sugiere la existencia de meningitis. La cefalea asociada a hemorragia intracraneal que se caracteriza por alcanzar su punto máximo en menos de 5 minutos y que dura más de 5 minutos, acompañada de rigidez del cuello, pero sin fiebre. También se explica la cefalea asociada a tumor craneal, donde los pacientes mencionan que este es el síntoma principal y que por lo general el dolor es indefinido presentándose como una molestia sorda intermitente y profunda de intensidad moderada, que puede empeorar con el esfuerzo o los cambios de posición y acompañarse de náusea y vómito.

Meningitis

Es un proceso inflamatorio agudo del sistema nervioso central causado por microorganismos (bacterias, virus, hongos o parásitos) que afectan las leptomeninges. El 80% de los casos ocurre durante la infancia, especialmente en menores de 10 años. Los agentes infecciosos más frecuente asociados a esta patología son: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. Este tipo de cefalea asociada a infección, puede confundirse con frecuencia con la migraña, ya que ambas pueden presentar dolor de cabeza, náuseas, vómito, fotofobia (Gómez & Serna, 2015).

Hemorragia subaracnoidea

Frecuentemente se presenta en mujeres de edad media, sin embargo, cuando aparece antes de la cuarta o después de la sexta década de la vida es más común en los hombres. El dolor de cabeza asociado a rigidez en el cuello, pero sin presencia de fiebre puede sugerir hemorragia subaracnoidea. Entre las causas más frecuentes de este tipo de dolor se encuentran: ruptura de un aneurisma la cual es la más frecuente, malformaciones arterio-venosas o hemorragia intraparenquimatosa. Se trata generalmente de una cefalea intensa de comienzo súbito, que alcanza su mayor intensidad en segundos o minutos (Gómez & Serna, 2015).

Tumores cerebrales

Aproximadamente el 30% de los pacientes con tumor cerebral refieren que su principal síntoma es dolor de cabeza. Dicha cefalea, se caracteriza por ser indescriptible, intermitente y de intensidad moderada. Puede acompañarse de náuseas y vómito. Alrededor del 10% de estos pacientes pueden referir trastornos del sueño. Además, es importante tener presente que si el paciente manifiesta amenorrea o galactorrea es necesario descartar un adenoma pituitario secretor de prolactina (Gómez & Serna, 2015).

Arteritis temporal

Es un trastorno inflamatorio que con frecuencia implica la circulación extracraneal de la arteria carótida. Se presenta después de los 50 años y sus síntomas típicos incluyen: dolor de cabeza unilateral o bilateral y se encuentra ubicado temporalmente en el 50% de los pacientes, pero puede ubicarse en cualquier región del cráneo, sensibilidad a la palpación de la arteria temporal, polimialgia reumática, claudicación mandibular, amaurosis fugaz, fiebre y pérdida de peso. Generalmente se acompaña de un aumento en la eritrosedimentación (Gómez & Serna, 2015).

Trauma cráneo-cefálico

La cefalea es importante en este tipo de trauma cuando es moderado o severo, puesto que se puede manifestar con signos y síntomas de hipertensión endocraneana y evidencia radiológica de hematomas o contusiones intracraneales. Los tipos más comunes de cefaleas luego de un traumatismo son: cefalea musculoesquelética (incluyendo el traumatismo craneal directo, cefalea cervicogénica y trastornos de la articulación temporomandibular), cefalea neurálgica, cefalea tensional y migraña (Gómez & Serna, 2015).

Cefalea por abuso de medicación

Consiste en una cefalea que se presenta 15 días o más al mes en los últimos tres meses y que aparece o empeora con la ingesta excesiva y crónica de determinados fármacos habitualmente utilizados para el tratamiento de las cefaleas primarias, entre ellos los más utilizados: analgésicos, ergotamina, triptanes, opioides, entre otros. El tratamiento de dicha entidad consiste en la suspensión del medicamento, sin embargo, puede presentarse “cefalea de rebote” que generalmente se presenta acompañada de náuseas, vómito, hipotensión, taquicardia, trastornos del sueño, inquietud y ansiedad, con una duración entre 2-10 días (Gómez & Serna, 2015).

Cefalea en racimos

La cefalea en racimos es 3 veces más común en hombres, donde su inicio surge entre 20 y 40 años. Existen dos formas de cefalea en racimos, una versión episódica, donde los pacientes tienen un período sin dolor de cabeza de más de tres meses, y una versión crónica, la cual se caracteriza por un período sin dolor de cabeza menor a tres meses. En el 90% de los pacientes con cefalea en racimos se presenta la versión episódica, aunque hasta el 33% de los pacientes pueden cambiar de episódicos a crónicos y viceversa (Burish, 2018).

Aunque la fisiopatología de la cefalea en racimos no se entiende completamente, este tipo de cefalea es considerada como un tipo de cefalea vascular donde recientemente se ha sugerido que en su fisiopatología se encuentran involucrados el cerebro, el sistema trigémino vascular y el sistema parasimpático craneal. La fisiopatología de la cefalea en racimos involucra al hipotálamo y las áreas de procesamiento de dolor del sistema nervioso central, así como también las estructuras periféricas (nervio trigémino, nervios parasimpáticos y vasculatura craneal) (May *et al.*, 2018, p. 3).

De acuerdo con May *et al.*, (2018) “Los cambios estructurales y funcionales en el hipotálamo y otras redes cerebrales que transmiten información nociceptiva también se han implicado en la cefalea en racimos, y los cambios funcionales cambian dinámicamente entre períodos de brote y períodos fuera de combate. Por otra parte, enlaces anatómicos y funcionales entre las áreas hipotálamo y cerebro que tradicionalmente no se consideran como el procesamiento del dolor (por ejemplo, la corteza occipital y cerebelo) se alteran en la cefalea en racimos y también pueden contribuir a la fisiopatología” (p. 3).

Patogenia de origen periférico.

Modelo propuesto de compromiso del seno cavernoso

Varias características de los ataques de cefalea en racimos son consistentes con la patología en la región del seno cavernoso, principalmente la tríada de una distribución predominantemente trigeminal del dolor, hiperactividad parasimpática y déficit simpático. De hecho, el seno cavernoso es el único sitio periférico donde las fibras C trigéminas (que tienen un papel en la transmisión de información nociceptiva al sistema nervioso central) y las fibras simpáticas pueden verse afectadas

por una sola causa. Sin embargo, falta evidencia clínica para la participación del seno cavernoso en la cefalea en racimos (May *et al.*, 2018).

Modelo vascular propuesto

Otra hipótesis, aunque obsoleta, es que la cefalea en racimos es una variante de la migraña, de modo que las cefaleas vasculares en la cefalea en racimos están relacionadas con cambios en los vasos sanguíneos intracraneales y extra-craneales. La histamina exógena y otros vasodilatadores (por ejemplo, alcohol, nitroglicerina y agonistas de 5-hidroxitriptamina 2B (5-HT_{2B})) pueden desencadenar ataques de cefalea en racimos durante los períodos de brote en pacientes. Este hallazgo no prueba que la vasodilatación sea el evento inicial de la cefalea en racimos, pero sugiere que los cambios vasculares u otros generan un estado permisivo en el cerebro con cefalea en racimos. Por lo tanto, la vasodilatación puede desencadenar la aparición de ataques de cefalea en racimos, pero no parece ser la causa principal (May *et al.*, 2018).

Propuesta de modelo de nervio trigémino

De acuerdo con el modelo del nervio trigémino de la cefalea en racimos, la activación de la primera división del nervio trigémino (es decir, el nervio oftálmico) por los desencadenantes del dolor de cabeza, como cambios en el clima, consumo de alcohol, liberación de histamina y olores fuertes, produce dolor de cabeza unilateral grave. Esta activación del nervio trigémino conduce a la activación refleja de eferentes parasimpáticos (a través del reflejo trigémino-autónomo), que producen síntomas autónomos, como lagrimeo, rinorrea y congestión nasal (May *et al.*, 2018).

Patogenia de origen central

La red del dolor

El dolor es una experiencia compleja, multifactorial y subjetiva que implica una gran red cerebral distribuida que envuelve componentes neuro-anatómicos evaluativos sensoriales y afectivos-cognitivos. Varios estudios neurofisiológicos han demostrado una alteración de la percepción del dolor y una disminución de los umbrales de dolor en pacientes con cefalea en racimos, lo que sugiere una disfunción del sistema de control del dolor. Además, los estudios neurofisiológicos han implicado déficits en el control del dolor supra-espinal, como los controles inhibitorios nocivos difusos en la cefalea en racimos (May *et al.*, 2018).

Hipotálamo

La regularidad y el patrón estacional de la cefalea en racimos junto con una presentación recurrente-remitente y características autonómicas craneales ipsi-laterales, sugieren que la cefalea en racimos puede estar relacionada con alteraciones en el reloj biológico, como el que se encuentra en el hipotálamo. Además, se han incluido datos de estudios anatómicos, de neuro-imagen, hormonales y genéticos que implican al hipotálamo en la fisiopatología de la cefalea en racimos. Los pacientes con cefalea en racimos a menudo tienen cambios neuroendocrinológicos, como una ritmicidad circadiana embotada de la testosterona y niveles anormales de otras hormonas reguladas por el hipotálamo, que incluyen cortisol, hormona del crecimiento, hormona estimulante de la tiroides, prolactina, melatonina, hormona folículo estimulante y hormona luteinizante (May *et al.*, 2018).

La regulación del ritmo circadiano por el hipotálamo ocurre, en parte, por la liberación de melatonina, sintetizada por la glándula pineal, la secreción es suprimida por la luz solar, con picos durante la noche. Los picos nocturnos de melatonina están muy reducidos en pacientes con cefalea en racimos. Por otra parte, la inquietud y agitación que se producen en las crisis de cefalea en racimos ha centrado la atención sobre el papel de las orexinas (hipocretinas). Las orexinas A y B se sintetizan en el hipotálamo y se asocian con la regulación de los despertares y están envueltas en la regulación del dolor en el sistema trigeminal (SANCE, 2019).

Los pacientes con cefalea en racimos tienen disminución de la concentración de orexina A en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en comparación con personas sanas. Los estudios genéticos sugieren que un polimorfismo en el gen que codifica el receptor de la orexina B incrementa el riesgo de padecer cefalea en racimos (SANCE, 2019).

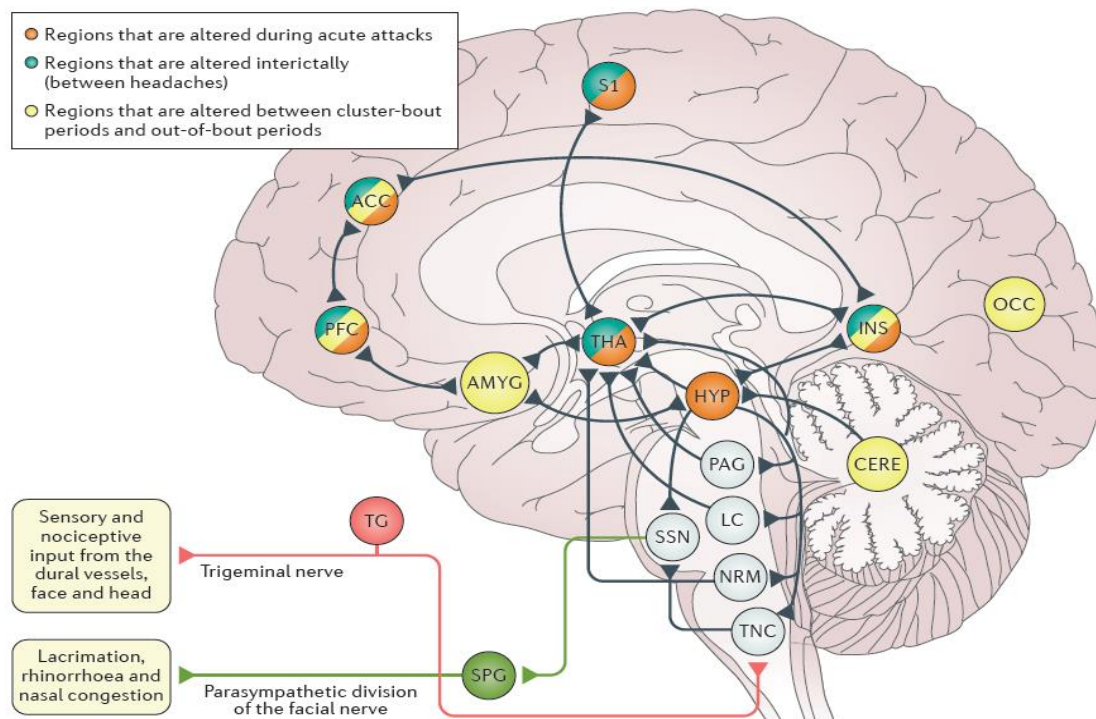
Tabla 13. Características que sugieren una participación hipotalámica en CH.

Periodicidad circadiana	Ocurrencia frecuente de episodios de dolor a horas fijas durante el día y la noche, con alta reproducibilidad intra-individual.
Periodicidad del cluster	Ocurrencia de racimos en otoño o primavera en la mayoría de los pacientes.

Características autonómicas ipsolaterales al dolor	Síntomas autonómicos trigeminales ipsilaterales craneales asociados con dolor durante los ataques (inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, ptosis y sudoración facial).
Patrón del sueño	Ocurrencia de ataques de dolor durante el sueño, particularmente en la fase REM, con despertares.
Correlatos neuroendocrinos	Varios cambios hormonales en pacientes con CH, incluyendo testosterona, prolactina, melatonina, hormona luteinizante, hormona folículo-estimulante, hormona del crecimiento, orexinas y función del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal (HPA)
Respuesta a tratamientos	<p>Efectividad de los medicamentos que influyen en las vías hormonales y neurotransmisoras en el hipotálamo.</p> <p>Efectividad de la estimulación cerebral profunda (DBS) del hipotálamo posterior en pacientes que no responden a los medicamentos.</p>

Nota: (Costa, Antonaci, Ramusino & Nappi, 2015).

Figura 11. Representación esquemática de la vía periférica y central que resume la patogénesis de la cefalea en racimos.



Nota: (May *et al.*, 2018).

Clasificación, criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas

Según Leira (2019) la International Headache Society (Sociedad Internacional de cefaleas) estableció una serie de criterios diagnósticos clínicos con el fin de determinar un diagnóstico de manera positiva a los pacientes. El síntoma predominante dentro del cuadro clínico es el dolor, el cual puede presentarse de forma aguda y durar entre 15 y 180 minutos aproximadamente, además la cefalea en racimos es estrictamente unilateral y se localiza habitualmente sobre la órbita donde los ataques se acompañan de al menos un síntoma autonómico, que ocurre al mismo lado del dolor. Debido a lo anteriormente mencionado, en la siguiente tabla se menciona ampliamente los criterios diagnósticos y sus correspondientes manifestaciones clínicas de acuerdo a su clasificación:

Tabla 14. Criterios diagnósticos de la cefalea en racimos.

Descripción	Ataques de dolor intenso estrictamente unilateral en región orbitaria, supra-orbitaria, temporal, o en cualquier combinación de
--------------------	---

	<p>estos lugares, con una duración de 15-180 minutos, que se presentan con una frecuencia variable desde un episodio cada dos días hasta ocho episodios al día. El dolor está asociado a hiperemia conjuntival ipsi-lateral, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración frontal o facial, miosis, ptosis y/o edema palpebral, y/o a inquietud o agitación.</p>
Criterios diagnóstico	a. Al menos cinco episodios que cumplen los criterios B-D.
	b. Dolor unilateral de intensidad grave o muy grave en región orbitaria, supra-orbitaria o temporal, con una duración de 15-180 minutos (sin tratamiento).
	c. Cualquiera de las características siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, ipsilaterales a la cefalea: <ol style="list-style-type: none"> a) Hiperemia conjuntival y/o lagrimeo. b) Congestión nasal y/o rinorrea. c) Edema palpebral. d) Sudoración frontal y facial. e) Miosis y/o ptosis. 2. Inquietud o agitación.
	d. Se manifiesta con una frecuencia entre una vez cada dos días y ocho al día.
	e. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

Nota: III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (ICHD-III), 2018.

Tabla 15. Criterios diagnósticos de la cefalea en racimos episódica y crónica.

	Cefalea en racimos episódica
Descripción	Crisis de cefalea en racimos que se presentan en períodos que duran de siete días a un año separados por fases libres de dolor que duran como mínimo tres meses.

Criterios diagnóstico	a. Las crisis cumplen los criterios de la Cefalea en racimos y aparecen en brotes (períodos de racimo).
	b. Al menos dos períodos de racimo que duran de siete días a un año (sin tratamiento), separados por períodos de remisión sin dolor que duran ≥ 3 meses.
	Los períodos de racimo suelen prolongarse entre dos semanas y tres meses.
	Cefalea en racimos crónica
Descripción	Crisis de cefalea en racimos que se presentan durante un año o más sin remisión o con períodos de remisión que duran menos de tres meses.
Criterios diagnóstico	a. Crisis que cumplen los criterios de la Cefalea en racimos y el criterio B.
	b. Sin período de remisión, o con remisiones que duran < 3 meses durante como mínimo un año.
	La Cefalea en racimos crónica puede aparecer de novo (denominada con anterioridad cefalea en racimos crónica primaria) o evolucionar de la cefalea en racimos episódica (antes llamada cefalea en racimos crónica secundaria). En algunos pacientes, el cambio se produce de la cefalea en racimos crónica a la cefalea en racimos episódica.

Nota: III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (ICHD-III), 2018.

Figura 12. Paciente con cefalea en racimos. Inyección conjuntival típica que se presenta durante el ataque de cefalea.



Nota: (Leira, 2019).

Terapia farmacológica de la cefalea en racimos

Tratamiento agudo de la cefalea en racimos

Al tratarse de un dolor tan intenso e insoportable, los tratamientos rápidos son la mejor elección para los ataques. La vía oral se utiliza con muy poca frecuencia debido a que es muy lenta en hacer efecto, por lo que se prefieren otras vías de administración como la subcutánea, inhalatoria o intra-nasal. Los dos tratamientos agudos más eficientes son el sumatriptán subcutáneo y oxígeno inhalado de alto flujo. Los tratamientos agudos más relevantes se describen en la siguiente tabla (Leroux & Ducros, 2008, pp. 6-7).

Tabla 16. Tratamientos agudos de la cefalea en racimos.

Tratamiento agudo	Descripción del tratamiento
Oxígeno	El oxígeno inhalado al 100% debe administrarse a través de una máscara facial sin respiración e inhalar lentamente a una velocidad de flujo de 7 a 8 l / min durante 15 minutos, proporcionando alivio al 70% de los pacientes en 15 minutos.
Sumatriptan	El sumatriptan subcutáneo presenta un inicio de acción muy rápido y se ha demostrado su alta eficacia al mostrar un alivio de los ataques en 15 minutos. La administración subcutánea de

	<p>sumatriptan en dosis de 6 mg mejora los síntomas a los 2-5 minutos de la inyección y alivia completamente el dolor antes de 15 minutos en el 95% de los ataques. No se debe exceder de dos inyecciones de 6 mg en el día. No se recomienda el uso de sumatriptan oral debido a su largo tiempo de acción ni tampoco el uso de sumatriptan intranasal por su poca efectividad. Algunas reacciones adversas que se presentan son: reacciones en el sitio de inyección, náuseas, vómitos, sensación de presión en el pecho y garganta y rubor.</p>
Dihidroergotamina	<p>La presentación de dihidroergotamina (DHE) se encuentra disponible como inyección o formulación intra-nasal. Si la dihidroergotamina se administra vía intravenosa su tiempo de acción es de aproximadamente 15 minutos, pero esta vía presenta problemas en la administración por lo que no es posible su uso. La administración intramuscular y subcutánea es más lenta en su tiempo de acción, sin embargo, se considera una opción. La dihidroergotamina está contraindicado en pacientes con enfermedad isquémica periférica o coronaria.</p>
Zolmitriptan	<p>Es una alternativa al sumatriptan. Las dosis intranasales de 5 y 10 mg de zolmitriptán son efectivas en 30 minutos, y bien toleradas en el tratamiento agudo de la cefalea en racimo. Puede presentar reacciones adversas tales como: náuseas, fatiga, sensación de opresión torácica y cervical,</p>

	molestias en el área de inyección o prurito cuando se administra por vía subcutánea.
Lidocaína	Se administra en forma de gotas o spray intranasal. Se recomienda una dosis de 1 mL, teniendo un efecto rápido aproximadamente a los 10 minutos por lo que debe usarse como terapia adyuvante. El fármaco debe instilarse con el paciente en decúbito, con la cabeza hacia abajo y rotada hacia el lado sintomático. Tras la aplicación, la posición debe mantenerse durante al menos 5 minutos.

Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Urban & Diamond, 2011 & Leira, 2019).

Tratamiento profiláctico de la cefalea en racimos

En ambas clases de cefalea en racimos, tanto episódica como crónica, se debe indicar un tratamiento preventivo a todos los pacientes. Este tratamiento se debe administrar al comienzo de cada ciclo de dolor y se debe de administrar junto con un tratamiento sintomático. Los fármacos disponibles pueden ser aquellos que son de acción más rápida y transitoria como los corticosteroides y o ergotamínicos o los fármacos que tienen una acción más lenta y sostenida como el verapamilo o el litio (Leira,2019).

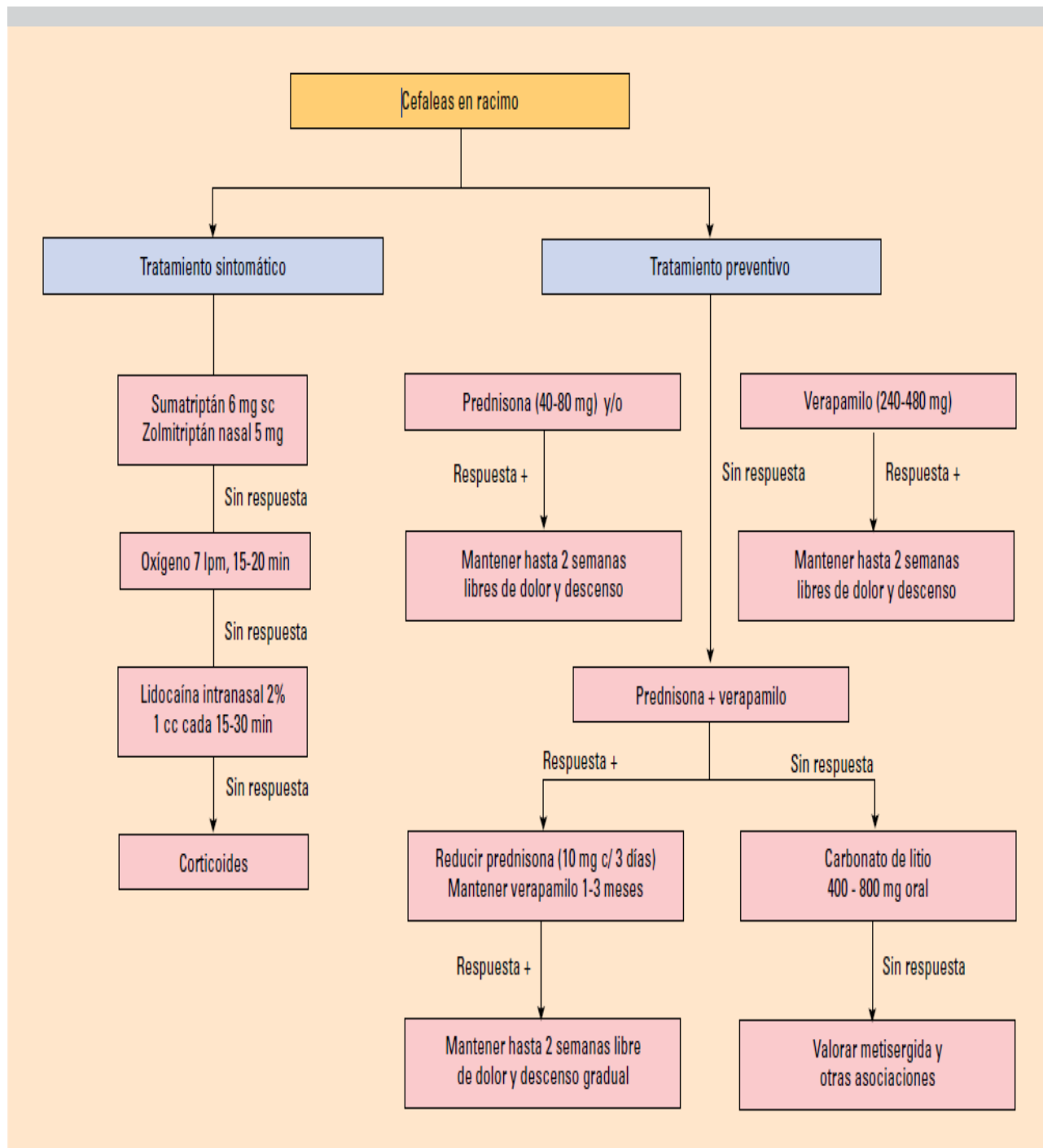
Tabla 17. Tratamiento profiláctico transitorio y persistente de la cefalea en racimos.

Tratamiento profiláctico transitorio	
Corticosteroides	Son los más utilizados como tratamiento profiláctico transitorio y pueden ser utilizados por medio de la vía oral como la prednisona en dosis de 60-100 mg/día durante 5-7 días realizándose una suspensión gradual de 10 mg cada 2-3 días o por vía parenteral utilizando metilprednisolona en bolos intravenosos de 250 mg/día durante tres días consecutivos seguidos de 1 mg/día de

	prednisona por vía oral, aplicando posteriormente la pauta descendente.
Ergotamina	Se utiliza de manera secundaria en dosis 1-4 mg/día dos veces al día por vía oral o también puede utilizarse 1-2 mg/día como dosis única antes de acostarse. Es importante no utilizarse cuando se utilicen triptanes.
Tratamiento profiláctico persistente	
Carbonato de litio	Su uso es eficaz en ambas formas de cefalea en racimos. La dosis inicial es de 200 mg cada doce horas para posteriormente realizar un incremento gradual a razón de 200 mg cada siete días. Las dosis habituales son de 600-900 mg al día. Puede presentar los siguientes efectos adversos: temblor, diarrea, confusión, nistagmo, movimientos anormales, ataxia y crisis convulsivas.
Neuro-moduladores	Estos fármacos se utilizan cuando las terapias mencionadas anteriormente fallan. Algunos fármacos utilizados son el topiromato en dosis de 50-200 mg al día, el ácido valproico en dosis de 500-2000 mg al día y la gabapentina en dosis de 800-3600 mg tres veces al día.

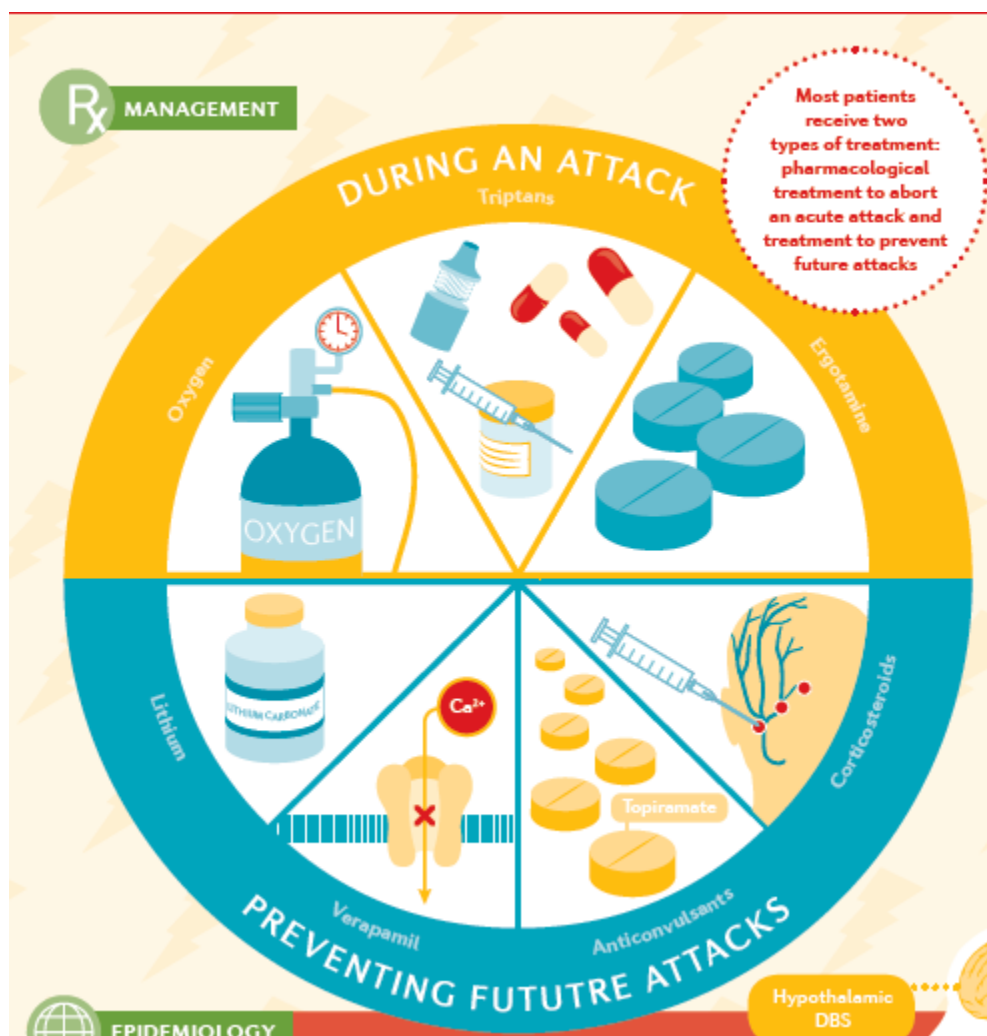
Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Leira, 2019).

Figura 13. Esquema de tratamiento de la cefalea en racimos.



Nota: (Leira, 2019).

Figura 14. Manejo farmacológico de la cefalea en racimos.



Nota: (Nature Reviews, 2018).

Tratamiento no farmacológico

Neuro-estimulación

Los procedimientos invasivos o semi invasivos se pueden considerar cuando todas las opciones farmacológicas fallan. En las vías trigeminales o autónomas se probaron varios procedimientos destructivos durante los últimos años. La rizotomía sensorial trigémina a través de la fosa posterior, la gangliorrizolisis trigeminal percutánea por radiofrecuencia, la descompresión micro-vascular del nervio trigémino se han probado en cefalea en racimos con resultados insatisfactorios en la evaluación a largo plazo. Se han intentado procedimientos de neuro-

estimulación para tratar la cefalea en racimos intratable con la ventaja de ser menos invasiva que la cirugía tradicional con resultados alentadores (Leone, Giustiniani & Cecchini, 2017).

Estimulación del nervio vagal (VNS)

La estimulación del nervio vagal puede emplearse en pacientes con cefalea en racimos que sufren muchos ataques por día para reducir los riesgos relacionados con el uso excesivo de triptanos. Ronquera, irritación de la piel, cierta incomodidad muscular y parestesia son efectos secundarios reportados (Leone, Giustiniani & Cecchini, 2017).

Estimulación del nervio occipital (ONS)

Los datos publicados de estudios abiertos apoyan la eficacia de ONS en la prevención a largo plazo de cefalea en racimos crónica intratable. Hasta ahora, 126 pacientes con CH de diez estudios abiertos muestran una eficacia promedio general de 67% de reducción de la frecuencia de ataque de dolor de cabeza. El mecanismo por el cual ONS proporciona alivio del dolor de cabeza no está claro, pero se han propuesto varias teorías. Los estudios de imágenes funcionales han demostrado efectos en los centros centrales de modulación del dolor. Además, el ONS puede afectar directamente la actividad neuronal nociceptiva dentro del núcleo caudalis del trigémino (Leone, Giustiniani & Cecchini, 2017).

Estimulación del ganglio esfenopalatino (SPG)

La justificación del uso de la estimulación SPG en la cefalea en racimos se basó en las fuertes características autonómicas ipsi-laterales craneales que se observan con frecuencia durante los ataques. Según un consenso de expertos, el neuro-estimulador SPG debe colocarse solo cuando todos los tratamientos médicos disponibles hayan fallado: el procedimiento está indicado en CH estrictamente unilateral (May *et al.*, 2018) & (Leone, Giustiniani & Cecchini, 2017).

Estimulación hipotalámica

La estimulación hipotalámica aguda no es efectiva. En conjunto, estas observaciones apuntan a un complejo mecanismo de acción en lugar de la mera inhibición hipotética del área estimulada. Un efecto modulador en el sistema anti-nociceptivo podría mediar la eficacia como se muestra por el aumento del umbral de dolor frío ipsi-lateral en territorios V1 en estos pacientes. Otro mecanismo podría ser una acción moduladora sobre la señalización de la matriz del dolor,

como lo indica el aumento del flujo sanguíneo en las áreas cerebrales de la matriz del dolor en pacientes con estimulación hipotalámica (Leone, Giustiniani & Cecchini, 2017).

Verapamilo

Clasificación farmacológica

El Verapamilo es considerado un bloqueador de los canales de calcio de tipo fenilalquilamina, cuya indicación es para tratar la hipertensión, así como las arritmias cardíacas y la angina vasopástica, la angina inestable y la angina crónica estable, así como para la profilaxis de taquicardia supra-ventricular paroxística. Este medicamento fue el primer agonista de los canales de calcio que se introdujo como terapia para este tipo de patologías (DrugBank, 2019).

Según Olmedillo (2017) los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) son una clase de medicamentos utilizados en la actualidad para el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y que inicialmente se desarrollaron para ser comercializados como vasodilatadores coronarios, cerebrales o periféricos. Son vasodilatadores potentes porque producen que el musculo liso se relaje, además en comparación a otros vasodilatadores directos, presentan menor grado de taquicardia refleja.

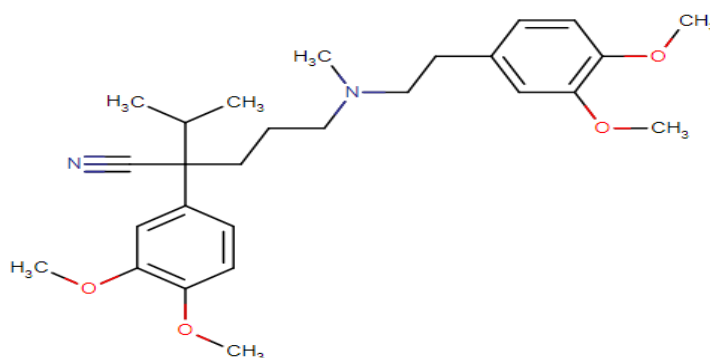
Así mismo, todos los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) comparten características como:

- Una acción farmacológica que se debe a la inhibición de la entrada de calcio en las células a través de los canales lentos.
- Aunque existen tres tipos de canales de calcio, los medicamentos de este grupo actúan sobre el canal de calcio tipo L.
- Son inhibidores muy selectivos, ya que interfieren en los canales lentos de calcio a dosis que no tienen efecto en los canales rápidos de sodio.
- Estos fármacos no actúan sobre el músculo esquelético, sino exclusivamente en la musculatura lisa arterial (coronaria, cerebral o periférica), miocardio y fibras conductoras del impulso cardiaco.

El Verapamilo, debido a su estructura química se clasifica como una fenilalquilamina, un subgrupo de los bloqueadores de los canales de calcio. El verapamilo se une a los aminoácidos en los segmentos S6 en los dominios III y IV de la subunidad $\alpha 1$ de los canales de calcio dependientes

de voltaje. El sitio de unión de las fenilalquilaminas se superpone con el sitio al que se une las dihidropiridinas y la unión de verapamilo puede dar como resultado una modulación alostérica de unión de dihidropiridinas (Hughes, 2018, p.244).

Figura 15. Molécula de Verapamilo



Nota: (DrugBank, 2019).

Mecanismos de acción

Según Bain (2019) el calcio intracelular es necesario para la contracción de las células del miocardio y del músculo liso, y también está involucrado en la automaticidad de las células del marcapasos cardíaco. Los bloqueadores de los canales de calcio al disminuir la cantidad de calcio intracelular en el músculo liso vascular, efectivamente causan la relajación del músculo liso. Al dilatar los vasos de resistencia arterial (en preferencia a los vasos de capacitancia venosa), los bloqueadores de los canales de calcio disminuyen la resistencia vascular sistémica, lo que reduce la presión arterial (pp. 64, 66).

De acuerdo con el portal web DrugBank (2019):

El verapamilo inhibe los canales de calcio de tipo L al unirse a un área específica de su subunidad alfa-1, el canal de calcio de tipo L predominante en el sistema cardiovascular, se encuentra en el músculo liso vascular y el tejido miocárdico y es responsable de control de resistencia vascular periférica y contractilidad cardíaca. La entrada de calcio a través de estos canales permite la propagación de los potenciales de acción necesarios para la contracción del tejido muscular y la actividad eléctrica del marcapasos del corazón. El verapamilo se une a estos canales de manera dependiente del voltaje y la frecuencia, lo que significa que la afinidad aumenta

a medida que se reduce el potencial de la membrana del músculo liso vascular y con un estímulo despolarizante excesivo.

El mecanismo de acción del verapamilo en el tratamiento de la angina y la hipertensión es prácticamente el mismo. La inhibición de la entrada de calcio previene la contracción del músculo liso vascular, provocando la relajación / dilatación de los vasos sanguíneos a lo largo de la circulación periférica; esto reduce la resistencia vascular sistémica (es decir, la pos-carga) y, por lo tanto, la presión arterial. Esta reducción en la resistencia vascular también reduce la fuerza contra la cual el corazón debe empujar, disminuyendo el consumo de energía miocárdica y los requerimientos de oxígeno y, por lo tanto, aliviando la angina.

Verapamilo y la cefalea en racimos

El verapamilo es el medicamento profiláctico de mantenimiento de primera línea para la cefalea en racimos. Este medicamento se considera terapia de primera línea debido a su eficacia, seguridad relativa y la capacidad de co-administrar terapias sintomáticas y de transición con menos preocupación por las interacciones farmacológicas en comparación con algunos de los otros medicamentos profilácticos de mantenimiento como lo es el carbonato de litio. En estudios abiertos, aproximadamente el 70% de los pacientes con cefalea en racimos episódica y cefalea en racimos crónica tienen una mejora sustancial con la terapia con verapamilo (Ashkenazi & Schwedt, 2011).

De acuerdo con Tfelt-Hansen & Tfelt-Hansen (2008) la dosis de Verapamilo según un estudio aleatorizado debe ser inicialmente de 360 mg. Cada dos semanas se puede realizar un aumento de la dosis de 80 mg hasta los 270 mg, siempre y cuando exista un debido control del paciente al realizarle un electrocardiograma. Se recomienda una dosis de 480 mg y si se llegara a exceder se debe comunicar al paciente y pedirle que firme un consentimiento informado. Algunos pacientes pueden necesitar dosis de 960 o 1200 mg (p. 119).

Según Evers (2010) el verapamilo en una dosis diaria de 240 a 960 mg sigue siendo el fármaco de primera elección en la profilaxis de la cefalea en racimos tanto episódica como crónica, aunque hay pocos ensayos suficientemente controlados disponibles. Los ensayos controlados que compararon verapamilo y litio con placebo mostraron una eficacia de ambas sustancias, con una acción más rápida de verapamilo. En algunos casos, puede ser necesaria una dosis diaria de > 720 mg. No hay una forma óptima de dosificar el verapamilo, pero normalmente se recomienda un

aumento de 80 mg cada 3 días, se puede esperar la plena eficacia del verapamilo dentro de 2 a 3 semanas. Se requieren controles regulares de ECG para controlar un posible desarrollo de bloqueo aurículo-ventricular y bradicardia sintomática. Los efectos secundarios del verapamilo son bradicardia, edema, estreñimiento, molestias gastrointestinales, hiperplasia gingival y, en particular, un dolor de cabeza sordo.

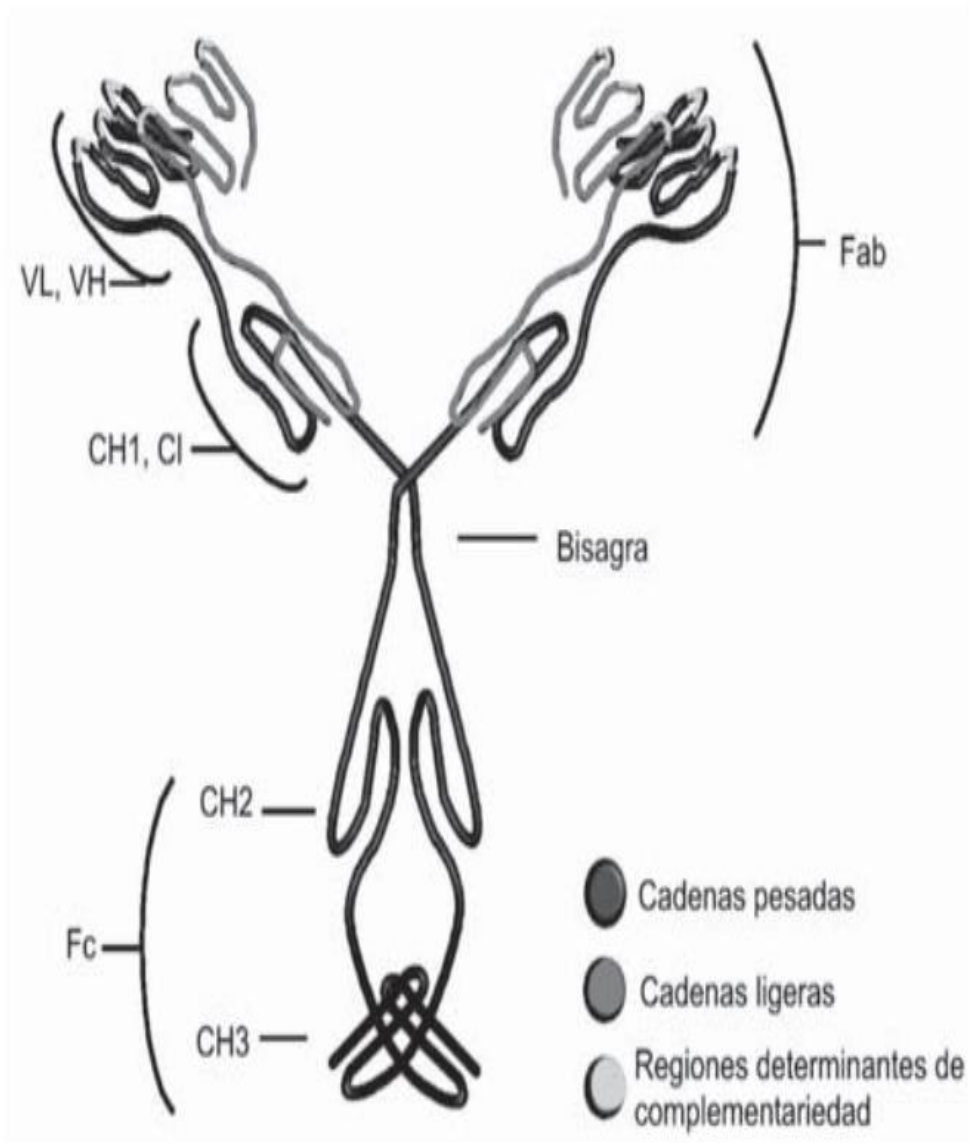
Anticuerpos monoclonales

En el siglo XIX se descubrió que el suero producía sustancias que antagonizaban las toxinas. A finales del mismo siglo, se concretó la idea de que las toxinas generaban antitoxinas séricas que se comportaban de acuerdo con las leyes de la química, las células sanguíneas eran capaces de producir cadenas laterales que reaccionaban específicamente contra las toxinas, de la misma manera que una llave para su bloqueo. Para los inicios del siglo XX se descubrió el sistema ABO, donde se identificaron todas sus funciones y fueron enfocadas en una sola molécula, el anticuerpo. Algunos años después se desarrolla la teoría de la formación de anticuerpos según la cual los antígenos determinarían la conformación de los anticuerpos, adaptándola a su estructura (García, 2010).

Según Machado, Téllez & Castaño (2006) los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son gluco-proteínas especializadas que hacen parte de la inmunidad humoral y son producidas por las células B del sistema inmune las cuales tienen la capacidad de reconocer otras moléculas específicas llamados antígenos. La respuesta monoclonal se da por la selección de un solo clon activado de células B que produce un anticuerpo para un determinante antigénico único.

De acuerdo con García (2010) cada molécula de un anticuerpo está compuesta de 4 cadenas, 2 ligeras (CL) y 2 pesadas (CH), cada una de las cuales es idéntica entre sí y se encuentran unidas por puentes di-sulfuro que forman una estructura espacial que es similar a una Y. De este modo, los anticuerpos tienen 2 funciones básicas, la de reconocer y unirse a los antígenos, que realizan a través de los extremos amino terminales de las cadenas, así como una función efectora, realizada por el extremo carboxilo terminal de las cadenas pesadas. Los anticuerpos se dividen en una fracción que involucra el reconocimiento antigénico, denominada Fab, y una fracción cristalizable (Fc) que media funciones efectoras como la citotoxicidad celular que depende del anticuerpo y la citotoxicidad que depende del complemento (CD) (Machado, Téllez & Castaño, 2006).

Figura 16. Estructura general de un anticuerpo.



Nota: (Machado, Téllez & Castaño, 2006).

Existen cuatro tipos de anticuerpos monoclonales en base a su estructura:

- Murinos: derivados de hibridomas de origen murino.
- Quiméricos: basados en la unión de cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos murinos a la región constante de las cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos humanos.
- Humanizados: obtenidos por transferencia de las regiones hiper-variables de anticuerpos murinos a una molécula de anticuerpo monoclonal humano.

- Humanos: obtenidos principalmente por tecnología de recombinación genética utilizando bibliotecas de fagos con genes que codifican las regiones variables de inmunoglobulinas. Los monoclonales humanos son más ventajosos por su menor antigenicidad y mejor tolerancia, y por su mayor tiempo en circulación en relación con los quiméricos (Pellicer, García, García, Ramos & Matoses, 2014, p. 10).

Los anticuerpos monoclonales presentan algunas aplicaciones generales que han permitido exponer la propiedad que tienen para unirse con una alta especificidad y afinidad a una molécula blanco lo que ha demostrado que su utilización como herramientas esenciales en la investigación biomédica son invaluablees para:

- 1) Detectar y cuantificar niveles de expresión de genes.
- 2) Determinar la localización de la expresión de genes a nivel celular, sub-celular y en los tejidos.
- 3) Identificar las interacciones moleculares con los productos de genes, por ejemplo, la inmuno-precipitación.
- 4) Identificación de marcadores fenotípicos únicos de un tipo celular particular; ésta es la base de la moderna clasificación de linfocitos y fagocitos monucleares.
- 5) Inmuno-diagnóstico: en el diagnóstico de muchas enfermedades infecciosas y sistémicas al permitir la detección de antígenos y anticuerpos específicos en la circulación o tejidos usando anticuerpos monoclonales en inmuno-ensayos, y como marcadores específicos para el diagnóstico por imágenes.
- 6) Diagnóstico y tratamiento de tumores específicos: los anticuerpos monoclonales se usan en la detección de tumores mediante técnicas inmunológicas de diagnóstico y para la inmunoterapia de tumores in vivo.
- 7) Análisis funcionales de moléculas de la superficie celular o de proteínas secretorias.
- 8) En la investigación inmunológica, los anticuerpos monoclonales que se unen a las moléculas de la superficie celular que puedan estimular o inhibir funciones celulares particulares, son una herramienta invaluable para definir la función de moléculas, incluidos los receptores para antígenos.
- 9) En el estudio de los procesos de interacción hospedero-agente infeccioso, las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales son prácticamente ilimitadas no sólo en los estudios

funcionales sino, también, en la selección de posibles blancos terapéuticos y de candidatos para vacunas o el desarrollo de anticuerpos anti-anticuerpos (antiidiotipos) como vacunas (Machado, Téllez & Castaño, 2006).

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

En 1982 se describe por primera vez el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), un neuro-péptido de 37 aminoácidos resultado del procesamiento alternativo de transcripciones de ARN del gen de calcitonina. Este neuro-péptido es capaz de realizar diferentes acciones según el tejido y la situación, pudiéndose encontrar en diferentes regiones del sistema nervioso periférico y central, incluido el hipotálamo. CGRP se expresa en casi una cuarta parte de las neuronas sensoriales del ganglio trigémino, y particularmente en un tercio de las neuronas que inervan la vasculatura cerebral y meníngea (Gianni, Proietti & Leone, 2019).

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un neuro-péptido presente en el 36-40% de los cuerpos celulares en el ganglio trigémino humano, así como las fibras nerviosas alrededor del cerebro y arterias temporales. CGRP es un potente vasodilatador en arterias cerebrales y extra-cerebrales y la activación del receptor CGRP conduce a un aumento de los niveles de mono-fosfato de adenosina cíclico (cAMP). La participación de CGRP en el reflejo trigémino-vascular humano fue demostrada por primera vez por Goadsby et al., en 1988, mostrando que la termo-coagulación del ganglio trigémino conduce a la liberación de CGRP en la circulación extra-cerebral de los humanos (Winther, Hargreaves & Ashina, 2015).

Según Arkless, Argunhan & Brain (2018) el péptido relacionado con el gen de la calcitonina tiene potentes efectos sobre la regulación de la presión arterial y los niveles de catecolaminas, concentrándose principalmente en el concepto de que CGRP actúa sobre el sistema nervioso central para estimular la salida simpática de los transmisores noradrenérgicos que median el aumento de la presión arterial. Sin embargo, también mostraron que CGRP causó una reducción en la presión arterial.

CGRP es un agente hipotensor en humanos y está asociado con el enrojecimiento facial de acuerdo con sus potentes efectos micro-vasculares. CGRP coexiste con la sustancia P en los nervios sensoriales, lo cual es de relevancia funcional potencial, en términos de modular los efectos de mediadores y respuestas inflamatorias. Sin embargo, CGRP también puede existir en los nervios

solos, especialmente en las fibras A δ y en el sistema nervioso central y se ha sugerido que se produzca a través de varias células no vasculares (Arkless, Argunhan & Brain, 2018).

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) existe dos formas, α y β las cuales están codificadas por genes diferentes y difieren en tres aminoácidos en humanos. Este péptido se describió originalmente como un mediador potencial de la función en el sistema nervioso, en el intestino y el corazón. Más tarde, se descubrió que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina era un potente vasodilatador tanto en la vasculatura periférica como cerebral. Por otra parte, estudios adicionales informaron que CGRP participó en una amplia variedad de funciones, incluida la actividad neuro-inmune, el metabolismo óseo, y curación de fracturas (Charles & Pozo, 2019).

De acuerdo con Rusell, King, Smillie, Kodji & Brain (2014) las dos formas de CGRP α y β , también conocidas como CGRP I y CGRP II, se sintetizan a partir de dos genes distintos en diferentes sitios en el cromosoma 11 en el ser humano. El gen CALC I puede experimentar un empalme alternativo para producir calcitonina o CGRP α , mientras que se sabe que CGRP β se transcribe a partir de su propio gen CALC II. CGRP α y CGRP β comparten una homología del 90% y difieren solo en tres aminoácidos en el ser humano. Por lo tanto, quizás no sea sorprendente que compartan actividades biológicas similares. Tradicionalmente, se ha considerado que CGRP α es la forma principal que se encuentra en el sistema nervioso central y periférico, mientras que CGRP β se encuentra principalmente en el sistema nervioso entérico.

Por otra parte, Rusell, King, Smillie, Kodji & Brain (2014) mencionan que la regulación de la síntesis de CGRP es poco conocida, pero se sabe que esta síntesis está regulada por modelos de daño nervioso, como la axotomía periférica, y se cree que la síntesis del péptido aumenta en los tejidos que experimentan una respuesta inflamatoria lo que podría estar relacionado con la liberación local del factor de crecimiento nervioso (NGF) de células como los macrófagos y los queratinocitos, ya que el factor de crecimiento nervioso es de vital importancia para el crecimiento de los nervios sensoriales y para el mantenimiento de la función de los nervios maduros.

Galcanzumab

Eli Lilly and Company, anunció para el año 2014 que adquiriría todos los derechos de desarrollo y comercialización de Galcanzumab por parte Arteaus Therapeutics, luego de haberse realizado una prueba de fase II muy exitosa ya que Arteaus Therapeutics en conjunto con Eli Lilly

and Company debía desarrollar dicho anticuerpo a través de ensayos de fase II para demostrar la prueba de concepto en la prevención de la migraña y una vez completado el ensayo Eli Lilly and Company tendría la opción de continuar el desarrollo de medicamentos en términos pre-negociados, incluidos hitos y regalías (Lamb, 2018).

Eli Lilly and Company (2019) anunció que la Agencia Americana de medicamentos (FDA) otorgó la aprobación a Galcanezumab (Emgality®) inyectable en dosis de 300 mg para el tratamiento de la cefalea en racimos episódica en adultos. Galcanezumab aporta un enfoque terapéutico innovador a esta enfermedad neurológica convirtiéndose en el primer y único anticuerpo que se une al CGRP aprobado por la FDA para dos tipos distintos de cefaleas ya que fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos y por la FDA en el año 2018 como tratamiento profiláctico de la migraña en adultos.

Según Lupi, Guerzoni, Negro & Benemei (2019):

Galcanezumab, inicialmente llamado LY2951742, es un anticuerpo monoclonal (MAb) IgG4 anti-CGRP completamente humanizado. Se une al CGRP humano, evitando así su unión a los receptores. La afinidad del MAb con el ligando es relativamente alta, con una constante de disociación de equilibrio (KD) de 31 pM. El lugar de acción de los MAb todavía se debate, pero galcanezumab, similar a otros anticuerpos monoclonales, parece no penetrar la barrera hemato-encefálica en condiciones fisiológicas.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

A partir de un análisis farmacocinético (PK) poblacional, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de galcanezumab tras una dosis de carga de 240 mg, fue de 30 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente (coeficiente de variación (CV) del 27%) y el tiempo hasta alcanzar la C_{max} fue de 5 días tras la administración de la dosis. Dosis mensuales de 120 mg o 240 mg alcanzaron una C_{max} del estado estacionario ($C_{max,ss}$) de manera aproximada 28 $\mu\text{g/ml}$ (CV 35%) o 54 $\mu\text{g/ml}$ (CV 31%), respectivamente. La $C_{max,ss}$ de galcanezumab a dosis mensuales de 120 mg se alcanza después de la dosis de carga de 240 mg. La localización de la zona de inyección (abdomen, muslo, glúteos y brazo) no influyó significativamente en la absorción de Galcanezumab (EMA-europea, 2019).

Distribución

En un análisis fármaco-cinético (PK) poblacional, el volumen aparente de distribución de galcanezumab fue de 7,3 (EMA-europea, 2019).

Bio-transformación

Al ser un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4, se espera que galcanezumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que sucede con la IgG endógena (EMA-europea, 2019).

Eliminación

A partir de un análisis PK poblacional, el aclaramiento aparente de galcanezumab fue de manera aproximada 0,008 l/hora y la semivida de galcanezumab fue 27 días (EMA-europea, 2019).

Tabla 18. Principales características de Galcanezumab.

Indicaciones y uso	Indicado para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos.
	Indicado para el tratamiento de la cefalea en racimos episódica en adultos
Presentaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Inyección: 120 mg / ml en una pluma precargada de dosis única - Inyección: 120 mg / ml en una jeringa precargada de dosis única - Inyección: 100 mg / ml en una jeringa precargada de dosis única
Administración y dosis	<ul style="list-style-type: none"> - Uso únicamente vía subcutánea. - Administrar en el abdomen, muslo, parte posterior de la parte superior del brazo o las nalgas. - Migraña: 240 mg (dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 120 mg

	<p>cada una) una vez como dosis de carga, seguida de dosis mensuales de 120 mg inyectadas por vía subcutánea.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefalea en racimos: 300 mg (administrados en tres inyecciones consecutivas de 100 mg cada uno) al inicio del ataque de racimo, y luego mensualmente hasta el final del período de racimo.
Contraindicaciones	Pacientes con hipersensibilidad grave al galcanezumab o alguno de sus excipientes.
Advertencias y precauciones	Reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxia, angio-edema, disnea, urticaria y erupción cutánea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda la administración.
Manejo y almacenamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Guarde sus jeringas pre-llenadas en el refrigerador entre 36°F a 46°F (2°C a 8°C). - Sus jeringas precargadas pueden guardarse fuera del refrigerador en su caja original a temperaturas de hasta 86°F (30°C) por hasta 7 días. Después de guardarlo fuera del refrigerador, no vuelva a colocar EMGALITY en el refrigerador. - No congele sus jeringas pre-llenadas. - Mantenga sus jeringas precargadas en el envase en el que vienen para

	<p>protegerlas de la luz hasta el momento de su uso.</p> <ul style="list-style-type: none">- No agite sus jeringas pre-llenadas.- Deseche las jeringas pre-llenadas si no se cumple alguna de las condiciones anteriores.- Mantenga sus jeringas pre-llenadas y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
--	--

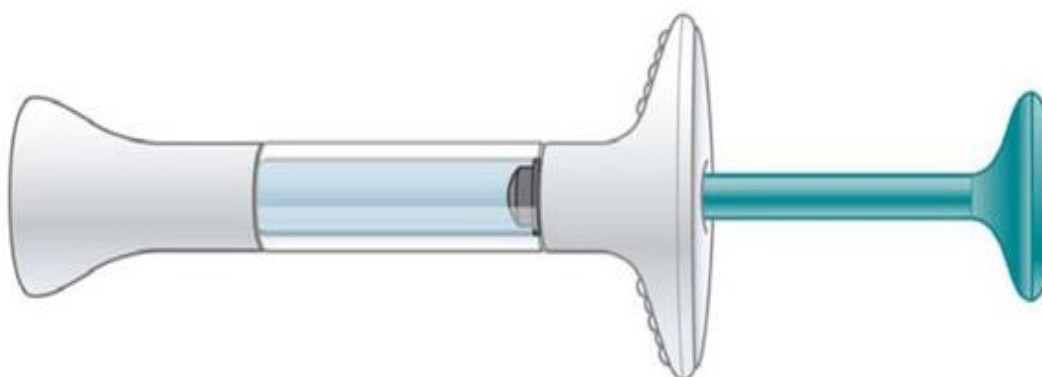
Nota: Elaboración propia a partir de datos de (Eli Lilly and Company, 2019).

Figura 17. Pluma precargada de Galcanezumab para pacientes con migraña.



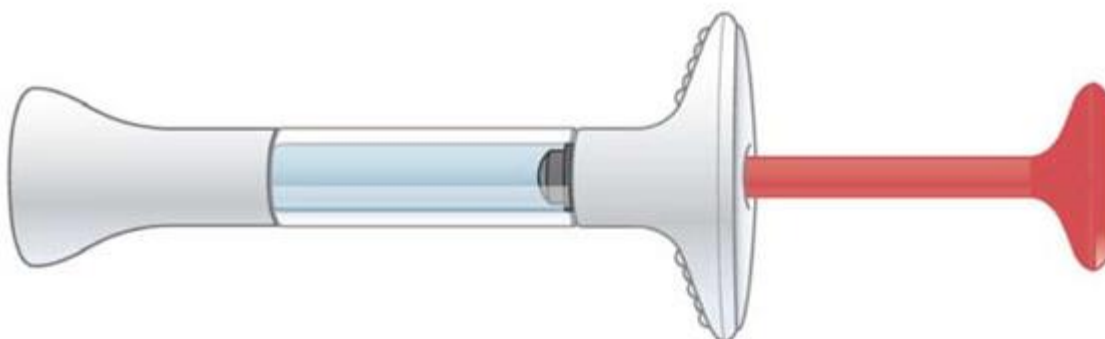
Nota: (Eli Lilly and Company, 2019).

Figura 18. Jeringa precargada de Galcanezumab para pacientes con migraña.



Nota: (Eli Lilly and Company, 2019).

Figura 19. Jeringa precargada de Galcanezumab para pacientes con cefalea en racimos episódica.



Nota: (Eli Lilly and Company, 2019).

Figura 20. Dosificación de galcanezumab para la cefalea en racimos.



Nota: (Eli Lilly and Company, 2019).

Uso en poblaciones específicas

- Embarazo

No existen datos adecuados sobre el riesgo de desarrollo asociado con el uso de Galcanezumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Se sabe que la inmunoglobulina humana (IgG) atraviesa la barrera placentaria. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de galcanezumab durante el embarazo.

- Lactancia

Se desconoce si galcanezumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del parto, y que disminuye a concentraciones bajas poco después; por consiguiente, no se puede descartar un riesgo para los lactantes durante este corto periodo de tiempo. Posteriormente, se podría considerar el uso de galcanezumab durante la lactancia solo si fuera clínicamente necesario.

- Pediatría

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

- Geriatría

Los estudios clínicos de Galcanezumab no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

- Insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos de farmacología clínica para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática sobre la PK de galcanezumab. La eliminación renal del anticuerpo monoclonal IgG es baja. Asimismo, los anticuerpos monoclonales IgG se eliminan principalmente a través del catabolismo intracelular y no se espera que la insuficiencia hepática influya sobre el aclaramiento de galcanezumab (EMA-europea, 2019 y Eli Lilly and Company, 2019).

Reacciones adversas significativas

- Reacciones o dolores en el lugar de inyección

La mayoría de los acontecimientos relacionados con la zona de inyección fueron de leves a moderados, y menos del 0,5% de los pacientes expuestos a galcanezumab durante los ensayos fase 3 abandonaron el tratamiento debido a una reacción en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección se notificaron en el plazo de 1 día y se resolvieron en una media de 5 días.

- Urticaria

Es una reacción poco frecuente, pero se han notificado casos de urticaria intensa en los ensayos realizados.

- Inmunogenicidad

La incidencia de formación de anticuerpos antifármaco durante la fase de tratamiento doble ciego en los ensayos clínicos, fue del 4,8% en los pacientes que recibieron galcanezumab una vez al mes (todos menos uno de ellos, tenían actividad neutralizante in vitro). A los 12 meses de tratamiento, hasta el 12,5% de los pacientes tratados con galcanezumab desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales presentaron títulos bajos y dieron positivo en actividad neutralizante in vitro. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antifármaco no afectó a la farmacocinética, eficacia o seguridad de galcanezumab (EMA-europea, 2019 y Eli Lilly and Company, 2019).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

El enfoque de esta investigación es cualitativo ya que, según Hernández, Fernández & Baptista (2014):

El enfoque cualitativo utiliza la recolección y el análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien “circular” en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio (p. 7).

Por consiguiente, la investigación se encuentra dentro de la clasificación de revisión bibliográfica debido a que las variables que se utilizarán para desarrollar la investigación serán tomadas de artículos e investigaciones realizados por diferentes autores y de esta manera se interpretaran estos datos, para determinar los resultados que describirán si el galcanezumab y el verapamilo como tratamientos profilácticos resultaran eficaces y seguros en pacientes que sufren ataques de cefaleas en racimos.

Diseño metodológico

La investigación sigue un diseño de tipo narrativo y descriptivo. Según Hernández, Fernández & Baptista (2014) “los diseños narrativos pretenden entender la sucesión de hechos, situaciones, fenómenos, procesos y eventos donde se involucran pensamientos, sentimientos, emociones e interacciones, a través de las vivencias contadas por quienes los experimentaron” (p.487).

Según Ruiz (2013) los planteamientos de investigación descriptivos “consisten en la captación del significado de un fenómeno o situación, describiéndolo e interpretándolo exhaustivamente” (p. 320).

Por lo tanto, la investigación sigue un diseño narrativo debido a que se pretende describir la percepción de profesionales de salud referentes al tema mediante entrevistas donde darán su percepción personal en cuanto al uso de galcanezumab como una nueva opción terapéutica y de verapamilo como el tratamiento profiláctico tradicional. Así mismo, se sigue un diseño descriptivo

ya que se pretende determinar la eficacia y seguridad que presentan dos terapias profilácticas diferentes para la cefalea en racimos utilizando evidencia científica.

Sujetos y fuentes de información

Las fuentes de información utilizadas para la realización de esta investigación son en su mayoría artículos que se han recolectado de diferentes bases de datos científicas como NCBI, PUBMED, Google Académico, Elsevier, información solicitada a BINASSS, así como también revistas, noticias, protocolos que contienen información de carácter científico y que cumplen con los criterios de inclusión, de los cuales se han recolectado 9 investigaciones entre artículos y otros.

También para llevar a cabo esta investigación se utilizarán sujetos, que serán médicos especialistas en el área de la neurología, los cuales mediante la realización de entrevistas darán su percepción personal sobre los beneficios de ambas terapias profilácticas para la cefalea en racimos, así como la implementación de la terapia profiláctica innovadora en estos pacientes.

Fuentes de información de recopilación de artículos

Artículo	Resumen
Lamb, Y. (2018). <i>Galcanezumab: First Global Approval</i> . Nueva Zelanda.	Se realiza un estudio sobre galcaezumab como el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para la profilaxis de migrañas. Se menciona los avances que han tenido los ensayos clínicos que se llevan a cabo con galcanezumab en pacientes con cefalea en racimos.
Goadsby, P., Dodick, D., Leone, M., Bardos, J., M. Oakes, T., Millen, B., Zhou, Ch., Dowsett, S., Aurora, S., Ahn, A., Yang, J., Conley, R. y Martinez, J. (julio,2019). <i>Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache</i> . Inglaterra.	Se realizó un ensayo clínico sobre el uso de galcanzumab en la prevención de cefalea en racimos en el cual se incluyeron pacientes con al menos dos episodios al día y al azar se les administró galcanezumab a un grupo y placebo a otro al inicio del ensayo y luego un mes después.

<p>Halker, R., Vargas, B., & Dodick, D. (2010). <i>Cluster Headache: Diagnosis and Treatment</i>. Seminars in Neurology.</p>	<p>Este artículo trata sobre los aspectos más relevantes de la cefalea en racimos en cuanto a su diagnóstico y tratamiento. El tratamiento de la cefalea en racimos se enfoca en dos tipos: el tratamiento agudo y el tratamiento profiláctico, que se divide en dos tipos: transicional y de mantenimiento.</p>
<p>Leone, M., Giustiniani, A., & Cecchini, A. P. (2017). <i>Cluster headache: present and future therapy</i>. Italia.</p>	<p>Esta revisión se basa en los tratamientos actuales de la cefalea en racimos, tanto agudos como profilácticos, así como en las nuevas terapias de neuro-estimulación desarrolladas.</p>
<p>Ashkenazi, A. y Schwedt, T. (2011). <i>Cluster Headache—Acute and Prophylactic Therapy</i>. Estados Unidos.</p>	<p>Se realizó un estudio sobre los tratamientos existentes para la cefalea en racimos. Los tratamientos abarcan una terapia aguda y una terapia profiláctica. Se explican cada uno de los fármacos dentro de esta categoría, su dosificación y efectos secundarios.</p>
<p>UK Medicines Information (UKMi) pharmacists (2014). <i>What is the evidence for verapamil for prevention of cluster headache?</i> Inglaterra.</p>	<p>Se realizó un estudio sobre los principales ensayos clínicos de verapamilo en cefalea en racimos donde se determina su eficacia y seguridad como tratamiento profiláctico de este cuadro clínico.</p>
<p>Evers, S., Áfra, J., Frese, A., Goadsby, J., Linde, M., May, A. & Sándor. P. (2011). <i>Cluster headache and other trigemino-autonomic cephalgias</i>. Suiza.</p>	<p>Se trató de una guía de tratamiento sobre la cefalea en racimos donde se muestran las opciones de medicamentos utilizados como profilaxis de este cuadro de cefalea.</p>
<p>Petersen, A., Barloes, M., Snoer, A., Soerensen, A. y Jensen, R. (2019). <i>Verapamil and Cluster Headache: Still a</i></p>	<p>Consiste en una evaluación del efecto del Verapamilo y otros bloqueadores de los canales de calcio en el tratamiento de la</p>

<i>Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives.</i> Dinamarca.	cefalea en racimos (CH) y una investigación de los posibles mecanismos de efecto.
Matharu, M., Vliet, J. & Goadsby, P. (2005). <i>Verapamil induced gingival enlargement in cluster headache</i> , Inglaterra	Se trató de un estudio sobre cuatro casos de pacientes que al utilizar verapamilo desarrollaron agrandamiento gingival.

Nota: Elaboración propia, 2019.

Criterios de inclusión

En la elaboración de esta investigación se utilizaron nueve artículos principales para realizar el análisis de resultados. Estos artículos son de un periodo no mayor a 10 años del presente año, a excepción de uno de los artículos que es del año 2005 pero la información que poseía era relevante para la presente investigación. Se revisan bases de datos como PubMed, Elsevier, google académico y BINASSS. Los artículos seleccionados estaban en idioma inglés y son revisiones bibliográficas y ensayos clínicos. Todos los artículos son internacionales, realizados en Europa o Estados Unidos.

Los sujetos entrevistados deben ser profesionales referentes al área de salud de la medicina ya sea como médicos generales o como médicos especialistas dentro del campo de la neurología, incorporados a su respectivo colegio y que cuenten con más de tres años de experiencia en el ejercicio de su profesión.

Además, los protocolos o guías utilizados deberán estar en idioma inglés o español, deberán ser las más recientes y actualizadas guías de manejo de cefaleas primarias o cefaleas en racimo.

Criterios de exclusión

No se tomarán en cuenta para esta investigación artículos que se encuentren fuera del periodo de 2014 hasta 2019, que estén en otro idioma diferente al inglés o al español y cuyos criterios de búsqueda correspondan a “cefaleas en racimo” “verapamilo” “Galcanezumab” “profilaxis de cefaleas en racimo”, “anticuerpos monoclonales”.

No se incluirán sujetos de otras áreas de la salud diferentes a la medicina, así como médicos que no estén relacionados al campo de la neurología, además de aquellos que no estén incorporados a su respectivo colegio y que tengan menos de tres años de ejercer su profesión.

Finalmente, también serán excluidas de este trabajo de investigación las guías y/o protocolos que se encuentren en un idioma distinto al inglés o al español y que no estén debidamente actualizadas por las respectivas entidades encargadas de este proceso.

Categoría de análisis

Tabla de Operacionalización de variables

Objetivo	Categorías	Definición conceptual	Definición instrumental
Determinar la eficacia y seguridad de Galcanezumab y Verapamilo para la profilaxis de cefaleas en racimos.	Eficacia	Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado (Ponce, 2008, p.53).	Revisión bibliográfica

	Seguridad	La seguridad de los medicamentos (también conocida como farmacovigilancia) es la ciencia de la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos secundarios que nos permite comprender mejor los riesgos y beneficios de un medicamento (ABPI, 2019).	Revisión bibliográfica.
Describir la percepción de especialistas neurólogos sobre el uso de Galcanezumab como una alternativa terapéutica para la profilaxis de cefaleas en racimos y Verapamilo como el tratamiento profiláctico de primera línea.	Percepción	Proceso cognitivo de la conciencia que consiste en el reconocimiento, interpretación y significación para la elaboración de juicios en torno a las sensaciones obtenidas del ambiente físico y social, en el que intervienen otros procesos psíquicos entre los que se encuentran el aprendizaje, la memoria y la simbolización (Vargas 1994, p. 48).	Entrevistas a médicos especialistas en el área de neurología.
	Uso de medicamentos.	El uso adecuado de medicamentos requiere que el paciente reciba la medicación apropiada a su necesidad clínica, en las dosis	

		correspondientes con sus requerimientos individuales, por un periodo adecuado, y al menor costo (OMS, 1985).	
Diseñar una propuesta de procedimiento tomando en cuenta la eficacia, seguridad y beneficios de galcanezumab para el seguimiento farmacológico por parte del farmacéutico.	Propuesta	Proposición o idea que se manifiesta y ofrece a alguien para un fin (RAE, 2019).	Guías y procedimientos referentes al tema.
	Procedimiento	Es un método de ejecutar algunas cosas (RAE, 2019).	Revisión bibliográfica y entrevista.

Nota: Elaboración propia, 2019.

Instrumentos

De acuerdo con Hernández, Fernández & Baptista (2014) la entrevista es una reunión para intercambiar información con una o varias personas. A través de preguntas y respuestas se logra una comunicación y la construcción directa de significados respecto a un tema. Además, las entrevistas pueden dividirse en estructuradas en las cuales el entrevistador sigue una guía de preguntas, semi-estructuradas que se basan en una guía de preguntas, pero el entrevistador puede introducir preguntas adicionales y por último están las no estructuradas donde el entrevistador posee toda la flexibilidad para su manejo (p. 403).

Del mismo modo, los autores indican que las entrevistas de tipo cualitativo reúnen una serie de características, las cuales son las siguientes:

1. El principio y el final de la entrevista no se predeterminan ni se definen con claridad, incluso las entrevistas pueden efectuarse en varias etapas.
2. Las preguntas y el orden en que se hacen se adecuan a los participantes.
3. La entrevista cualitativa es en buena medida anecdótica y tiene un carácter más amistoso.
4. El entrevistador comparte con el entrevistado el ritmo y la dirección de la entrevista.

5. El contexto social es considerado y resulta fundamental para la interpretación de significados.
6. El entrevistador ajusta su comunicación a las normas y lenguaje del entrevistado.
7. Las preguntas son abiertas y neutrales, ya que pretenden obtener perspectivas, experiencias y opiniones detalladas de los participantes en su propio lenguaje.

En conclusión, se realizarán entrevistas a médicos expertos en el tema para conocer su percepción acerca de los tratamientos profilácticos utilizados, así como los nuevos tratamientos innovadores que se aprobaron para tal fin. Estas entrevistas serán utilizadas para la categoría de análisis de percepción y uso de medicamentos, con el fin de conocer las diferentes opiniones que tendrán los profesionales acerca del tema de investigación propuesto. Dicha entrevista antes de ser ejecutada fue validada por cuatro docentes de la carrera de farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. Las opiniones de los profesionales son subjetivas, pero al tratarse de profesionales en un área de salud son fuente de información importante para crear un mejor criterio. Por último, se elaboró una guía de preguntas, las cuales están destinadas a los siguientes profesionales:

- Dr. Franz Chaves Sell, especialista en neurología, Estudios de Postgrado en Epileptología, labora en Hospital Clínica Bíblica.
- Dr. Luis Rosales Bravo, especialista en neurología, Subespecialidad en Neuro-radiología Quirúrgica y Endo-vascular, labora en Hospital Clínica Bíblica.
- Dr. Alexander Parajeles Vindas, especialista en neurología, labora en Hospital Clínica Bíblica.

Finalmente, dichas entrevistas serán grabadas bajo un consentimiento previo dado por el profesional. Las transcripciones de estas entrevistas serán incluidas en la sección de anexos de la presente investigación. Los aportes de estos expertos serán los datos de mayor relevancia para realizar el segundo objetivo.

Recolección y análisis de información

Para el primer objetivo, las categorías que se plantean son eficacia y seguridad de las terapias profilácticas. Estas variables se medirán con la misma técnica e instrumento, por medio de una revisión bibliográfica, la cual se basa en la utilización de artículos científicos obtenidos de diferentes bases de datos y que se analizarán con el fin de recopilar información referente al tema

de investigación, que posteriormente será discutida para obtener los resultados que guíen al proceso investigativo a encontrar la eficacia y la seguridad de dichos medicamentos en la cefalea en racimos.

En cuanto al segundo objetivo de la investigación, la categoría de análisis es la percepción de los profesionales respecto a los beneficios que tendrán los pacientes con una alternativa terapéutica como el galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo y verapamilo como tratamiento profiláctico tradicional. Para esto se pretende realizar entrevistas donde cada profesional dará su percepción personal acerca del tema en investigación. Las preguntas a los profesionales serán realizadas mediante una guía de preguntas elaborada que se incluirá en el apartado de anexos.

Finalmente, el tercer objetivo pretende realizar un protocolo donde se tome en cuenta la eficacia y seguridad de galcanezumab para el seguimiento farmacológico por parte del farmacéutico. Este protocolo se realizará basándose en guías y protocolos internacionales para el tratamiento de la cefalea en racimos o cefaleas primarias relacionadas.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se presentan la información y resultados recolectados de diferentes artículos relacionados a cada uno de los objetivos específicos que hacen parte de dicha investigación. Cada objetivo posee una categoría de análisis que permite la comparación entre ambos medicamentos como tratamientos profilácticos, por lo que, se dividirán los resultados en diferentes categorías de análisis. De tal manera, se explicará cada una de estas para una mejor comprensión del tema.

El primer objetivo de esta investigación es determinar la eficacia y seguridad de galcanezumab y verapamilo para la profilaxis de cefaleas en racimos. De este objetivo se extraen dos categorías principales: la eficacia y la seguridad de ambos medicamentos en la profilaxis de cefaleas en racimo. Para la primera categoría de análisis se comparará la eficacia de verapamilo y galcanezumab como tratamientos profilácticos. La segunda categoría comparará la seguridad de ambos medicamentos utilizados de manera profiláctica en pacientes con ataques de racimos.

Categoría 1. Comparación de la eficacia de verapamilo y galcanezumab como tratamientos profilácticos en cefalea en racimos.

La primera categoría de análisis de este objetivo trata de explicar, primeramente, la eficacia de ambos tipos de medicamentos para poderlos comparar de forma objetiva. Se explicarán las principales características de cada fármaco respecto a su eficacia en los ataques de cefalea en racimo basados en estudios clínicos realizados a diferentes grupos de pacientes.

Tabla 19. Eficacia de verapamilo y galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo.

Verapamilo	
Autores	Eficacia
Halker, Vargas & Dodick, 2010.	Ensayo doble ciego controlado con placebo. Reducción estadísticamente significativa en la frecuencia del dolor de cabeza y el consumo de analgésicos versus placebo.
Leone, Giustiniani & Proietti, 2017.	Estudio doble ciego utilizando 360 mg por día. Reducción del 50% o más en el 80% de los pacientes.

Ashkenazi & Schwedt, 2011.	Estudio doble ciego cruzado de verapamilo vs carbonato de litio en cefalea en racimos crónica. El 50% de los pacientes tuvo una mejoría del dolor con verapamilo.
UKMi, 2014.	Estudio no aleatorio para encontrar la dosis mínima efectiva de verapamilo. El 94% de pacientes episódicos lograron una de reducción de sus dolores y el 55% de los crónicos.
Galcanezumab	
Autores	Eficacia
Lamb, 2018.	Ensayo controlado con placebo fase III, multinacional, doble ciego. El 76% de los pacientes lograron reducción del dolor a la semana 3.
Goadsby <i>et al.</i> 2019	Reducción de ataques de cefalea en racimo en el 52% de los pacientes de las semanas 1 a 3. Reducción de al menos el 50% en la frecuencia semanal de ataques en el 71% de los pacientes en la semana 3.

Nota: Elaboración propia, 2020.

En la tabla 19 se muestran estudios clínicos citados por diferentes autores que fueron realizados a varios grupos de pacientes para medir la eficacia que ha tenido el verapamilo ya sea contra placebo u otro tipo de medicamento y el galcanezumab con placebo en la reducción de la frecuencia de los ataques de dolor de la cefalea en racimos cuando se utilizan de manera profiláctica. La tabla se divide en dos partes, la primera son los estudios relacionados a la eficacia de verapamilo y la segunda parte los estudios relacionados a la eficacia del galcanezumab.

De acuerdo a la eficacia de verapamilo, en el primer artículo cuyos autores son Halker, Vargas & Dodick, publicado en el 2010 se discute sobre un estudio realizado con verapamilo, donde este medicamento es considerado como la terapia de elección para la profilaxis de cefalea

en racimos episódica y crónica. En este ensayo doble ciego controlado con placebo se evaluó la eficacia del verapamilo en dosis de 360 mg al día, dividido en tres dosis por un periodo de 14 días, de tal modo como se mencionó anteriormente, hubo una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia del dolor y cuya mayor reducción se observó en la segunda semana de tratamiento.

Una de las complicaciones que expone dicho artículo es que aproximadamente un 10% de los pacientes que desarrolla cefalea en racimos crónica no responde a la monoterapia y que, los pacientes que poseen cefalea en racimos episódica; y que tienen periodos frecuentes de dolor pueden desarrollar una resistencia, intolerancia o contraindicación a los tratamientos profilácticos, requiriendo de un procedimiento quirúrgico para controlar el dolor.

En el caso del artículo de Leone, Giustiniani & Proietti, cuya fecha de publicación fue en el 2017, se menciona el mismo estudio doble ciego utilizando 360 mg de verapamilo diarios y en el cual se indica en términos porcentuales que hubo una reducción del 50% o más en el 80% de los pacientes por lo que en definitiva es el medicamento profiláctico de elección en ambas clases de cefalea en racimos tanto episódica como crónica.

Por otra parte, en el artículo publicado en el 2011 por los autores Ashkenazi & Schwedt, se menciona un estudio doble ciego cruzado de verapamilo versus carbonato de litio en cefalea en racimos crónica, en el cual 24 sujetos recibieron 360 mg por día de verapamilo o 300 mg de carbonato de litio tres veces al día durante ocho semanas. Seguidamente se realizó un periodo de lavado de dos semanas con el fin de cambiar de terapia y continuar con ocho semanas más de tratamiento.

Aunque ambos medicamentos son efectivos para reducir el dolor provocado por una crisis de racimo, el verapamilo trabajó más rápidamente y logró una reducción del dolor en el 50% de los pacientes en la primera semana en comparación al 37% de los que tomaron carbonato de litio, por lo que el verapamilo se considera un tratamiento profiláctico superior para la población afectada con cefalea en racimos crónica.

Así mismo, UK medicines information (UKMi), en su artículo publicado en el 2014, mencionan la realización de un estudio no aleatorio para encontrar la dosis mínima efectiva de verapamilo para ser utilizado como tratamiento profiláctico en 52 pacientes con cefalea en racimos episódica y 18 pacientes crónicos. Dichos pacientes empezaron tomando 40 mg de verapamilo por

la mañana y 80 mg por la tarde y antes de acostarse, la dosis se pudo aumentar en 40 mg al día en días alternos al momento del ataque.

En dicho estudio se mostró que el 94% de los pacientes con cefalea en racimos episódica mostraba un alivio completo de los síntomas y el 55% de los pacientes con cefalea en racimos crónica también presentó por completo dicho alivio. Se necesitaron dosis de 200-480 mg, algunos pacientes necesitaron otro ajuste de dosis de 520-960 mg y en algunos casos se realizó una disminución de la dosis de verapamilo de 240 mg a 160 mg por la presencia de algún efecto secundario.

No existe una forma correcta de dosificar el verapamilo según la evidencia, lo que se recomienda es un aumento de 80 mg de la dosis cada tres días y la eficacia total del medicamento se puede esperar en un rango de dos a tres semanas de tratamiento por lo que con los resultados anteriormente mencionados se muestra que el verapamilo es un medicamento altamente efectivo para la profilaxis de cefalea en racimos episódica debido a la gran cantidad de pacientes que lograron tener un alivio completo de los síntomas, y que a pesar de que los resultados no mostraron la misma eficacia en los pacientes crónicos que, aunque tuvieron una menor respuesta, lograron sentir una mejoría.

Por otro lado, de acuerdo a la eficacia que presenta el galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo, el autor Lamb, en el 2018, menciona que se realizó un ensayo controlado con placebo fase III, multinacional, doble ciego en el cual incluyó adultos con cefalea en racimos episódica que recibieron 300 mg de galcanezumab por vía subcutánea una vez al mes durante dos meses. Los resultados de este estudio mostraron que para la semana 3 de tratamiento con galcanezumab el 76% de los pacientes habían logrado una reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia semanal de sus crisis de dolor en relación a un 57% que utilizó placebo.

Una de las complicaciones que se exponen en dicho artículo fue la realización de otro ensayo multinacional, doble ciego, controlado con placebo en fase III en pacientes con cefalea en racimos crónica, a los cuales aleatoriamente se les administró 300 mg de galcanezumab vía subcutánea o placebo una vez al mes durante tres meses. Los resultados de dicho estudio mostraron que desde la primera semana hasta la semana doce de tratamiento en relación con el placebo, galcanezumab no redujo significativamente la frecuencia de ataques semanales de cefalea en racimos crónica.

En el segundo artículo, cuyos autores fueron Goadsby *et al.*, publicado en el 2019, se realizó un ensayo clínico internacional, aleatorizado y ciego de galcanezumab para la prevención de cefalea en racimos, el cual consistió en comparar el uso de galcanezumab 300 mg subcutáneo al inicio y al mes contra placebo, donde dicho ensayo consistió en una fase de detección, un periodo de referencia prospectivo y un periodo doble ciego controlado de ocho semanas.

Este ensayo tuvo dos puntos finales claves, el primero fue que después de recibir las primeras dosis de galcanezumab durante las semanas de la uno a la tres hubo un cambio promedio general en la frecuencia semanal de los ataques mientras que el punto secundario fue la reducción de al menos el 50% de los ataques presentados semanalmente en la semana tres. En términos porcentuales en el primer punto final durante las primeras tres semanas de recibir el tratamiento el 52% de pacientes que se inyectaba galcanezumab redujo semanalmente los ataques de dolor mientras que en el segundo punto final se obtuvo que el 71% de los pacientes habían logrado reducir al 50% la aparición de crisis de dolor semanalmente en la semana tres.

De acuerdo a lo mencionado por Evers en el 2010 utilizar verapamilo en dosis de 240-960 mg sigue siendo el tratamiento de primera línea en ambas variantes de cefalea en racimos tanto episódica como crónica. Los grupos de pacientes que se sometieron a los diferentes ensayos clínicos mencionados anteriormente presentaron una reducción bastante significativa en sus ataques de dolor, por eso este fármaco es considerado por las guías de la federación europea de sociedades neurológicas (EFNS) con un nivel de evidencia tipo A, lo que quiere decir que existe buena evidencia para la recomendación de este tipo de prevención.

Los estudios mencionados anteriormente con galcanezumab para cefalea en racimos episódica muestran que con una sola inyección de este medicamento existe una reducción significativa en la frecuencia de aparición de los ataques de dolor, a pesar de que la cantidad de ensayos clínicos es limitada, los resultados obtenidos resultan ser prometedores, pero se necesitan más estudios para determinar la durabilidad de este medicamento.

Además, la FDA en el año 2019 anunció la aprobación de galcanezumab como el primer tratamiento profiláctico para la cefalea en racimos episódica debido a que los ensayos realizados a esta población presentaron los mejores resultados al demostrar que los pacientes que tomaron galcanezumab experimentaron 8.7 ataques menos semanales de cefalea en racimos episódica en

comparación a los pacientes con cefalea en racimos crónica donde dicho medicamento no influyó significativamente en la reducción semanal de sus dolores de cabeza en racimo.

A pesar de que se trata de dos clases de fármacos completamente diferentes, el verapamilo, un bloqueador de canales de calcio y el galcanezumab, un anticuerpo monoclonal, ambos cumplen con el mismo objetivo, el cual es disminuir la frecuencia semanal de ataques de dolor en los pacientes afectados por este tipo de cefalea. No se podría decir que uno es mejor que otro debido a son fármacos con diferentes mecanismos de acción y todo lo que implique una determinada acción farmacológica.

En síntesis, es importante mencionar que lo que sí se puede decir de ambos es su eficacia para controlar estas crisis de dolor tan intensas en los pacientes, así que lo que hace eficaz al verapamilo es su capacidad de disminuir el dolor en ambas variantes de cefalea en racimos, episódica y crónica, ya que el galcanezumab solamente controla la frecuencia del dolor en pacientes que poseen una variante de cefalea en racimos episódica mas no la crónica por lo que la principal elección en pacientes con cefalea en racimos crónica seguirá siendo el verapamilo.

Categoría 2. Comparación de la seguridad de verapamilo con galcanezumab como tratamientos profilácticos en cefalea en racimos.

La segunda categoría de análisis de este objetivo trata de explicar el perfil de seguridad de galcanezumab y verapamilo. Se compararán los principales efectos secundarios producidos en los ensayos clínicos con el fin de determinar que son opciones terapéuticas seguras para ser utilizadas por los pacientes que necesiten de una terapia profiláctica.

Tabla 20. Efectos secundarios de verapamilo y galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo.

Efectos secundarios		
Autores	Verapamilo	- Estreñimiento

<p>Leone, Giustiniani & Proietti, 2017.</p> <p>Petersen, Barloese, Snoer, Soerensen & Jensen, 2019.</p> <p>Matharu, Vilet & Goadsby, 2005.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Edema distal de las extremidades - Mareos por hipotensión - Náuseas - Fatiga - Bradicardia - Calambres estomacales - Interrupción del sueño - Erupción linfomatoide - Hiperplasia gingival
<p>Goadsby <i>et al.</i> 2019.</p>	<p>Galcanezumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor en el sitio de inyección - Hinchazón en sitio de inyección - Nasofaringitis - Pirexia

Nota: Elaboración propia, 2020.

En la tabla 20 se muestran los principales efectos secundarios de verapamilo y galcanezumab. Los efectos secundarios de verapamilo son los observados en pacientes después de consumir por cierto tiempo este medicamento. Seguidamente se presentan los efectos secundarios producidos por galcanezumab durante los ensayos clínicos realizados a pacientes con cefalea en racimos episódica.

De acuerdo a lo mencionado por Leone, Giustiniani & Proietti, en su artículo en el 2017 el verapamilo es considerado como un medicamento seguro y bien tolerado por los pacientes que lo consumen, sin embargo, los efectos secundarios pueden ocurrir. Los efectos secundarios más comunes son: estreñimiento, edema distal de las extremidades, mareos por hipotensión, náuseas, fatiga y bradicardia. Además, el utilizar verapamilo en conjunto con algún otro tipo de medicamento antihipertensivo ocasionaría hipotensión y desmayos.

Se ha demostrado que en pacientes sanos el verapamilo induce efectos secundarios cardiacos, además de inducir una ligera reducción de la presión arterial en pacientes normotensos. Esto resulta un problema para los médicos neurólogos debido a que el verapamilo posee un efecto

negativo inótro-po-cronótro-po al ser utilizado en dosis “neuro-lógicas” o en otras palabras utilizarlo en dosis más altas que lo utilizado normalmente en enfermedades cardíacas.

De acuerdo a lo anterior, en su artículo Petersen, Barloese, Snoer, Soerensen & Jensen, en el año 2019 mencionan la existencia de un estudio que incluyó a 217 pacientes con cefalea en racimos que eran tratados con verapamilo en un rango de dosis de 120-1200 mg diarios. En este estudio se proporcionaron datos de electrocardiogramas realizados que mostraron que 21 pacientes tenían anomalías de conducción ventricular y 39 pacientes tenían bradicardia.

En muchos pacientes con cefalea en racimos se necesitan dosis todavía más altas para lograr el efecto deseado, por lo que en otro estudio con 200 pacientes se encontró que con dosis mayores a 720 mg de verapamilo, 11 pacientes tenían anomalías en su electrocardiograma, donde 4 se clasificaron como eventos adversos graves, que incluía bloqueo atrio-ventricular de primer grado en dos pacientes, segundo grado en un paciente y tercer grado en otro paciente.

Además, en un estudio internacional de Delphi, donde reunieron a un grupo de cardiólogos especializados en arritmias cardíacas se llegó a una recomendación grupal donde todos coincidieron en que antes de iniciar el tratamiento con verapamilo se debía realizar un electrocardiograma basal completo a los pacientes.

Los médicos no consideraron necesario la realización de un electrocardiograma previo al tratamiento en pacientes que no habrían sufrido algún efecto secundario cardíaco durante un episodio anterior tratado con verapamilo, pero si recomendaron repetir el electrocardiograma cinco días después de un aumento de dosis.

En otro estudio publicado por Evers *et al.* en el año 2010 se menciona que es necesario la realización de controles regulares de electrocardiograma en los pacientes que son tratados con verapamilo en cefalea en racimos para controlar el aumento del tiempo de conducción cardíaca y algunas veces puede ser necesario un ecocardiograma debido a los efectos inótro-pos negativos de tal medicamento.

De los efectos secundarios mencionados Matharu, Vilet & Goadsby, en el año 2005 explican que se presentan dos que son considerados como los más graves. La erupción linfomatoide al consumir dosis de verapamilo de 240 mg diarios y la hiperplasia gingival por dosis de 400-760 mg al día, cuya etiología no es muy comprendida actualmente, pero se cree que existen algunos

factores de riesgo tales como la inflamación gingival, la presencia de placa dental y la dosis y duración de la terapia farmacológica que podrían estar involucrados en este agrandamiento gingival.

Así mismo, Matharu, Vilet & Goadsby (2005), mencionan que el mecanismo por el cual se produce el agrandamiento gingival por verapamilo no se entiende completamente, pero se ha visto que histológicamente hay tejido conectivo altamente vascularizado, epitelio acantótico y engrosado y cantidad variables de infiltrado inflamatorio sub-epitelial. Al ser comparado este crecimiento gingival con un paciente con encías sanas se encontró que el verapamilo afecta la proliferación de subpoblaciones de fibroblastos y altera el equilibrio entre la regeneración y la degradación.

Por otra parte, el perfil de seguridad de galcanezumab se muestra por medio de los efectos secundarios presentados en los pacientes durante la realización de un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo donde no hubo ni muertes ni efectos adversos graves. La mayoría de efectos secundarios se presentaron en el grupo de pacientes tratados con galcanezumab y aproximadamente un 4% de los pacientes del grupo de galcanezumab condujeron a la interrupción del ensayo (Goadsby *et al.*, 2019).

Figura 21. Análisis de seguridad de galcanezumab.

Table 4. Safety Analyses.		
Variable	Placebo (N = 57)	Galcanezumab (N = 49)
Death — no. (%)	0	0
Serious adverse event — no. (%)	0	0
Discontinuation due to adverse event — no. (%)	1 (2)	2 (4)
Vertigo	0	1 (2)
Cluster headache	1 (2)	0
Asthma	0	1 (2)
≥1 Adverse event during the trial — no. (%)	19 (33)	21 (43)
Common adverse events*		
Injection-site pain	0	4 (8) †
Nasopharyngitis	1 (2)	3 (6)
Injection-site swelling	0	2 (4)
Pyrexia	1 (2)	2 (4)
Abnormal liver-function test finding — no./total no. (%) ‡		
Alanine aminotransferase	1/49 (2)	2/43 (5)
Aspartate aminotransferase	0/49	1/45 (2)
Total bilirubin	1/50 (2)	0/47

* Common adverse events were those with an incidence of 3% or more in the galcanezumab group.

† P = 0.04 for the comparison with placebo.

‡ Patients were considered to have a high value if they had a normal value at baseline, followed by a value above the upper limit of the normal range at any postbaseline visit. These patients had a value that was less than 1.5 times the upper limit of the normal range.

Nota: Tomado de (Goadsby *et al.*, 2019).

Como se muestra en la figura 20 el análisis de seguridad de galcanezumab en este ensayo publicado por Goadsby *et al.* en el año 2019 muestra todos los efectos secundarios que se presentaron durante dicho ensayo en el grupo de placebo y en el grupo de galcanezumab. La figura explica el número y porcentaje de personas que se vieron o no afectadas por dichos efectos durante toda la fase experimental.

El efecto secundario más común producido, fue dolor e hinchazón en el sitio de inyección que de acuerdo a lo mencionado por Eli Lilly & Company en el prospecto de galcanezumab este efecto secundario fue clasificado de leve a moderado y que los pacientes que sintieron una reacción en el sitio de inyección abandonaron el ensayo. Además, la compañía mencionó que las reacciones en el sitio de inyección fueron resueltas a más tardar en cinco días.

Otros efectos secundarios que se presentaron en los pacientes fueron: vértigo, asma, nasofaringitis y pirexia. Además, se realizaron pruebas de función hepática para determinar si había anormalidades y en ningún paciente tuvo elevaciones tres o más veces el límite superior en los niveles de alanina aminotransferasa o elevaciones de dos o más veces el límite superior de fosfatasa alcalina o bilirrubina total.

Los efectos secundarios producidos a los pacientes que eran tratados con galcanezumab no se consideran como graves, además de mencionar que no hubo muertes durante todo el ensayo. Estas reacciones ocurridas son esperadas debido a que como todo medicamento posee efectos secundarios que pueden variar de un individuo a otro, que es realmente el punto clave del ensayo, encontrar efectos adversos que no signifiquen una complicación grave para los pacientes y que determinen que el medicamento es seguro para ser usado en la población afectada con cefalea en racimos.

Aunque el verapamilo muestre más efectos secundarios y complicaciones por estos, no quiere decir que no es un medicamento seguro para la población, ya que como muchos autores y guías internacionales lo mencionan es el medicamento que se sigue utilizando desde hace más de tres décadas, es bien tolerado por los pacientes y resulta ser seguro si se sigue la recomendación de enviar un electrocardiograma antes de prescribirlo y después de un aumento de dosis, ya que como se utilizan dosis más altas que para las enfermedades cardíacas se debe prevenir problemas como bradicardia y anormalidades de la conducción ventricular.

El segundo objetivo de la presente investigación como parte del proceso de análisis de resultados es comparar la percepción de especialistas en el tema sobre el uso de galcanezumab como una alternativa terapéutica para la profilaxis de cefaleas en racimos y verapamilo como el tratamiento profiláctico de primera línea. De este objetivo se extraen dos variables: la percepción de los médicos y el uso de ambas terapias para la cefalea en racimos.

Categoría 3. Percepción de médicos neurólogos sobre galcanezumab y verapamilo como tratamientos profilácticos de la cefalea en racimos.

La percepción es un proceso cognitivo de la conciencia que consiste en el reconocimiento, interpretación y significación para la elaboración de juicios en torno a las sensaciones obtenidas del ambiente físico y social, en el que intervienen otros procesos psíquicos entre los que se encuentran el aprendizaje, la memoria y la simbolización (Vargas 1994, p.48). Para esta variable se plantearon cuatro preguntas en las entrevistas a los médicos especialistas.

La primera pregunta indagaba en la eficacia de los tratamientos profilácticos tradicionales en general y la aceptación de estos en los pacientes: “¿Respecto a los tratamientos profilácticos tradicionales, podría describir si son estos medicamentos eficaces en los pacientes con ataques de cefalea en racimos? Además, ¿son estos tratamientos profilácticos aceptados por dichos pacientes?”

El tema principal de la segunda pregunta era el uso de verapamilo como tratamiento profiláctico en la cefalea en racimos; esta fue planteada así: “¿Considera usted que el verapamilo es una buena alternativa para la profilaxis de cefaleas en racimo? ¿Por qué?”

Respecto a la tercera pregunta, se pretendía abordar un tema como los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales, por lo que se planteó de la siguiente manera: “¿Cuál es su opinión respecto a los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales implementados para el tratamiento profiláctico de cefaleas primarias?”

Por último, la cuarta pregunta para la categoría de análisis: “¿Al tratarse de una cefalea primaria considera usted que Galcanezumab sería una opción de tratamiento para ser utilizado por la población afectada con cefalea en racimos? ¿Por qué?” con esta pregunta se pretende conocer la opinión de los profesionales con respecto a la aceptación que tendría galcanezumab en la población afectada con cefalea en racimos.

Tabla 21. Percepción de médicos neurólogos respecto a la eficacia y aceptación de los tratamientos profilácticos tradicionales.

Profesional	Respuesta
Médico neurólogo 1	<p><i>“La cefalea en racimos es un cuadro clínico tan dramático para quienes lo padecen que yo creo que es raro que un paciente no acepte cualquier tipo de tratamiento, incluso tratamientos experimentales.”</i></p> <p><i>“Tradicionalmente lo que se ha usado, por ejemplo, ha sido oxígeno, verdad, que a muchos pacientes le ha funcionado bien, después antagonistas del calcio como el verapamilo, sin embargo, yo personalmente he tenido más experiencia con flunarizina que es otro antagonista del calcio y hay pacientes que carbonato de litio que fue la otra medicación que por años, sin embargo, carbonato de litio es un tipo de medicamento que el paciente puede ser que por sus efectos secundarios trate de evitarlo. También se han usado beta-bloqueadores como el propanolol al igual que en migraña..., pero en general la cantidad de medicamentos disponibles y posibilidades terapéuticas ha sido muy poca y como te digo es tan dramático que el paciente no se niega a seguir un tratamiento profiláctico.”</i></p>
Médico neurólogo 2	<p><i>“Con respecto a la cefalea en racimos el que más usamos nosotros en neurología es el verapamilo, de echo es el número uno indicado en ese tipo de variante de migraña porque al final es una migraña.”</i></p>

Médico neurólogo 3	<i>“En realidad el que más se sigue utilizando es el verapamilo, el principal problema sigue siendo el estreñimiento y son tolerados, pero no a dosis muy altas, casi siempre 80 a 160 miligramos y no dosis más altas. El que lo tolera muy bien y el que llega a estreñimiento es un paciente que va a tener problemas de tolerancia y aceptabilidad.”</i>
--------------------	--

Nota: Elaboración propia, 2020.

La opinión de los profesionales en cuanto a la eficacia de los tratamientos profilácticos tradicionales y la aceptación de estos en los pacientes se muestra en la tabla 21. El médico neurólogo 1 señala que las opciones tradicionales utilizadas han sido el oxígeno, antagonistas de calcio como el verapamilo y la flunarizina. Algunos pacientes han utilizado carbonato de litio, sin embargo, no es el tratamiento de elección por la cantidad de efectos secundarios que produce, otra opción terapéutica ha sido el propanol igualmente utilizado en migraña.

El doctor menciona que al tratarse de un cuadro clínico tan dramático como lo es la cefalea en racimos, los pacientes sí aceptan estos tratamientos profilácticos y también estarían dispuestos a participar en estudios con tratamientos experimentales ya que las opciones terapéuticas y la cantidad de medicamentos que existen para tratar este cuadro es realmente muy limitada por lo que nadie se niega a seguir un tratamiento profiláctico.

El médico neurólogo 2 menciona que definitivamente de los tratamientos profilácticos tradicionales el que más se utiliza en la práctica neurológica es y ha sido el verapamilo, compartiendo una opinión con lo que menciona el médico neurólogo 3, el cual también señala que el tratamiento profiláctico que más se sigue utilizando es el verapamilo ya que es un medicamento bien tolerado por la mayoría de los pacientes.

Lo mencionado por los médicos neurólogos concuerda con lo explicado en el marco teórico. Según Leira (2019) “en ambas clases de cefalea en racimos, tanto episódica como crónica, se debe indicar un tratamiento preventivo a todos los pacientes. Este tratamiento se debe administrar al comienzo de cada ciclo de dolor y se debe de administrar junto con un tratamiento sintomático. Los fármacos disponibles pueden ser aquellos que son de acción más rápida y transitoria como los

cortico-esteroides y o ergotamínicos o los fármacos que tienen una acción más lenta y sostenida como el Verapamilo o el litio”.

Además, Leira (2019) menciona que otros tratamientos que han resultado eficaces han sido el oxígeno inhalado al 100% que proporciona un alivio en el 70% de los pacientes en 15 minutos y el carbonato de litio, un medicamento eficaz en ambas variantes de cefalea en racimos, pero cuyos efectos secundarios puede ser temblor, diarrea, confusión, nistagmo, movimientos anormales, ataxia y crisis convulsivas.

También, es importante mencionar que, aunque el verapamilo es un tratamiento profiláctico eficaz, los efectos secundarios se presentan y de acuerdo a lo mencionado con el médico neurólogo 3, el estreñimiento es el principal problema que él ha observado en los pacientes que son tratados con verapamilo y su opinión concuerda con lo mencionado por Evers (2010) el cual menciona que dentro de los efectos secundarios comunes que presenta el verapamilo se encuentra el estreñimiento y las molestias gastrointestinales.

Al analizar los datos recolectados de las tres entrevistas se puede observar que los tres profesionales concuerdan con que los tratamientos profilácticos para la cefalea en racimos a pesar de ser tan limitados si resultan eficaces en los pacientes que se utilizan y que, además, el usar uno u otro tipo de tratamiento depende más de su propio criterio y experiencia, como lo menciona el médico neurólogo 1, el cual prefiere utilizar flunarizina porque para él ha resultado más eficaz que el verapamilo u otro medicamento profiláctico.

De acuerdo a la aceptación que un tratamiento profiláctico tendría en los pacientes el único médico que mencionó su opinión fue el médico neurólogo 1, que como ya se mencionó anteriormente indica que definitivamente el no cree que exista algún paciente que se niegue a seguir un tratamiento profiláctico debido a que el dolor que se presenta en una crisis de racimo es tan intenso y dramático que cualquier paciente va a querer controlar ese dolor lo más que se pueda.

Con respecto a la segunda pregunta referente al uso específicamente de verapamilo como tratamiento profiláctico de la cefalea en racimos, los entrevistados brindan su percepción acerca del uso de este medicamento en los pacientes desde su experiencia personal tal como se muestra en la tabla 22. El médico neurólogo 1 expresa que como existen pocas opciones terapéuticas al final no importa cual medicamento se utilice de manera profiláctica mientras sea una buena opción ya

que el efecto que tengan es relativo y como dice el “el paciente igual tomando terapia profiláctica de vez en cuando presenta crisis”.

Esta segunda pregunta se encontraba ligada a la primera, la cual pretendía saber la percepción de los médicos sobre los tratamientos profilácticos para la cefalea en racimos en general, en cambio esta segunda pregunta pretendía conocer su opinión específicamente sobre el verapamilo. Ya con las respuestas de los médicos neurólogos sobre ambas preguntas se puede realizar un análisis más profundo en cuanto a la opinión de cada uno.

Tabla 22. Punto de vista sobre el uso de verapamilo como tratamiento profiláctico de la cefalea en racimos.

Profesional	Respuesta
Médico neurólogo 1	<p><i>“Las opciones terapéuticas han sido tan limitadas que cualquiera de los que te he mencionado son una buena opción. Ya te digo, personalmente de los antagonistas del calcio el que más he utilizado es flunarizina mas que verapamilo. Yo creo que el efecto es realmente relativo, que o sea que sean muy efectivos no, o sea el paciente igual tomando terapia profiláctica de vez en cuando presenta crisis y lo que es más efectivo, pero más incómodo es el oxígeno”.</i></p>
Médico neurólogo 2	<p><i>“En las guías internacionales de manejo de la migraña es el preventivo número uno a la fecha actual disponible para la cefalea en racimos y es bien tolerado, está disponible tanto a nivel privado como público. La eficacia digamos no es del cien por ciento, pero los pacientes digamos se pueden controlar en un sesenta u ochenta por ciento de sus racimos de cefalea entonces es una buena respuesta clínica”.</i></p>

Médico neurólogo 3	<i>“Yo diría que sigue siendo una buena alternativa porque es la única opción en realidad que hay. Yo uso también melatonina como otro preventivo en estos pacientes manejo también con ellos. La alternativa es porque es una forma oral que está disponible en el mercado”.</i>
--------------------	---

Nota: Elaboración propia, 2020.

Por otra parte, el médico neurólogo 2 indica que el verapamilo si es un medicamento que el suele utilizar con regularidad como tratamiento profiláctico en pacientes con cefalea en racimos y que, aunque no tiene una eficacia del 100% al menos los pacientes se pueden controlar en cuanto a la frecuencia de sus crisis de racimo en un 70 u 80%. Además, respalda su opinión con lo mencionado por las guías internacionales, que lo catalogan como el preventivo número uno.

El médico neurólogo 3 opina que si es una buena alternativa porque es de las pocas opciones que hay disponibles en el mercado, sin embargo, el no solamente utiliza el verapamilo como profiláctico, sino también la melatonina, pero su escogencia de uno u otro se debe a que sea una alternativa fácil de conseguir en el mercado y que, además, tenga una vía de administración fácil, como es la oral.

Aunque las opiniones entre cada médico varían con respecto a su perspectiva personal de escogencia de un tratamiento profiláctico, los médicos concuerdan con que el verapamilo si se utiliza y esto se respalda con lo mencionado por Ashkenazi & Schwedt (2011), el verapamilo es el medicamento profiláctico de mantenimiento de primera línea para la cefalea en racimos. Es considerado como una terapia de primera línea debido a su eficacia, seguridad relativa y la capacidad de co-administrar terapias sintomáticas y de transición con menos preocupación por las interacciones farmacológicas en comparación con algunos de los otros medicamentos profilácticos.

La elección de un tratamiento profiláctico va más ligado a su experiencia personal y a las opciones terapéuticas que se encuentren disponibles en el mercado, pero, aun así, dos de los tres médicos neurólogos entrevistados concuerdan con que utilizar verapamilo es una buena opción, presenta una muy buena eficacia y es un medicamento bien tolerado por los pacientes, lo que hace que este medicamento sea una opción bastante buena en la cefalea en racimos.

El conocer sobre los tratamientos profilácticos tradicionales para la cefalea en racimos es importante porque nos abre el camino para introducir nuevas terapias que vienen a revolucionar la medicina moderna, tal es el caso de los anticuerpos monoclonales que actúan contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y que han presentado una gran aceptación en la población afectada con una cefalea primaria.

Tabla 23. Información brindada por los profesionales acerca de los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales.

Profesional	Respuesta
Médico neurólogo 1	<i>“Bueno yo creo que puede ser, lo que pasa es que tendremos que observar en el futuro lo que es ya en fase cuatro, verdad en la vida real la efectividad de los medicamentos, pero puede ser que el impacto sea muy importante si es comparable al impacto que están generando en migraña episódica...”</i>
Médico neurólogo 2	<i>“Bueno en el que yo tengo más conocimiento es sobre el erenumab, que es un anticuerpo monoclonal que ya está disponible, se comercializa como Aimovig® para Estados Unidos y Europa y como Pasurta® para América Latina. Según los estudios preliminares ya el pre lanzamiento es muy prometedor reduciendo la frecuencia de las crisis de migraña cerca de un sesenta-setenta por ciento con la facilidad de que se aplica subcutáneo una vez al mes, no tienes que estarlo tomando todos los días. Hay que ver cómo nos va, pero ya en el país hay algunos pacientes que ya están en tratamiento, aunque el fármaco todavía no tiene el permiso del Ministerio de Salud, pero ya casi viene, pero esperemos que de buenos resultados.”</i>

Médico neurólogo 3	<i>“Sé que también hay anticuerpos monoclonales para el dolor de cabeza sobre todo con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, pero eso en migraña, pero en relación con la cefalea en racimos sinceramente es la primera vez que escucho que hay monoclonal para este tipo de padecimiento.”</i>
--------------------	--

Nota: Elaboración propia, 2020.

La tabla 23 muestra la opinión de los entrevistados sobre los anticuerpos monoclonales que se están utilizando como tratamientos profilácticos en cefaleas primarias en general. La idea principal de la pregunta era conocer su opinión sobre los anticuerpos monoclonales utilizados en migraña e introducir el nuevo anticuerpo monoclonal aprobado en cefalea en racimos.

El médico neurólogo 1 menciona que se necesita esperar más tiempo para ver si son o no prometedores en el caso de la cefalea en racimos, pero también menciona que si estos anticuerpos monoclonales tienen la misma efectividad que en migraña serán tratamientos con un muy grande impacto al reducir la frecuencia de aparición de las crisis de dolor.

Por su parte, el médico neurólogo 2 indica que hasta el momento el único anticuerpo monoclonal que conoce para el tratamiento de cefaleas primarias es erenumab, un anticuerpo monoclonal utilizado para la profilaxis de migraña, el cual ya pronto ingresará al país debido a que ya hay algunos pacientes con esta condición que esperan por la aprobación de tal medicamento por parte del ministerio de salud.

La opinión del médico neurólogo 3 es similar a las respuestas anteriores debido a que el indica que conoce únicamente de anticuerpos monoclonales para migraña los cuales actúan específicamente contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina pero que para el caso de la cefalea en racimos es la primera vez que escucha que hay un anticuerpo monoclonal para tal padecimiento.

Al realizar esta pregunta específicamente, los tres médicos neurólogos mencionaron con sinceridad el desconocimiento de un anticuerpo monoclonal para la cefalea en racimos, afirmando que el único anticuerpo que conocen para tratar algún tipo de cefalea primaria, es en este caso el

erenumab, utilizado en migraña, pero aun así manifestaron que si actuaba igual que en migraña realmente sería un medicamento con un muy grande impacto.

Sin embargo, aunque galcanezumab es un anticuerpo monoclonal aprobado para la cefalea en racimos, su primera aprobación como lo menciona la FDA fue como tratamiento profiláctico de la migraña, lo que lo convirtió en el primer anticuerpo monoclonal aprobado para dos tipos de cefaleas primarias.

En la tabla 24 se muestra la opinión de los médicos neurólogos entrevistados sobre la aceptación de un nuevo fármaco como galcanezumab para pacientes que padecen de cefalea en racimos. Partiendo de esto, el médico neurólogo 1 menciona que las cefaleas episódicas son más del 50% de la consulta en neurología por lo que el objetivo principal de los anticuerpos monoclonales serán estos pacientes, haciendo un énfasis principal en que no todos los pacientes que padecen de cefalea en racimos van a necesitar un anticuerpo monoclonal como tratamiento dentro de su cuadro clínico.

Tabla 24. Percepción de los profesionales acerca de la aceptación de un nuevo fármaco como galcanezumab.

Profesional	Respuesta
Médico neurólogo 1	<i>“Si, por supuesto, es lo que te digo, prácticamente el cincuenta por ciento de la consulta, por supuesto que no todos estos pacientes van a necesitar un anticuerpo monoclonal verdad, pero el porcentaje de individuos que tienen cefaleas episódicas o sea migrañas episódicas o migrañas crónicas es cada día más alto y ese es el nicho inicial donde estos medicamentos están siendo utilizados”.</i>
Médico neurólogo 2	<i>“Por supuesto que sí, como le digo, lo que yo he leído es un poco de lo que hay en la literatura, pero experiencia no tengo, pero siento que probablemente va a ser una buena opción también”.</i>

Médico neurólogo 3	<i>“Ahora, si es un medicamento que nos va a ayudar también bajo el mismo mecanismo de dolor porque el erenumab, el de Novartis, ese funciona contra el receptor del gen y es algo humano, los otros que son humanizados, habría que ver la parte de la tolerancia y efectos secundarios, pero yo realmente creo que no debería porque haber problema”.</i>
--------------------	---

Nota: Elaboración propia, 2020.

El médico neurólogo 2 indica que como no tiene experiencia utilizando anticuerpos monoclonales y menos sabía de estos en cefalea en racimos, debe basar su opinión únicamente en lo que ha leído en la literatura por lo que considera que si sería un medicamento aceptados por los pacientes con cefalea en racimos.

Así mismo, el médico neurólogo 3 reitera su opinión basándose en el anticuerpo monoclonal utilizado en migraña, indicando que, si galcanezumab posee el mismo mecanismo de acción que erenumab, el cual actúa sobre el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y además es humanizado no debería de existir un problema en su uso sobre pacientes con cefalea en racimos pero que si es importante verificar la tolerabilidad y los efectos secundarios que puede presentar.

En el año 2019 Eli Lilly and Company hizo público el anuncio que la Agencia Americana de medicamentos (FDA) había otorgado la aprobación a Galcanezumab (Emgality®) inyectable en dosis de 300 mg para el tratamiento de la cefalea en racimos episódica en adultos. Galcanezumab aporta un enfoque terapéutico innovador a esta enfermedad neurológica convirtiéndose en el primer y único anticuerpo que se une al CGRP aprobado por la FDA.

De acuerdo a los mencionado por Lupi, Guerzoni, Negro & Benemei en el 2019 “Galcanezumab, es un anticuerpo monoclonal (MAb) IgG4 anti-CGRP completamente humanizado. Se une al CGRP humano, evitando así su unión a los receptores. El lugar de acción de los MAb todavía se debate, pero galcanezumab, similar a otros anticuerpos monoclonales, parece no penetrar la barrera hemato-encefálica en condiciones fisiológicas”.

Anteriormente se analizaron cuatro preguntas que subrayaron cuatro aspectos importantes para considerar la percepción del profesional acerca de verapamilo y galcanezumab como tratamientos profilácticos de la cefalea en racimos: la eficacia y aceptación de los tratamientos profilácticos tradicionales por parte de los pacientes, verapamilo como el tratamiento profiláctico de primera línea, los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales utilizados en cefaleas primarias y la aceptación de galcanezumab en la cefalea en racimos. Por otro lado, se consideró el nivel de conocimiento que tienen los profesionales especialmente sobre los anticuerpos monoclonales, pues la aceptación depende de conocimiento y actualización de los encargados de este ámbito.

Los médicos neurólogos al iniciar las entrevistas mencionaron la falta de conocimiento sobre un anticuerpo monoclonal en cefalea en racimos. Todos sabían la existencia de esta clase de medicamento en migrañas, pero no en cefalea en racimos. Es fundamental la actualización de estos temas para saber si estos fármacos serían o no viables para los pacientes con esta variante de cefalea.

Categoría 4. Uso de medicamentos profilácticos en cefalea en racimos.

Anteriormente se analizó la primera parte del segundo objetivo que era la percepción de especialistas neurólogos sobre galcanezumab y verapamilo como tratamientos profilácticos de la cefalea en racimos. En esta última categoría, se analizará la variable de uso de medicamentos profilácticos en cefalea en racimos. Este objetivo se logrará por medio de la consulta a tres médicos especialistas en el campo de la neurología.

La primera pregunta es: “¿Qué aspectos positivos y negativos brindaría a los pacientes el uso de una alternativa terapéutica como Galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo?”. La segunda pregunta fue: “¿En nuestro país es utilizado con frecuencia el Verapamilo como tratamiento profiláctico o se prefiere el uso de otro tipo de medicamentos?”. Finalmente: “¿Sería viable para el país y los pacientes implementar el uso de Galcanezumab tanto en el sector público como privado?”.

Con estas tres preguntas se toman en cuenta tres variables: una alternativa terapéutica al tratamiento tradicional, la frecuencia con la que se usa el verapamilo en el país y la viabilidad de galcanezumab. Estas tres variables son importantes para tener información sobre el uso de nuevos

medicamentos profilácticos en la cefalea en racimos, además de la frecuencia con la que se utiliza el tratamiento profiláctico tradicional según la literatura internacional. A continuación, se analizarán las respuestas de los médicos entrevistados.

La primera pregunta para indagar en el uso de medicamentos profilácticos en cefalea en racimos es sobre los aspectos positivos y negativos de una nueva alternativa terapéutica al tratamiento profiláctico tradicional. El médico neurólogo 1 explica que el principal problema o aspecto negativo de esta nueva clase de medicamentos es el costo que estos tendrán en el país, como menciona el mismo “no va a ser un medicamento que esté al alcance de todos los pacientes que nosotros quisiéramos”.

El médico neurólogo 2 menciona que, si este tipo de medicamento llegara a funcionar en la población, en cuanto a disminuir la frecuencia e intensidad de los dolores en los pacientes, o sea mejorar su calidad de vida, sería el principal aspecto positivo de esta nueva alternativa terapéutica debido a que la cefalea en racimos “es una de las más devastadoras desde el punto de vista de dolor” pero también menciona que el principal problema sería la accesibilidad que tendría el medicamento a la población, ya que como se mencionó anteriormente, no es un medicamento que esté al alcance de todos los pacientes por su alto costo.

Tabla 25. Información obtenida de los profesionales acerca de los aspectos positivos y negativos de una alternativa terapéutica como galcanezumab.

Profesional	Respuesta
Médico neurólogo 1	<i>“Bueno el aspecto negativo en este momento, bueno en Costa Rica todavía no está presente, no está aprobado. El que viene primero es el Erenumab. El problema de todos es económico verdad, es el costo, en Estados Unidos es muy alto y probablemente lo va a ser acá también, entonces inicialmente no va a ser un medicamento que esté al alcance de todos los pacientes que nosotros quisiéramos”.</i>
Médico neurólogo 2	<i>“Positivos sería bueno que si funciona van a reducir digamos la frecuencia de los racimos y eso implica</i>

	<i>digamos una mejoría en la calidad de vida de los pacientes porque esta cefalea en racimos es una de las más devastadoras que hay desde el punto de vista de dolor, de echo tiene mucho riesgo de suicidio... y el tema es que esté disponible por la mayoría de la población”.</i>
Médico neurólogo 3	<p><i>“Estoy hablando desde un punto de vista teórico, si lo fueran a utilizar yo siento que en Costa Rica va ser el costo el que va a marcar el uso de un medicamento de este tipo”.</i></p> <p><i>“Aspectos positivos si no del medicamento en prevención de cefalea en racimos, yo siento que si es un medicamento que nos ayude será de mucha utilidad por una sencilla razón, de las causas de cefalea que pueden hacer que una persona se suicide es la cefalea en racimos y es una de las cefaleas más severas y entonces probablemente una persona que conozca una crisis de él va a tener todo el interés en que se pueda controlar la enfermedad, o sea que siento que por la intensidad del dolor debería ser una muy buena opción”.</i></p>

Nota: Elaboración propia, 2020.

Por otro lado, el médico neurólogo 3 indica que si se llegara a utilizar en el país el principal problema que tendrá será su alto costo. Así mismo menciona que hablando desde un punto de vista positivo la cefalea en racimos es una de las principales causas de suicidio que presenta un dolor sumamente intenso, por lo que los pacientes van a estar interesados en tener una opción que les controle ese dolor, esto de la mano de que se trate de un medicamento que pueda disminuir la frecuencia de estas crisis, lo que quiere decir que mientras funcione mejor que otras terapias profilácticas sería la mejor opción de tratamiento.

Al analizar la información brindada se puede detallar que los tres entrevistados concuerdan con que el principal problema de una nueva alternativa terapéutica al tratamiento tradicional es el costo elevado de esta clase de medicamentos, que, si bien ya es superior fuera de Costa Rica, en el

país no sería la excepción. Sin embargo, mencionan que positivamente hablando sería una terapia ideal si lograra disminuir la frecuencia de los racimos en los pacientes con esta variante de cefalea.

Según lo menciona Eli Lilly & Company (2019) los precios de los anticuerpos monoclonales pueden variar de una persona a otra, aunque se trate del mismo tipo de medicamento. El precio de galcanezumab en pluma o jeringa precargada de 120 mg para migraña ronda los \$604 al mes, pero si se tiene un plan de seguro de medicamentos el precio puede variar, si no se cuenta con este plan se deberá pagar por el precio inicial.

La compañía no menciona el precio de galcanezumab para la cefalea en racimos, únicamente se sabe que la dosis es de 300 mg y se administra mediante tres inyecciones consecutivas de 100 mg al inicio del racimo y posteriormente al mes hasta el final del período de racimo por lo que el precio por las tres inyecciones podría ser similar al precio de las jeringas de migraña.

La segunda variable importante para valorar el uso de medicamentos profilácticos en la cefalea en racimos es sobre la frecuencia de uso del verapamilo en Costa Rica. Se consideró la opinión de los tres entrevistados de igual forma.

El médico neurólogo 1 explica que el verapamilo si se utiliza como terapia profiláctica pero que desde su experiencia no considera que sea de los que más frecuentemente se emplean en los pacientes. Se prefiere el uso de otra clase de medicamentos como el propanolol, la amitriptilina y la flunarizina, que en su caso personal este último es el que el más utiliza y prefiere para sus pacientes con cefalea en racimos.

Tabla 26. Percepción de los profesionales sobre la frecuencia de uso de verapamilo en Costa Rica.

Profesional	Respuesta
Médico neurólogo 1	<i>“Se utiliza el verapamilo, pero no considero que sea como de los que más se utilizan. Sin duda se utilizan más los betabloqueadores, el propanolol en este caso, se utilizan los antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina sigue siendo un tratamiento de primera línea en</i>

	<i>prevención de cefaleas crónicas y hace muchos años y “off label” se utilizan también los IRS, los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina también no hay duda que se usan muchísimo. Calcio antagonista, verapamilo, de nuevo te saco la flunarizina, es que flunarizina el nombre comercial, el nombre de marca inicial era de Janssen, era Sibelium...”</i>
Médico neurólogo 2	<i>“Para la cefalea en racimos es el número uno tanto público como privado, un costo accesible la diferencia es que tal vez a nivel privado hay una opción de acción retardada SR que solamente la usas una vez al día, en cambio a nivel público tienes que usarla cada ocho horas que es el de 80 miligramos digamos porque la dosis estándar son 240 miligramos por día. El tema es que no todo paciente lo puede usar, digamos en algún paciente con bloqueo cardiaco, que tenga digamos algún trastorno del ritmo está contraindicado o pacientes que tengan algún trastorno vasomotor también está contraindicado, pero como la mayoría son jóvenes, la mayoría lo tolera”.</i>
Médico neurólogo 3	<i>“En el caso personal prácticamente siempre lo uso en mis casos de cefaleas en racimo”.</i>

Nota: Elaboración propia.

El médico neurólogo 2 menciona que definitivamente el verapamilo es el más utilizado como tratamiento profiláctico tanto en el sector público como privado debido a su costo accesible solo que la única diferencia radica en que a nivel privado existe una presentación de acción retardada que se utiliza una vez al día a diferencia del nivel público cuya presentación se utiliza tres veces al día.

El doctor también menciona que, aunque es el más utilizado no a todos los pacientes se les puede dar, deben excluirse aquellos pacientes con bloqueos cardiacos, con trastornos del ritmo o

con trastornos vasomotores. Esta opinión la comparte el médico neurólogo 3 que muy brevemente indica que el verapamilo es el que más utiliza para sus pacientes con cefalea en racimos.

En Costa Rica no hay disponible un protocolo o guía que mencione el orden o la preferencia de uno u otro tipo de terapia profiláctica. Esto se ve reflejado en las respuestas de los entrevistados, los cuales mencionan los tratamientos que ellos utilizan en sus pacientes desde su experiencia personal tal y como lo mencionaron el médico neurólogo 2 y el médico neurólogo 3, los cuales utilizan verapamilo como preventivo número uno. En caso contrario, difiriendo de esta opinión, el médico neurólogo 3 no considera el verapamilo como un tratamiento utilizado por el para sus pacientes, mencionando así su preferencia hacia la flunarizina.

En síntesis, la elección del verapamilo específicamente, varía de un médico a otro y de la eficacia, seguridad y tolerabilidad que presenten los pacientes, por lo que la elección de una terapia profiláctica va a ir ligada a como el paciente reacciona al uso determinado de un tipo de medicamento.

Por último, se tomó la opinión de los profesionales entrevistados acerca de la viabilidad de galcanezumab en el sector público y privado de Costa Rica.

El médico neurólogo 1 explica que en cuanto a un tipo de medicamento como galcanezumab, en el sector privado se espera la pronta incorporación en el país de erenumab, el anticuerpo monoclonal que más relevancia ha tenido en migraña y su opinión en cuanto a la viabilidad de esta clase de fármacos en el sector público radica en que todo depende del presupuesto y la logística de la caja costarricense del seguro social para introducir estos fármacos a la seguridad social.

El médico neurólogo 2 menciona que para él sí sería viable que en el país se introdujera esta clase de medicamento como lo es galcanezumab, siempre y cuando la seguridad social los cubra porque en el sector privado sería un medicamento únicamente disponible para pacientes que lo puedan costear debido al elevado precio que tienen los anticuerpos monoclonales.

Así mismo, el médico neurólogo 3 concuerda con la opinión de sus colegas en cuanto a que introducir estos medicamentos en el sector público depende de la efectividad que se muestre en los pacientes porque introducirlos al sector privado es más fácil, entonces a partir de esto se puede

medir esa efectividad y decidir si es un medicamento que vale la pena darlo por medio de la seguridad social.

La Caja Costarricense del Seguro Social cuenta con un Comité Central de Farmacoterapia que, según el reglamento emitido en el año 2009, tiene la función esencial de:

Confeccionar el listado básico o lista oficial de medicamentos de la Caja con normas administrativas y de información concordantes con el Formulario Terapéutico Nacional; velar por la correcta aplicación de la Lista Oficial de Medicamentos emitida por la Caja, y la aprobación de la compra de productos farmacéuticos que no estén incluidos en la Lista Oficial de Medicamentos. Es un órgano colegiado, de carácter permanente, asesor y adscrito a la Gerencia Médica de la Caja Costarricense de Seguro Social, responsable de la toma de decisiones en aspectos de política de medicamentos y farmacoterapéuticos a nivel institucional.

En su reglamento el Comité Central de Farmacoterapia define que los medicamentos esenciales son aquellos que se consideran como necesarios para resolver las necesidades de salud de la gran mayoría de la población costarricense, de acuerdo a su epidemiología, de manera eficiente y económica (Reglamento del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social, 2009).

El reglamento del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social (2009) define la selección de un medicamento como:

Un proceso clínico terapéutico que se fundamenta en criterios epidemiológicos, clínico-farmacológicos y de sostenibilidad del sistema (Farmacoeconomía) con el fin de disponer de los medicamentos necesarios para resolver las principales causas de morbi-mortalidad que afectan a los derecho-habientes. Dentro del contexto clínico-farmacológico se valoran los siguientes aspectos, eficacia, seguridad, cumplimiento de la prescripción, disponibilidad en el mercado nacional, beneficio /costo y otras indicaciones. Por tanto, se define la Selección de Medicamentos como "un proceso continuo multidisciplinario y participativo de clínicos y de otros profesionales de salud, para asegurar la selección de los medicamentos esenciales requeridos.

La selección de medicamentos es un ejercicio inteligente de razonamiento clínico, por medio del cual se identifican las necesidades terapéuticas en un ámbito determinado (centro de salud, hospital, país), basados en la aplicación de criterios sanitarios y concluye con una lista de ellos siendo los más apropiados para cubrir las necesidades en materia de terapia medicamentosa identificados en la población. La selección de medicamentos se debe realizar a nivel institucional por el Comité Central de Farmacoterapia, a nivel de los centros de atención de salud por el Comité Local de Farmacoterapia y a nivel individual por el médico-prescriptor con base al binomio diagnóstico-tratamiento.

En síntesis, los criterios en los que se basa la Caja Costarricense del Seguro Social para introducir un medicamento los realiza el Comité Central de Farmacoterapia, donde selecciona aquellos medicamentos que considere que son esenciales para resolver las principales causas de morbi-mortalidad que afectan a la población y de este modo, los introduce a su lista oficial de medicamentos (LOM), los cuales estarán disponibles para ser utilizados según el nivel de complejidad asignado a cada centro de salud.

Tabla 27. Punto de vista de los profesionales acerca de la viabilidad de galcanezumab en el sector público y privado de Costa Rica.

Profesional	Respuesta
Médico neurólogo 1	<p><i>“En el sector privado la cuestión ya se viene verdad por lo menos con el primer anticuerpo monoclonal, con el erenumab.</i></p> <p><i>“A nivel institucional yo creo que todo depende de los costos y lógicamente del comité de farmacoterapia de la Caja o sea en estos momentos hay anticuerpos monoclonales para una enorme cantidad de enfermedades y entonces todos son carísimos y bueno yo creo que lógicamente la caja tiene que priorizar y ver hasta donde su presupuesto permite, por supuesto es lo que deseáramos todos, pero no manejo el aspecto político y económico ya propio de la Caja y por supuesto que</i></p>

	<i>respeto también hasta dónde es que la Caja puede llegar”.</i>
Médico neurólogo 2	<i>“Si claro, de echo los dos porque tienen sus costos, los monoclonales tienen sus costos un poquito más altos verdad, entonces si la seguridad social los cubre sería genial, si estoy de acuerdo en que los dos”.</i>
Médico neurólogo 3	<i>“Yo siento que a nivel privado es más fácil sobre todo con los seguros que tienen los pacientes, pero a nivel de la Caja siento que va a ser un periodo más así de espera hasta que se vea la verdadera efectividad en los pacientes”.</i>

Nota: Elaboración propia, 2020.

En Costa Rica, según un estudio realizado por la Universidad de Costa Rica (2019) sobre anticuerpos monoclonales como terapia anticancerígena, en la lista oficial de medicamentos (LOM) se encuentran los anticuerpos monoclonales: basiliximab, rituximab, trastuzumab, adalimumab y tocilizumab, que durante el año 2015 la Caja Costarricense del Seguro Social invirtió aproximadamente 15 millones de dólares en la compra de estos medicamentos para su uso en pacientes con cáncer (Bermúdez, *et al.*, 2019).

Según lo mencionado por Bermúdez, *et al.*, (2019):

Los fármacos antineoplásicos e inmuno-moduladores, dentro de los cuales se ubican los anticuerpos monoclonales antes mencionados, representaron el 48,74 % de las compras de productos biológicos realizadas por parte de la institución, porcentaje equivalente a casi 24 millones de dólares. También, se debe señalar que a la fecha no existen productos de este tipo registrados para su comercialización en Costa Rica.

El Ministerio de Salud en su portal web del registro de medicamentos cuenta con una lista de medicamentos biológicos registrados en el país actualizados a julio del año 2019, donde se encuentran 32 anticuerpos monoclonales para diferentes patologías incluidos los anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, por parte de la Caja Costarricense de Seguro Social solo se encuentran los fármacos anteriormente mencionados.

Aunque los anticuerpos monoclonales que existen en el país son para terapias anticancerígenas, se debe hacer énfasis en que el país cuenta con este tipo de medicamentos, los cuales son muy novedosos, con esto se puede realizar una comparación de la inversión que el país debería realizar para incluir anticuerpos monoclonales para cefaleas primarias en su lista oficial de medicamentos.

Por lo que, en cuanto a los anticuerpos monoclonales para cefaleas primarias, incluida la cefalea en racimos, se debe realizar todo un presupuesto para determinar si serían medicamentos que valga la pena costear para pacientes que realmente lo necesiten, porque hay que tener en cuenta que no toda la población que está diagnosticada con una cefalea primaria los va a necesitar, en el caso de los pacientes con cefalea en racimos, solo funcionaría para aquellos que poseen la variante episódica.

En síntesis, la seguridad social hasta el momento únicamente invierte millones de dólares en novedosas terapias anticancerígenas con anticuerpos monoclonales debido a que no son medicamentos que tengan un precio accesible. Por otra parte, el país cuenta con otras opciones para diferentes patologías que, sin embargo, posiblemente las personas con acceso a estas terapias cuenten con los recursos para costearlos.

Por último, como tercer objetivo, se desarrollará un procedimiento donde se tome en cuenta la eficacia, seguridad y beneficios de galcanezumab para el seguimiento farmacológico por parte del farmacéutico. Esto pensando en un tiempo futuro, donde se implementen esquemas de tratamiento para la cefalea en racimos y se incluyan los anticuerpos monoclonales en la práctica clínica.

Tomando como referencia lo que se ha analizado y discutido en el presente capítulo, teniendo presente la opinión de los médicos neurólogos entrevistados y la eficacia y seguridad de galcanezumab, hay que tener en cuenta aspectos esenciales ante la elaboración de un procedimiento para la implementación de este anticuerpo monoclonal especialmente en el sector privado donde presentará más viabilidad.

La eficacia y la seguridad que este medicamento ha demostrado en los ensayos clínicos ha resultado imprescindible para la elaboración de un protocolo que incluya su uso como tratamiento profiláctico permitiendo mejorar la calidad de vida de las personas debido a uso poco frecuente, su inicio rápido de acción y la ausencia de interacciones con otras drogas, ya que en muchos casos los

efectos secundarios de otros medicamentos superan los beneficios relacionados con la prevención de ataques.

El principal aspecto a considerar para este procedimiento es un presupuesto económico, debido a que son medicamentos con un alto costo. Como lo mencionaron los entrevistados, el querer introducir este medicamento a la seguridad social depende de toda una logística realizada por el Comité de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social, de su aspecto político y económico y de las prioridades que tengan respecto a la compra de otros medicamentos. El estado cuenta con un presupuesto para la compra de anticuerpos monoclonales como terapias anticancerígenas, por lo que basados en esto se puede realizar este presupuesto para la compra de anticuerpos monoclonales, como el galcanezumab para la cefalea en racimos.

Si el país decide invertir en este tipo de medicamentos para tratar de manera profiláctica la cefalea en racimos, se debe analizar de manera minuciosa los beneficios, así como las complicaciones que pueden presentar este tipo de medicamentos. Por lo tanto, se debería realizar un análisis, para evaluar la efectividad y seguridad de este medicamento en los pacientes que serían candidatos a su uso utilizando como referencia información de eficacia y seguridad de pacientes de otros países que lleven más de 6 meses de utilizar dicha opción terapéutica.

Al tratarse de una nueva alternativa terapéutica es importante la constante actualización por parte del médico neurólogo, así como del farmacéutico por su deber de informar a los pacientes sobre las múltiples ventajas que podrían tener en su cuadro clínico al ser tratados con esta opción de tratamiento profiláctico en comparación a los tratamientos profilácticos tradicionales. De este modo, los especialistas neurólogos deben de seguir una serie de pautas o pasos que son necesarias para diagnosticarlos a los pacientes que se consideren elegibles para dicho tratamiento.

Lo primero que debemos tomar en cuenta es que todo el proceso inicia desde el médico neurólogo, el cual debe tener claro las consideraciones especiales sobre la cefalea en racimos y las características obligatorias del paciente. Los pacientes considerados para el tratamiento deben tener la variante de cefalea en racimos episódica según los criterios diagnóstico de la III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (ICHD-III), 2018, la cual es la que se encuentra en vigencia hasta el momento.

La selección de los pacientes también dependerá de los tratamientos profilácticos orales que tomaron, ya que, aunque galcanezumab presenta un mejor perfil de tolerabilidad que otros medicamentos, su principal problema es el costo elevado que presenta, lo que hace que no pueda

ser un tratamiento de primera línea, por lo que los pacientes elegibles deberán ser aquellos que fracasaron el tratamiento oral con al menos dos clases de medicamentos preventivos ya sea por la falta de eficacia o por la presencia de efectos secundarios indeseables y también aquellos pacientes que presentan contraindicaciones a los tratamientos orales preventivos de la cefalea en racimos.

Seguidamente los pacientes seleccionados deben tener una historia clínica detallada y un examen físico completo para evaluar si se trata de un paciente elegible y así excluir posibles contraindicaciones para su uso. Es importante brindar atención a pacientes que se encuentran en periodo de embarazo o lactancia, a niños y a pacientes mayores de 65 años, ya que los estudios no mostraron datos suficientes sobre su uso en estas poblaciones.

Una vez que el médico haya realizado esta evaluación y el paciente sea elegible, lo siguiente en este proceso es el despacho de los medicamentos por parte del farmacéutico, el cual a partir de que la receta llegue a su farmacia debe encargarse de educar al paciente sobre el uso correcto del medicamento, desde su aplicación hasta su almacenamiento y desecho.

El farmacéutico debe iniciar explicándole al paciente que las jeringas se deben almacenar en el refrigerador entre 2-8 ° C o fuera de este por siete días a una temperatura de 30° C, pero de hacerlo así no se deben guardar de nuevo dentro del mismo. Antes de su aplicación se debe inspeccionar la jeringa y el medicamento para descartar que esté dañado, turbio, descolorido, con partículas pequeñas, vencido o congelado.

Una vez realizado el paso anterior el farmacéutico debe explicarle al paciente la forma correcta de aplicación por lo que debe iniciar mencionándole al paciente que es imprescindible que antes de inyectarse debe lavarse las manos con agua y con jabón y deberá limpiar el sitio de inyección con una toallita con alcohol dejando que se seque antes de inyectar.

Además, deberá explicar las zonas en las cuales puede aplicarse la inyección: estomago (abdomen) donde no debe inyectar a menos de dos pulgadas del ombligo, en la parte delantera de los muslos a menos de dos pulgadas por encima de las rodillas y dos pulgadas por debajo de la ingle u otra persona puede administrarle la inyección en la parte posterior de la parte superior del brazo o los glúteos. No se debe inyectar siempre en el mismo lugar, se deben rotar las zonas.

Seguidamente se le explicará al paciente que lo primero que debe hacer es destapar la jeringa, dejando la tapa puesta hasta que se encuentre listo para inyectar, luego deberá retirar la tapa de la aguja y desecharla en la basura, por lo que no debe volver a colocarle la tapa ni tocar la aguja. El siguiente paso es insertar la aguja en la zona de inyección en ángulo de 45°, realizando

un suave pellizco y sosteniendo el pliegue donde se inyectará. Finalmente, se inyectará el medicamento empujando lentamente la almohadilla del pulgar que empujará el émbolo hasta que se inyecte todo el medicamento. Una vez inyectado el medicamento, se debe desechar la jeringa precargada utilizada, por lo que es indispensable tener un recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes.

La evaluación de la respuesta al tratamiento se debe realizar regularmente con intervalos de tiempo que se hayan establecido con anterioridad con el fin de determinar si se produce un cambio significativo y guiar el proceso de toma de decisiones. El seguimiento farmacológico debe realizarse cada tres meses y debe evaluar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento basándose en la respuesta subjetiva de los pacientes. El profesional en farmacia debe encargarse de la evaluación de esta respuesta al tratamiento implementando un expediente para el paciente, teniendo siempre una buena comunicación con el especialista, ya que un trabajo en conjunto dará mejores resultados para los pacientes.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo se expondrán las conclusiones y recomendaciones más relevantes de la presente investigación de una manera concisa y específica, de acuerdo a lo planteado en los objetivos específicos al inicio de la investigación, además de lo obtenido durante el transcurso de la misma en el capítulo de análisis de resultados.

Conclusiones

El verapamilo es un medicamento que reduce la frecuencia de las crisis de dolor en ambas variantes de cefalea en racimos lo que lo convierte en un medicamento profiláctico eficaz para los pacientes con cefalea en racimos episódica y cefalea en racimos crónica.

Galcanezumab es una alternativa terapéutica eficaz como tratamiento profiláctico en pacientes con cefalea en racimos episódica por lo que este medicamento hasta el momento no reduce la frecuencia de los dolores provocados en pacientes con cefalea en racimos crónica.

Las dosis de verapamilo superiores a las utilizadas en enfermedades cardiacas provocan problemas cardiacos como bradicardia y problemas de conducción ventricular, convirtiéndose en el principal efecto secundario presentado por una gran mayoría de pacientes tratados con este medicamento.

En el caso de galcanezumab, es un medicamento seguro para ser utilizado por pacientes que presenten efectos adversos graves o contraindicaciones a las terapias profilácticas tradicionales debido a que el efecto secundario más común presentado en los ensayos clínicos fue dolor e hinchazón en el sitio de la inyección, el cual fue resuelto en menos de cinco días.

La escogencia de un tratamiento profiláctico depende más de la experiencia del médico neurólogo por lo que cualquiera de los tratamientos profilácticos son una buena opción para los pacientes debido a las limitadas opciones disponibles.

Los médicos neurólogos entrevistados no se encuentran actualizados sobre el nuevo anticuerpo monoclonal para la cefalea en racimos, ya que el único conocimiento que tienen sobre esta nueva clase de fármacos es el disponible para la prevención de migraña.

Los anticuerpos monoclonales son medicamentos con un costo muy elevado, tratándose de fármacos que fueron recientemente aprobados no todos los pacientes que lo necesiten van a poder

costear su uso por el sector privado, mientras que por el sector público la selección de los medicamentos se realiza por medio del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social.

La propuesta de implementación de un procedimiento para el uso de galcanezumab en pacientes con cefalea en racimos episódica solo estará disponible para aquellos pacientes que cumplan con los criterios de selección propuestos.

El papel del farmacéutico en la propuesta de procedimiento es imprescindible para el uso correcto de estos fármacos por parte de los pacientes debido al deber de educación que estos profesionales tienen en el ámbito de los medicamentos.

Los médicos y farmacéuticos deben de trabajar de manera conjunta para asegurar los mejores beneficios y los resultados más eficaces a todos los pacientes que utilicen galcanezumab como tratamiento profiláctico.

La falta de conocimiento sobre la cefalea en racimos y los nuevos medicamentos que vienen a tratar de mejorar la calidad de vida en estos pacientes son el principal problema de la investigación debido a la poca actualización por parte del profesional en salud.

Por último, galcanezumab y verapamilo son medicamentos eficaces para la profilaxis de cefalea en racimos a pesar de ser dos tipos de medicamentos completamente diferentes, esta eficacia radica principalmente en la variante de cefalea en racimos que el paciente presente debido a que la aprobación de galcanezumab es para la cefalea en racimos episódica mientras que verapamilo se puede usar en ambas variantes, tanto episódica como crónica. Del mismo modo, ambos medicamentos se presentan como alternativas seguras para la población, sin embargo, el anticuerpo monoclonal, galcanezumab, presenta menos efectos secundarios que el verapamilo, por lo que su uso se preferiría en aquellos pacientes con contraindicaciones o efectos secundarios graves al verapamilo.

Recomendaciones

Deben de llevarse a cabo la realización de otras investigaciones por parte de los estudiantes de farmacia que comparen la eficacia de otros tratamientos profilácticos para ambas variantes de cefalea en racimos.

Se invita a futuras investigaciones la realización de un nuevo estudio cuando haya más información sobre ensayos clínicos en pacientes con cefalea en racimos crónica.

Los médicos neurólogos deben enviar controles de electrocardiograma a los pacientes cada vez que realicen un aumento de dosis de verapamilo.

Los especialistas neurólogos deben actualizarse sobre los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales que son aprobados con el fin de tener más opciones de tratamientos pensando en su implementación en el país en un futuro.

Se invita a los estudiantes de último año de ciencias de la salud de la Universidad Internacional de las Américas a la creación de una guía para el manejo de pacientes con cefalea en racimos que utilicen anticuerpos monoclonales para ser utilizada en los cursos de la carrera que lo requieran.

Es conveniente que los profesionales en farmacia siempre se encuentren en constante actualización sobre las nuevas terapias aprobadas a nivel mundial para educar siempre al paciente en el uso correcto de los medicamentos.

A los médicos neurólogos y farmacéuticos trabajar en conjunto siempre buscando el bienestar de los pacientes en la mejoría de su cuadro clínico de cefalea en racimos.

A la Universidad Internacional de las Américas, a implementar en los cursos de farmacia el interés sobre el estudio la cefalea en racimos y otras clases de cefaleas poco estudiadas y de los nuevos medicamentos con anticuerpos monoclonales debido a la importancia que presentan para su futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Abarca, A. (2016). Cefalea en Racimos. Asociación Costarricense de Medicina Legal y Disciplinas Afines, párr. 1-3.
- Alexandre, J., Humbert, X., Sassier, M., Milliez, P., Coquerel, A. y Fedrizzi, S. (2015). High-Dose Verapamil in Episodic and Chronic Cluster Headaches and Cardiac Adverse Events: Is It as Safe as We Think? Drug Safety- Case Reports, p.2.
- Arkless, K., Argunhan, F. y Brain, S. (2018). CGRP Discovery and Timeline, Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018 Handbook of Experimental Pharmacology, https://doi.org/10.1007/164_2018_129
- Ashkenazi, A. y Schwedt, T. (2011). Cluster Headache—Acute and Prophylactic Therapy, ISSN 0017-8748, American Headache Society, 2011.
- Asociación Cefalea en Racimos Ayuda (ACRA). (2016). Compendio de cefalea en racimos. Recuperado de: <http://cefaleaenracimos.org/compendio/>
- Asociación Cefalea en Racimos Ayuda (ACRA). (2016). La comprensión actual sobre el mecanismo de dolor en la migraña y la cefalea en racimos. Recuperado de: <https://cefaleaenracimos.org/la-compresion-actual-sobre-el-mecanismo-del-dolor-en-la-migrana-y-la-cefalea-en-racimos/>
- Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). (2019). Drug safety (pharmacovigilance). Recuperado de: <https://www.abpi.org.uk/what-we-do/research-medical-and-innovation/drug-safety-pharmacovigilance/>
- Bermúdez, K., Hidalgo, G., Mora, R., Rodríguez, K., Ysmael-acle, B. & Mora, J. (2019). Anticuerpos monoclonales bi-específicos: desarrollo, producción y uso como terapia a anticancerígena, Revista médica de la Universidad de Costa Rica, Vol. 13. Recuperado de: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/37573#sec-0>
- Bóveda, E., Díez, B., Fernández, M., Fernández, P., Hidalgo, P. y Salinas, E. (2003). Protocolos de Cefaleas. Grupo de trabajo del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia, Vol. 17 Número 1, p.48.

- Burish, M. (2018). Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 24, 1137–1156. doi:10.1212/con.0000000000000625
- Charles, A. y Pozo, P. (2019). Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32504-8, p. 1.
- Chú, Á., Cuenca, S. y López, M. (2015). Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso. Universidad Técnica de Machala, Primera Edición 2015, ISBN: 978-9978316-34-4, p. 80.
- Cluster headache. (2018). *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18007. doi:10.1038/nrdp.2018.7
- Costa, A., Antonaci, F., Ramusino, M., & Nappi, G. (2015). The Neuropharmacology of Cluster Headache and other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Current Neuropharmacology*, 13(3), 304–323. doi:10.2174/1570159x13666150309233556
- Doesborg, P. y Haan, J (2018). Cluster headache: new targets and options for treatment. *F1000 Research*, p.3.
- DrugBank. (2019). Verapamil. Recuperado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00661>
- Eli Lilly and Company (6, junio, 2019). La FDA aprueba galcanezumab (Emgality®), el primer y único tratamiento para la cefalea en racimos episódica que reduce la frecuencia de los episodios. Recuperado de https://www.lilly.es/es/noticias/notas-de-prensa-terapeuticas-2019/cefaleas-en-racimos_fda-emgality.pdf
- Eli Lilly and Company (2019). EMGALIDAD- inyección de galcanezumab, solución. Recuperado de: <http://uspl.lilly.com/emgality/emgality.html#p01a>
- Evers, S. (2010). Pharmacotherapy of cluster headache, University of Munster, Department of Neurology, Germany, ISSN 1465-6566.
- Evers, S., Áfra, J., Frese, A., Goadsby, J., Linde, M., May, A. & Sándor. P. (2011). *Cluster headache and other trigemino- autonomic cephalgias*, ISBN: 978-1-405-18533-2. Suiza.
- Fillmore, E. y Seifert, M. (2015). Anatomy of the Trigeminal Nerve. Department of Anatomy & Cell Biology, Indiana University School of Medicine, Vol I, p. 320.

- Friedman, D. (2015). On the Brink of a New Era in Headache Medicine? Touch Medical Media, p.66.
- García, A. (2010). Monoclonal antibodies. Basic features, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; 0213-4853X/\$, p. 302.
- Giani, L., Proietti, A. y Leone, M. (febrero, 2019). Anti-CGRP in cluster headache therapy. Departamento de Neurología. Instituto Neurológico “Carlo Besta”, párr.44-60, párr.48,63-65.
- Gilroy, A., MacPherson, B. y Ross, L. (2008). Prometheus Atlas de Anatomía Humana. Editorial Médica Panamericana, p. 470.
- Goadsby, P., Dodick, D., Leone, M., Bardos, J., M. Oakes, T., Millen, B., Zhou, Ch., Dowsett, S., Aurora, S., Ahn, A., Yang, J., Conley, R. y Martinez, J. (julio,2019). Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. The new england journal of medicine, pp.137-138.
- Gomez, M. & Serna, L. (2015). Cefalea: más que un simple dolor. Revista Mexicana de Neurociencia, 2015; 16(6): 41-53. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2015/rmn156e.pdf>
- Gooriah, R., Buture, A y Ahmed, F (noviembre, 2015). Evidence-based treatments for cluster headache. Therapeutics and Clinical Risk Management, p.1690.
- Gordon, M. (2004). History of Cluster Headache. Current Science, p.133.
- Halker, R., Vargas, B., & Dodick, D. (2010). Cluster Headache: Diagnosis and Treatment. Seminars in Neurology, 30(02), 175–185. doi:10.1055/s-0030-1249226
- Hernández, Fernández y Baptista (2014). Metodología de la investigación. McGraw-Hill. Sexta Edición, pp.7, 487.
- Hoffmann, J y May, A (enero,2018). Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, p.76.

- Jawabri, K. y Sharma, S. (2019). Physiology, Cerebral Cortex Functions. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538496/>
- Jeh, F. et al. (2017). Monoclonal antibodies for chronic pain: A practical review of mechanisms and clinical applications. *Molecular Pain*, p.7.
- Kingstony, W. y Dodick, D. (2018). Treatment of Cluster Headache. *Annals of Indian Academy of Neurology*, párr.3.
- Lamb, Y. (2018). Galcanezumab: First Global Approval. *Adisinsight report*, párr.12.18.
- Leira, R. (2019). Cefalea en racimos y cefaleas secundarias. *Medicine*. 2019;12(71):4163-74. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219300174>
- Leone, M., D'Amico, D., Frediani, F., Moschiano, F., Grazi, L., Attanasio, A. y Bussone, G (2000). Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: A double-blind study versus placebo. *American Academy of Neurology*, pp.1383-1384.
- Leone, M., Giustiniani, A., & Cecchini, A. P. (2017). Cluster headache: present and future therapy. *Neurological Sciences*, 38(S1), 45–50. doi:10.1007/s10072-017-2924-7
- León, L. y Lázaro, Ó. (2016). *Cerebro y sustancias psicoactivas. Elementos básicos para el estudio de la neurobiología de la adicción*, ISBN 978-607-7917-20-5 Centros de Integración Juvenil, A.C., 2016.
- Leroux, E. y Ducros, A (julio, 2008). Cluster headache. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, p.2.
- Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S. y Loscalzo, J. (2012). *Harrison. Principios de medicina interna*. Mc Graw Hill Interamericana, 18ª edición, volumen 1, pp. 113-114.
- Lupi, Ch., Guerzoni, S., Negro, A. y Benemei, S. (2019). Once-monthly galcanezumab for the prevention of migraine in adults: an evidence-based descriptive review and potential place in therapy. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 557.
- Machado, N., Téllez, G. y Castaño, J. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas, *Infectio* 2006; 10(3): 186-197, pp. 187-188. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n3/v10n3a06.pdf>

- Martin, J. (2015). Neuroanatomía Texto y Atlas: Organización del Sistema Nervioso Central, Cuarta Edición, 2015. Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/ViewLarge.aspx?figid=102076573&gbosContainerID=0&gbosid=0&groupID=0>
- Martini, F., Timmons, M. y Tallitsch, R. (2009). Anatomía Humana. Pearson Educación, Sexta Edición, p.341.
- Matharu, M., Vliet, J. & Goadsby, P. (2005). Verapamil induced gingival enlargement in cluster headache, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:124–127. doi: 10.1136/jnnp.2003.024240
- May, A., Schwedt, T., Magis, D., Pozo, P., Evers, S. y Wang, S. (2018). Cluster Headache. Nature Reviews, p.3.
- Maya, C., Martín, M. y Monteagudo, M. (2007). Cefalea en racimos. Estudio prospectivo de 245 enfermos. Revista Cubana de Medicina, párr.7-14,28.
- Mergler, D. (2012). El Cuerpo Humano: Sistema Nervioso. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo, p.5.
- Ministerio de Salud (2001). Programa nacional de protocolos fármaco-terapéuticos, p.5.
- Netter, F. (2015). Atlas de Anatomía Humana. Sexta Edición, 2015, p. 120.
- Olmedillo, M. (2017). Curso básico sobre hipertensión. Tema 5. Bloqueantes de los canales del calcio. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-hipertension-tema-X0213932417617164>
- Pellicer, M., García, S., García, P., Ramos, F. y Matoses, S. (2014). Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales, Ars Pharm. 2014; 55(1): 8-22, p. 10. Recuperado de: https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/34407/Ars%20Pharm%2055%281%29_8-22.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Petersen, A., Barloes, M., Snoer, A., Soerensen, A. y Jensen, R. (2019). Verapamil and Cluster Headache: Still a Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives. The Journal of Head and Face pain, pp.2-3.

- Ponce, H. (2008). ¿Qué sabe usted acerca de eficacia y efectividad de los fármacos? *Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*, p.53.
- Rea, P. (2014). Trigeminal Nerve. *Clinical Anatomy of the Cranial Nerves*, pp.50-52. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128008980000051>
- Romano, N., Federici, M. y Castaldi, A. (2019). Imaging of cranial nerves: a pictorial overview. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420596/>
- Ruiz Olabuénaga, J. I. (2013). *Metodología de la investigación cualitativa* (5a. ed.). Bilbao, Spain: Publicaciones de la Universidad de Deusto. Recuperado de <https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/34009?page=320>.
- Rusell, F., King, R., Smillie, J., Kodji, X. y Brain, S. (2014). Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology, *Physiol Rev* 94: 1099 –1142, 2014.
- Ruthirago, D., Julayanont, P. y Kim, J. (2017). Translational Correlation: Migraine, *Conn's Translational Neuroscience*. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802381-5.00013-0>
- Saladin, K. (2012). *Anatomía-Fisiología: la unidad entre forma y función*. Mc Graw Hill Education, Vol. 6, pp.442, 445.
- Sánchez, M., Del Barrio, A., López-Zuazo, I., Higes, F. y Yusta, A. (2015). Cefalea (I). Cefalea tensional. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(70), 4147–4154. doi:10.1016/s0304-5412(15)70893-0
- Schuster, N. y Rapoport, A. (2016). New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nature Reviews*, p. 635.
- Simon, P., Greenberg, D y Aminoff, M. (2010). *Neurología Clínica*. Mc Graw Hill Interamericana, Séptima edición, p.70.
- Sonne, J. y López, W. (2019). Neuroanatomy, Cranial Nerve. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470353/>

- Tfelt-Hansen, P y Tfelt-Hansen, J (2009). Verapamil for Cluster Headache. Clinical Pharmacology and Possible Mode of Action. Headache American Headache Society, p.119,121.
- UK Medicines Information (UKMi) pharmacists (2014). What is the evidence for verapamil for prevention of cluster headache? Recuperado de: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-is-the-evidence-for-verapamil-for-prevention-of-cluster-headache/>
- Urban, J. y Diamond, S. (2011). Cluster Headache. Elsevier, p.448.
- Vargas, L. (1994). Sobre el concepto de percepción. Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, p.48.
- Vollensen et al., (2018). Migraine and cluster headache – the common link. The Journal of Headache and Pain, pp. 7, 10.
- Winther, H., Hargreaves, R. y Ashina, M. (2015). Challenges in developing drugs for primary headaches. Progress in Neurobiology, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.005>
- Yi-ting, D., Jia, J. y Goadsby, P (2018). Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. Annals of Indian Academy of Neurology, párr. 1.
- Zarco, L., Pretelt, F., Millán, S. y Gill, L. (2012). Sistema trigémino vascular y cefalea, Univ. Méd. ISSN 0041-9095. Bogotá (Colombia), 54 (1): 92-103, enero-marzo, 2013.

ANEXOS

Anexo 1. Entrevista sobre la percepción de especialistas en el tema acerca del uso de Galcanezumab como una alternativa terapéutica para la profilaxis de cefaleas en racimos y Verapamilo como el tratamiento profiláctico de primera línea.

A continuación, se realizará un cuestionario elaborado por la estudiante Natalia Chinchilla Orozco, como parte de un proceso investigativo para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. El fin de utilizar este cuestionario radica en conocer la opinión de distintos profesionales de la salud en Costa Rica sobre el uso de Galcanezumab como una alternativa terapéutica para el tratamiento de la profilaxis de cefaleas en racimos, así como el uso de Verapamilo como tratamiento de primera línea utilizado para este tipo de cefalea.

Esta entrevista será grabada, toda la información obtenida se manejará de manera confidencial y será meramente para fines educativos. Posteriormente será transcrita.

Variables: Para esta entrevista se evaluarán las variables de percepción y uso de medicamentos por lo que se formularon 7 preguntas, 4 preguntas para la variable de percepción y 3 preguntas para la variable de uso de medicamentos. Con respecto a la variable de percepción se abordan temas como: Eficacia y aceptación de los tratamientos profilácticos tradicionales, Verapamilo como medicamento profiláctico, nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales y la aceptación de un nuevo fármaco como Galcanezumab. Por otra parte, para la variable de uso de medicamentos las 3 preguntas formuladas se relacionan con temas como: alternativa terapéutica, frecuencia de uso del verapamilo y la viabilidad de Galcanezumab en Costa Rica.

Guía de preguntas:

- | |
|--|
| 1. ¿Respecto a los tratamientos profilácticos tradicionales, podría describir si son estos medicamentos eficaces en los pacientes con ataques de cefalea en racimos? Además, ¿son estos tratamientos profilácticos aceptados por dichos pacientes? |
| 2. ¿Considera usted que el Verapamilo es una buena alternativa para la profilaxis de cefaleas en racimo? ¿Por qué? |

3. ¿Cuál es su opinión respecto a los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales implementados para el tratamiento profiláctico de cefaleas primarias?
4. ¿Al tratarse de una cefalea primaria considera usted que Galcanezumab sería una opción de tratamiento para ser utilizado por la población afectada para tal padecimiento? ¿Por qué?
5. ¿Qué aspectos positivos y negativos brindaría a los pacientes el uso de una alternativa terapéutica como Galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo?
6. ¿En nuestro país es utilizado con frecuencia el Verapamilo como tratamiento profiláctico o se prefiere el uso de otro tipo de medicamentos?
7. ¿Sería viable para el país y los pacientes implementar el uso de Galcanezumab tanto en el sector público como privado?

Anexo 2. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Franz Chaves Sell sobre la percepción acerca del uso de Galcanezumab como una alternativa terapéutica para la profilaxis de cefaleas en racimos y Verapamilo como el tratamiento profiláctico de primera línea.

- 1. ¿Respecto a los tratamientos profilácticos tradicionales, podría describir si son estos medicamentos eficaces en los pacientes con ataques de cefalea en racimos? Además, ¿son estos tratamientos profilácticos aceptados por dichos pacientes?**

“Bueno, sí, la cefalea en racimos es un cuadro clínico tan dramático para quienes lo padecen que yo creo que es raro que un paciente no acepte cualquier tipo de tratamiento, incluso tratamientos experimentales. Hasta ahora, bueno ahora con los inhibidores del gen activador de calcitonina puede ser que haya un cambio, por lo menos están apareciendo nuevas terapias porque tradicionalmente lo que se ha usado, por ejemplo, ha sido oxígeno, verdad, que a muchos pacientes le ha funcionado bien, después antagonistas del calcio como el verapamilo, sin embargo, yo personalmente he tenido más experiencia con flunarizina que es otro antagonista del calcio y hay pacientes que carbonato de litio que fue la otra medicación que por años, sin embargo, carbonato de litio es un tipo de medicamento que el paciente puede ser que por sus efectos secundarios trate de evitarlo. También se han usado betabloqueadores como el propranolol al igual que en migraña y bueno como te digo ahora la noticia que el galcanezumab está aprobado, pero en general la cantidad de medicamentos disponibles y posibilidades terapéuticas ha sido muy poca y como te digo es tan dramático que el paciente no se niega a seguir un tratamiento profiláctico.”

- 2. ¿Considera usted que el Verapamilo es una buena alternativa para la profilaxis de cefaleas en racimo? ¿Por qué?**

“Es que es lo que te digo, las opciones terapéuticas han sido tan limitadas que cualquiera de los que te he mencionado son una buena opción. Ya te digo, personalmente de los antagonistas del calcio el que más he utilizado es flunarizina más que verapamilo. Yo creo que el efecto es realmente relativo, que o sea que sean muy efectivos no, o sea el paciente igual tomando terapia profiláctica de vez en cuando presenta crisis y lo que es más efectivo, pero más incómodo es el oxígeno.”

3. ¿Cuál es su opinión respecto a los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales implementados para el tratamiento profiláctico de cefaleas primarias?

“Bueno yo creo que puede ser, lo que pasa es que tendremos que observar en el futuro lo que es ya en fase cuatro, verdad en la vida real la efectividad de los medicamentos, pero puede ser que el impacto sea muy importante si es comparable al impacto que están generando en migraña episódica, que te lo voy a poner así en migraña, migraña representa más o menos el cincuenta por ciento de la consulta de neurología en todo el mundo, o sea entre el cincuenta y sesenta por ciento de todas las consultas de neurología es cefalea, dolor de cabeza, y de esas la cefalea crónica recurrente son el noventa y siete o noventa y ocho por ciento, migrañas y cefaleas tensionales. Una de cada cinco mujeres es migrañosa, entonces el impacto que pueden tener este tipo de medicamentos es gigantesco.”

4. ¿Al tratarse de una cefalea primaria considera usted que Galcanezumab sería una opción de tratamiento para ser utilizado por la población afectada para tal padecimiento? ¿Por qué?

“Si, por supuesto, es lo que te digo, prácticamente el cincuenta por ciento de la consulta, por supuesto que no todos estos pacientes van a necesitar un anticuerpo monoclonal verdad, pero el porcentaje de individuos que tienen cefaleas episódicas o sea migrañas episódicas o migrañas crónicas es cada día mas alto y ese es el nicho inicial donde estos medicamentos están siendo utilizados.”

5. ¿Qué aspectos positivos y negativos brindaría a los pacientes el uso de una alternativa terapéutica como Galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo?

“Bueno el aspecto negativo en este momento, bueno en Costa Rica todavía no está presente, no está aprobado. El que viene primero es el Erenumab. El problema de todos es económico verdad, es el costo, en Estados Unidos es muy alto y probablemente lo va a ser acá también, entonces inicialmente no va a ser un medicamento que esté al alcance de todos los pacientes que nosotros quisiéramos.”

6. ¿En nuestro país es utilizado con frecuencia el Verapamilo como tratamiento profiláctico o se prefiere el uso de otro tipo de medicamentos?

“Se utiliza el verapamilo pero no considero que sea como de los que más se utilizan. Sin duda se utilizan más los betabloqueadores, el propanolol en este caso, se utilizan los

antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina sigue siendo un tratamiento de primera línea en prevención de cefaleas crónicas y hace muchos años y “off label” se utilizan también los IRS, los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina también no hay duda que se usan muchísimo. Calcio antagonista, verapamilo, de nuevo te saco la flunarizina, es que flunarizina el nombre comercial, el nombre de marca inicial era de Janssen, era Sibelium pero no sé por cuestiones de Janssen propias de la compañía el medicamento salió del mercado. Hay una flunarizina genérica disponible en este momento, entonces todavía hay mucha gente que se le envía flunarizina cuando pensamos en antagonistas del calcio.”

7. ¿Sería viable para el país y los pacientes implementar el uso de Galcanezumab tanto en el sector público como privado?

“Bueno en sector privado la cuestión ya se viene verdad por lo menos con el primer anticuerpo monoclonal, con el erenumab.

A nivel institucional yo creo que todo depende de los costos y lógicamente del comité de farmacoterapia de la Caja o sea en estos momentos hay anticuerpos monoclonales para una enorme cantidad de enfermedades y entonces todos son carísimos y bueno to creo que lógicamente la caja tiene que priorizar y ver hasta donde su presupuesto permite, por supuesto es lo que deseáramos todos, pero no manejo el aspecto político y económico ya propio de la Caja y por supuesto que respeto también hasta dónde es que la Caja puede llegar.”

Anexo 3. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Luis Rosales Bravo sobre la percepción acerca del uso de Galcanezumab como una alternativa terapéutica para la profilaxis de cefaleas en racimos y Verapamilo como el tratamiento profiláctico de primera línea.

- 1. ¿Respecto a los tratamientos profilácticos tradicionales, podría describir si son estos medicamentos eficaces en los pacientes con ataques de cefalea en racimos? Además, ¿son estos tratamientos profilácticos aceptados por dichos pacientes?**

“Bueno con respecto a la cefalea en racimos el que más usamos nosotros en neurología es el verapamilo, de echo es el número uno indicado en ese tipo de variante de migraña porque al final es una migraña. Con respecto al segundo, al galcanezumab, digamos, en la actualidad en el país, hasta donde sé no está disponible y por lo menos en lo particular no tengo experiencia en su uso, pero eventualmente se podría utilizar para la prevención de la cefalea.”

- 2. ¿Considera usted que el Verapamilo es una buena alternativa para la profilaxis de cefaleas en racimo? ¿Por qué?**

“Bueno de echo en las guías internacionales de manejo de la migraña es el preventivo número uno a la fecha actual disponible para la cefalea en racimos y es bien tolerado, está disponible tanto a nivel privado como público. La eficacia digamos no es del cien por ciento, pero los pacientes digamos se pueden controlar en un sesenta u ochenta por ciento de sus racimos de cefalea entonces es una buena respuesta clínica.”

- 3. ¿Cuál es su opinión respecto a los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales implementados para el tratamiento profiláctico de cefaleas primarias?**

“Bueno en el que yo tengo más conocimiento es sobre el erenumab, que es un anticuerpo monoclonal que ya está disponible, se comercializa como Aimovig® para Estados Unidos y Europa y como Pasurta® para América Latina. Según los estudios preliminares ya el pre lanzamiento es muy prometedor reduciendo la frecuencia de las crisis de migraña cerca de un sesenta-setenta por ciento con la facilidad de que se aplica subcutáneo una vez al mes, no tienes que estarlo tomando todos los días. Hay que ver cómo nos va, pero ya en el país hay algunos pacientes que ya están en tratamiento, aunque el fármaco todavía no tiene el permiso del Ministerio de Salud, pero ya casi viene, pero esperemos que de buenos resultados.”

4. ¿Al tratarse de una cefalea primaria considera usted que Galcanezumab sería una opción de tratamiento para ser utilizado por la población afectada para tal padecimiento? ¿Por qué?

“Por supuesto que sí, como le digo, lo que yo he leído es un poco de lo que hay en la literatura, pero experiencia no tengo, pero siento que probablemente va a ser una buena opción también.”

5. ¿Qué aspectos positivos y negativos brindaría a los pacientes el uso de una alternativa terapéutica como Galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo?

“Positivos sería bueno que si funciona van a reducir digamos la frecuencia de los racimos y eso implica digamos una mejoría en la calidad de vida de los pacientes porque esta cefalea en racimos es una de las más devastadoras que hay desde el punto de vista de dolor, de echo tiene mucho riesgo de suicidio, no sé si lo han visto por ahí o leído, y el tema es que esté disponible por la mayoría de la población.”

6. ¿En nuestro país es utilizado con frecuencia el Verapamilo como tratamiento profiláctico o se prefiere el uso de otro tipo de medicamentos?

“Para la cefalea en racimos es el número uno tanto público como privado, un costo accesible la diferencia es que tal vez a nivel privado hay una opción de acción retardada SR que solamente la usas una vez al día, en cambio a nivel público tienes que usarla cada ocho horas que es el de 80 miligramos digamos porque la dosis estándar son 240 miligramos por día. El tema es que no todo paciente lo puede usar, digamos en algún paciente con bloqueo cardiaco, que tenga digamos algún trastorno del ritmo está contraindicado o pacientes que tengan algún trastorno vasomotor también está contraindicado, pero como la mayoría son jóvenes, la mayoría lo tolera.”

7. ¿Sería viable para el país y los pacientes implementar el uso de Galcanezumab tanto en el sector público como privado?

“Si claro, de echo los dos porque tienen sus costos, los monoclonales tienen sus costos un poquito más altos verdad, entonces si la seguridad social los cubre sería genial, si estoy de acuerdo en que los dos.”

Anexo 4. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Alexander Parajeles Vindas sobre la percepción acerca del uso de Galcanezumab como una alternativa terapéutica para la profilaxis de cefaleas en racimos y Verapamilo como el tratamiento profiláctico de primera línea.

- 1. ¿Respecto a los tratamientos profilácticos tradicionales, podría describir si son estos medicamentos eficaces en los pacientes con ataques de cefalea en racimos? Además, ¿son estos tratamientos profilácticos aceptados por dichos pacientes?**

“Bueno en realidad el que más se sigue utilizando es el verapamilo, el principal problema sigue siendo el estreñimiento y son tolerados, pero no a dosis muy altas, casi siempre 80 a 160 miligramos y no dosis más altas. El que lo tolera muy bien y el que llega a estreñimiento es un paciente que va a tener problemas de tolerancia y aceptabilidad.”

- 2. ¿Considera usted que el Verapamilo es una buena alternativa para la profilaxis de cefaleas en racimo? ¿Por qué?**

“Yo diría que sigue siendo una buena alternativa porque es la única opción en realidad que hay. Yo uso también melatonina como otro preventivo en estos pacientes manejo también con ellos. La alternativa es porque es una forma oral que está disponible en el mercado.”

- 3. ¿Cuál es su opinión respecto a los nuevos fármacos con anticuerpos monoclonales implementados para el tratamiento profiláctico de cefaleas primarias?**

“Los anticuerpos monoclonales, aquí el asunto es, personalmente si tengo experiencia en anticuerpos monoclonales, pero para otras enfermedades como esclerosis múltiple. Sé que también hay anticuerpos monoclonales para el dolor de cabeza sobre todo con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, pero eso en migraña, pero en relación con la cefalea en racimos sinceramente es la primera vez que escucho que hay monoclonal para este tipo de padecimiento.”

- 4. ¿Al tratarse de una cefalea primaria considera usted que Galcanezumab sería una opción de tratamiento para ser utilizado por la población afectada para tal padecimiento? ¿Por qué?**

“Ahora si es un medicamento que nos va a ayudar también bajo el mismo mecanismo de dolor porque el erenumab, el de Novartis, ese funciona contra el receptor del gen y es algo humano, los otros que son humanizados porque este es con zumab, habría que ver la parte de la tolerancia y efectos secundarios, pero yo realmente creo que no debería porque haber problema.”

5. ¿Qué aspectos positivos y negativos brindaría a los pacientes el uso de una alternativa terapéutica como Galcanezumab en la profilaxis de cefaleas en racimo?

“Estoy hablando desde un punto de vista teórico, si lo fueran a utilizar yo siento que en Costa Rica va ser el costo el que va a marcar el uso de un medicamento de este tipo.”

“Aspectos positivos si no del medicamento en prevención de cefalea en racimos, yo siento que si es un medicamento que nos ayude será de mucha utilidad por una sencilla razón, de las causas de cefalea que pueden hacer que una persona se suicide es la cefalea en racimos y es una de las cefaleas más severas y entonces probablemente una persona que conozca una crisis de él va a tener todo el interés en que se pueda controlar la enfermedad, o sea que siento que por la intensidad del dolor debería ser una muy buena opción.”

6. ¿En nuestro país es utilizado con frecuencia el Verapamilo como tratamiento profiláctico o se prefiere el uso de otro tipo de medicamentos?

“En el caso personal prácticamente siempre lo uso en mis casos de cefaleas en racimo.”

7. ¿Sería viable para el país y los pacientes implementar el uso de Galcanezumab tanto en el sector público como privado?

“Yo siento que a nivel privado es más fácil sobre todo con los seguros que tienen los pacientes, pero a nivel de la Caja siento que va a ser un periodo más así de espera hasta que se vea la verdadera efectividad en los pacientes.”