

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ERENUMAB UN
MEDICAMENTO INNOVADOR PARA LA PROFILAXIS
DE MIGRAÑA CRÓNICA EN PACIENTES DE 18 A 65
AÑOS, CON RESPECTO A PROPRANOLOL Y
AMITRIPTILINA COMO TERAPIAS TRADICIONALES**

ALEJANDRO ARIAS ARGUEDAS

TUTORA: LEXI CHAVES SILES

SAN JOSÉ, COSTA RICA, DICIEMBRE, 2019

Agradecimiento

Agradezco a Dios por darme la oportunidad de concretar esta carrera universitaria y haber vivido un proceso exitoso.

A mi familia, pilar fundamental en el cumplimiento de esta meta, gracias a mis padres por los valores inculcados, el apoyo en todo momento y la educación brindada a mis hermanos y a mí. Estaré eternamente agradecido por la familia que tengo. A mis hermanos, siempre guías y motivación para seguir adelante. Sin ustedes no hubiera sido posible cumplir este proceso.

Hellen Vásquez, mi novia y compañera en muchos cursos de carrera, agradezco su compañía y ayuda a lo largo de este proceso. Siempre fue un apoyo y una voz de tranquilidad. Muchas gracias por todo.

Agradezco a mis parientes en el cielo que siempre tengo presentes y sé que me acompañan en todo momento.

A todas aquellas personas que me ayudaron en mis estudios tanto compañeros como profesores, en especial al Dr. Honorio Pérez Martínez, excelente profesional que me brindó herramientas para cumplir mi objetivo y a la Dra. Lexi Chaves Siles, por ser mi profesora y guía en este último proceso.

Muchas gracias a todos.

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	7
Planteamiento del Problema.....	7
Objetivos	8
Objetivo general	8
Objetivos específicos.....	9
Justificación	9
Antecedentes	11
Antecedentes históricos.....	11
Antecedentes internacionales	12
Antecedentes nacionales.....	14
Proyecciones.....	14
Capítulo II: MARCO DE REFERENCIA	16
Fisiología	16
Sistema Nervioso.....	16
Anatomía	18
Cerebro.	19
Cerebelo.....	26
Tronco encefálico o tallo cerebral.	27
Médula espinal.	28
Nervios craneales.	29
Sistema neurovascular trigeminal.	31
Sistema límbico	34
Fisiopatología	34
Cefalea.....	34
Cefalea tensional crónica.....	36
Cefalea tensional crónica con hipersensibilidad de la musculatura pericraneal.	38
Cefalea tensional crónica sin hipersensibilidad de la musculatura pericraneal.....	39
Cefalea en racimos.	40
Cefalea por abuso de medicamentos.	42
Migraña.	44
Tipos de migraña.	55
Migraña sin aura.....	55
Migraña con aura.....	56
Migraña crónica.....	60
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.	69
Tratamiento no farmacológico de la migraña.....	75
Tratamiento farmacológico.	77
Erenumab.....	87
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	92
Enfoque de investigación	92

Diseño de investigación	92
Transversal	92
Diseños transeccionales correlacionales-causales	93
Descriptivo	93
Fuentes de información	94
Cuadro de unidades de análisis	98
Criterios de inclusión y exclusión	99
Categoría de análisis	99
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	102
Uso de propranolol y amitriptilina en la terapia preventiva de migraña.	102
Propranolol.	102
Amitriptilina.	105
Beneficios del uso de erenumab fármaco con indicación específica para profilaxis de migraña crónica.	107
Comparar la efectividad del erenumab para profilaxis de migraña crónica con dos terapias utilizadas habitualmente.	112
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	118
Conclusiones	118
Recomendaciones.....	120
Referencias	121

Figuras

Figura 1. División del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico	17
Figura 2. Partes del SNC	18
Figura 3. Meninges.....	19
Figura 4. Hemisferios cerebrales.....	21
Figura 5. Lóbulos cerebrales	22
Figura 6. Diencefalo	23
Figura 7. Circulación sanguínea cerebral	24
Figura 8. Ubicación del cerebelo.....	27
Figura 9. Tronco encefálico.....	28
Figura 10. Nervios espinales	29
Figura 11. Pares de nervios craneales	31
Figura 12. Nervio trigémino	33
Figura 13. Diagnóstico de cefaleas primarias y secundarias.....	39
Figura 14. Inyección conjuntival típica de la cefalea en racimos	41
Figura 15. Fases de la migraña	47
Figura 16. Fisiopatología de la migraña.....	48
Figura 17. Teoría vascular.....	49
Figura 18. Onda de depresión de Leao.....	59
Figura 19. Algoritmo diagnóstico de migraña crónica.....	68
Figura 20. Relación entre CGRP y la migraña.....	70
Figura 21. Representación de las interacciones entre los nervios sensoriales, piel y arteriolas....	74

Tablas

Tabla 1. Características de las cefaleas primarias	36
Tabla 2. Factores desencadenantes de la migraña	45
Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la migraña	52
Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la migraña	53
Tabla 5. Signos de alarma de las migrañas y sus posibles diagnósticos	54
Tabla 6. Anamnesis de la migraña	55
Tabla 7. Factores asociados a cronificación y desencadenantes de migraña	66
Tabla 8. Principios de la profilaxis migrañosa	78
Tabla 9. Tratamiento profiláctico para migraña	78
Tabla 10. Tratamiento profiláctico para migraña	80
Tabla 11. Matriz de conceptualización	99
Tabla 12. Matriz de conceptualización	100
Tabla 13. Dosis recomendada y efectos adversos de los β bloqueadores	105
Tabla 14. Dosis recomendada y efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos	107
Tabla 15. Efectos adversos emergentes en la población de estudio	108
Tabla 16. Eventos adversos reportados durante la fase de tratamiento doble-ciego	110
Tabla 17. Modificaciones clínicas con el uso de placebos vs. erenumab	112
Tabla 18. Modificaciones clínicas de placebo vs. erenumab	114

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Según Borsook, Burstein & Nosedá (2015): “La migraña es un trastorno neurovascular hereditario, multifactorial, incapacitante y recurrente” (p. 6619). Debido a la progresión de la migraña, el tratamiento se ha orientado a la resolución de ataques agudos y prevención de nuevos episodios. Las características e intensidad del dolor han sido las causas para que sea una de las pocas condiciones en las cuales se han desarrollado fármacos específicos para su tratamiento; por ejemplo, los triptanos.

En el estudio anterior, se menciona que aproximadamente el 15% de la población padece de migraña, considerada un trastorno de cefalea recurrente. La migraña afecta a los pacientes mayoritariamente entre los 22 y 55 años, importante período formativo y productivo. Presenta mayor prevalencia en las mujeres que en los hombres, en una relación aproximada de 3:1; tiende a aparecer durante la pubertad. (Borsook, Burstein & Nosedá, 2015).

Aunado al estudio anterior, el Hospital Clínica Bíblica menciona lo siguiente: “Alrededor del 18% de las mujeres y un 6% de los hombres sufre de migraña, padecimiento que usualmente inicia en la adolescencia y acompaña a la persona durante toda la vida, en especial cuando se unen varios detonantes”. La migraña posee un componente hereditario muy importante, ya que se estima que, si ambos padres la padecen, el 90% de los hijos la tendrán; si es solo un padre un 70%, por lo que se considera una de las causas más frecuentes de dolor de cabeza. (Hospital Clínica Bíblica, 2015, párr. 1-3).

Akerman et al. (2017) mencionan que la Organización Mundial de la Salud cataloga a la migraña como el sexto trastorno más incapacitante a nivel mundial, y a nivel de trastornos neurológicos es considerado el número uno, lo que denota la gravedad de dicho padecimiento; además, indica que la prevalencia a nivel mundial va en aumento, con un 15-18% anual, implicando un costo socioeconómico alto. (p. 553).

Pascual (2019) menciona que la migraña y, principalmente la migraña crónica, se relaciona con una significativa disminución en la calidad de vida del paciente; además, representa una carga económica importante, siendo en España de alrededor de 3000 euros anuales; además, hace referencia al importante componente hereditario, en el cual estima que un 50% de los pacientes tienen antecedentes familiares y, de igual manera, destaca la mayor prevalencia en el sexo femenino de 2-3 veces más que en el masculino (p. 4146).

En efecto, la cantidad de ataques de migraña que padecen un determinado grupo de pacientes y consecuencias que esta conlleva, principalmente la discapacidad, ha llevado al uso de terapias preventivas entre las cuales destacan el propranolol, amitriptilina y topiramato, sin embargo, la falta de adherencia a causa de efectos secundarios indeseables ha perjudicado la efectividad. Cabe destacar que los fármacos utilizados hasta el momento para la prevención de migraña no cuentan con indicación específica para la misma. (Goadsby, 2017, p. 2124).

Según lo anterior, se demuestra que sobresale la alta prevalencia, consecuencias socioeconómicas y carencia de tratamientos preventivos específicos para la migraña; por lo tanto, surge la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las ventajas con el uso de erenumab para la prevención de migraña, en relación con tratamientos convencionales sin indicación específica, para dicho padecimiento, como lo son el propranolol y amitriptilina?

Objetivos

Objetivo general

Analizar el nivel de efectividad del erenumab con respecto a propranolol y amitriptilina en la profilaxis de migraña crónica en pacientes de 18 a 65 años, con el propósito de identificar la terapia más adecuada.

Objetivos específicos

1. Justificar el uso de propranolol y amitriptilina en la terapia preventiva de migraña, con el fin de comprender su uso no indicado.
2. Determinar los beneficios del uso de erenumab fármaco con indicación específica para profilaxis de migraña crónica con respecto al propranolol y amitriptilina, los cuales se utilizan habitualmente, pero carecen de indicación específica, con la finalidad de comprender su empleo.
3. Comparar la efectividad del erenumab como primer fármaco con indicación para profilaxis de migraña crónica con dos terapias utilizadas habitualmente, que permita justificar el tratamiento más adecuado.

Justificación

La migraña es una patología común con alta prevalencia; afecta al 12-15% de la población mundial; la crisis de cefalea transcurre en un periodo entre 4 y 72 horas y se puede agravar por la actividad física. La pérdida en años de vida por discapacidad, que genera la migraña en los pacientes que la padecen, sustenta el porqué sea catalogada como la sexta causa de discapacidad por la OMS, por lo que la necesidad de un tratamiento profiláctico efectivo es una prioridad, para mejorar la calidad de vida de los pacientes. (Lagoa, García, Gómez & Calandre, 2018, p. 34).

Lagoa, García, Gómez & Calandre (2018) agregan otro aspecto importante de la profilaxis migrañosa, que es la relación existente entre la migraña y la comorbilidad psiquiátrica, pues se ha observado una estrecha relación bidireccional entre migraña y depresión, ansiedad, ataques de pánico e ideación de suicidio; además, las cefaleas se relacionan con trastornos del sueño e importantes problemas sociales, familiares y laborales. Por consiguiente, la migraña va más allá del dolor y resolución de crisis agudas; el diagnóstico correcto y tratamiento preventivo pueden ser indispensables en la mejora de la calidad de vida del paciente. (p. 34).

Existe una variedad de opciones para el tratamiento agudo de las crisis de migraña; sin embargo, esto conlleva en muchos casos al abuso de medicamentos, problema común en pacientes con migraña crónica. Cabe la posibilidad que se desarrolle como efecto rebote la cefalea por abuso

de medicamentos. Con base en esto y los efectos en la calidad de vida de los pacientes, la terapia preventiva toma relevancia, permitiendo la disminución en el uso de fármacos para crisis agudas. (Tepper et al., 2013, p. 425).

El bloqueo del receptor péptido, relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), constituye una nueva opción de tratamiento para la migraña; por lo tanto, los anticuerpos monoclonales que bloqueen dicho péptido presentan una innovación en el manejo de la migraña, lo que denota la importancia de analizar el erenumab (Aimovig). Además, brinda una opción de tratamiento en aquellos pacientes que ya han sido sometidos a otros tratamientos preventivos sin tener éxito. (Chaplin, 2019).

El tratamiento enfocado en la CGRP es una terapia novedosa, que pretende brindar una opción a aquellos pacientes que han dejado el uso de otros tratamientos preventivos por diferentes motivos. Reuter et al. (2018) analizaron la eficacia y seguridad del erenumab en pacientes que habían usado, de manera insatisfactoria, de dos a cuatro tratamientos en la prevención de migraña; evidenciaron una reducción de un 50% o más en el número de días con migraña al mes, al plazo de 12 semanas de tratamiento. (pp. 1-8).

El erenumab, como tratamiento con indicación específica para la prevención de la migraña, ha demostrado alta eficacia en la reducción en la frecuencia de días con migraña, lo cual no solo es un beneficio en cuanto a la reducción del dolor, sino que, asociado a esto, la disminución en el deterioro físico y el aumento en la actividad diaria son factores importantes en la mejora de la calidad de vida. Otro aspecto que brinda dicho medicamento, en su carácter de monoclonal, es el aumento en la tolerabilidad y, por ende, la disminución de efectos secundarios y reacciones adversas. (Goolsby, 2017, pp. 2123-2130).

El bloqueo altamente selectivo, que presenta el erenumab sobre el receptor CGRP, evita la aparición de efectos secundarios relacionados con el bloqueo de otros receptores. Además, la larga vida media sérica es fundamental para la administración de tratamientos preventivos, debido a que permite establecer intervalos de tiempo prolongados entre cada aplicación; de esta manera se

mejora considerablemente la adherencia terapéutica. (Giamberardino, Costantini, Cipollone & Martelletti, 2017, p. 2754).

En relación con lo que se mencionó anteriormente, la discapacidad, el impacto en las actividades cotidianas y la relación entre salud y calidad de vida, junto con la frecuencia y gravedad de la migraña, son aspectos relevantes en la evolución de pacientes que la padecen. El estudio STRIVE demostró beneficio en todos los aspectos mencionados, anteriormente, con el uso de erenumab durante 6 meses. Estos resultados sustentan los beneficios de erenumab como una nueva terapia prometedora para la prevención de la migraña. (Buse et al., 2018, p. 8).

Antecedentes

Antecedentes históricos

La migraña fue descrita, por Hipócrates, como una enfermedad grave, siendo en su época tan relevante como lo eran la fiebre, las convulsiones, las náuseas, los vómitos, entre otros. El origen del dolor se atribuía a la acumulación de vapores procedentes del estómago, el cual podría disminuir por medio del vómito. Galeno de Pérgamo, médico griego, describió la fisiopatología de la migraña como una inflamación de los vasos sanguíneos en la mitad del cráneo, provocada por la bilis amarilla. En el siglo XVII Thomas Willis, médico inglés, propuso la posibilidad de vasoconstricción seguida por vasodilatación de las arterias intracraneales. (Buonanotte & Buonanotte, 2013, p. 95).

Guerrero & Frutos (2013), en su investigación “Historia de la cefalea en la Antigüedad y el Medievo”, manifiestan que la cefalea es tan antigua como la humanidad misma. Además, añaden la siguiente cita del médico Friedman (1972): “La cefalea encontró su camino en el mito y la magia, la historia y la canción, el teatro y la teología” (p. 22), lo cual destaca la alta prevalencia de dicho padecimiento a lo largo de la historia de la humanidad.

Ciertas prácticas realizadas en la Antigüedad han generado gran interés en el área de la neurología, como lo es la trepanación presente en cráneos neolíticos de más de 9.000 años de antigüedad. Aunque el origen de este método es indemostrable y se atribuye a la liberación de espíritus malignos, cabe la posibilidad que se haya realizado para la resolución de cefaleas. Además, en textos de la medicina egipcia las cefaleas son tomadas en consideración; en el papiro de Ebers, 13 de sus 900 prescripciones hacen referencia a la cefalea. (Guerrero & Frutos, 2013, p. 23).

Antecedentes internacionales

En Noruega se realizó el estudio: “A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study”, realizado por Stovner et al. (2013), el cual tuvo como objetivo comprobar el efecto del candesartán en la prevención de migraña, y si su efecto es comparable al del propranolol. Se realizó por medio de un estudio aleatorizado, triple ciego, en 72 pacientes con migraña episódica o crónica; el resultado fue que el candesartán muestra un efecto superior al placebo, y que su efecto no es menor al de propranolol. Se concluyó que el candesartán es una opción al propranolol medicamento beta bloqueador, de referencia en el tratamiento preventivo de la migraña. (pp. 1-8).

De igual manera, Bidabadi & Mashouf (2010), mediante un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, de una duración de 4 meses, realizaron una comparación entre propranolol versus valproato de sodio para la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos, con el fin de comparar eficacia y tolerabilidad. La frecuencia basal de la cefalea se redujo en más de un 50%; el 83% correspondió a los pacientes en el grupo de propranolol y el 63% a los pacientes en el grupo de valproato de sodio. No hubo diferencias significativas entre estos dos fármacos; sin embargo, el propranolol disminuyó la frecuencia de cefalea al mes. (pp. 269-273).

Holroyd et al. (2010), en el artículo: “Effect of preventive (β blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial”, mediante un ensayo aleatorizado controlado con

placebo durante 16 meses en Ohio, EE.UU., analizaron si la adición del tratamiento farmacológico preventivo (β bloqueador), en el manejo breve de la migraña conductual o su combinación mejora el resultado del tratamiento agudo, y los resultados fueron significativamente positivos en el modelo combinado. Se concluyó, que la terapia conductual con la adición de β bloqueadores puede disminuir la progresión de la migraña y mejorar el tratamiento.

Otra alternativa farmacológica para el tratamiento preventivo de migraña es la amitriptilina. Couch (2010), en su artículo sobre el tratamiento profiláctico de la migraña, compara la eficacia de la amitriptilina con un placebo. Mediante un estudio doble ciego controlado con placebo, comparó la amitriptilina en dosis de 25 a 100 mg/día, dependiendo de la tolerancia del paciente, con un placebo compatible. Se obtuvo una mejora significativa en la frecuencia de la cefalea sobre el placebo a las 8 semanas, pero no a las 12, 16 o 20 semanas. Se determinó que la amitriptilina es efectiva, reduce significativamente la frecuencia de dolores de cabeza a las 8 semanas de tratamiento; sin embargo, no lo hizo en periodos posteriores. (pp. 35-49).

Dias et al. (2014) compararon los beneficios de la amitriptilina, como tratamiento único y en combinación con ejercicio aeróbico, para el tratamiento de la migraña crónica, por medio de un estudio aleatorizado; se evidenció una disminución en la frecuencia, intensidad y duración de las cefaleas. Por lo tanto, la amitriptilina es un tratamiento eficaz para la migraña crónica; además, su eficacia aumenta en combinación con ejercicio aeróbico. (pp. 851-853).

Tepper et al. (2017), en el artículo “Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial”, evalúan la eficacia y seguridad de erenumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano contra el receptor de CGRP, en pacientes con migraña crónica, mediante un estudio multicéntrico de erenumab, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 2 para adultos de 18 a 65 años con migraña crónica. Tanto el erenumab de 70mg como el de 140mg, redujeron el número de días al mes con migraña, demostraron un perfil de seguridad similar al placebo. Con base en esto, consideraron el erenumab como terapia potencial para la prevención de migraña.

Reuter et al. (2018), en su estudio “Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study”, analizaron la eficacia y tolerabilidad del erenumab en pacientes que han sido sometidos previamente a tratamientos preventivos, mediante un estudio aleatorio, doble ciego de 12 semanas, controlado con placebo; los perfiles de tolerabilidad y seguridad de erenumab y placebo fueron similares. Se concluyó que el erenumab es eficaz en pacientes con migraña episódica, quienes anteriormente no respondían o toleraban entre dos y cuatro tratamientos preventivos previos.

Antecedentes nacionales

En el artículo “Caracterización de las consultas de indicación farmacéutica en 30 farmacias comunitarias del área metropolitana de Costa Rica”, escrito por Pereira, Barrantes & Hernández (2016), tuvieron como objetivo caracterizar las consultas de indicación farmacéutica, con el fin de tener un primer perfil de ellas. Se realizó mediante un estudio piloto descriptivo transversal multicéntrico, hecho durante dos meses en 30 farmacias comunitarias del área metropolitana de Costa Rica; las intervenciones farmacéuticas más frecuentes fueron las relacionadas con el sistema musculoesquelético, sistema respiratorio, aparato digestivo y metabolismo. Las enfermedades del sistema nervioso, dentro de las cuales se encuentran la migraña, cefalea y dolor agudo ocuparon el quinto lugar de las seis consultas más frecuentes. (pp. 16-21).

Proyecciones

- Se pretende argumentar el uso no indicado de propranolol y amitriptilina en el tratamiento preventivo de migraña, ya que dichos fármacos tienen indicación para otras patologías.
- Se pretende demostrar las ventajas que presenta el uso de un medicamento con indicación específica para la prevención de migraña crónica, en este caso erenumab (Aimovig).

- Por medio de una comparación, se pretende demostrar el tratamiento más adecuado y beneficioso entre erenumab, propranolol y amitriptilina.

Capítulo II: MARCO DE REFERENCIA

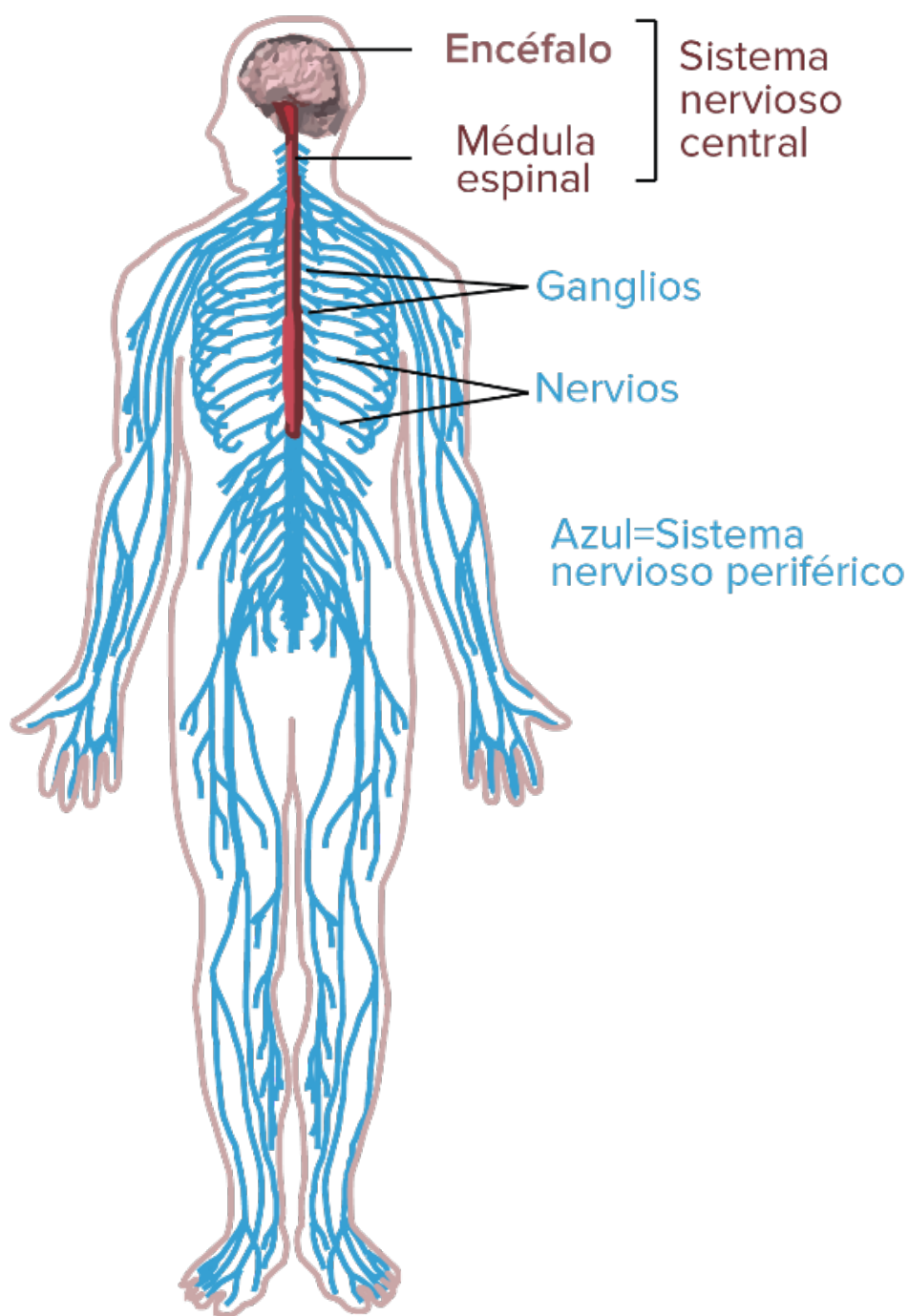
Fisiología

Sistema Nervioso.

El Sistema Nervioso (SN) es el que está relacionado con coordinación de movimientos, respuesta a estímulos, y es el responsable de la conciencia, conocimiento, emociones y comportamiento. La unidad básica de este sistema es la neurona. Una neurona está compuesta por axones y dendritas, y es a través de estas estructuras que se da la sinapsis. La sinapsis es la forma en la que el Sistema Nervioso transmite señales. (Byrne, 2016, párr. 1).

Según Byrne (2016), el Sistema Nervioso se puede dividir en dos. El Sistema Nervioso Central (SNC), que está compuesto por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo se descompone en cerebro, cerebelo y tronco del encéfalo. El encéfalo está dentro del cráneo, el cual cumple una función protectora. El tronco del encéfalo está conectado a la médula espinal, la cual esta recubierta por la columna vertebral. En estas partes del sistema nervioso central se interpretan señales y se envían respuestas hacia el Sistema Nervioso Periférico (SNP) para que se dé una respuesta. Esta segunda parte del SN está compuesta por el tejido nervioso distribuido a través del cuerpo. (párr. 1).

Figura 1. División del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico

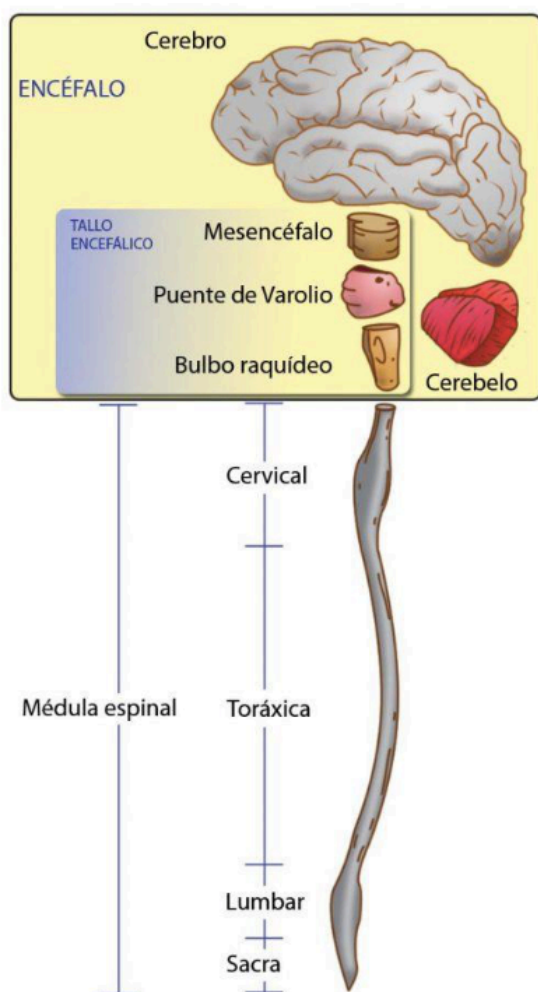


Nota: Khan Academy (2019).

Anatomía

El encéfalo y la médula espinal son parte del sistema nervioso central (véase la figura 2). El encéfalo está ubicado en una cavidad constituida por hueso, que se llama cráneo. El encéfalo está formado por el cerebro, el diencéfalo, el tronco del encéfalo y el cerebelo. El cerebro es el que ocupa mayor espacio y está formado por: sustancia gris o corteza cerebral, sustancia blanca y núcleos estriados. La corteza cerebral se divide en dos áreas funcionales: las sensoriales y las motoras. La corteza cerebral, además, se divide en lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital. (Cardelús et al. 2013).

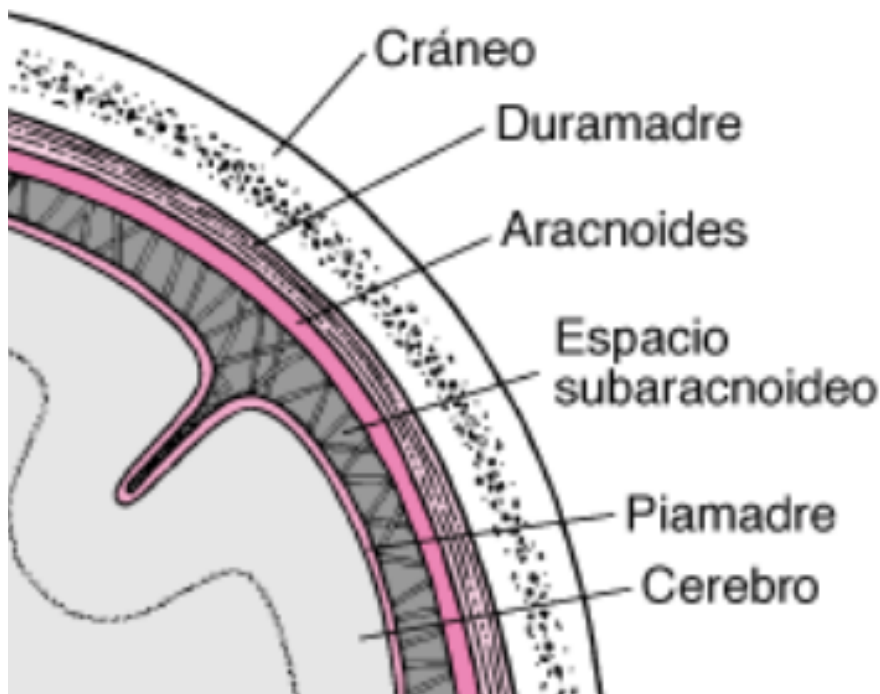
Figura 2. Partes del SNC



Nota: Rubín (2019).

El encéfalo está cubierto por las meninges, las cuales son capas de tejido conjuntivo. Las meninges están divididas en 3 capas: Duramadre, Aracnoides y Piamadre. Por otro lado, a través de los ventrículos del cerebro circula un líquido llamado líquido cefalorraquídeo. Este cumple con una función de protección y amortiguación del encéfalo y la médula espinal. Además, transporta nutrientes necesarios para las células nerviosas. (Cardelús et al., 2013).

Figura 3. Meninges



Nota: Goldman (2019).

Cerebro.

El cerebro es un órgano complejo, el cual forma parte del sistema nervioso central, está conformado por cinco lóbulos pares dentro dos hemisferios convolutos; se considera la región encargada de las funciones mentales superiores; consta de hemisferios derecho e izquierdo,

conectados internamente por medio de un tracto de fibras llamado el cuerpo calloso, principal tracto de axones que interconectan funcionalmente ambos hemisferios. (Ira, 2013, p. 210).

El área sensorial del cerebro tiene cinco áreas principales:

- Área somatosensorial primaria: interpreta estímulos como tacto, dolor y temperatura.
- Área visual.
- Área auditiva.
- Área gustativa.
- Área olfatoria.

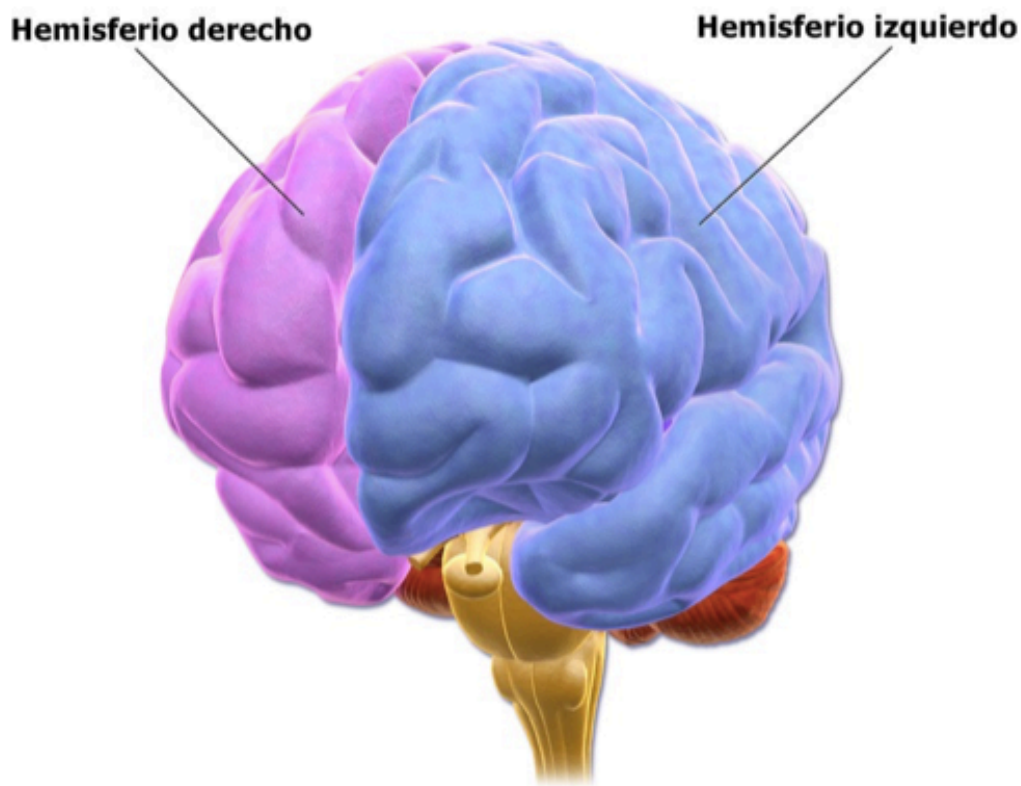
El área motora del cerebro tiene dos áreas principales:

- Área motora primaria: controla la contracción voluntaria de grupos musculares específicos.
- Área de Broca: controla músculos del habla. (Ira, 2013, p. 210).

El cerebro es el encargado de realizar una serie de funciones, pero en general se le atribuyen acciones tales como procesar la información que proviene de los cinco sentidos, así como controlar el movimiento, las emociones, la memoria, la cognición y el aprendizaje. Es el centro de las funciones intelectuales. Anatómicamente, el cerebro se puede dividir en dos partes: telencéfalo y diencefalo. (Puigbó, 2019).

El telencéfalo corresponde a los dos hemisferios cerebrales: el derecho y el izquierdo, los cuales se comunican por un conjunto de fibras nerviosas llamadas cuerpo calloso. La parte exterior del cerebro es conocida como corteza cerebral, formada por materia gris y materia blanca. La función de la materia blanca es la transmisión de la información cerebral al resto del cuerpo, y la función de la materia gris se relaciona con el procesamiento de la información y el razonamiento. (Puigbó, 2019).

Figura 4. Hemisferios cerebrales



Nota: Rubín (2019).

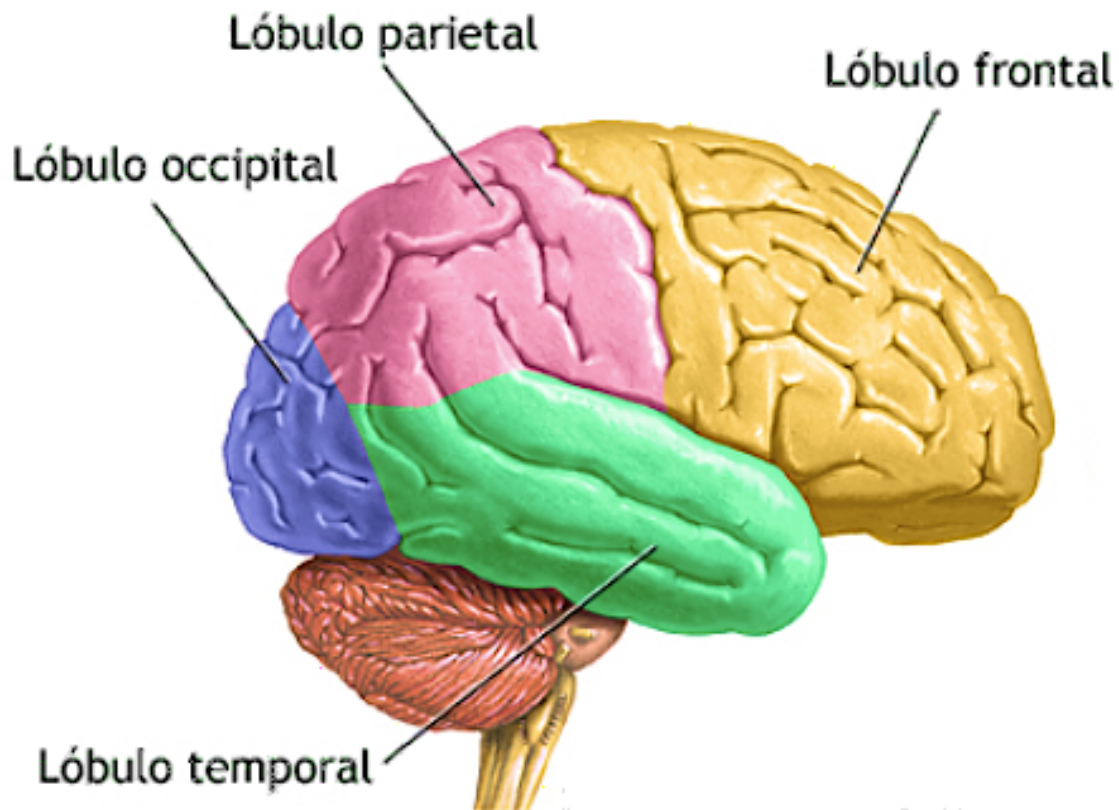
Por un lado, el hemisferio izquierdo es el responsable del movimiento y la percepción sensorial de la parte derecha del cuerpo humano, el razonamiento lógico, la inteligencia lingüística y la habilidad matemática. En contraste, el hemisferio derecho se encarga de los movimientos y la percepción del lado izquierdo, de la visión en tres dimensiones, la creatividad y la imaginación. (Puigbó, 2019).

En la corteza de cada hemisferio se identifican cuatro lóbulos:

- El lóbulo frontal, que controla los movimientos voluntarios, y se relaciona con la capacidad de planificar, con la inteligencia y la personalidad.

- El lóbulo occipital, que integra la información visual.
- El lóbulo temporal, que integra la información auditiva, memoria y emociones.
- El lóbulo parietal, que integra la información táctil de todo el cuerpo e interviene en la sensación de equilibrio. (Puigbó, 2019).

Figura 5. Lóbulos cerebrales

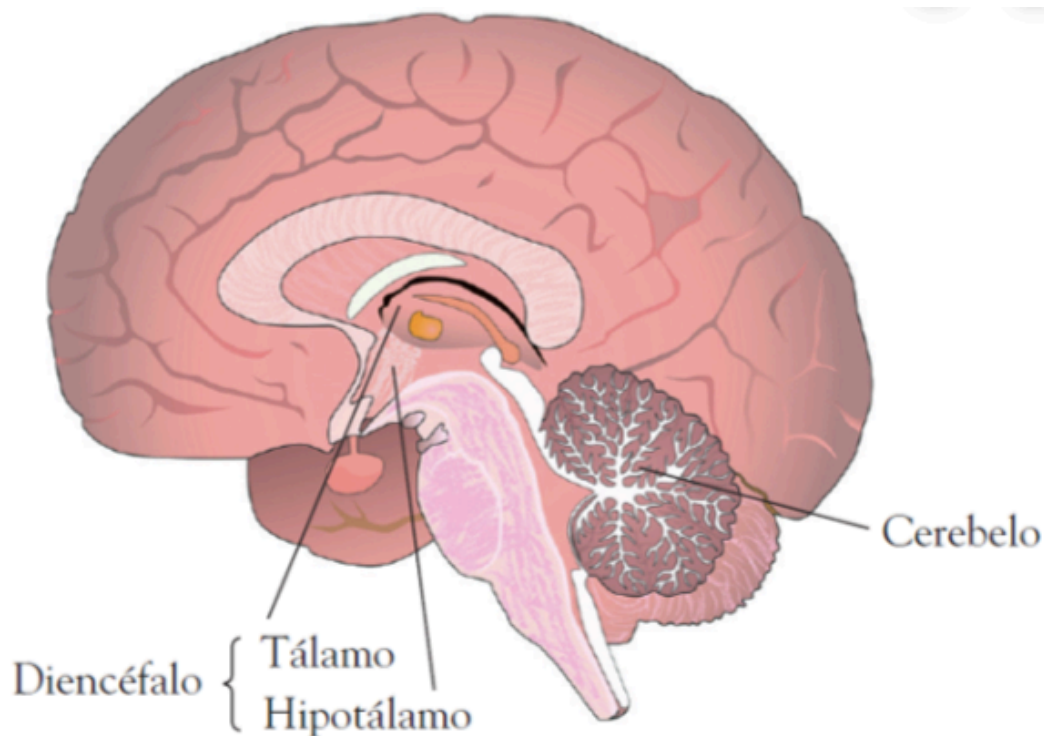


Nota: Medlineplus (2018).

Por otro lado, el diencefalo (véase la figura 6) está dividido en dos porciones: el tálamo y el hipotálamo. Esta región del encéfalo se encarga de las emociones, memoria, funciones corporales

voluntarias e involuntarias. El tronco del encéfalo se divide en 3: mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo. Es aquí donde se recibe la información sensorial y pueden enviarse estímulos. El cerebelo se encarga de los movimientos, equilibrio y la postura corporal. (Cardelús et al. 2013).

Figura 6. Diencéfalo



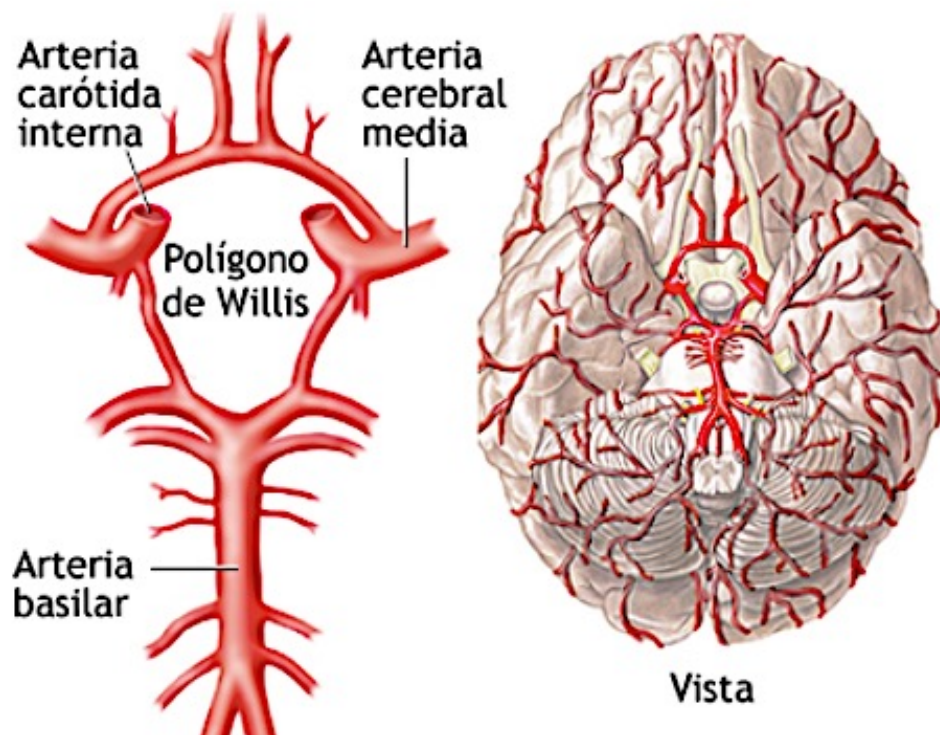
Nota: Magnaplust (2019).

Circulación sanguínea cerebral

El cerebro cuenta con un patrón único de circulación sanguínea, que está abastecido directamente por sangre de la aorta, formando un intrincado sistema de arterias (Polígono de Willis) que perfunden todo el tejido cerebral. El tejido cerebral representa menos del 2% del total del peso corporal (1.3 - 1.5 kg); sin embargo, consume cerca del 20% del oxígeno disponible en el cuerpo. El cerebro, al ser el órgano que controla todas las funciones corporales, debe tener un sistema de regulación muy riguroso, abasteciéndose de oxígeno continuamente, en respuesta a la demanda

local inducida por la actividad metabólica, previniendo, de esta forma, la hipoxia neuronal, inclusive durante situaciones de hipovolemia. La elevada demanda metabólica del cerebro en condiciones normales requiere un flujo de sangre de alrededor de 45-50 ml 100g⁻¹ min⁻¹, en un rango que va desde 20ml 100g⁻¹ min⁻¹ en la sustancia blanca hasta 70 ml 100g⁻¹ en la sustancia gris. (Ortiz, Banderas, Unigarro & Santillan, 2018, p. 80).

Figura 7. Circulación sanguínea cerebral



Nota: Mantilla (2019).

Entre el 15 y el 25% del gasto cardíaco es conducido hacia el cerebro, con un flujo sanguíneo cerebral (FSC) de 40-50 ml/100 g de tejido cerebral/min. El FSC está determinado por el consumo metabólico de oxígeno cerebral (CMRO₂), el cual es regulado por medio de la resistencia vascular periférica, y la presión de perfusión cerebral (PPC), que es la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneal. (Rodríguez, Rivero, Gutiérrez & Márquez, 2015, p. 17).

El CMRO_2 corresponde, al gasto energético basal en un 40% y en un 60% al gasto energético funcional. El 90% de este CMRO_2 se atribuye al tejido neuronal y un 10% al tejido de sostén o glía; este conforma un 50% del volumen encefálico. Situaciones patológicas tienen la capacidad de reducir el contenido arterial de oxígeno, aportando una cantidad inadecuada, como lo son anemia o hipoxia. (Díaz & Carrillo, 2015).

Autorregulación Cerebral.

La autorregulación cerebral es un proceso de alta actividad vascular, el cual permite el abastecimiento sanguíneo independientemente de los distintos cambios en la presión de perfusión cerebral. La autorregulación cerebral es un mecanismo neuroprotector, que permite mantener el flujo de sangre del cerebro cuando existen cambios importantes en el tejido cerebral, que requieran de una compensación inmediata. Sin embargo, el mecanismo exacto para controlar la respuesta de la autorregulación cerebral no se ha descrito en su totalidad, pese a múltiples mecanismos miogénicos, neurogénicos y metabólicos descritos. En la actualidad, se considera al tono muscular como el responsable absoluto de los cambios reflejos en el músculo liso capilar, debido a cambios en la presión transmural, asegurando, de esta forma, un flujo sanguíneo cerebral. (Ortiz et al., 2018, p. 81).

Presión intracraneal.

La presión intracraneal (PIC) se define como la presión existente dentro del cráneo, la cual se conforma por la relación entre el cerebro, líquido cefalorraquídeo y el contenido sanguíneo. Se ha establecido que la PIC entre valores de 10-20 mmHg en adultos, de 3-7 en niños y de 1,5 -6 en recién nacidos, son valores adecuados para el funcionamiento cerebral. El contenido intracraneal se conforma de: un 80% de parénquima, 10% de líquido cefalorraquídeo y un 10% de contenido sanguíneo. (Rodríguez et al., 2015, p. 18).

La PIC se ve afectada por una serie de factores, dentro de las cuales se encuentran la posición, presión arterial sistémica y la respiración. Cabe destacar que cierto tipo de maniobras, que aumentan la presión intratorácica o intraabdominal, tienen influencia en la acentuación de la

presión de las venas yugulares o plexo venoso; algunas de dichas maniobras, son: el llanto, la tos y la defecación. La ausencia de válvulas en las venas, permite que el incremento en la presión venosa se reflejada directamente en el espacio intracraneal. (Rodríguez et al., 2015, p. 18).

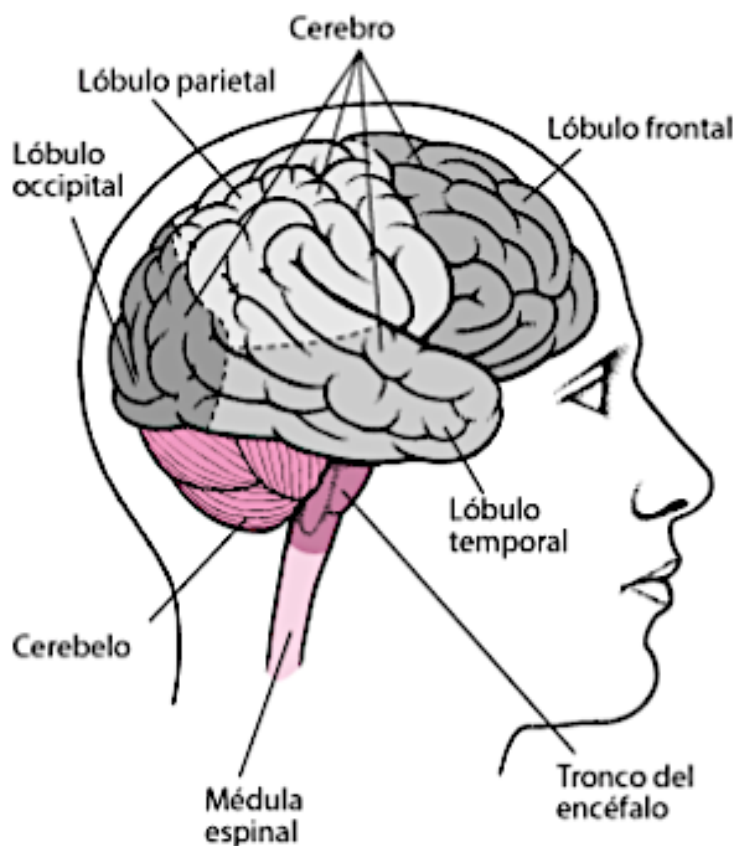
Tasa metabólica del cerebro.

Un incremento en la tasa metabólica del cerebro está asociado con cambios en el FSC en relación con la demanda de oxígeno. Debido a la falta de evidencia concreta sobre la relación entre el flujo cerebral y el consumo de oxígeno, en un esfuerzo por resumir la evidencia representativa disponible sobre el metabolismo celular del cerebro, se sugiere que los productos químicos locales cerebrales, que son liberados en respuesta al incremento de la actividad neuronal, son los que están involucrados en la regulación del tono vascular local y, por ende, del abastecimiento absoluto de sangre oxigenada. (Ortiz et al., 2018, p. 82).

Cerebelo.

Está situado debajo del cerebro y justo encima del tronco del encéfalo (véase la figura 8). Coordina los movimientos corporales, ayuda a las extremidades a moverse con mayor suavidad y precisión. Esto se lleva a cabo mediante el ajuste constante del tono muscular y la postura. El cerebelo interacciona con unas zonas del tronco del encéfalo, denominadas núcleos vestibulares, que están conectadas con los órganos del equilibrio del oído interno. El conjunto de estas estructuras es lo que suministra la sensación de equilibrio, lo que permite caminar erguido; además, recopila recuerdos de movimientos ya realizados. (Goldman, 2019, párr. 18).

Figura 8. Ubicación del cerebelo



Nota: Goldman (2019).

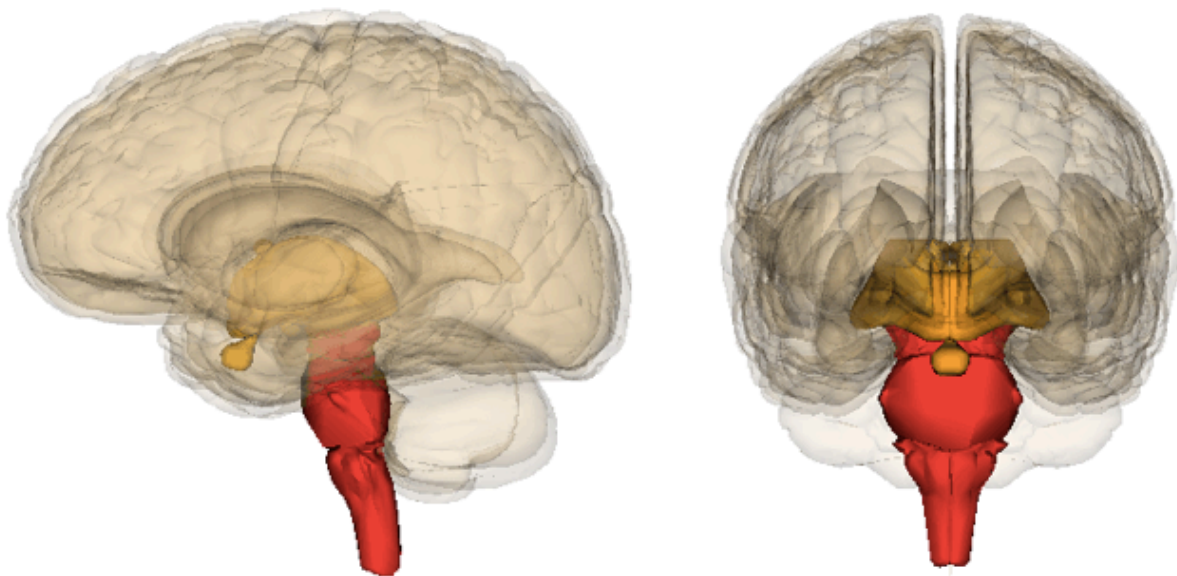
Tronco encefálico o tallo cerebral.

Ubicado sobre la médula espinal, el tallo cerebral está dividido en tres regiones anatómicas: el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo.

- **Bulbo raquídeo:** es la parte del encéfalo que se une a la médula espinal. En el mismo se localizan fascículos ascendentes (sensoriales), descendentes (motores) y sustancia gris, que comunican la médula espinal con el encéfalo, los cuales regulan funciones vitales como la respiratoria, latidos del corazón y el diámetro vascular, así como el vómito, la tos, el estornudo, el hipo y la deglución.

- Protuberancia anular o puente troncoencefálico: regula movimientos respiratorios, y recibe información sensorial del gusto e información táctil de la cara y el cuello.
- Mesencéfalo: controla los movimientos de los ojos, así como la contracción de la pupila. Participa en la regulación subconsciente de la actividad muscular. (Puigbó, 2019).

Figura 9. Tronco encefálico



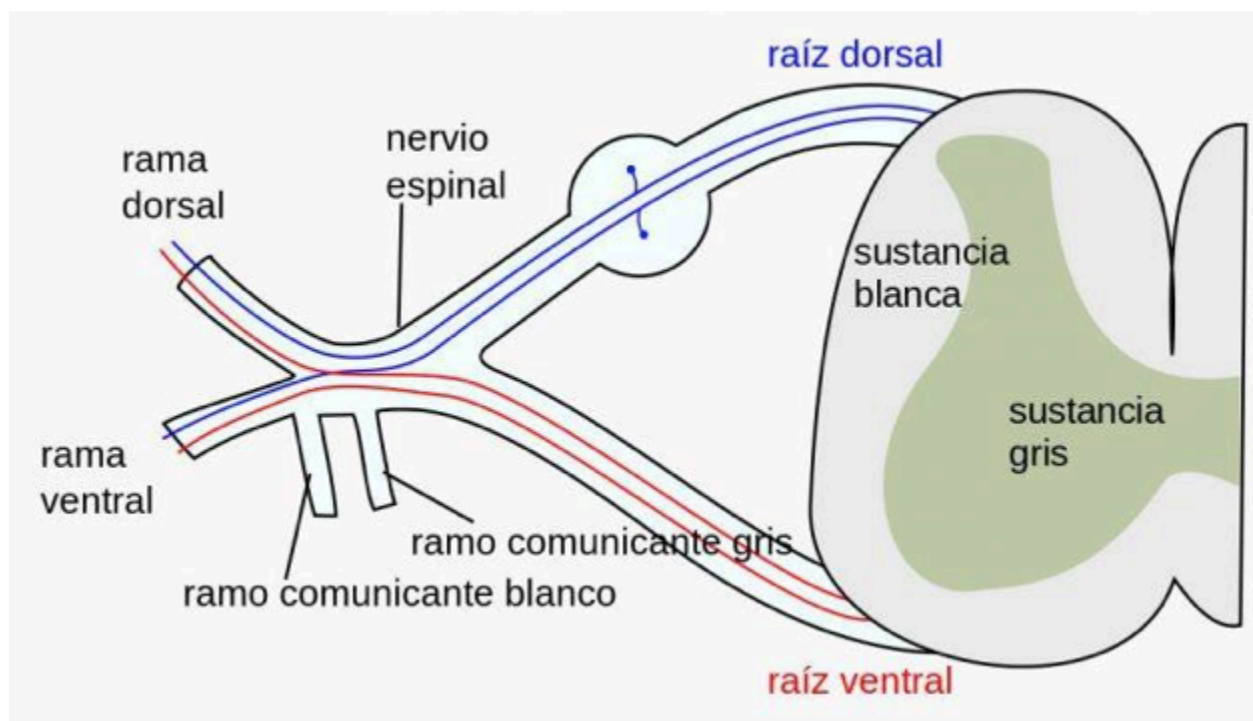
Nota: Rubín (2019).

Médula espinal.

La médula espinal va desde el cerebro hasta la segunda vértebra lumbar. Como el resto de SNC, la médula espinal está constituida por sustancia gris, situada en la parte central, y sustancia blanca, situada en la parte más externa. Su función principal es conectar el sistema nervioso central con el sistema nervioso periférico; se divide en dos raíces: una posterior y una anterior. A estas se

les llaman aferentes (conducen impulsos hacia el SNC) y eferentes (conducen impulsos hacia el SNP). (Rubín, 2019).

Figura 10. Nervios espinales



Nota: Rubín (2019).

Nervios craneales.

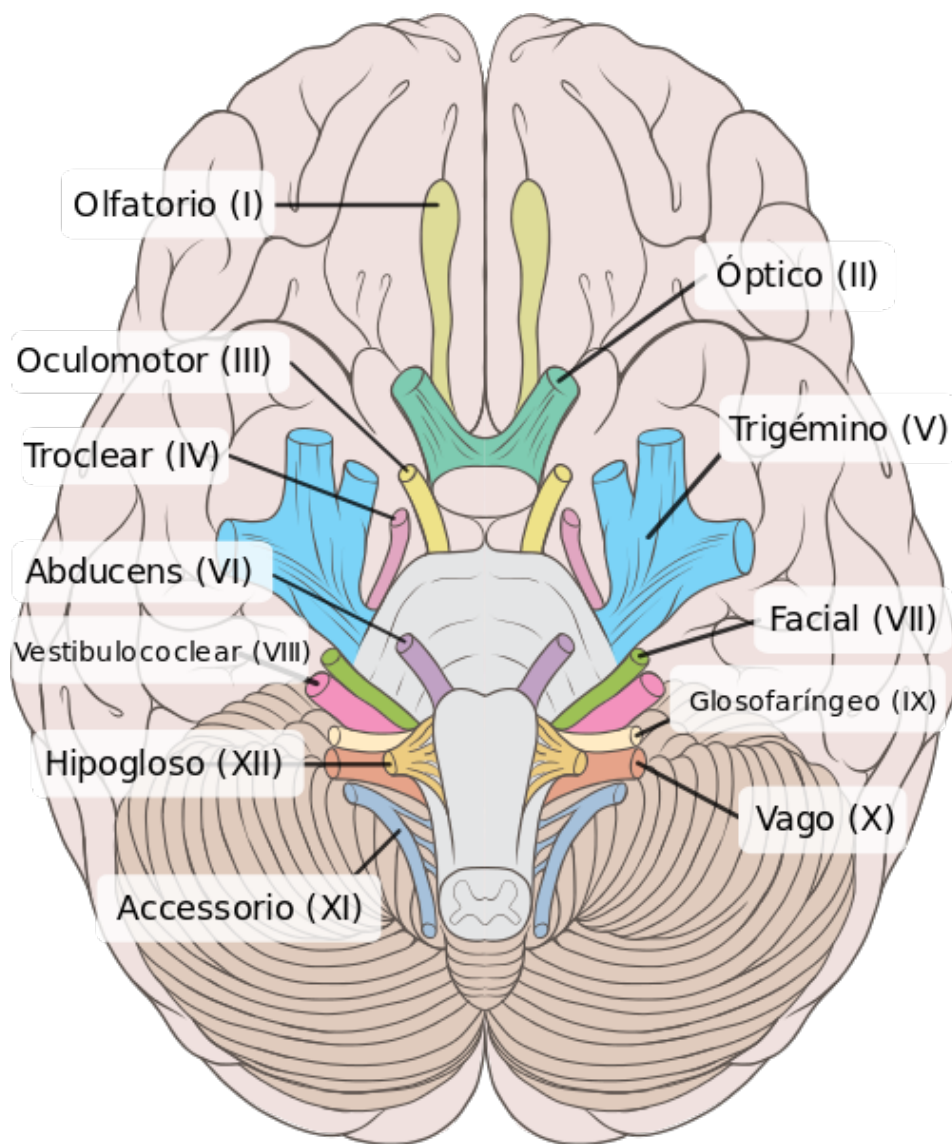
Según Cardelús (2013), el Sistema Nervioso Periférico se divide en los pares craneales y los nervios espinales o raquídeos. Los nervios craneales son pares de nervios, y hay doce nervios.

Estos son:

- I. Nervio olfativo: recibe la información sensorial olfativa y la lleva hasta el bulbo olfatorio, localizado en el cerebro.

- II. Nervio óptico: recibe la información sensorial visual y la transmite hasta los centros cerebrales de la visión a través del nervio óptico, pasando por el quiasma.
- III. Nervio motor ocular interno: se encarga de controlar los movimientos oculares y regular la dilatación y contracción de la pupila.
- IV. Nervio troclear: se encarga de controlar los movimientos oculares.
- V. Nervio trigémino: recibe información somatosensitiva (como el calor, el dolor, las texturas...) de los receptores sensoriales de la cara y la cabeza, y controla los músculos de la masticación.
- VI. Nervio motor ocular externo: controla los movimientos oculares.
- VII. Nervio facial: recibe información gustativa de los receptores de la lengua (de los situados en la parte media y anterior) e información somatosensorial de las orejas, y controla los músculos necesarios para realizar expresiones faciales.
- VIII. Nervio vestibulococlear: recibe información auditiva y controla el equilibrio.
- IX. Nervio glossofaríngeo: recibe información gustativa de la parte más posterior de la lengua, información somatosensorial de la lengua, las amígdalas y la faringe, y controla los músculos necesarios para deglutir (tragar).
- X. Nervio vago: recibe información sensitiva de las glándulas, la digestión y la tasa cardíaca, y manda información a los órganos y a los músculos.
- XI. Nervio accesorio espinal: controla los músculos del cuello y la cabeza, que se usan para su movimiento.
- XII. Nervio hipogloso: controla los músculos de la lengua. (Rubín, 2019).

Figura 11. Pares de nervios craneales



Nota: Rubín (2019).

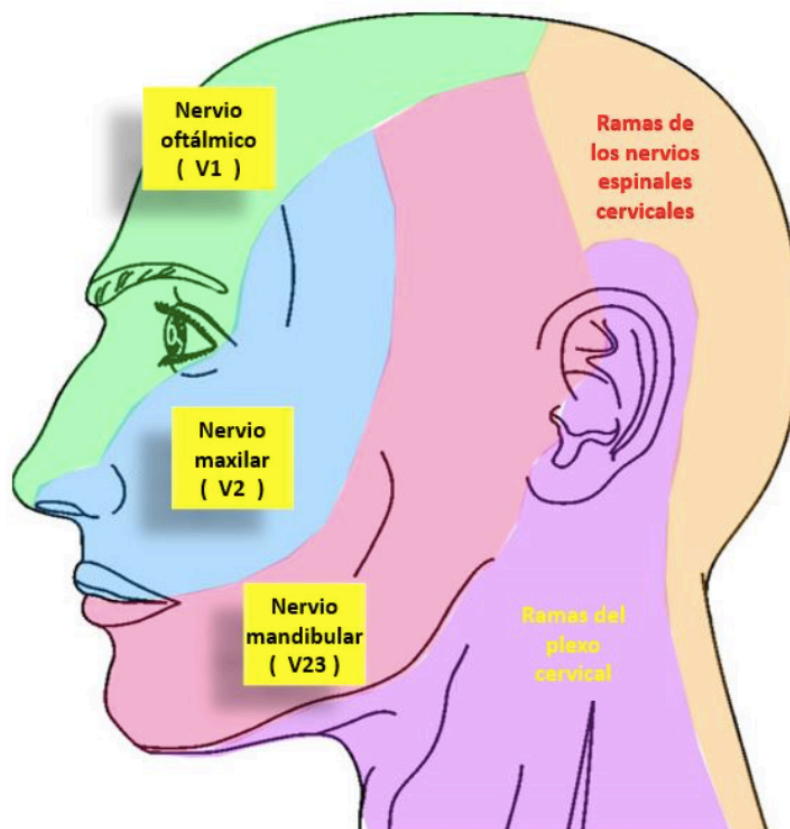
Sistema neurovascular trigeminal.

El sistema trigémino vascular está conformado por las estructuras craneales sensibles al dolor: el complejo trigeminocervical y sus conexiones con neuronas de tercer y cuarto orden. Los

grandes vasos intracraneanos, los vasos piales, los grandes senos venosos y la duramadre se encuentran rodeados por un plexo de fibras no mielinizadas, que proviene de la división oftálmica del nervio trigémino. Este plexo contiene fibras nerviosas sensitivas, simpáticas y parasimpáticas. Las fibras simpáticas se originan en el ganglio cervical superior ipsilateral, y las fibras parasimpáticas tienen su origen en el ganglio esfenopalatino 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 del adenilato ciclasa.
- Fibras nerviosas parasimpáticas, productoras de acetilcolina, neuropéptido Y, péptido intestinal vasoactivo, péptido pituitario activador de la adenilatociclasa.
- Fibras nerviosas simpáticas, productoras de noradrenalina, adenosín trifosfato (ATP), neuropéptido Y. (Zarco, Pretel, Millán & Gil, 2013, pp. 94-95).

Figura 12. Nervio trigémino



Nota: Dolopedia (2019).

Neurona.

Las neuronas son las células del SNC que se encargan de recibir y enviar impulsos nerviosos. Estas están formadas por un cuerpo, dendritas y axón. Las dendritas reciben el impulso y lo dirigen hacia el cuerpo celular, y el axón es el que transmite el impulso nervioso. Al mecanismo de transmisión de impulsos nerviosos se le llama sinapsis. Esa “señal”, que es transmitida de neurona a neurona, es un neurotransmisor. Existen varios tipos de estos, y cada uno tiene funciones y respuestas diferentes. (OpenStax College, 2015).

Células de la Glía.

Las células de la glía son las otras células presentes en el sistema nervioso central. Estas células le dan soporte a este. Existen dos tipos: macroglía y microglía. La macroglía está compuesta por astrocitos, oligodendrocitos y las células endoteliales. La microglía está constituida por células más pequeñas. (Hanani, 2005).

Sistema límbico

El sistema límbico es una estructura subcortical, formada por elementos y fibras nerviosas, ubicada en la parte más profunda del cerebro. Dicho sistema conecta el hipotálamo con otras áreas de los lóbulos frontales y temporales, incluyendo el hipocampo y la amígdala. El sistema límbico controla la expresión y sensación de las emociones, así como algunas funciones corporales automáticas. Al producir emociones (como el miedo, la ira, el placer y la tristeza), el sistema límbico permite un comportamiento humano de manera apropiada para comunicarse y sobrevivir ante malestares físicos y psíquicos. El hipocampo también está involucrado en la formación y recuperación de recuerdos; las conexiones a través del sistema límbico favorecen la conexión de los recuerdos a las emociones. (Goldman, 2019, párr. 18).

Fisiopatología

Cefalea.

La cefalea es uno de los motivos de consulta más usuales, por el cual las personas asisten a los servicios médicos. Debido a la alta prevalencia que presenta la cefalea, es fundamental el conocimiento de las características clínicas, signos de alarma, diagnóstico y tratamiento adecuado. La cefalea se define como: la presencia de dolor ubicado por encima de la línea entre ambos cantos oculares externos hasta el centro del canal auditivo externo; cualquier dolor por debajo de estas áreas es considerado como dolor facial. (Gómez & Serna, 2015, pp. 41-43).

El parénquima cerebral, al carecer de terminaciones sensitivas, no tiene la capacidad de generar dolor. Por lo tanto, el dolor se atribuye a diferentes estructuras intra y extracraneales que poseen terminaciones sensitivas. Las estructuras con capacidad de originar dolor son las siguientes: piel, tejido subcutáneo, músculos craneales y cervicales, ramas arteriales, carótidas vertebrales, periostio, venas y senos venosos intracraneales, meninges y arterias meníngeas, nervios craneales, ojos, nariz, oídos y boca. (Gómez & Serna, 2015, pp. 41-43).

Zarco et al. (2013) mencionan que la transmisión del dolor en el sistema nervioso central es un proceso muy complejo, en el cual se ven involucradas varias estructuras del encéfalo y numerosos sistemas de neurotransmisores. En la actualidad, la disfunción en los circuitos descendentes, que modulan el procesamiento nociceptivo, son la causa de las cefaleas primarias, por medio de la disminución de la inhibición o el aumento en la transmisión de las señales nociceptivas. Este proceso se relaciona con la fisiopatología de la migraña y la cefalea en racimos (p. 93).

Tabla 1. Características de las cefaleas primarias

Tipo de cefalea Características	Migraña	Cefalea tensional	Cefalea en racimos (Cluster)
Número 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 < 12 días al año. Crónica: > 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 - severa. Empeora con la actividad física.	Localización: Bilateral Opresiva. Intensidad: leve - moderada. No empeora con la actividad física.	Localización: Unilateral en región orbitaria, supraorbitaria, 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, motor, troncocefálico o retinano.	Puede presentar fotofobia o fonofobia leve. No se encuentra asociada a náuseas o vómito.	Al menos 1 de los siguientes (ipsilateral al dolor de cabeza): -Inyección conjuntival y / o lagrimeo. -Congestión nasal y / o rinorrea. -Edema palpebral -Sudoración facial o frontal. -Enrojecimiento facial o frontal. -Sensación de taponamiento en los oídos. -Miosis y / o ptosis -Agitación o inquietud.

Nota: Gómez & Serna (2015). 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.

Cefalea tensional crónica.

Esta modalidad crónica es la evolución de la cefalea tensional episódica frecuente, con episodios de cefalea diarios o muy frecuentes; en este tipo de cefaleas se caracteriza por ser de localización bilateral en la mayoría de los casos, con dolor leve o moderado de tipo opresivo o tensivo, y con una duración que puede extenderse de minutos a días, o sin remisión. El dolor de la cefalea

tensional no empeora con la actividad física, pero se puede asociar con náuseas leves, fotofobia o fonofobia. (Cubilla et al., 2015, p. 4206).

Mecanismos periféricos.

El aumento de sensibilidad y de consistencia en los músculos pericraneales y cervicales, que se presenta en pacientes con cefalea tensional, puede ser por causa de la activación de los nociceptores periféricos. En modelos experimentales en pacientes con cefalea tensional, se evidencia dolor en el músculo trapecio al inyectar diversas sustancias, demostrando que aquellos pacientes, quienes tienen una historia de cefalea tensional episódica, desarrollan más dolor local que los poseedores de controles sanos; sin embargo, ningún grupo muestra cefalea, por lo que se supone debe requerirse una sumación espacial o temporal de los estímulos periféricos. (Sánchez, del Barrio, López-Zuazo, Higes & Yusta, 2015, p. 4151).

Mecanismos centrales.

La cefalea tensional se relaciona habitualmente con estrés psicosocial o conflictos emocionales, pero la relación causa-efecto aún no está definida. El aumento del tono muscular secundario a estrés psicogénico actuaría vía sistema límbico y, al mismo tiempo, facilita el dolor desde el tronco del encéfalo al asta de la columna dorsal. Se postula la presencia de 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 pericraneales por disfunción serotoninérgica. (Sánchez et al, 2015, p. 4151).

Además, se deben considerar los cambios químicos en el asta dorsal que alteran las propiedades sensitivas, por medio de la liberación de mediadores químicos, como la sustancia P o el gen relacionado con la liberación de calcitonina en los tejidos miofasciales, creando un círculo vicioso. De esta forma, se mantiene la sensibilización central una vez resueltos los factores precipitantes en los individuos que padecen cefalea crónica. Por lo tanto, este mecanismo se mantiene activo tras la resolución del acontecimiento, lo que favorece la cronificación. (Sánchez et al., 2015, p. 4151).

Manifestaciones clínicas.

La característica típica es la de una cefalea de intensidad leve a moderada, bilateral, no pulsátil y sin otros síntomas asociados. Las características inespecíficas de este tipo de cefalea pueden hacer difícil el diagnóstico diferencial con las cefaleas secundarias, por lo que el diagnóstico clínico de una cefalea tensional requiere descartar otras alteraciones orgánicas. El dolor de este padecimiento se describe como sordo, opresivo, sensación de pesadez de cabeza y, en algunos casos, puede llegar a ser unilateral. (Sánchez et al., 2015, p. 4151).

Criterios de diagnóstico.

- A. Cefalea con una media de duración de más de 15 días al mes, durante más de 3 meses, y cumplen los criterios B - D.
- B. Duración de minutos a días, o sin remisión.
- 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 la actividad física habitual.
- D. Ambas de las siguientes: solamente una de fotofobia, fonofobia o náuseas leves; ni náuseas moderadas o intensas ni vómitos. (Cubilla et al., 2015, p. 4206).

Cefalea tensional crónica con hipersensibilidad de la musculatura pericraneal.

Criterios de diagnóstico.

- A. Cefalea, que cumple los criterios 2 y 3 de la cefalea tensional crónica.

B. Hipersensibilidad pericraneal a la palpación manual. (Cubilla et al., 2015, p. 4206).

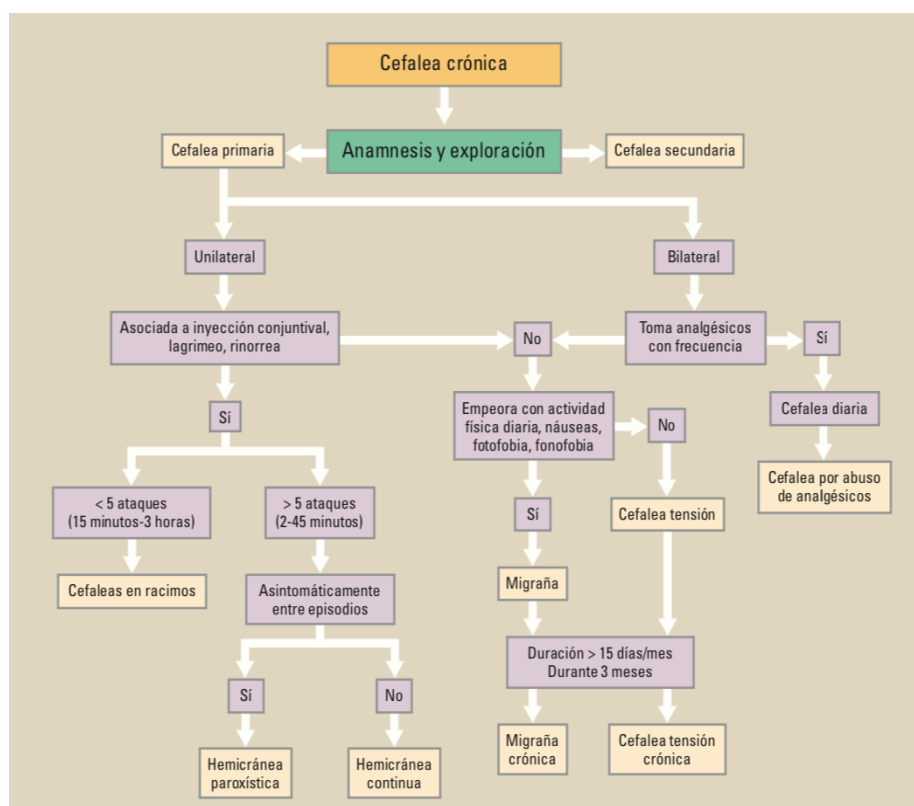
Cefalea tensional crónica sin hipersensibilidad de la musculatura pericraneal.

Criterios de diagnóstico.

A. Cumple los criterios 2 y 3 de la cefalea tensional crónica.

B. No se evidencia aumento de la sensibilidad pericraneal. (Cubilla et al., 2015, p. 4206).

Figura 13. Diagnóstico de cefaleas primarias y secundarias



Nota: Cubilla, Sánchez & del Barrio (2015).

Cefalea en racimos.

Al igual que la migraña y la cefalea tensional, la cefalea en racimos constituye una de las formas de cefalea primaria más importantes; además, dentro de las cefaleas trigémino autonómicas es la forma más frecuente, conjunto de cefaleas que comparten una serie de características especiales, como lo son dolor unilateral estricto de localización trigeminal y activación del reflejo trigémino-facial, responsable de las manifestaciones vegetativas oculares y faciales que acompañan al dolor. (Leira, 2019, p. 4163).

Pese a la relación de dicho padecimiento con lesiones intracraneales de localización en la región pituitaria, o en la fosa cerebral posterior, es considerada una cefalea primaria, con una prevalencia de 124 por cada 100.000 habitantes y, a diferencia de la migraña, predomina en el sexo masculino sobre el femenino (2:1); generalmente se manifiesta entre los 20-50 años. La cefalea en racimos episódica predomina sobre la forma crónica; sin embargo, la morbilidad es alta, al igual que el impacto socioeconómico. (Leira, 2019, p. 4163).

Manifestaciones clínicas.

Según Abarca (2016), en el 90% de los casos se manifiestan periodos de racimos, caracterizados por ataques diarios durante varias semanas o meses, separados por periodos de remisión de meses a años libres de ataques. El restante 10% de los casos sufre un patrón crónico determinado por ataques que persisten por más de un año, sin periodos de remisión, o con periodos de remisión muy cortos, menores a un mes. (párr. 16).

El dolor es de inicio rápido e intenso, con una duración promedio de 60 minutos y un máximo de 48 horas; alcanza la máxima intensidad en un periodo de 5 a 15 minutos; en la mayoría de los casos el dolor es severo, primordialmente alrededor de la órbita y unilateral, aunque tiene la capacidad de alternar entre un lado y el otro. El dolor es tan intenso y de inicio tan súbito que puede despertar a los pacientes del sueño. La gran mayoría de los pacientes cuenta con intervalos libres de dolor; sin embargo, se puede padecer dolor leve interictal entre los ataques. (Abarca, 2016, párr. 17-18).

Las crisis de dolor suelen acompañarse de uno o varios signos vegetativos del mismo lado del padecimiento; por ejemplo: ptosis palpebral, miosis, inyección conjuntival (véase la figura 14), lagrimeo, sudoración facial y frontal, obstrucción nasal y rinorrea. Estos signos constituyen un elemento fundamental en el diagnóstico de la cefalea en racimos. Al igual que la migraña, la cefalea en racimos comparte la característica de poder asociarse a síntomas prodrómicos tales como: náuseas, fotofobia, fonofobia o aura visual; sin embargo, estos síntomas no se presentan con frecuencia. (Leira, 2019, p. 4163).

Figura 14. Inyección conjuntival típica de la cefalea en racimos



Nota: Leira (2019).

En la cefalea en racimos son muy característicos la frecuencia y el horario de los episodios, presentándose generalmente de 1-3 episodios diarios, con la particularidad de que al menos uno de ellos suele manifestarse durante el periodo nocturno; además, los episodios pueden presentarse a la misma hora casi todos los días, lo que representa una característica muy llamativa. La intensidad del dolor es elevada, produce de forma distintiva una sensación de inquietud, que obliga a moverse de forma continuada e impide permanecer en reposo. (Leira, 2019, p. 4164).

Criterios de diagnóstico.

- a) Al menos cinco ataques que cumplan los criterios B - D.

- b) Dolor orbitario unilateral severo o muy severo, supraorbitario y/o temporal, que dura 15-180 minutos (cuando no se trata).
- c) Cualquiera o ambos de los siguientes:
 - 1. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, ipsilaterales al dolor de cabeza:
 - Inyección conjuntival y/o lagrimeo.
 - a. Congestión nasal y/o rinorrea.
 - b. Edema del párpado.
 - c. Sudoración frontal y facial.
 - d. Miosis y/o ptosis.
 - 2. Una sensación de inquietud o agitación.
- d) Ocurre con una frecuencia entre uno cada dos días y ocho por día. (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018, p.18).

Cefalea por abuso de medicamentos.

La cefalea por abuso de medicamentos es un tipo de cefalea secundaria que va en aumento, con una prevalencia aproximada del 1-2% en la población general. La última versión de la clasificación internacional de las cefaleas (ICHD) la describe como una entidad donde se combina una cefalea de patrón crónico (más de 15 días por mes, por al menos 3 meses), con el abuso de medicación sintomática, y que usualmente se resuelve al discontinuar el fármaco. (Gómez, Lee Chang & Fernández, 2018, p. 12).

Este tipo de cefalea está asociado al uso irracional de tratamientos sintomáticos de la cefalea tensional o migrañosa, dentro de los cuales destacan los analgésicos, ergóticos o triptanos. El abuso se relaciona con el consumo de fármacos durante al menos 15 días (si es analgésico simple, combinado o AINE) o de 10 días (si es un ergótico o un triptán) al mes, por un periodo de al menos 3 meses. Este tipo de cefalea carece de características especiales, pero, a diferencia de las cefaleas previas que presentaba el paciente, esta suele manifestarse con mayor intensidad, frecuencia y duración (Leira, 2019, p. 4173).

Regularmente, la disminución del abuso del tratamiento sintomático suele convenir una reducción de esta forma de cefalea. Los fármacos que más se ven involucrados en este tipo de cefalea son los analgésicos simples, como el paracetamol o combinados con codeína, cafeína y opiáceos, los AINE, los preparados que contienen ergotamina y los triptanos. No se conoce con exactitud el mecanismo por el que se produce este tipo de cefalea. (Leira, 2019, p. 4173).

Manifestaciones clínicas.

Las características clínicas de este tipo de cefalea están asociadas a la cefalea de fondo del paciente; en pacientes con migraña se pueden evidenciar características típicas como la fotofobia, fonofobia, unilateralidad y agravamiento con la actividad. En pacientes con cefalea tensional se puede manifestar dolor opresivo, bilateral y en banda. Debido a la constante medicación, se pueden enmascarar muchos de los síntomas de la cefalea primaria, por lo que es común que se presenten variables respecto al cuadro episódico inicial. Un aspecto importante es el aumento en la intensidad del dolor posterior al consumo de analgésicos, o su falta de respuesta. (Gómez, Lee Chang & Fernández, 2018, p. 13).

Criterios de diagnóstico.

- a) Dolor de cabeza, que ocurre aproximadamente 15 días/mes en un paciente con un trastorno de dolor de cabeza preexistente.
- b) Uso excesivo regular. durante > 3 meses. de uno o más medicamentos que se pueden tomar para síntomas agudos y/o tratamiento sintomático de la cefalea.

Migraña.

De acuerdo con Gómez & Serna (2015), la migraña se define como:

La migraña es una cefalea frecuente e incapacitante. Afecta aproximadamente al 15% de las mujeres y al 6% de los hombres en un periodo de un año. Es referida generalmente como un dolor de cabeza asociado a ciertas características como sensibilidad a la luz, al sonido o al movimiento; a menudo puede acompañarse de náuseas y vómito.

La migraña es la causa más común de dolor de cabeza recurrente y severo. La predisposición para padecer de migraña tiene una base genética, pero determinados factores pueden desencadenar episodios individuales de migraña. El nombre "migraña" proviene de la palabra griega hemicrania, que significa "mitad de la cabeza", lo cual representa una de las principales características de este padecimiento, dolor que solo afecta a la mitad de la cabeza, generalmente es de naturaleza punzante, y empeora por cualquier forma de movimiento o esfuerzo. La mayoría de los ataques de migraña son graves o de intensidad moderada. Características como náuseas, mareos, sensibilidad extrema a las luces, ruidos y olores, falta de apetito, alteraciones de la función intestinal, entre otras, pueden acompañar los episodios de migraña. (Weatherall, 2015, p.116).

La migraña tiene dos tipos principales: la migraña sin aura y migraña con aura. La migraña sin aura es un síndrome clínico, que se identifica por cefalea con características específicas y síntomas asociados; la migraña con aura se caracteriza principalmente por los síntomas neurológicos focales transitorios, que generalmente preceden o acompañan al dolor de cabeza. La hiperactividad, hipoactividad, depresión, bostezos, fatiga, rigidez, entre otros, son fases prodrómicas y postdromales que experimentan algunos pacientes que padecen migraña. (IHS, 2018, p. 18).

La migraña en niños y adolescentes (menores de 18 años), a diferencia de los adultos, se presenta con mayor frecuencia de manera bilateral. El dolor unilateral habitualmente surge en la adolescencia tardía o en la vida adulta temprana, y se distingue por una ubicación frontotemporal. La cefalea occipital en los niños es rara, y requiere precaución diagnóstica. Por otra parte, un

subconjunto de pacientes tiene una localización facial del dolor, lo que se denomina "migraña facial" en la literatura; no hay evidencia de que estos pacientes formen un subgrupo separado de pacientes con migraña. (IHS, 2018, p. 19).

Fisiopatología.

Durante mucho tiempo se consideró que la migraña era principalmente un trastorno vascular, resultante de la vasodilatación meníngea. Sin embargo, los avances realizados en las últimas dos décadas exponen a la migraña como una enfermedad neurológica compleja, que incluye la participación de múltiples áreas corticales, subcorticales y del tronco encefálico, que regulan las funciones autonómicas, afectivas, cognitivas y sensoriales. Esta visión es consistente con la sintomatología compleja y variada asociada con la migraña, incluidas las fases premonitorias y del aura. Sin embargo, todavía no están claros los mecanismos que inician la activación de estas regiones cerebrales, o cómo ocurre la progresión de la activación de los sitios centrales, para producir migraña. (Iyengar, Johnson, Ossipov & Aurora, 2019, p. 2).

Tabla 2. Factores desencadenantes de la migraña

Factores desencadenantes
Estrés emocional
Cambios hormonales
Cambios barométricos
Toma de fármacos (nitritos, antibióticos, cimetidina, ergotamina, estrógenos, beta-agonistas, etc.)
Alimentos (chocolate, glutamato monosódico, nitritos, aspartamo, cítricos, cebolla)
Toma de alcohol
Olores
Ambientes luminosos
Hipoglucemia del ayuno

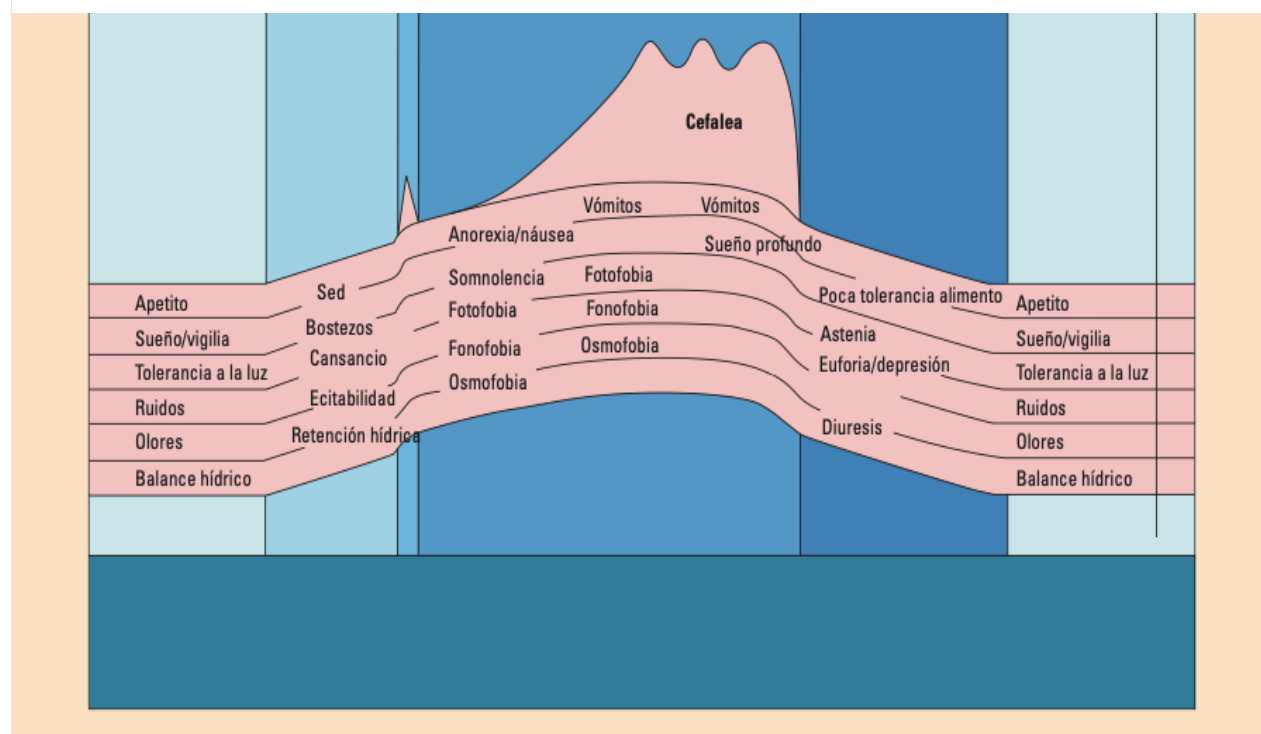
Cambios del ritmo vigilia-sueño

Nota: Yusta, Cubilla, Sánchez & Higes (2015).

Los avances tecnológicos, en el área de imagen cerebral, han permitido la visualización de regiones cerebrales que pueden estar involucradas en la generación y progresión de la migraña. Los primeros estudios que utilizaron la tomografía por emisión de positrones (PET) descubrieron que las regiones del tronco encefálico, incluido el gris periacueductal (PAG), el rafe dorsal (DR) y el locus coeruleus (LC) se activan durante en episodios de migraña, y pueden representar un tronco encefálico generador de migraña. Además, se reveló que el hipotálamo puede desempeñar un papel importante en el origen de los ataques de migraña, evidenciándose un aumento en su actividad 24h previas al dolor migrañoso. Los síntomas premonitorios, como la fatiga, las náuseas y los bostezos, sugieren un compromiso hipotalámico. (Iyengar et al., 2019, p. 2).

Otro punto de vista reciente sugiere que la excitabilidad cortical puede perturbar otros sitios centrales, como los moduladores del dolor descendente, de modo que el ataque de migraña se inicia centralmente, como lo sugieren los síntomas prodrómicos de la migraña. Esta excitabilidad conduce a la sensibilización periférica, y se podría generar una depresión cortical extendida a medida que progresa la hiperexcitabilidad. Esta actividad mejorada, a través de mecanismos aún no determinados, puede conducir a la sensibilización periférica y al desarrollo de dolor de migraña. (Iyengar et al., 2019, p. 2).

Figura 15. Fases de la migraña

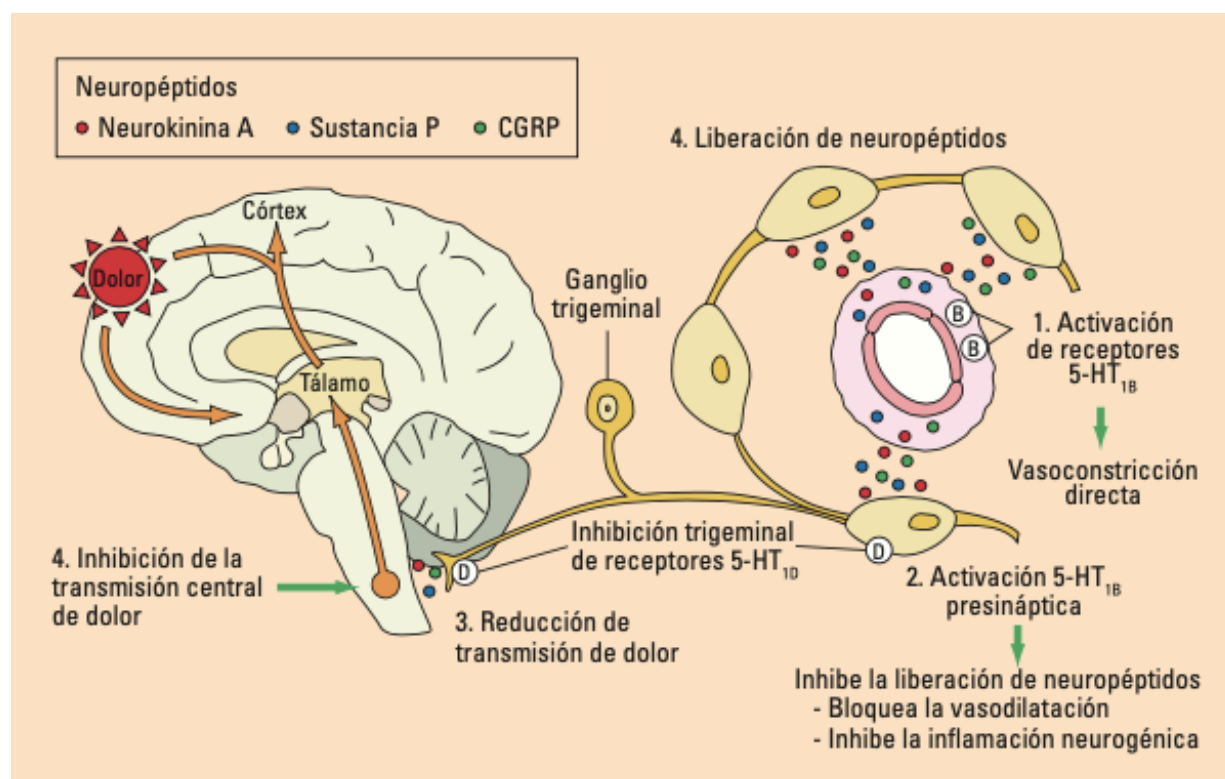


Nota: Yusta et al. (2015).

Teoría vascular.

La teoría vascular de la migraña plantea que existe un factor que produce una microembolia o isquemia focal transitoria dentro del sistema nervioso central, que desencadena los síntomas de la migraña. Esta alteración de los vasos cerebrales emite una onda de despolarización neuronal y glial en la corteza, cerebelo, ganglios basales, hipocampo y tálamo, llamada propagación de depresión cortical (PDC). Este fenómeno fue relacionado con la extensión de una depresión funcional neuronal, que se inicia en la región occipital y progresa hacia la región frontal; la hipoperfusión cortical y meníngea también están relacionadas con la consiguiente disminución del metabolismo cortical, la cual posteriormente activa las neuronas sensitivas del sistema trigémino, que provocarán el dolor. (Benavides, Rodríguez, Restrepo & Vargas, 2015, p. 86).

Figura 16. Fisiopatología de la migraña



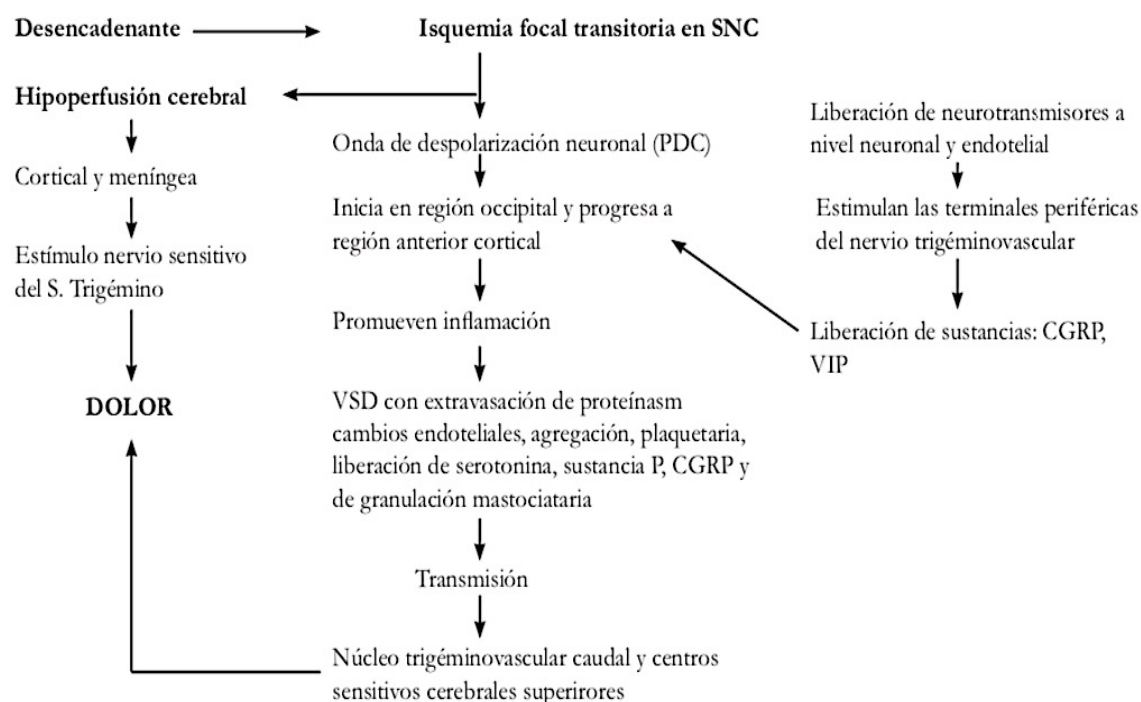
Nota: Yusta et al. (2015).

Aunado a esto, los cambios en el tono vascular son responsables de la fisiopatología del dolor y la propagación de depresión cortical, debido a la liberación neuronal y endotelial de neurotransmisores que estimulan las terminales periféricas del nervio trigémino. Esto genera dilatación de las arterias durales y piales, y la liberación de otras sustancias que ayudan a propagar la respuesta, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) y el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP). (Benavides et al., 2015, p. 86).

Estos neurotransmisores promueven la inflamación que conlleva a la vasodilatación, extravasación de proteínas, cambios celulares y del endotelio, agregación plaquetaria, liberación de serotonina, sustancia P, CGRP y la degranulación de células mastocitarias. Estas últimas pueden activar sustancias que estimulan las células nerviosas nociceptivas, que transfieren información a lo largo de las fibras trigeminovasculares y, así, propagan la respuesta inflamatoria y transmiten la

información hacia el núcleo caudalis del trigémino y los centros sensitivos cerebrales superiores (Véase la figura 16). (Benavides et al., 2015, p. 86).

Figura 17. Teoría vascular



Nota. Benavides et al. (2015).

Hipótesis glutamatérgica.

El ácido glutámico o glutamato es el principal neurotransmisor encargado de la excitabilidad en el sistema nervioso central, y se ha visto aumentado en un ataque de migraña. Los astrocitos captan glutamato por medio de la hendidura sináptica, lo que da como resultado un aumento en la captación de glucosa y aumento del flujo sanguíneo, por medio de la vasodilatación hacia las regiones más activas del cerebro. (Ira, 2013, p. 194).

En el evento fisiopatológico hay un estado de hiperexcitabilidad en la corteza neuronal, con aumento del flujo sanguíneo regional, para compensar las demandas metabólicas; se inicia una

onda de despolarización neuronal por incapacidad del tejido para mantener esa actividad aumentada, a la cual se le atribuyen los síntomas positivos del aura; la depresión cortical daría como resultado una zona despolarizada, lo cual necesita de un flujo sanguíneo menor para suplir las demandas metabólicas. La zona que anteriormente se despolarizó reduciría la actividad neuronal, lo que puede ocasionar los síntomas negativos. Las sustancias químicas implicadas en la depresión cortical, como el glutamato, producirían una inflamación neurogénica de los vasos meníngeos, activando el sistema trigémino vascular, produciendo la cefalea característica de la migraña. (Benavides et al., 2015, p. 89).

Deficiencia de magnesio.

Esta teoría propone que un déficit de magnesio a nivel cerebral provoca una secuencia de eventos que pueden comenzar con la agregación de las plaquetas y la liberación de glutamato, y terminar con la liberación de 5 hidroxitriptamina, un potente vasoconstrictor. En los estudios clínicos, se han demostrado beneficios en el tratamiento preventivo de la migraña con el magnesio oral e intravenoso para el tratamiento agudo. Sin embargo, aún no se ha logrado obtener una evidencia clara acerca de la eficacia del tratamiento del ataque agudo de migraña con magnesio oral o IV. (Benavides et al., 2015, p. 89).

Interacciones del sistema trigémino-vascular para la generación del dolor y los síntomas acompañantes de la migraña.

Los fenómenos de sensibilización de la vía trigémino-vascular son clínicamente evidentes durante las crisis de migraña. La sensibilización de la neurona de primer orden de dicha vía es la responsable del dolor pulsátil, unilateral, el cual se agrava con los esfuerzos. Cuando se sensibiliza la neurona de segundo orden (central, localizada en el núcleo espinal de trigémino), el resultado es la hipersensibilidad del cuero cabelludo o la alodinia cutánea. Finalmente, se produce alodinia extracefálica (en tronco y/o miembro superior) cuando se sensibiliza la neurona de tercer orden (tálamo). (Benavides et al., 2015, p. 89).

La cefalea es consecuencia de la activación de los nociceptores meníngeos y de los vasos sanguíneos, acompañada de una modificación en la modulación central del dolor. Durante un

ataque de migraña ocurre un proceso inflamatorio (inflamación neurogénica). La activación del trigémino desencadena la liberación de sustancia P, lo que genera inflamación de las terminaciones nerviosas meníngeas. La liberación de estas sustancias activa los mastocitos, sensibiliza las terminaciones nerviosas, incrementa la permeabilidad capilar con extravasación de plasma alrededor de los vasos sanguíneos duros, y hay activación plaquetaria. (Zarco, Pretel, Millán & Gil, 2013, p. 95).

Por lo tanto, la inflamación neurogénica es considerada un paso fundamental en la generación de la migraña. La sensibilización de las fibras nerviosas a nivel periférico, causadas por este fenómeno, provocan, en los pacientes, respuestas a estímulos previamente inocuos, los cuales no son nociceptivos de manera ordinaria. El reflejo autonómico provocado por la activación del trigémino está involucrado en los síntomas autonómicos de varias cefaleas primarias. (Zarco et al., 2013, p. 95).

El estímulo del ganglio trigémino disminuye la resistencia vascular carotídea, dando como resultado el aumento del flujo y temperatura a nivel facial, lo cual explica la sensación dolorosa pulsátil en los pacientes migrañosos. De igual manera el sistema trigémino vascular está involucrado en la fotofobia. Los fotorreceptores retinianos, ricos en melanopsina, y las células ganglionares retinianas envían aferencias al tálamo posterior y de allí a la corteza visual y somatosensorial primaria y secundaria (Zarco et al, 2013, p. 95).

Sensibilización periférica y central.

La exposición a péptidos proinflamatorios, como la sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, liberado en ataques de migraña por el ganglio de Gasser, es responsable de la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias, mecanismo asociado a la alodinia e hiperalgesia, que sufren algunos pacientes con migraña. Debido a la sensibilización química, las neuronas aferentes son activadas por estímulos mecánicos previamente inocuos. (Zarco et al., 2013, p. 97).

Diagnóstico de la migraña.

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, con una adecuada anamnesis (véanse las tablas 3 y 4) y con una exploración neurológica normal. No existe un examen complementario objetivo o un marcador biológico para el diagnóstico exacto de la migraña; no se requieren exámenes de sangre para su evaluación. La tomografía computadorizada (TC) craneal, la resonancia magnética (RM) encefálica, el electroencefalograma (EEG) y el ecocardiograma no son coste-efectivos para la evaluación rutinaria de los pacientes con migraña, con una historia clínica típica y una exploración neurológica normal; sin embargo, se utilizan para descartar otro tipo de patologías. (Yusta et al., 2015, p. 4160).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la migraña

Tipo de cefalea	Edad de inicio	Duración	Frecuencia
Migraña	10-40	De 4 horas a 4 días	Variable
Cefalea tensional	20-50	De 30 minutos a 7 o más días	Variable
Cefalea en racimos	15-40	30-120 minutos	1 a 8 veces por día
Neoplasia	Cualquiera	Variable	Intermitente, aumento nocturno
Hemorragia subaracnoidea (HSA)	Adulto	Variable	No aplica
Neuralgia del trigémino	50-70	Segundos, oleadas	Paroxística
Arteritis de células gigantes	Más de 55	Intermitente/continua	Constante, peor por la noche

Nota: Yusta et al. (2015).

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la migraña

Tipo de cefalea	Severidad	Cualidad	Localización	Síntomas
Migraña	Moderada a severa.	Pulsátil, opresiva.	Hemicraneal.	Foto y sonofobia, olorofobia, náuseas y vómitos.
Cefalea tensional	Leve a moderada.	Opresiva en cinta.	Bilateral.	Ninguno.
Cefalea en racimos	Intensísima.	Quemante, urente.	Unilateral Periorbitario.	Inyección, conjuntival epífora rinorrea, miositis, sudación facial.
Neoplasia	Moderada.	Opresiva, variable.	Cualquiera.	Vómitos, rigidez de nuca, déficit neurológico.
Hemorragia subaracnoidea (HSA)	La más intensa.	Explosiva.	Global, occipito-nucal.	Náusea, vómito, rigidez de la nuca, pérdida de conciencia, déficit neurológico.
Neuralgia del trigémino	Intensa.	Como eléctrica.	V1-V2>V3	Puntos, gatillo.
Arteritis de células gigantes	Variable.	Variable.	Temporal difuso.	Sensibilidad, <i>scalp</i> , claudicación de la mandíbula, polimialgia.

Nota: Yusta et al. (2015).

Existe una serie de hallazgos que hacen indispensable el uso de pruebas de neuroimagen, dentro de las cuales se encuentran (véase la tabla 5): comienzo después de los 50 años, comienzo agudo y súbito de una nueva cefalea no sufrida hasta ese momento, empeoramiento de una cefalea que no mejora con los analgésicos que la mejoraban con anterioridad, focalidad neurológica en la exploración, fiebre persistente, síntomas sistémicos, cefalea periparto, cefaleas precipitadas o

exacerbadas por cambios posicionales, cefaleas desencadenadas por la tos, la flexión del tronco o la maniobra de Valsalva. (Yusta et al., 2015, p. 4160).

Tabla 5. Signos de alarma de las migrañas y sus posibles diagnósticos

Signos de alarma	Diagnóstico diferencial	Exámenes complementarios
Comienzo después de los 50 años	Arteritis de la temporal, neoplasia.	Velocidad de sedimentación globular, neuroimagen.
Cefalea de súbito comienzo	Hemorragia subaracnoidea, malformación arteriovenosa, neoplasia de fosa posterior, apoplejía hipofisaria.	Neuroimagen, punción lumbar.
Cambio de patrón de las cefaleas previas	Neoplasia, hematoma subdural, abuso de analgésicos.	Neuroimagen, test de drogas.
Cefalea de nuevo comienzo en pacientes con cáncer o con infección por VIH	Meningitis, absceso cerebral, encefalitis, metástasis.	Neuroimagen, punción lumbar.
Cefalea con enfermedad sistémica	Meningitis, encefalitis, enfermedad de Lyme, infección sistémica, enfermedad del colágeno.	Neuroimagen, punción lumbar, test de sangre.
Signos neurológicos focales	Malformación arteriovenosa, accidente cerebrovascular agudo, enfermedad del colágeno vascular.	Neuroimagen, evaluación de las enfermedades del colágeno.
Papiledema	Neoplasia, pseudotumor, meningitis.	Neuroimagen, punción lumbar.

Nota: Yusta et al. (2015).

Tabla 6. Anamnesis de la migraña

Comienzo de la cefalea.
Localización del dolor.
Duración del ataque.
Frecuencia de la cefalea y momento de aparición.
Severidad del dolor.
Cualidad del dolor.
Síntomas asociados a la cefalea.
Factores agravantes o precipitantes.
Factores que disminuyen el dolor.
Historia familiar.
Historia social.
Historia de cefaleas pasadas.
Impacto de la cefalea en la vida del paciente.

Nota: Yusta et al. (2015).

Tipos de migraña.

Migraña sin aura.

Se caracteriza por un trastorno de cefalea recurrente, que se manifiesta en ataques de 4 a 72 horas. Dentro de las características fundamentales de este tipo de cefalea están: localización unilateral, calidad pulsátil, intensidad moderada o grave, agravación por la actividad física de rutina y la asociación con náuseas y/o fotofobia y fonofobia. Uno o unos pocos ataques de migraña pueden ser difíciles de distinguir de los ataques sintomáticos de tipo migraña. Además, la etiología muchas veces resulta difícil de identificar. Debido a esto, se requieren al menos cinco ataques para su identificación. (IHS, 2018, p. 18).

Criterios de diagnóstico.

- A. Padecer al menos cinco ataques cumpliendo con los criterios B - D.
- B. Ataques de cefalea que duran de 4 a 72 horas (no tratado o tratado sin éxito). En niños y adolescentes (menores de 18 años), los ataques pueden durar de 2 a 72 horas. Cuando el paciente se queda dormido durante un ataque de migraña y se despierta sin él, se cuenta la duración del ataque hasta el momento del despertar.
- C. El dolor de cabeza debe cumplir con al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1. Ubicación unilateral.
 - 2. Calidad pulsante.
 - 3. Intensidad del dolor moderada o severa.
 - 4. Se agrava con el ejercicio o interfiere en la actividad física rutinaria.
- D. Durante el dolor de cabeza debe padecer al menos uno de los siguientes síntomas:
 - 1. Náuseas y / o vómitos.
 - 2. Fotofobia y fonofobia. (IHS, 2018, p. 19).

Los síntomas prodrómicos pueden comenzar horas o uno o dos días antes de los otros síntomas de un ataque de migraña sin aura. Incluyen varias combinaciones de fatiga, dificultad para concentrarse, rigidez del cuello, sensibilidad a la luz y/o al sonido, náuseas, visión borrosa, bostezos y palidez. (IHS, 2018, p.19).

Migraña con aura.

La migraña con aura se distingue por la presencia de ataques recurrentes, que duran minutos, de síntomas universales totalmente reversibles visuales, sensoriales u otros del sistema

nervioso central. que generalmente se desarrollan de forma gradual. y habitualmente son seguidos por dolor de cabeza y síntomas de migraña asociados. El aura es un complejo de síntomas neurológicos. que ocurre habitualmente antes del dolor de cabeza de migraña con aura, pero puede comenzar seguidamente de la fase de dolor de cabeza. o continuar en la fase de dolor de cabeza. (IHS, 2018, p.20).

El aura que se presenta con mayor frecuencia es el visual; consiste en una combinación de fenómenos visuales, positivos como los son flotadores, destellos de luz, patrones de zigzag en movimiento o en expansión, entre otros, y fenómenos negativos, como la pérdida de visión que causa puntos ciegos. Otro tipo de aura que experimentan algunos pacientes es la sensorial, la cual consiste en entumecimiento y entumecimiento, que a menudo se extiende sobre la mano, brazo, cara, labios y lengua en un lado del cuerpo. La debilidad, la disfasia y otros síntomas del aura son raros. (Weatherall, 2015, p. 117).

Criterios de diagnóstico.

A. Al menos dos ataques que cumplan los criterios B y C.

B. Uno o más de las siguientes auras totalmente reversible.

Síntomas:

1. Visual.
2. Sensorial.
3. Habla y/o lenguaje.
4. Motor.
5. Tronco encefálico.
6. Retina.

C. Al menos tres de las siguientes seis características:

1. Uno de los síntomas de aura se extiende gradualmente durante 5 minutos.
2. Dos o más síntomas de aura ocurren en sucesión.
3. Cada síntoma individual del aura dura 5-60 minutos.
4. Un síntoma de aura es unilateral.
5. Un síntoma de aura es positivo.
6. El aura se acompaña o se sigue dentro de 60 minutos, por dolor de cabeza. (IHS, 2018, p. 19).

El aura visual es el tipo más común de aura; ocurre en más del 90% de los pacientes con migraña con aura, al menos en algunos ataques. Con frecuencia se presenta como un espectro de fortificación: una figura en zigzag cerca del punto de fijación, que puede desarrollarse gradualmente hacia la derecha o hacia la izquierda, y asumir una forma convexa lateralmente con un borde angulante, dejando a su paso grados absolutos o variables de escotoma (zona de ceguera parcial) relativo. En otros casos, puede ocurrir escotoma sin fenómenos positivos; esto a menudo se percibe como de inicio agudo, pero se ha comprobado que generalmente se agranda gradualmente. En niños y adolescentes, se presentan síntomas visuales bilaterales menos típicos, que pueden representar un aura. (IHS, 2018, p. 19).

Leao et al. desarrollaron, en los años 40, una teoría, en la cual la causa del aura visual migrañosa sería una alteración en el funcionamiento de las neuronas, conocida como una depresión neuronal. Esta “depresión” avanzaría desde las regiones posteriores del cerebro hacia adelante, no siguiendo una distribución vascular sino a modo de onda, como las ondas de agua de un estanque al tirar una piedra (onda de depresión de Leao) (véase la figura 18) (Yusta et al., 2015, p. 4156).

Figura 18. Onda de depresión de Leao



Nota: Yusta et al. (2015).

Migraña crónica.

La migraña crónica (MC) es el resultado de un aumento de la frecuencia de las cefaleas a lo largo de meses o años, debido a un proceso de cronificación de la migraña. La MC suele tener mayor prevalencia en personas en edad productiva, lo que ocasiona grandes costes individuales y sociales, y se asocia con numerosas comorbilidades. El tratamiento de la MC incluye medidas para evitar los desencadenantes de la migraña, modificación o prevención de los factores de riesgo y tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, que permitan prevenir o tratar las crisis migrañosas. (Cubilla, Sánchez & del Barrio, 2015, p. 4203).

De acuerdo con los criterios diagnósticos actuales de la Clasificación Internacional de Trastornos de Dolor de Cabeza (ICHD-3 beta), la migraña crónica se define como dolores de cabeza en al menos 15 días al mes durante más de 3 meses, con al menos ocho días de dolor de cabeza al mes, los cuales cumplen con los criterios de cefalea por migraña. (Cubilla, Sánchez & del Barrio, 2015, p. 4204).

Una mejor definición del concepto de MC ha permitido la realización de estudios epidemiológicos, con el objetivo de analizar su incidencia, prevalencia y características clínicas. Existe la posibilidad de conversión de ME a MC; de igual manera se han descrito pacientes que mejoran su condición de cronicidad, pudiendo manifestar una remisión parcial o completa. La ME se subdivide en: migraña de baja frecuencia (0-9 días de migraña/mes) y de alta frecuencia (10-14 días de migraña/mes). La transformación de una migraña episódica a una forma crónica es un proceso evolutivo a través del tiempo. Se pueden diferenciar tres tipos de evolución natural en el paciente migrañoso:

1. Remisión de las crisis, que podría definirse como una evolución hacia un periodo de tiempo prolongado libre de síntomas.
2. Persistencia, como una relativa estabilidad clínica sin marcadores que indiquen progresión.

3. Progresión de la migraña con clínica de MC, con cambios funcionales en la sustancia gris periacueductal, sensibilización central y lesiones anatómicas, tanto cerebrales como ajenas al cerebro. (Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), 2016, p. 18).

Epidemiología.

La prevalencia de la migraña crónica se estima aproximadamente entre un 1 al 2% de la población general, y aproximadamente en el 8% entre las personas con migraña. La migraña crónica se manifiesta aproximadamente tres veces más en mujeres que en hombres. Los episodios de MC en las mujeres se manifiestan a edades entre los 18-29 años, apareciendo nuevamente entre los 40-49 años. En lo que respecta a la MC primaria, sucede en una minoría de casos; se sugiere que la MC evoluciona de la migraña episódica, por medio de un aumento gradual en la frecuencia de los episodios migrañosos, con una tasa de progresión anual de aproximadamente el 3%. (May et al., 2016, p. 456).

La edad, el sexo femenino y el estatus socioeconómico bajo son factores de riesgo no modificables de gran importancia en el desarrollo de MC. Las personas que padecen MC poseen mayor riesgo de experimentar ciertas comorbilidades somáticas y psiquiátricas, tales como: depresión, ansiedad, afecciones respiratorias y cardiovasculares, que las personas con migraña episódica. Un aspecto importante para considerar es que la progresión a MC no es un camino unidireccional; puede generarse una remisión espontánea o inducida medicamente; se estima que el 26% de los pacientes con MC remiten en un periodo de 3 años. (May et al., 2016, p. 456).

Fisiopatología.

La fisiopatología de la migraña es cada vez mejor comprendida. Las personas con migraña crónica desarrollan complejos cambios morfológicos y funcionales en el sistema nervioso central, que aluden alteraciones en la modulación de la percepción del dolor. Algunos de estos cambios son evidentes únicamente durante las crisis migrañosas agudas, para desaparecer en la fase interictal,

mientras que se observan de forma permanente en las personas con MC, debido a la discapacidad que se asocia con la MC. (May & Schulte, 2016, p. 457).

La migraña crónica como trastorno umbral.

La migraña es un trastorno cíclico; la susceptibilidad a determinados factores desencadena la aparición de los ataques. Los cambios oscilantes, probablemente originados por el sistema límbico, provocan disminuciones periódicas en los umbrales sensoriales, que aumentan la susceptibilidad a los factores inductores de ataque. Si el umbral se deprime por debajo de un cierto valor, ciertos cambios fisiológicos, como eventos estresantes, cambios hormonales o cambios en los ritmos del sueño pueden conducir a un ataque de migraña, (May et al., 2016, pp. 457-458).

Por lo tanto, los problemas de umbral o su depresión pueden ser causa de cronificación de la migraña; factores de riesgo generales pueden provocar disminución del umbral, tales como la obesidad, la depresión y los eventos estresantes, lo que se ve reflejado en un aumento en la susceptibilidad a los ataques de dolor de cabeza. Además, los continuos episodios de migraña impiden que el umbral se restablezca adecuadamente, siendo los mismos episodios un factor de riesgo para la cronificación. (May et al., 2016, pp. 458).

Cambios estructurales cerebrales.

Por medio de la morfometría de vóxel mediante resonancia magnética nuclear, para comparar el cerebro de personas con MC con el de personas no migrañosas, diversos investigadores evidenciaron los siguientes hallazgos:

1. Disminución de la sustancia gris en regiones cerebrales involucradas en el procesamiento del dolor, giro temporal superior derecho, giro temporal transversal superior, corteza del cíngulo, opérculo parietal derecho, giro frontal inferior derecho y giro precentral izquierdo. La frecuencia o duración de las crisis de migraña se encuentran íntimamente relacionadas con la pérdida de densidad de la sustancia gris.

2. Presencia de lesiones hiperintensas (imágenes que se iluminan) en sustancia blanca en las secuencias en T2, equivalentes a infartos, de carácter inespecífico; sin embargo, deben descartarse afecciones vasculares subyacentes. El volumen de lesiones en sustancia blanca se correlaciona con la reducción de la sustancia gris.
3. Acumulación de hierro en la sustancia gris periacueductal y núcleos grises, lo que puede significar modificación funcional de estas áreas antinociceptivas. (Visens, 2014, p. 150).

Cambios en la excitabilidad y funcionales.

Diversos estudios con neuroimágenes funcionales han demostrado la presencia de cambios metabólicos, posiblemente relacionados con la hiperexcitabilidad neuronal, y de sensibilización en la vía nociceptiva central:

1. Mediante tomografía por emisión de positrones (PET) se halló un evidente hipometabolismo de la glucosa en la corteza orbitofrontal en personas con abuso de analgésicos opioides (zona cerebral vinculada con las conductas adictivas).
2. La estimulación magnética transcraneal reveló disminución de la inhibición de la agudeza perceptiva en la corteza occipital visual, en pacientes con MC comparados con personas sanas o con migraña episódica, lo que indica disfunción cortical.
3. En personas con MC, también mediante PET, se observó metabolismo aumentado en protuberancia y corteza temporal derecha, y disminuido en corteza frontal medial, parietal y somatosensitiva, lo que manifiesta una mayor excitabilidad cerebral o susceptibilidad frente a desencadenantes. (Visens, 2014, p. 150).

Diagnóstico.

En pacientes con dolores de cabeza crónicos (cefaleas con una duración de al menos 15 días al mes), al realizar un diagnóstico, es importante identificar cómo se desarrollaron los dolores de

cabeza desde un inicio. Existen dos patrones típicos, casos en los cuales existe un dolor de cabeza preexistente (no exclusivamente migraña), y los ataques se vuelven cada vez más frecuentes, hasta alcanzar la etapa en la cual el dolor no desaparece. En el otro conjunto de casos, se presenta dolor de cabeza un día y no desaparece, conocido como dolor de cabeza persistente diario. Sin embargo, muchos casos de dolor de cabeza persistente diario no tienen causa subyacente, y son esencialmente versiones crónicas de los trastornos de cefalea episódica de origen familiar. (Weatherall, 2015, p. 116).

Reconocer el trastorno.

El dolor de la migraña puede ir acompañado de otras características como náuseas, mareos, sensibilidad extrema a las luces, ruidos y olores, falta de apetito, alteraciones de la función intestinal, entre otros. Entre el 10% y el 20% de las migrañas experimentan síntomas premonitorios hasta 48 h antes de sus migrañas. Estos pueden incluir fatiga o explosiones anormales de energía, rigidez en el cuello, bostezos y micción frecuente. Se han reconocido áreas particulares del cerebro que están activas durante la fase premonitoria. Una proporción más alta experimenta un postdrome durante el cual pueden experimentar dolor de cabeza, una sensación de moretones en la cabeza, fatiga y náuseas, y una sensibilidad continua a las luces, ruidos, olores y movimientos. (Weatherall, 2015, p.117).

Historia detallada.

En el diagnóstico de migraña es de gran importancia indagar con detalle en la historia clínica, se debe brindar al paciente el tiempo necesario para describir por completo sus ataques y por medio de preguntas específicas indagar en aspectos necesarios para un correcto diagnóstico. El diagnóstico de migraña reside en la historia, el propósito del examen es principalmente buscar otros problemas que puedan exacerbar los episodios de migraña. En la mayoría de los casos, se puede acudir a la fundoscopia, la inspección y la palpación de las estructuras de la cabeza y el cuello, y un breve examen de detección cardiovascular y neurológico. (Weatherall, 2015, p.117).

Por lo tanto, es importante cuestionar sobre las características del dolor, como lo son; el patrón, momento de aparición, frecuencia, duración de los episodios o exacerbaciones, y si hay

algún desencadenante o factores exacerbantes. Una vez determinados estos aspectos, las preguntas se pueden orientar a la naturaleza del dolor, dentro de las cuales destacan: ubicación, carácter, gravedad. Luego se debe establecer la presencia de síntomas asociados que acompañan al dolor; Estos incluyen síntomas que preceden a los ataques que sugieren un pródromo o aura, como cansancio o energía excesivos, bostezos, micción excesiva, rigidez del cuello, vértigo, trastornos visuales o sensoriales; síntomas que acompañan a ataques, tales como náuseas, sensibilidad a las luces, ruidos, olores, tacto o movimiento. (Weatherall, 2015, p. 117).

Determinar tratamientos, actuales y previos, utilizados por el paciente, y en qué punto se toman estos tratamientos son datos importantes para el diagnóstico. Se les debe pedir a los pacientes que traigan una lista de medicamentos probados en el pasado, incluidas las dosis, se debe averiguar la causa de su abandono, ya sea por ineficacia o efectos secundarios. También se debe buscar el uso de terapias alternativas o complementarias. Es necesario hacer preguntas sobre el historial médico previo del paciente (incluyendo preguntas sobre depresión, ansiedad y trastornos del sueño), medicamentos actuales para el dolor de cabeza, alergias, antecedentes familiares (especialmente de dolor de cabeza) e historial social (incluyendo ocupación, tabaquismo y niveles de consumo de alcohol y cafeína) (Weatherall, 2015, p.117).

Criterios de diagnóstico.

- A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un periodo de 15 o más días por un periodo de un mes a lo largo de 3 meses o más, que cumple los criterios B y C.
- B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos 5 crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.
- C. Durante un periodo de 8 o más días al mes por un periodo de más de 3 meses cumple con cualquiera de los siguientes: criterios C y D para la migraña sin aura; criterios B y C para

la migraña con aura; en el momento de la aparición el paciente cree que es migraña y se apacigua con un triptán o derivados ergóticos. (Cubilla et al., 2015, pp. 4205-4206).

Factores de riesgo de cronificación.

Conocer los factores involucrados en la cronificación de la migraña y tener la capacidad de identificarlos en los pacientes con dicho padecimiento, permite entender los mecanismos relacionados con el dolor y, de esta manera, modificar el curso evolutivo de la migraña. Los factores de riesgo se dividen en tres grupos: modificables, no modificables y otros factores (véase la tabla 7). Dado que la migraña crónica es un trastorno debilitante y las tasas de respuesta al tratamiento son bastante bajas, la identificación y el tratamiento o la eliminación de los factores de riesgo modificables son de gran importancia, ya que estos pueden ser corregidos, generando disminución en los episodios migrañosos (IACS, 2016, pp. 18-19).

Tabla 7. Factores asociados a cronificación y desencadenantes de migraña

No modificables	Modificables	Otros factores
Edad	Elevada frecuencia de crisis de migraña	Alodinia
Antecedentes de migraña	Obesidad	Otros dolores
Sexo femenino	Abuso de medicación	Foramen oval permeable
Raza blanca	Abuso de cafeína	Estados proinflamatorios
Separación	Eventos vitales estresantes	Estados protrombóticos
Estatus socioeconómico bajo	Depresión y/o ansiedad	
Traumatismo/s craneal/es	Trastornos del sueño	
	Frecuentes visitas médicas	
	Coexistencia de síndrome de apnea del sueño y roncopatía	

Nota: IACS (2016).

El síndrome de apnea obstructiva del sueño y la roncopatía son factores independientes para la cronificación de la migraña; dichos factores se asocian a la fragmentación del sueño, hipoxia e

hipertensión arterial. Algunos autores plantean relaciones entre las vías del sueño y la migraña; por lo tanto, el sueño de buena calidad es importante en este padecimiento. Se considera a los problemas de salud mental como predisponentes de MC; aunado a esto, se presenta menor respuesta al tratamiento para MC, mayor uso de recursos sanitarios, aumento en el uso de medicamentos y disminución en la calidad de vida. Se estima que las personas con migraña presentan de 2 a 4 veces más riesgo de padecer depresión que la población no migrañosa. (IACS, 2016, p. 20).

Obesidad y síndrome metabólico.

La obesidad es otro factor de riesgo relacionado con una mayor prevalencia y progresión de la migraña, mayor número de días al mes con cefalea, cronificación de migraña y evolución de cefaleas episódicas a crónicas. Se ha evidenciado un aumento significativo en el riesgo a padecer de migraña crónica en pacientes con resistencia a la insulina asociada a obesidad, padecimiento más frecuente en mujeres con migraña crónica que en las que sufren de migraña episódica. Otro factor de riesgo para el desarrollo de migraña crónica en mujeres es el síndrome metabólico. (May et al., 2016, p. 457).

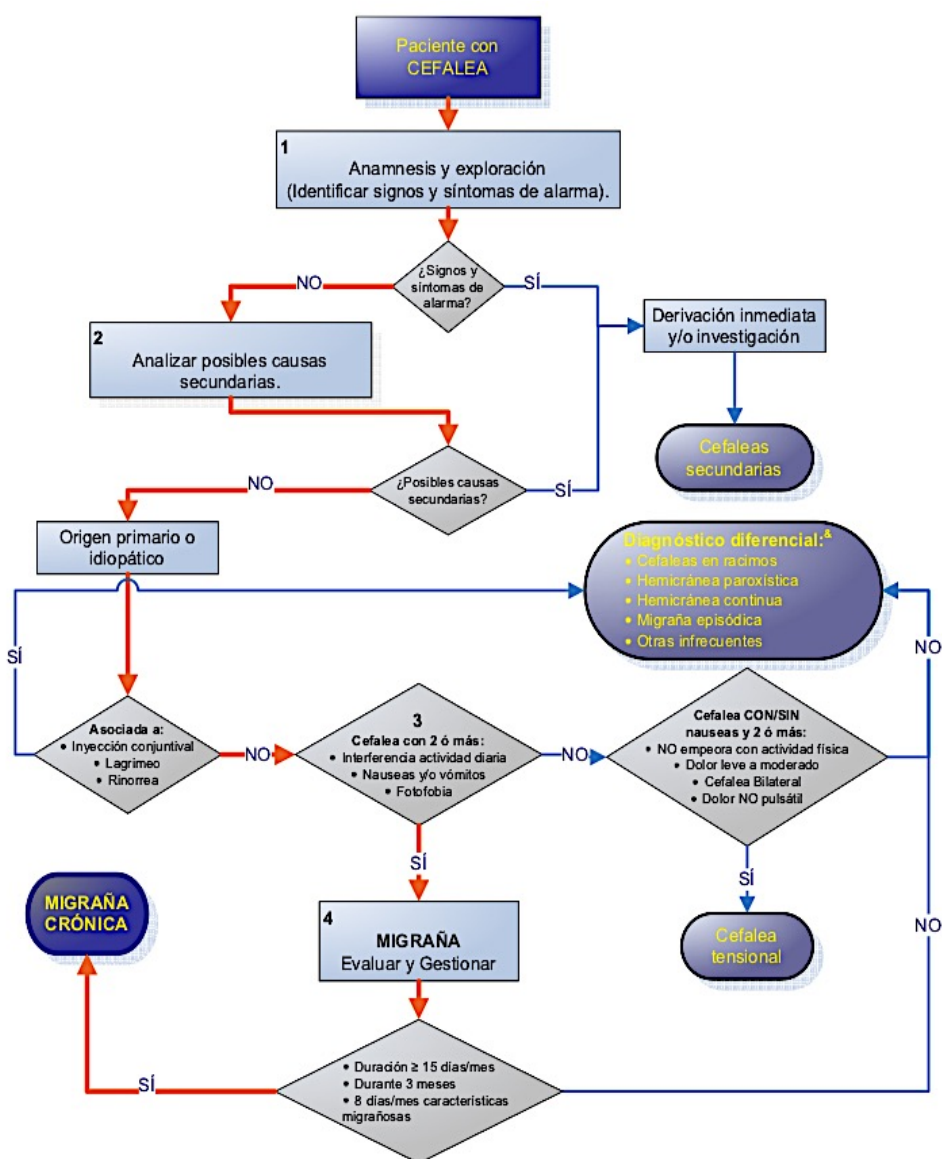
Pese a la evidente relación entre la obesidad y el aumento en la frecuencia de ataques de migraña, los mecanismos específicos que relacionan estos dos padecimientos no se conocen con exactitud; sin embargo se ha demostrado que la hiperleptinemia, una afección que a menudo se asocia con el síndrome metabólico, aumenta la susceptibilidad a la depresión de diseminación cortical en ratas; además, estudios demuestran que la hipertensión intracraneal sin papiledema es habitual en migraña crónica, particularmente en pacientes con un IMC alto. (May et al., 2016, p. 457).

Abuso de medicación.

Otro aspecto para tomar en cuenta es el uso excesivo de medicamentos para la migraña aguda. Uno de los factores más importantes que confieren un mayor riesgo de conversión de migraña episódica a crónica, definida como la ingesta de analgésicos en más de 15 días por mes o triptanos en más de 10 días por mes. La ingesta continua de fármacos para el tratamiento de la

migraña aguda aumenta la frecuencia de la cefalea, lo que facilita la progresión de la migraña. Por lo tanto, la suspensión del uso excesivo de medicamentos agudos conlleva a un alivio notorio del dolor de cabeza y, además, mejora la efectividad de los medicamentos para profilaxis migrañosa. (May et al., 2016, p. 456).

Figura 19. Algoritmo diagnóstico de migraña crónica



Nota: IACS (2016).

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Es un neuropéptido de 37 aminoácidos que, junto con su receptor, se encuentra en el sistema nervioso central y periférico. Además de ser un neuromodulador, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es uno de los vasodilatadores más potentes conocidos. El receptor canónico de CGRP consta de tres componentes: el receptor tipo calcitonina (CLR), la proteína modificadora de la actividad del receptor 1 (RAMP1) y la proteína componente receptora (RCP). (Maassen Van den Brink, Terwindt & Van den Maagdenberg, 2018).

El CGRP no solo tiene una potente acción vasodilatadora, mediada por los receptores en los músculos lisos, sino que también tiene una acción pronociceptiva ejercida a través del aumento de la liberación de la sustancia P de los terminales aferentes primarios y la modulación de la transmisión sináptica del glutamato. La aplicación de CGRP en pacientes migrañosos desencadena ataques similares al de la migraña en un lapso de 2 a 4 horas; se evidencia dilatación en la arteria meníngea y cerebral media. En pacientes sin migraña, la administración de CGRP solo manifiesta un leve dolor de cabeza inicial. (Giamberardino, Costantini, Cipollone & Martelletti, 2017, p. 2752).

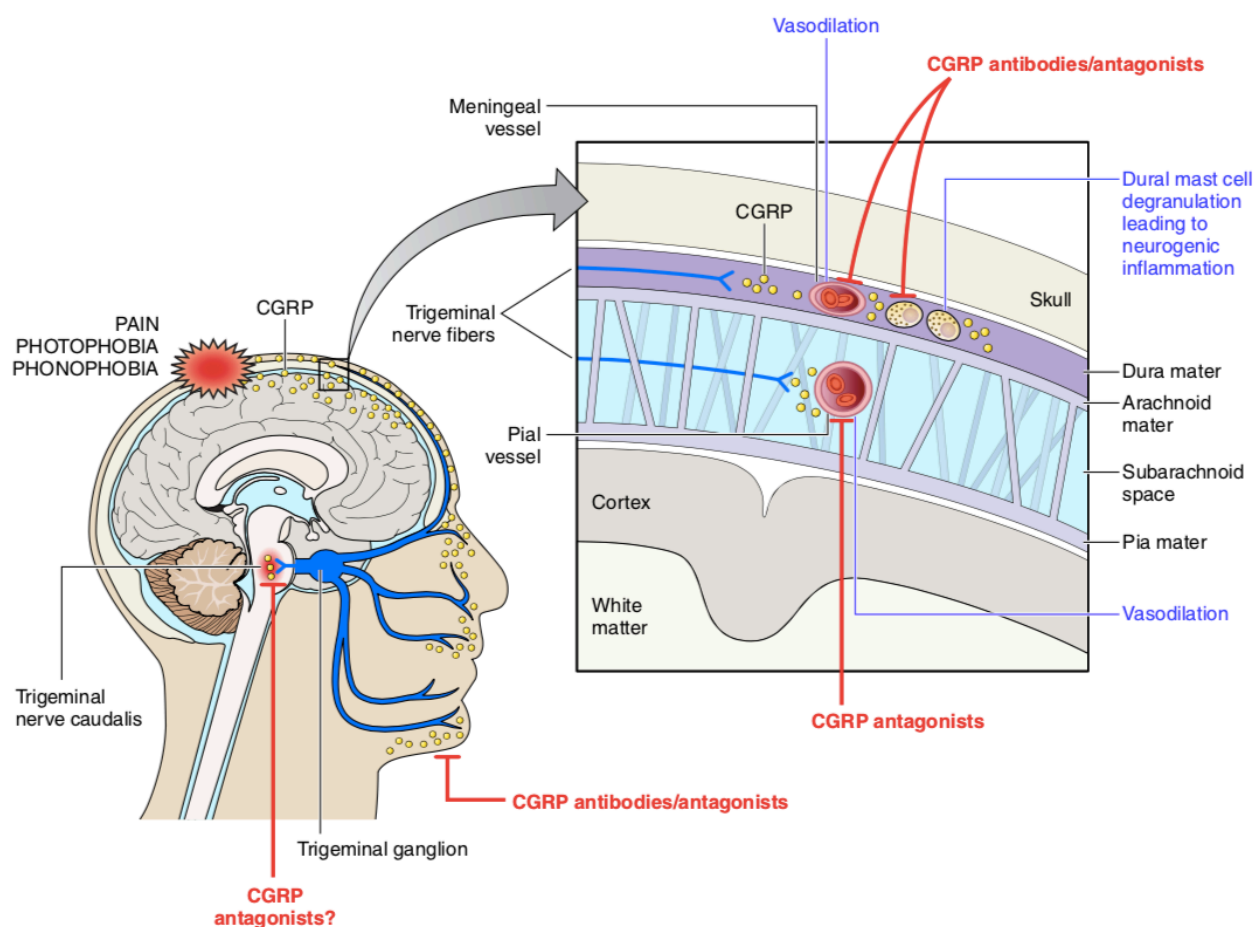
La CGRP y la óxido nítrico sintasa (NOS), moléculas de señalización del dolor, desempeñan un papel en el desarrollo de la fisiopatología postraumática de la cefalea, como lo hacen para la migraña; cabe la posibilidad de que el CGRP y NOS cuenten con un mecanismo de retroalimentación recíproca en el sistema trigeminovascular; la activación de dicho sistema por parte del CGRP y NOS provoca cefalea en humanos, y se ha detectado la aparición de migraña en animales. (Daiutolo, Tyburski, Clark, Melanie & Elliott, 2016, p. 4).

La CGRP, gracias a su propiedad vasodilatadora y capacidad de aumentar la liberación de sustancia P, se produce la extravasación de plasma implicada en todo el proceso migrañoso. Además, el péptido por medio de otro mecanismo relacionado con la desgranulación de mastocitos, incrementa la liberación de varias sustancias proinflamatorias e inflamatorias. El CGRP también se ha visto implicado en la represión de extensión cortical subyacente al fenómeno del aura y la

liberación de citoquinas en los ganglios y nervio trigémino, lo que genera sensibilización de neuronas sensoriales. (Giamberardino et al., 2017, p. 2752).

También se ha sugerido la relación entre el CGRP y la represión de extensión cortical (REC) involucrados con el fenómeno del aura. La REC tiene la capacidad de activar nociceptores meníngeos, lo que produce la liberación de CGRP desde los terminales periféricos de la pia, y la consiguiente inflamación neurogénica y la respuesta inicial de transitorios hiperemia. Además de la relación entre el CGRP y el dolor, también se asocia a los síntomas gastrointestinales, náuseas y fotofobia. (Giamberardino et al., 2017, p. 2752).

Figura 20. Relación entre CGRP y la migraña



Nota: Russell et al. (2014).

Regulación de la síntesis y liberación de CGRP.

La regulación de la síntesis de CGRP es poco conocida. Se entiende que la síntesis de CGRP se incrementa en la presencia de daño nervioso; por ejemplo, la axotomía periférica, y se cree que la síntesis del péptido se potencia en tejidos que están experimentando una respuesta inflamatoria. Esto puede estar relacionado con la liberación local del factor de crecimiento nervioso (NGF) de células como los macrófagos y los queratinocitos. El NGF es necesario para el crecimiento de nervios sensoriales y mantenimiento de la función de nervios maduros. (Russell, King, Smillie, Kodji & Brain, 2014, p.1100).

Posterior a la síntesis, el CGRP se almacena en vesículas grandes de núcleo denso dentro del terminal del nervio sensorial. Después de la despolarización neuronal, el CGRP se libera desde la terminal a través de la exocitosis dependiente de calcio. Los niveles aumentados de NGF y CGRP se evidencian en el plasma y la saliva de los pacientes que se encuentran en un episodio de migraña, una condición en la que el CGRP está muy implicado. También existe la posibilidad de que otros factores, por ejemplo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), influyan en la liberación y actividad de CGRP. (Russell et al., 2014, p. 1100).

La liberación de CGRP también se produce en respuesta a agentes precursores conocidos, tales como: angiotensina II y norepinefrina, probablemente como respuesta de receptores activados a nivel del nervio sensorial perivascular, y de posible relevancia para la fisiopatología de la hipertensión. Existe evidencia de que la norepinefrina actúa a través de los receptores α_2 -adrenérgicos para inhibir la activación de los nervios sensoriales, así como la liberación de CGRP inducida por NGF fue restaurada por el antagonista de los receptores α_2 -adrenérgicos yohimbina. (Russell et al., 2014, p.1102).

Receptores de CGRP.

El receptor de CGRP se localiza en sitios que son cruciales en el desencadenamiento de la migraña, incluyendo la vasculatura del cerebro, el complejo trigeminocervical en el tronco cerebral y el ganglio del trigémino. La familia de receptores en la que actúan CGRP y otros péptidos

asociados incluye el receptor tipo calcitonina (CLR) unido a una pequeña proteína transmembrana, llamada RAMP1 (proteína que modifica la actividad del receptor 1), que es necesaria para garantizar la funcionalidad, facilita la expresión de CLR en la superficie celular, lo cual es indispensable para la unión de CGRP a sus receptores. (Giamberardino et al., 2017, p. 2753).

Se considera que el receptor verdadero para CGRP está compuesto por el complejo CLR/RAMP1. La familia de proteínas RAMP incluye tres miembros: RAMP1, RAMP2 y RAMP3. RAMP1 también se asocia con el receptor para la calcitonina, formando un receptor para la amilina; la dimerización de CLR y RAMP2 crea un receptor que es sensible a la adrenomedulina del péptido relacionado (receptor AM1). El receptor RAMP3 confiere un segundo receptor de adrenomedulina (receptor AM2), que también tiene cierta selectividad para el CGRP. (Giamberardino et al., 2017, p. 2753).

Diferentes combinaciones de CLR con RAMP pueden manifestarse; algunas de estas combinaciones pueden crear receptores que respondan al CGRP. En síntesis, el sitio receptor y la acción del CGRP son ambos complejos; más de un receptor que responde al CGRP puede expresarse en sitios cruciales del sistema descrito. La selectividad del receptor es, por lo tanto, particularmente importante para cualquier agente destinado a antagonizar una acción específica del CGRP, sin afectar las acciones mediadas por el otro. (Giamberardino et al., 2017, p. 2753).

Otro receptor relacionado con la liberación de CGRP es el receptor vanilloide potencial transitorio 1 (RVPT1); se expresa en numerosas neuronas que participan en el proceso complejo de señalización del dolor, y es un canal de iones responsable de la transmisión del dolor, especialmente en áreas de inflamación, que probablemente aumenten la temperatura local y aumenten las concentraciones de protones, Un posible agonista de RVPT1 endógeno es anandamida, un endocannabinoide. (Russell et al., 2014, p. 1101).

Peroni et al. (2012), citados por Russell et al. (2014), han propuesto que la vía mencionada anteriormente (RVPT1) se encuentra bajo el control regulador del estrógeno, con isoflavonas que actúan para promover los niveles de CGRP mesentéricos. En apoyo general de este concepto, se

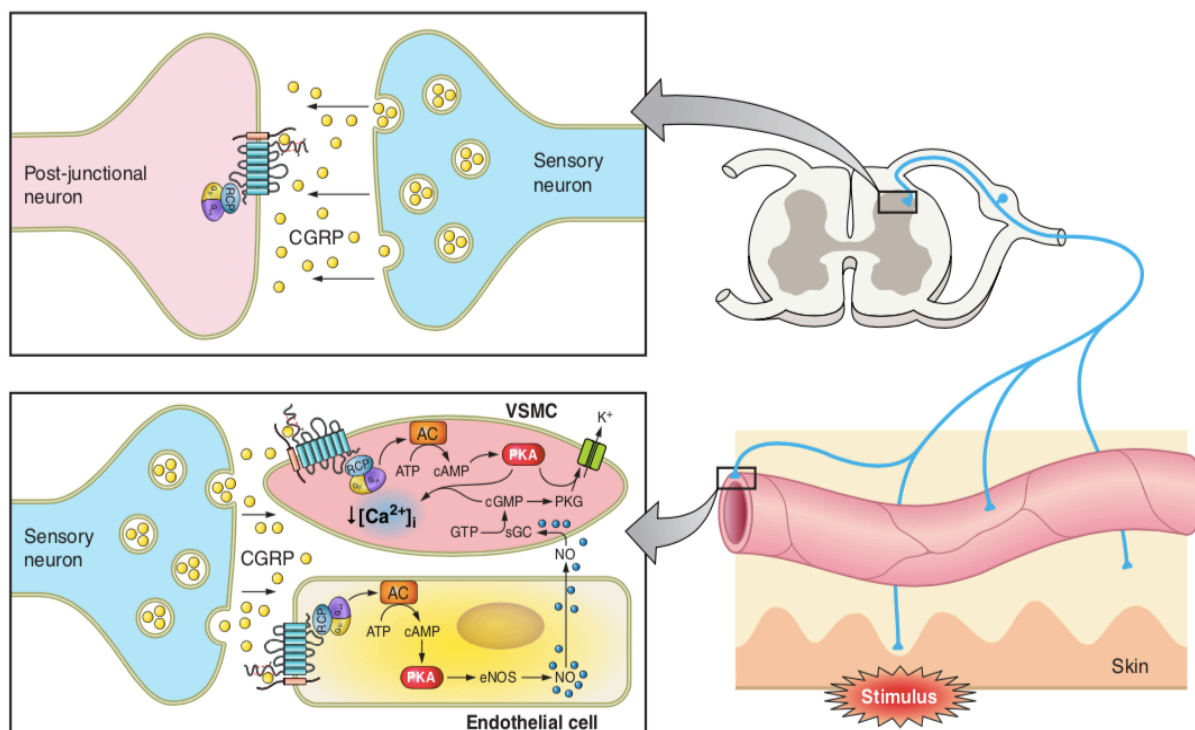
ha demostrado que los niveles plasmáticos de CGRP se reducen en las mujeres posmenopáusicas, pero se restauran con la terapia de reemplazo hormonal. (p. 1102).

Actividades vasodilatadoras del CGRP.

El CGRP como vasodilatador microvascular posee una potencia aproximadamente 10 veces más alta que las prostaglandinas más potentes, y de 10 a 100 veces mayor que otros vasodilatadores como acetilcolina y sustancia P. Esto demuestra que el CGRP es el vasodilatador microvascular más potente conocido en la actualidad. Además de su alta potencia, los efectos vasodilatadores del CGRP parecen ser más duraderos que otros vasodilatadores. La acción del CGRP como un dilatador selectivo y potente se observa en lechos vasculares cerebrales, coronarios y renales. (Russell et al., 2014, p.1109).

Se considera que varias vías están involucradas en la vasorrelajación dependiente de CGRP, incluidas las vías dependientes e independiente del endotelio. La vía independiente del endotelio y el óxido nítrico (NO) es la vía más comúnmente observada. Se observa un aumento en el cAMP después de la administración de CGRP, y la relajación puede ocurrir en ausencia del endotelio, lo que sugiere que el CGRP estimula directamente el adenilato ciclasa (AC) en las células musculares lisas, para desencadenar la producción de cAMP. La posterior activación de la proteína quinasa A por el cAMP puede llevar a la fosforilación y apertura de los canales de potasio (K) sensibles al ATP, lo que resulta en la relajación. (Russell et al., 2014, p. 1109).

Figura 21. Representación de las interacciones entre los nervios sensoriales, piel y arteriolas



Nota: Russell et al. (2014).

CGRP y ganglio trigeminal.

El Ganglio del trigémino (GT) es una estructura fundamental en la patología de la migraña y un sitio de acción terapéutica potencial, debido a la falta de barrera hematoencefálica. El GT cuenta con abundantes fibras que contienen CGRP y receptores de CGRP. El nivel de ARN mensajero (ARNm) del CGRP es mayor en el GT que en otras regiones. El CGRP se libera de las terminales de fibra dural por medio de la estimulación de GT. Se encontró una alta densidad de unión de MK-3207 (un ligando del receptor de CGRP) en el GT, particularmente en vasos sanguíneos, célula glial satélite (CGS) y neuronas más grandes. Casi el 50% de las neuronas GT expresan CGRP. Los receptores de CGRP, por otro lado, se encuentran en las CGSs, y el 30% en el soma neuronal del GT. (Yuan, Lauritsen, Kaiser & Silberstein, 2017, párr. 12).

Tratamiento no farmacológico de la migraña.

Autogestión.

La autogestión es uno de los tratamientos no farmacológicos más utilizados; se ha promovido como una terapia prometedora para pacientes que sufren condiciones crónicas. Para la migraña y cefalea tensional, el uso de la autogestión puede ser empleado concomitantemente con tratamiento farmacológico. Al tomar en consideración los factores que influyen en el dolor de cabeza, estos tratamientos están destinados a permitir que el paciente pueda manejar de manera más eficiente el dolor y los síntomas asociados a la cefalea. (Probyn et al., 2017, p. 1).

Probyn et al. (2017) explican que la autogestión se basa en la idea de que las personas pueden aprender formas de autoayuda, que les permitan manejar de mejor manera los dolores de cabeza, lo que tendría como resultado efectos positivos en los síntomas físicos y capacidad funcional. Sin embargo, el único tratamiento no farmacológico, recomendado por el Instituto Nacional y Excelencia en Atención Médica (NICE), es la acupuntura. En contraste, la autogestión tiene un lugar establecido en el manejo de enfermedades crónicas con éxito en variedad de condiciones dolorosas. (Probyn et al., 2017, p. 2).

Terapia cognitiva conductual.

La terapia cognitiva conductual (entrenamiento para el manejo del estrés), la terapia de biorretroalimentación y el entrenamiento de relajación son modalidades conductuales recomendadas para la prevención de la migraña. Dicho tratamiento se recomienda para todos los pacientes con migraña crónica que reciben tratamiento farmacológico, aunque la terapia conductual se considera una alternativa para los pacientes con migraña episódica, que muestran poca tolerancia al tratamiento farmacológico o contraindicaciones médicas. (Jin Cho, Jin Song & Kyung Chu, 2017, p. 3).

La terapia cognitiva conductual habitualmente se enfoca en el manejo del estrés, mientras que las tendencias recientes incluyen terapia de aceptación y compromiso (ACT), intervenciones basadas en mediación de atención plena e intervenciones conductuales para comorbilidades comunes. El ACT se caracteriza por la experimentación del dolor por parte del paciente (aceptación) y la búsqueda de valores de vida más amplios (acción comprometida). (Jin Cho et al., 2017, p. 4).

Las intervenciones basadas en la atención plena se enfocan en la atención a las sensaciones corporales como la respiración y la conciencia sin prejuicios del presente. Sin embargo, dichos métodos requieren un entrenamiento intensivo (> 2 h por sesión) en meditación, yoga y escaneo corporal, así como la práctica diaria. No obstante, la intervención ACT basada en la atención plena tiene ventajas en la autorregulación, los beneficios terapéuticos a largo plazo y la eficacia para las comorbilidades como la depresión, la ansiedad o la fibromialgia. (Jin Cho et al., 2017, p. 4).

Biorretroalimentación con / sin técnicas de relajación.

La biorretroalimentación consiste en el monitoreo y control de las respuestas corporales (por ejemplo, presión arterial, temperatura y tensión muscular) por parte del paciente, con la ayuda de instrumentos específicos y personal capacitados. Las técnicas de relajación incluyen: relajación muscular progresiva, respiración diafragmática, entrenamiento autógeno, imágenes guiadas y meditación. Dichas técnicas tienen, como objetivo, reducir la tensión muscular y la excitación simpática, que pueden estar relacionadas con el estrés o la enfermedad. (Jin Cho et al., 2017, pp. 4-5).

Otras opciones de tratamiento no farmacológico.

Se ha informado que la terapia conductual para el insomnio reduce la frecuencia de dolor de cabeza en pacientes con migraña crónica. El tratamiento conductual con control de estímulo y restricción del sueño (restringir el tiempo en la cama del tiempo total de sueño más 30 minutos) logró reducciones de 26.9 y 48.9% en la frecuencia de dolor de cabeza en el postratamiento y en el seguimiento de 6 semanas, respectivamente. (Jin Cho et al., 2017, p. 5).

La terapia conductual y el ejercicio también han demostrado ser beneficiosos para el tratamiento de la migraña crónica. Los pacientes con este padecimiento tienden a buscar múltiples tratamientos complementarios y alternativos, aunque generalmente no obtienen grandes beneficios. La eficacia de la terapia no farmacológica, incluida la terapia conductual, puede depender de los tipos, duración, horarios de entrenamiento y sesiones de refuerzo, comorbilidades, adherencia de los participantes y la experiencia del terapeuta. (Jin Cho et al., 2017, p. 5).

Tratamiento farmacológico.

Profilaxis.

El tratamiento profiláctico (véase la tabla 8) se utiliza para reducir la frecuencia de las crisis, disminuir su intensidad y aumentar la efectividad del tratamiento abortivo. Se debería pautar un tratamiento preventivo en las siguientes situaciones: migrañas recurrentes que interfieren en las actividades rutinarias del paciente, efectos adversos, falta de efectividad, contraindicación o abuso de la terapia abortiva de las crisis, preferencia del paciente, coste de la terapia aguda. Para iniciar un tratamiento preventivo se deben analizar las particularidades de cada paciente y las alteraciones comórbidas. (Yusta et al., 2015, pp. 4162-4163).

La Academia Americana de Neurología (AAN), de EE.UU., recomienda dar inicio a la terapia preventiva cuando la recurrencia de la migraña interfiere con la vida diaria; las crisis tienen una frecuencia de más de 4 días por mes, o menos de 4 días, pero el tratamiento agudo no obtiene respuesta o está contraindicado. La terapia preventiva tiene la característica de ser individualizada. El objetivo es reducir al menos en un 50% la frecuencia y la gravedad de las crisis, disminuir la dependencia de la medicación aguda, y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Visens, 2014, p. 152).

Se recomienda comenzar la medicación preventiva con la dosis mínima, e ir aumentándola progresivamente hasta alcanzar la dosis efectiva, comenzar con monoterapia, mantener el

tratamiento durante al menos tres meses e informar al paciente migrañoso que el efecto puede requerir varias semanas para ser evidente (en este periodo se puede utilizar medicación de rescate); para minimizar los efectos secundarios y mejorar el cumplimiento, elegir el fármaco de acuerdo con la comorbilidad presente y las potenciales interacciones medicamentosas, considerar los eventos adversos asociados con cada agente y evitar aquellos con posible capacidad teratogénica en las mujeres con potencial de procreación. (Visens, 2014, p. 152).

Tabla 8. Principios de la profilaxis migrañosa

Profilaxis migrañosa	
Iniciar con una dosis baja e ir aumentándola gradualmente.	
Cumplir un periodo de prueba de 2 a 3 meses.	
Evitar interacciones medicamentosas o contraindicadas.	
lones.	
Monitorear vía calendario o diariamente.	
Monitorear el uso excesivo de medicamentos.	
Considerar condiciones de comorbilidad.	
Considerar combinaciones de medicamentos preventivos en pacientes refractarios.	
Disminuir la dosis cuando los dolores de cabeza están controlados.	

Nota: Rizzoli (2014).

Tabla 9. Tratamiento profiláctico para migraña

Nombre	ERENUMAB	TOPIRAMATO	PROPRANOLOL
Presentación	Jeringas 70 mg/1 ml.	Comprimidos 50 mg y 100 mg.	Comprimidos 10 mg y 40 mg.
Posología	70 mg/4 semanas vía subcutánea.	50 mg/12 horas vía oral.	160 mg/24 h (repartido cada 6-8 h) vía oral.
Indicación aprobada en FT	Profilaxis de la migraña en adultos con al	Tratamiento profiláctico de la migraña en adultos.	Profilaxis de la migraña.

	menos cuatro días de migraña al mes.		
Efectos adversos	Estreñimiento. Prurito. Espasmos musculares. Reacciones en lugar de inyección.	Nasofaringitis, náuseas, diarrea; fatiga; disminución de peso; trastornos del estado de ánimo/depresión. Parestesias, somnolencia, mareo.	Fatiga y/o lasitud, trastornos del sueño, pesadillas, bradicardia. S. de Raynaud, extremidades frías.
Utilización de recursos	Administración por parte del paciente.	Administración por parte del paciente.	Administración por parte del paciente.
Conveniencia	Régimen posológico y administración simplificada respecto al resto de alternativas.	Valorar la adherencia al tratamiento en la eficacia de la profilaxis.	Valorar la adherencia al tratamiento en la eficacia de la profilaxis, condicionado a las RA enumeradas y su relación con la migraña.
Otras características diferenciales	Datos limitados en embarazadas. Preferible no usar.	No usar en embarazadas.	Se aconseja no utilizar en el primer trimestre de embarazo. En general, no debe administrarse durante el embarazo.

Nota: GENESIS-SEFH (2019).

Tabla 10. Tratamiento profiláctico para migraña

Nombre	AMITRIPTILINA	FLUNARIZINA	TOXINA BOTULÍNICA tipo A (onabotulinumtoxina)
Presentación	Comprimidos 10 mg y 25 mg.	Comprimidos 5 mg.	Toxina botulínica A 100 UI vial.
Posología	25-75 mg/día por la noche vía oral.	5-10 mg/día por la noche vía oral.	155 UI/12 semanas intramuscular repartida en distintas localizaciones.
Indicación aprobada en FT	Tratamiento profiláctico de la migraña en adultos.	Profilaxis de la migraña en pacientes adultos con ataques severos y frecuentes, que no respondan adecuadamente a otros tratamientos y/o en los cuales estos causen efectos secundarios inaceptables.	Alivio de los síntomas en los adultos que cumplen los criterios de migraña crónica (cefaleas en ≥ 15 días al mes, de los que al menos 8 días corresponden a migraña), en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña.
Efectos adversos	Agresión; somnolencia; temblor; mareo; cefalea; letargia; disartria; alteraciones de la acomodación; estreñimiento, sobrepeso,	Depresión, sobrepeso, galactorrea, rinitis, dolor abdominal en la parte superior, náuseas, aumento del apetito, estreñimiento, mialgia, fatiga.	Cefaleas, migraña, paresia facial, ptosis palpebral. Prurito, erupción cutánea. Dolor, mialgia, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, tirantez y debilidad. Disfagia.

	sequedad de piel y mucosas, palpitaciones, taquicardia, hipotensión ortostática, congestión nasal, hiperhidrosis.		
Utilización de recursos	Administración por parte del paciente.	Administración por parte del paciente.	Necesita administración por parte de especialista.
Conveniencia	Valorar la adherencia al tratamiento en la eficacia de la profilaxis, condicionado a las RA enumeradas y su relación con la migraña.	Valorar la adherencia al tratamiento en la eficacia de la profilaxis, condicionado a las RA enumeradas y su relación con la migraña.	No está estudiado en cefaleas secundarias al abuso de medicamentos.
Otras características diferenciales	No se recomienda durante el embarazo valorar el riesgo/beneficio.	Sin datos en embarazadas.	No se han establecido la seguridad y la eficacia en la profilaxis de cefalea en los pacientes con migraña episódica. o en la cefalea de tipo tensional crónica. No se recomienda en el embarazo.

Nota: GENESIS-SEFH (2019).

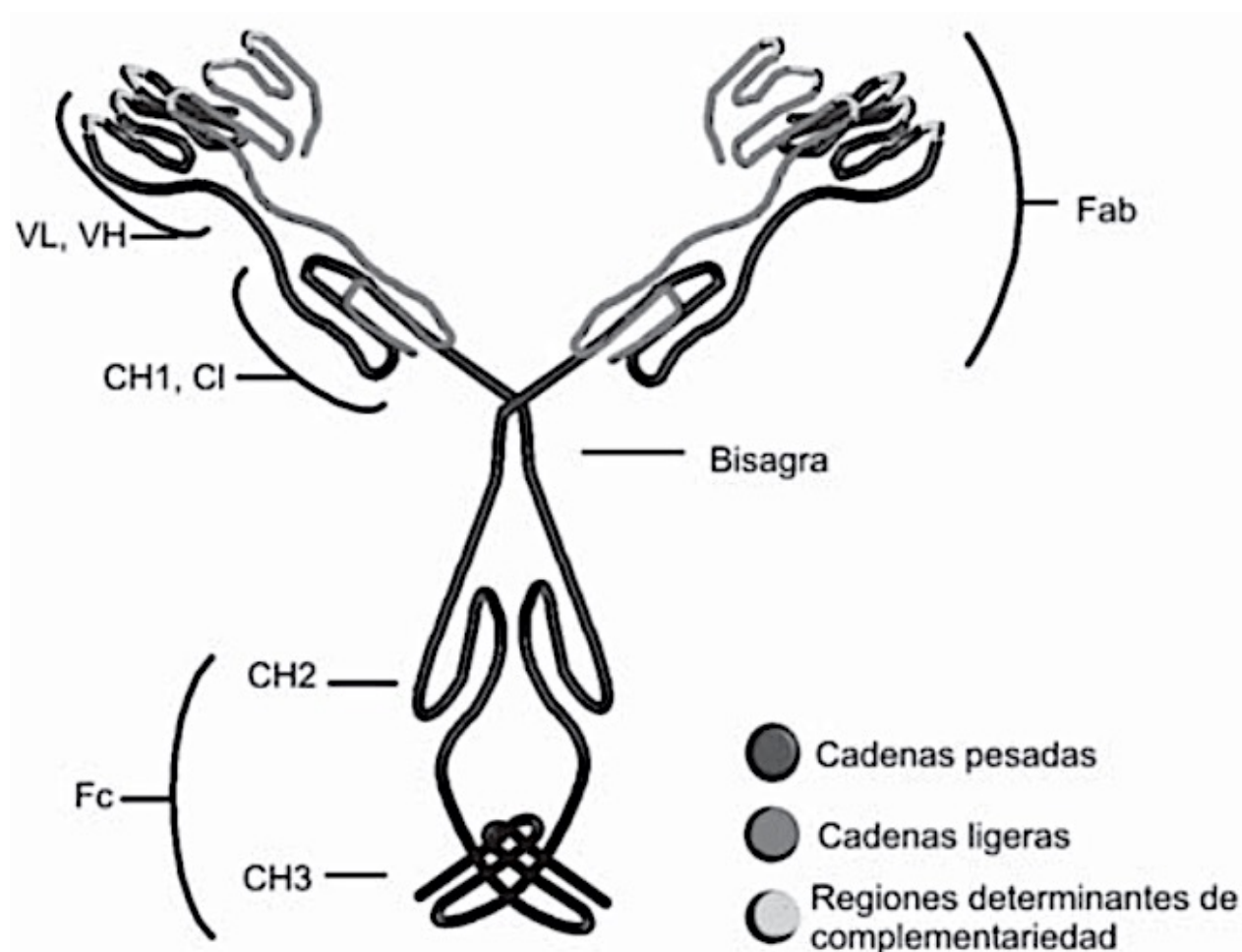
Anticuerpos monoclonales.

Las inmunoglobulinas (Ig), también conocidas como anticuerpos, son glucoproteínas especializadas que conforman la inmunidad humoral; se producen a partir de las células B del sistema inmune, las cuales cuentan con la capacidad de reconocer antígenos. La respuesta inmunológica específica se establece posterior a la exposición a uno o varios antígenos, lo que estimula la producción de anticuerpos contra una variedad de estructuras presentes en el antígeno; esto se denomina una respuesta policlonal. También se puede desarrollar una respuesta monoclonal, la cual produce un anticuerpo para un determinante antigénico único. (Machado, Téllez & Castaño, 2006, p. 187).

Estructura general de los anticuerpos.

Los anticuerpos son proteínas que rodean una estructura bioquímica compleja delimitada por cuatro cadenas proteicas unidas: dos pesadas (CH), y dos ligeras (CL), unidas mediante puentes disulfuro (véase la figura 15). Funcionalmente, los anticuerpos se dividen en una fracción de reconocimiento antigénico, denominada Fab, y una fracción cristalizable (Fc) que media funciones efectoras como la citotoxicidad celular, que depende del anticuerpo (antibody dependant cellular cytotoxicity, ADCC) y la citotoxicidad que depende del complemento (CD). (Machado et al., 2006, p.187).

Figura 1. Estructura general de los anticuerpos



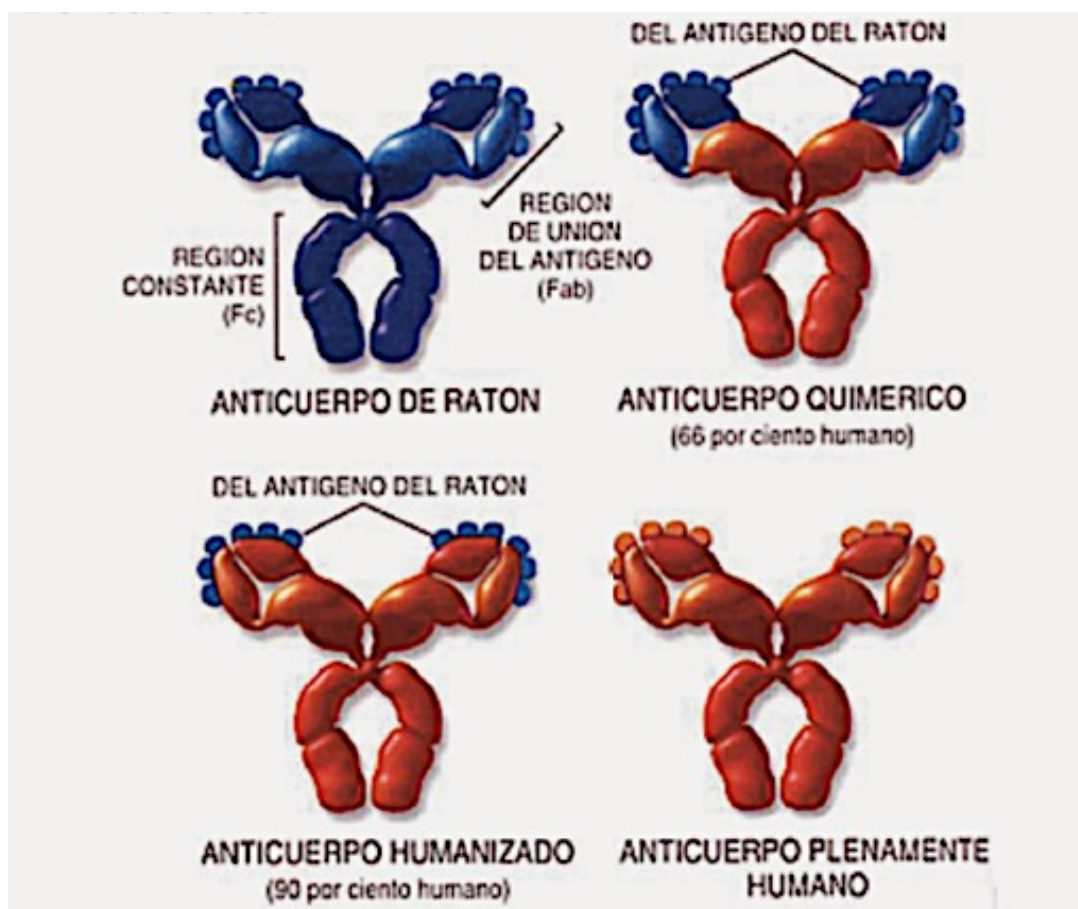
Nota: Machado et al, (2006).

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que hacen parte del sistema inmune, producidas a partir de células B, las cuales cuentan con la capacidad de reconocer antígenos. En el ámbito clínico y biotecnológico, los anticuerpos monoclonales han sido beneficiosos en el diagnóstico y tratamiento de múltiples enfermedades, dentro de las cuales sobresalen las de origen inmunológico, infeccioso y neoplásico. También han sido provechosos en el estudio de interacciones patógeno-hospedero y la marcación, detección y cuantificación de diversas moléculas. (Machado et al., 2006, p. 187).

Los anticuerpos son glucoproteínas pertenecientes al grupo de las inmunoglobulinas, cuya importancia radica en la gran afinidad y especificidad para unirse a los antígenos que reconocen. Existen cuatro tipos de anticuerpos monoclonales con base en 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 hipervariables 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).

Figura 2. Evolución estructural de los anticuerpos monoclonales



Nota: Pellicer et al. (2014).

Aplicaciones generales de los anticuerpos monoclonales.

La propiedad de los anticuerpos de unirse con alta especificidad y afinidad a una molécula blanco permite su utilización como herramientas esenciales en investigación biomédica y clínica, las cuales han probado ser invaluable para:

1. Detectar y cuantificar niveles de expresión de genes.
2. Determinar la localización de la expresión de genes a nivel celular, subcelular y en los tejidos.

3. Identificar las interacciones moleculares con los productos de genes; por ejemplo, la inmunoprecipitación.
4. Identificación de marcadores fenotípicos únicos de un tipo celular particular; esta es la base de la moderna clasificación de linfocitos y fagocitos monucleares.
5. Inmunodiagnóstico: es 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 inmunoensayos, 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 solo 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 (anti-idiotipos), como vacunas. (Machado et al., 2006, p.188).

Erenumab.

Erenumab (AIMOVIG™) es un antagonista del (CGRP) del anticuerpo monoclonal totalmente humano, desarrollado por Amgen y Novartis para el tratamiento profiláctico de la migraña. CGRP es un vasodilatador involucrado en la transmisión de información nociceptiva, y se le atribuye un papel clave en la fisiopatología de la migraña. Recientemente se aprobó una formulación de inyección subcutánea de erenumab en los EE.UU. y en la UE. La dosis recomendada de erenumab es 70 mg SC una vez al mes. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis más alta de 140 mg SC una vez al mes. (Markham, 2018, párr. 1).

Farmacodinamia.

En estudios *in vitro*, erenumab inhibió de forma potente y competitiva la unión de CGRP al receptor canónico CGRP y la acumulación de cAMP estimulada por CGRP, completamente antagonizada en células de neuroblastoma humanas. Erenumab fue selectivo para CGRP; carece de actividad antagonista en otros receptores de la familia de calcitonina humana, incluidos los receptores de adrenomedulina, calcitonina y amilina. Erenumab 21-140 mg SC inhibió los aumentos del flujo sanguíneo dérmico inducidos por capsaicina en un 74,6-94,6%, en comparación con el placebo medido cuatro días después de la administración de una dosis única a voluntarios sanos o pacientes con migraña. No se observó dependencia aparente de la dosis de erenumab en este ensayo farmacodinámico. (Markham, 2018, párr. 4).

Farmacocinética.

Erenumab presenta una cinética no lineal como resultado de su unión al receptor CGRP; sin embargo, a las 4 semanas, debido a la saturación de la unión al receptor, la cinética adquiere un carácter lineal.

Absorción.

Tras la administración SC de una dosis única de 140 mg de erenumab a individuos sanos, se alcanzan concentraciones máximas a los 4-6 días, con una biodisponibilidad del 82% y un tiempo para alcanzar el estado estacionario de 12 semanas. Las concentraciones máximas alcanzadas tras dosis de 70 mg o 140 mg una vez al mes se sitúan en 6,1 y 15,8 mcg/ml. (GENESIS-SEFH, 2019, p. 13).

Distribución.

Posterior a la administración de una dosis única de 140 mg por vía intravenosa, la media del volumen de distribución durante la fase terminal es de 3,86 L. (GENESIS-SEFH, 2019, p. 13).

Biotransformación/Eliminación.

Se presentan dos fases de eliminación para erenumab. A concentraciones bajas, predomina la eliminación primordialmente por medio de la unión saturable a la diana (CGRP-R); a diferencia de elevadas concentraciones la eliminación de erenumab se produce esencialmente a través de una vía proteolítica no específica. Durante el periodo de administración erenumab se elimina principalmente a través de una vía proteolítica no específica, con una vida media efectiva de 28 días. (GENESIS-SEFH, 2019, p. 13).

Posología, forma de preparación y administración.

Erenumab cuenta con dos presentaciones: jeringa precargada o pluma de uso único, diseñadas para una administración completa. Adicional al principio activo, las presentaciones contienen sacarosa (7,3%), polisorbato 80 (0,01%), NaOH (para ajustar el pH final a 5,2), y ácido acético glacial. La temperatura de conservación adecuada es entre 2-8 °C; a 25 °C mantiene la actividad terapéutica por 14 días; se debe proteger de la luz solar directa. (GENESIS-SEFH, 2019, p. 12).

La administración de erenumab se realiza por vía subcutánea, por medio de la autoadministración. luego de una correcta formación al usuario u otra persona entrenada que pueda administrarla; la inyección se puede aplicar en el muslo, abdomen o en la zona superior externa del brazo. Se recomienda una dosis de 70 mg cada 4 semanas; en ciertos casos, los pacientes pueden tener beneficios con una dosis de 140 mg, de igual manera, cada 4 semanas. Los lugares de aplicación deben alternarse; no debe ser aplicado en piel sensible, dañada, enrojecida o endurecida. (GENESIS-SEFH, 2019, p. 12).

Utilización en poblaciones o casos especiales.

- *Pediatría:* no se ha establecido el perfil de seguridad y eficacia de erenumab en niños ni en menores de 18 años.
- *Mayores de 65 años:* se considera que no se requieren ajustes de dosis de erenumab en pacientes de edad avanzada; erenumab no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se considera que no es necesario ningún ajuste de la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de erenumab.
- *Insuficiencia renal y hepática:* no se requiere de ningún tipo de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada. No se han llevado a cabo estudios en pacientes con suficiencia renal grave.
- *Embarazo:* se desconoce su efecto en el embarazo; en estudios en animales no se evidencian efectos perjudiciales en términos de toxicidad. Por lo tanto, se debe evitar su uso en el embarazo, a manera de precaución.
- *Lactancia:* las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del parto; por lo tanto, representa un riesgo para el recién nacido en este breve periodo.

- Erenumab está contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Debe extremarse la precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares graves, ya que ellos se excluyeron de los ensayos clínicos. (GENESIS-SEFH, 2019, p. 48).

En lo que respecta a la administración concomitante con otros medicamentos, no se espera ningún tipo de exposición, debido a la base de las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales. Los ensayos clínicos han demostrado que el beneficio en la mayoría de los pacientes se consiguió a las 12 semanas; si se sobrepasa dicho periodo de tiempo sin resultados positivos en la disminución de los episodios de migraña, debe considerarse su interrupción y evaluar la continuidad del tratamiento. (GENESIS-SEFH, 2019, p. 48).

Efectos adversos más significativos.

Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el lugar de inyección, infecciones de vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis, y migraña. Aunado a esto, se debe prestar importancia a los siguientes dos efectos adversos potenciales:

- *Inmunogenicidad.*

Debido a las características, erenumab como anticuerpo monoclonal, y por su carácter proteico, cabe la posibilidad del desarrollo de inmunogenicidad; según la experiencia clínica se denota que el desarrollo de anticuerpos no es dosis dependiente. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos anti-erenumab no afectó en ningún aspecto la eficacia ni la seguridad. (GENESIS-SEFH, 2019, p. 40).

- *Hipertensión arterial.*

Como se ha mencionado anteriormente, CGRP es considerado un potente vasodilatador, lo que justifica su importancia en la fisiopatología de la migraña y su interés terapéutico; sin embargo, debido a la capacidad vasodilatadora del CGRP, el uso de antagonistas puede relacionarse

teóricamente con hipertensión. En el caso de erenumab, la evidencia de hipertensión ha sido inferior a la referida por el placebo. (GENESIS-SEFH, 2019, p. 40).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de investigación

La investigación cualitativa utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación; también se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y al análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. (Hernández, Fernández & Baptista, 2014, p. 15).

La presente investigación se considera de tipo cualitativa, debido a que el desarrollo de esta se basó en la recopilación de información, que permitió establecer una comparación entre tres medicamentos para la prevención de la migraña, con el objetivo de ser analizada y posteriormente dar solución a la interrogante propuesta.

Diseño de investigación

Transversal

Los diseños de investigación transeccional o transversal recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. (Liu, 2008 & Tucker, 2004). Su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado. Es como “tomar una fotografía” de algo que sucede. (Hernández et al., 2014, p. 157).

El diseño transversal se distingue por la posibilidad de brindar una orientación comparativa, por medio del análisis de variables y relación de categorías. Debido a que la investigación realizada

se enfoca en la comparación de tres fármacos, para determinar cuál es el más eficaz y seguro en el tratamiento de la migraña crónica, por medio del análisis de artículos científicos, se fundamentó el diseño trasversal de la investigación.

Diseños transeccionales correlacionales-causales

Estos diseños describen relaciones entre dos o más categorías, conceptos o variables en un momento determinado. A veces, únicamente en términos correlacionales, otras en función de la relación causa- efecto (causales). (Hernández et al., 2014, p. 154).

Descriptivo

Con los estudios descriptivos se busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Es decir, únicamente pretenden medir o recoger información, de manera independiente o conjunta, sobre los conceptos o las variables a las que se refieren, esto es, su objetivo no es indicar cómo se relacionan estas. (Hernández et al., 2014, p. 92).

Debido al carácter informativo, por medio de la recolección de datos, para la aclaración de conceptos indispensables, para el desarrollo de la investigación cualitativa, y la necesidad de especificar características de los tres fármacos sometidos a comparación en proceso investigativo desarrollado, el diseño descriptivo es tan útil como necesario para poder cumplir con los objetivos propuestos.

Fuentes de información

Artículo	Resumen
2015. Lipton, R., Silberstein, S. Episodic and Chronic Migraine Headache: Breaking Down Barriers to Optimal Treatment and Prevention.	Definen los objetivos principales del tratamiento de la migraña, los cuales incluyen: aliviar el dolor, restaurar la función y reducir la frecuencia del dolor de cabeza; además prevenir la progresión a la migraña crónica.
2010. Bidabadi, E., Mashouf, M. A Randomized Trial of Propranolol versus Sodium Valproate for the Prophylaxis of Migraine in Pediatric Patients.	Compararon la eficacia y la tolerabilidad del propranolol y el valproato de sodio en la prevención de la migraña en la población pediátrica. No se encontraron diferencias significativas entre estos dos fármacos en los parámetros evaluados, excepto la frecuencia media de cefalea por mes, que fue menor con el propranolol que con el valproato de sodio.
2015. Silberstein, S. Preventive Migraine Treatment.	Este artículo revisa la base de evidencia para el tratamiento preventivo de la migraña.
2014. Rizzoli, P. Preventive Pharmacotherapy in Migraine.	El objetivo de esta investigación es la prevención, control y ajuste del tratamiento preventivo. El éxito terapéutico óptimo se logra mejor en el marco de una fuerte alianza terapéutica. Se revisan las opciones de medicamentos para la prevención.
2015. Salviz, M., Yuce, T., Acar, H., Karatas, A., Acikalin, R.M. Propranolol and Venlafaxine for Vestibular Migraine Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial.	Este estudio se proporcionó evidencia de que venlafaxina y propranolol muestran la misma efectividad que los fármacos profilácticos para mejorar los síntomas vertiginosos en pacientes con migraña vestibular.
2014. Millán, R.O., Isais, R., Guzmán, B., Castillo, G. N Alpha Methyl	Compararon la eficacia y la tolerabilidad de la administración subcutánea de N alfa metil histamina versus propranolol oral en el

Histamine Versus Propranolol in Migraine Prophylaxis.	tratamiento de la profilaxis de la migraña, se obtuvieron eficacias similares.
2016. Özge, A., Özgür, O. Chronic Migraine in Children and Adolescents.	En este artículo, se enfatizó la definición, diagnóstico, epidemiología, carga de vida y manejo de la migraña crónica en niños y adolescentes.
2014. Miller, S. Matharu, M.S. Migraine is underdiagnosed and undertreated.	En este estudio, se evidencia como la migraña a menudo no se diagnostica ni se trata adecuadamente, principalmente por las bajas expectativas de los pacientes de un tratamiento efectivo, malas experiencias con medicamentos más antiguos, falta de empatía por parte de los médicos o un diagnóstico erróneo.
2016. Hepp, Z., Dodick, D.W., Varon, S.F., Chia, J., Matthew, N., Gillard, P., Hansen, R.N., Devine, E.B. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis.	Evaluaron la adherencia y persistencia a la medicación de profilaxis oral en pacientes con migraña. Los estudios de observación demuestran una mala adherencia y persistencia a la profilaxis oral de la migraña.
2017. Xu, X., Liu, Y., Dong, M., Zou, D., Wei, Y. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. Medicine	Esta investigación revela que los antidepresivos tricíclicos fueron más efectivos que el placebo, para mejorar la carga del dolor de cabeza en adultos con migraña. Sin embargo, los antidepresivos tricíclicos parecían ser menos tolerados que el placebo por algunos efectos secundarios.
2014. Dias, M., de Souza, D., Alain, A., Machado, M., Correa, A., Rodrigues, T. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic	Se compararon los beneficios del tratamiento preventivo de la amitriptilina y el ejercicio aeróbico o la amitriptilina sola en pacientes con migraña crónica. La amitriptilina fue un tratamiento eficaz para la migraña crónica, pero

migraine: a randomized comparative study.	su eficacia aumentó cuando se combinó con el ejercicio aeróbico.
2016. Gonçalves A., Martini, A., Teixeira, R., Zukerman, E., Cipolla-Neto, J., Prieto, M.F. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention.	Estudiaron el uso de la melatonina en trastornos de dolor de cabeza. La amitriptilina es eficaz para la prevención de la migraña, pero su perfil de efectos secundarios desfavorables limita su uso, lo que da como opción el uso de melatonina en la prevención de la migraña.
2018. Reuter, U., Goadsby, P., Lanteri-Minet, M., Wen, S., Hours-Zesiger, P., Ferrari, M., Klatt, J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study.	En el artículo se evaluó la eficacia y tolerabilidad del Erenumab en pacientes con migraña episódica en los que el tratamiento previo con dos a cuatro preventivos de migraña no había tenido éxito
2017. Goadsby, P., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, U., Bonner, J., Zhang, F., M.S., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D., M.D., Lenz, R. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine.	Determinaron que el erenumab administrado por vía subcutánea a una dosis mensual de 70 mg o 140 mg redujo significativamente la frecuencia de la migraña, los efectos de las migrañas en las actividades diarias y el uso de medicamentos específicos para la migraña aguda durante un período de 6 meses.
2017. Tepper, S., Ashina, M., Reuter, U., Brandes, J., Doležil, D., Silberstein, S., Winner, P., Leonardi, D., Mikol, D., Robert Lenz. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-	Se evaluó la eficacia y seguridad de erenumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano contra el receptor de CGRP, en pacientes con migraña crónica.

blind,placebo-controlled phase 2 trial.	
2019. Garland, S.G., Smith, S.M., Gums, J.G. Erenumab: A First-in-Class Monoclonal Antibody for Migraine Prevention.	Revisaron la farmacología, la eficacia y la seguridad del inhibidor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) erenumab para el tratamiento preventivo de la migraña.
2019. Lipton, R., Tepper, S.J., Reuter, U., Silberstein, S., Stewart, W.F., Nilsen, J., Leonardi, D.K., Desai, P., Cheng, S., Mikol, D.D., Lenz, R. Erenumab in chronic migraine.	Determinaron que los pacientes con migraña crónica tratados con erenumab experimentaron mejoras clínicamente relevantes en una amplia gama de resultados informados por los pacientes.
2018. Buse, D., Lipton, R., Hallstro'm, Y., Reuter, U., Tepper, S., Zhang, F., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D., Lenz, R. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab.	Evaluaron el efecto de erenumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe el receptor peptídico relacionado con el gen de la calcitonina canónica, sobre la discapacidad, el impacto y la calidad de vida relacionada con la migraña en pacientes con migraña episódica.

Nota: Arias (2019).

Cuadro de unidades de análisis

Objetivos específicos	Variable	Definición conceptual	Instrumento
Justificar el uso de propanolol y amitriptilina en la terapia preventiva de migraña, con el fin de comprender su uso no indicado.	Uso.	Uso de un medicamento por fuera de la o las indicaciones para el que fue aprobado, o su uso en una forma diferente. (Speranza & Tamosiunas, 2016).	Revisión de artículos científicos.
Determinar los beneficios del uso de erenumab fármaco con indicación específica para profilaxis de migraña con respecto al propranolol y amitriptilina, los cuales se utilizan habitualmente, pero carecen de indicación específica, con la finalidad de comprender su empleo.	Beneficios.	Bien que se hace o se recibe. (Real Academia Española, 2018).	Revisión de artículos científicos.
Comparar la efectividad del erenumab como primer fármaco con indicación para profilaxis de migraña con dos terapias utilizadas habitualmente, que permita justificar el tratamiento más adecuado.	Efectividad.	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. (Real Academia Española, 2018).	Revisión de artículos científicos.

Criterios de inclusión y exclusión

Para el desarrollo de esta investigación y dar respuesta a los objetivos planteados, se realizó una revisión de estudios científicos correspondientes a temas relacionados con terapias preventivas para la migraña crónica o episódica, correspondientes a un periodo del 2010 al 2019, tanto en el idioma español como en el inglés. Los artículos que no correspondieran a los fármacos tomados en cuenta, en esta investigación, que fueran en otro idioma diferente a los mencionados anteriormente o fuera del periodo de rango de años especificado, fueron excluidos de la investigación.

Categoría de análisis

En esta sección se expondrán las categorías de análisis que fueron evaluadas para elaborar la presente investigación.

Tabla 11. Matriz de conceptualización

Objetivo	Categoría de análisis	Subcategoría
Justificar el uso de propranolol y amitriptilina en la terapia preventiva de migraña, con el fin de comprender su uso no indicado.	Uso de propranolol y amitriptilina en la terapia preventiva de migraña.	En esta categoría se aclara el uso de dos medicamentos para la prevención de migraña crónica sin indicación específica, como lo son el propranolol y la amitriptilina.
Determinar los beneficios del uso de erenumab fármaco con indicación específica para profilaxis de migraña crónica con respecto al propranolol y amitriptilina, los cuales se utilizan habitualmente, pero carecen de indicación	Beneficios del uso de erenumab fármaco con indicación específica para profilaxis de migraña crónica.	Se examinarán los beneficios del erenumab, con base en su indicación específica y carácter de anticuerpo monoclonal.

específica, con la finalidad de comprender su empleo.		
Comparar la efectividad del erenumab como primer fármaco con indicación para profilaxis de migraña crónica con dos terapias utilizadas habitualmente, que permita justificar el tratamiento más adecuado.	Comparar la efectividad del erenumab para profilaxis de migraña crónica con dos terapias utilizadas habitualmente.	Se tomarán en cuenta aspectos como la efectividad, tolerancia y adherencia para determinar el tratamiento farmacológico más adecuado.

Nota: Elaboración propia (2019).

Tabla 12. Matriz de conceptualización

Objetivo	Definición Conceptual	Instrumento	Ítem
Justificar el uso de propranolol y amitriptilina en la terapia preventiva de migraña, con el fin de comprender su uso no indicado.	El tratamiento profiláctico se utiliza para reducir la frecuencia de las crisis, disminuir su intensidad y aumentar la efectividad del tratamiento abortivo. (Yusta et al., 2015, p. 4162).	Revisión de artículos científicos.	Se analizará la eficacia y tolerabilidad del propranolol y la amitriptilina.
Determinar los beneficios del uso de erenumab fármaco con indicación específica para profilaxis de migraña crónica con respecto al propanolol y amitriptilina, los cuales se	Erenumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une de forma selectiva y potente al receptor canónico CGRP	Revisión de artículos científicos.	Se explicarán los beneficios terapéuticos del erenumab.

utilizan habitualmente, pero carecen de indicación específica, con la finalidad de comprender su empleo.	(Goadsby, 2017, p. 2124).		
Comparar la efectividad del erenumab como primer fármaco con indicación para profilaxis de migraña crónica con dos terapias utilizadas habitualmente, que permita justificar el tratamiento más adecuado.	La efectividad se define como la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. (Real Academia Española, 2018).	Revisión de artículos científicos.	Se expondrán factores tales como eficacia, tolerabilidad y adherencia de los fármacos de interés.

Nota: Elaboración propia (2019).

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Uso de propranolol y amitriptilina en la terapia preventiva de migraña.

Propranolol.

El uso único de medicamentos específicos para el dolor de cabeza para la migraña crónica después de un ataque es ineficaz, y debe evitarse, debido a que el abuso de fármacos para crisis aguda puede conllevar a cefalea por abuso de medicamentos. Por lo tanto, el objetivo debe ser la prevención de los ataques de migraña, El tratamiento ineficaz de la migraña es un factor de riesgo importante para la cronificación. (Lipton & Silberstein, 2015, p. 111).

Rabkin et al. (1966), mencionados por Bidabadi et al. (2010), fueron quienes descubrieron la efectividad del propranolol en la disminución del dolor por migraña en pacientes con tratamiento para la angina de pecho; desde entonces se inició su prescripción para la profilaxis de migraña y el desarrollo de una serie de ensayos clínicos, que confirmaron que el propranolol es eficaz y bien tolerado en el tratamiento preventivo de migraña. El resultado de los ensayos demostró una preferencia por el propranolol ante el placebo por parte de los pacientes. (p. 270).

Según Silberstein (2015), añade que los β bloqueadores son los fármacos más ampliamente utilizados en el tratamiento profiláctico de la migraña. Son eficaces por producir una reducción de más del 50% en la frecuencia de ataque. La evidencia ha demostrado continuamente la eficacia del propranolol β bloqueador no selectivo. Los β bloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca (por ejemplo, acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol) no son efectivos para la prevención de la migraña. (p. 980).

Rizzoli (2014), en su artículo sobre la farmacoterapia preventiva en la migraña, resalta la importancia terapéutica de los β bloqueadores en dicho padecimiento; hace referencia al propranolol y el timolol, que tienen indicación de la FDA de los EE.UU. para la prevención de la migraña, y destaca que son fármacos utilizados con alta frecuencia. Dentro de los efectos secundarios se incluyen: aumento de peso, somnolencia, intolerancia al ejercicio e hipotensión

sintomática. Informes recientes sugieren una asociación entre su uso y el desarrollo de diabetes tipo 2. (pp. 368-369).

Bidabadi et al. (2010) compararon la eficacia y tolerabilidad del propranolol y valproato de sodio en la prevención de migraña en población pediátrica. Sesenta y tres pacientes, entre los 5-15 años con migraña sin aura, fueron divididos en dos grupos, y sometidos a tratamiento preventivo con propranolol (grupo A) y valproato de sodio (grupo B). Un total de 60 pacientes concluyeron el periodo establecido de profilaxis; la frecuencia basal de la cefalea se redujo en más del 50% en el 83% de los receptores de propranolol y en el 63% de los receptores de valproato de sodio. (pp. 270-273).

Salviz, Yuce, Acar, Karatas & Acikalin (2015), al igual que el estudio anterior, tomaron en cuenta el propranolol, compararon su eficacia con la venlafaxina para la profilaxis de la migraña vestibular (MV). Participaron 64 pacientes, los cuales fueron asignados al azar (33 en el grupo P y 31 en el grupo V), de los 64 pacientes, 52 completaron el estudio (26 en ambos grupos). Se concluyó que la venlafaxina y el propranolol muestran la misma eficacia como tratamientos preventivos para la MV. Sin embargo, la venlafaxina puede ser superior al propranolol para mejorar los síntomas depresivos. (pp. 169-171).

Millán, Isais, Guzmán & Castillo (2014) utilizaron el propranolol (120mg/día) como punto de comparación contra el N alfa metil histamina subcutáneo (1 a 3 ug dos veces por semana), en el tratamiento de la profilaxis migrañosa; seleccionaron 60 pacientes con migraña, los cuales fueron divididos en dos grupos equitativos (30:30); las variables de interés fueron las siguientes: intensidad del dolor, frecuencia y duración de los ataques. De los 60 pacientes, 55 completaron el estudio de 4 semanas de duración; los resultados obtenidos para ambos medicamentos fueron similares en todas las variables. Sin embargo, el propranolol siempre alcanzó porcentajes de éxito mayores, lo que sustenta la frecuencia de su uso. (pp. 234-236).

Özge & Özgür (2016) hacen referencia a dos grandes metaanálisis relacionados con la epidemiología de la migraña en niños y adolescentes. Abu-Arafeh et al., en el 2010, estimaron que la prevalencia general de la migraña en los niños es del 7.7%, que es el promedio del 9.7% para las

mujeres y del 6.0% para los hombres. Posteriormente, Wöber-Bingöl et al. informaron una prevalencia general de migraña del 9,1%, mayor que la informada por Abu-Arafeh et al. (p. 2).

En el artículo, mencionado anteriormente, se describen los objetivos del tratamiento preventivo en niños y adolescentes, dentro de los cuales destacan: reducir la frecuencia, la gravedad y la duración del ataque; mejorar la capacidad de respuesta al tratamiento de los ataques agudos; mejorar las características asociadas a la migraña y su efecto negativo en las actividades de la vida diaria, y mejorar la función, reducir la discapacidad y mejorar la calidad de vida del paciente. Además, mencionan que no existe un medicamento aprobado para la migraña crónica en niños y adolescentes; sin embargo, el propranolol y la amitriptilina son las opciones farmacológicas más conocidas, y se cuenta con evidencia de ser más efectivos que el placebo; para su uso deben considerarse efectos secundarios, beneficios y daños que puedan conllevar estos fármacos. (Özge y Özgür, 2016, pp. 5-6).

Miller & Matharu (2014) concuerdan, con el artículo anterior, en que la elección del tratamiento preventivo depende de la eficacia del fármaco individual, el perfil de efectos secundarios, las preferencias del paciente y la presencia de cualquier condición de comorbilidad. Indudablemente los efectos secundarios son un factor crucial en la elección del tratamiento preventivo; sin embargo, algunos pacientes optan por afrontar estos efectos, con el objetivo de minimizar la frecuencia de ataques migrañosos, y están dispuestos a aceptar efectos secundarios significativos para lograr este objetivo; otros prefieren minimizar los efectos secundarios, aunque el beneficio terapéutico sea limitado. (pp. 22-24).

La guía NICE (Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención), dentro de sus directrices, recomienda al propranolol y al topiramato como agentes de primera línea en el tratamiento preventivo de la migraña. Dichos tratamientos deben iniciarse con bajas dosis e ir aumentando paulatinamente hasta llegar al efecto terapéutico deseado, intervengan los efectos secundarios o se alcance la dosis máxima del fármaco. El paciente debe mantenerse con la dosis óptima durante un período adecuado, generalmente tres meses, para evaluar la eficacia. En el caso del propranolol, debe tomarse en cuenta su contraindicación en pacientes asmáticos. (Miller & Matharu, 2014, p. 24).

Tabla 13. Dosis recomendada y efectos adversos de los β bloqueadores

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
β bloqueadores		
Propranolol	40-120mg BID.	Cansancio. Energía reducida. Síntomas posturales.
Metoprolol	100-200mg al día.	Disfunción eréctil. Contraindicado en el asma.

Nota: Miller & Matharu (2014).

Yaldo et al. (2008), mencionados por Hepp et al. (2016), realizaron un estudio sobre la persistencia con cuatro medicamentos profilácticos utilizados con frecuencia (amitriptilina, divalproex, topiramato y propranolol) en la población general de migraña, utilizando un análisis de la base de datos de reclamos de cinco organizaciones regionales de atención administrada en los Estados Unidos. Los autores encontraron que la persistencia, en la población general, de migraña era de aproximadamente el 18,5% a los seis meses y del 11,5% a los 12 meses, datos que concuerdan con la investigación de Hepp et al. (Hepp et al., 2016, pp. 8-9).

Amitriptilina.

Según Xu et al. (2017), el tratamiento preventivo tiene como objetivo eliminar la carga de dolor de cabeza sin daños intolerables, reducir las posibilidades de terapia aguda y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Resaltan que los antidepresivos tricíclicos fueron los primeros agentes que demostraron ser efectivos en la profilaxis de los dolores de cabeza en 1964, y siguen siendo una de las alternativas terapéuticas más utilizadas en la actualidad. Debido a esto, llevaron a cabo un metaanálisis, que evalúa la eficacia y la tolerabilidad de los antidepresivos tricíclicos, para reducir la carga de dolor de cabeza entre los adultos con migraña. (pp. 1-2).

Por medio de una búsqueda bibliográfica computarizada de las bases de datos PubMed, Embase, Cochrane y Web of Science, desde el inicio hasta julio de 2016, revisando todos los ensayos controlados aleatorios que asignaron adultos con un diagnóstico clínico de migraña, se evaluó la reducción en la frecuencia o índice de migraña, y las tasas de respuesta al tratamiento se definieron como los resultados de eficacia. Dicha investigación reveló más evidencia, que respalda el uso de antidepresivos tricíclicos para mejorar la carga de dolor de cabeza en pacientes adultos con migraña; destacaron que dicho tratamiento aumenta la efectividad cuanto más tiempo se utilice; observaron mayores beneficios a los 6 meses de uso. (Xu et al., 2017, pp. 5-6).

Dias et al. (2014) indican que la amitriptilina ha sido utilizada como terapia profiláctica en migraña episódica por un periodo aproximado de 45 años, por lo que se ha considerado un fármaco efectivo en dicho padecimiento. Además de la disminución en la frecuencia, intensidad y duración de los ataques migrañosos, la amitriptilina mejora la respuesta del tratamiento agudo, disminuye la discapacidad y costos económicos. (p. 851).

Estudios han demostrado que, en comparación con venlafaxina y placebo, la amitriptilina genera mejores resultados en lo que respecta a la frecuencia y duración de ataques migrañosos. Debido a esto, Dias et al. (2014), evaluaron la efectividad de combinar un tratamiento farmacológico exitoso con uno no farmacológico, en este caso amitriptilina con ejercicio aeróbico; por un periodo de dos años se les dio seguimiento a pacientes entre los 18 y 50 años de nuevo ingreso, con diagnóstico de migraña crónica. Se concluyó que la amitriptilina es efectiva como tratamiento preventivo de migraña crónica; no obstante, el uso concomitante con ejercicio aeróbico demostró tener más beneficios relacionados con la disminución en la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña. (Dias et al., 2014, pp. 853-854).

Gonçalves et al. (2016) realizaron una comparación entre: melatonina 3 mg, amitriptilina 25 mg y placebo para la prevención de la migraña; el estudio incluyó hombres y mujeres, entre los 18 y 65 años; se le dio seguimiento a un total de 178 pacientes durante 3 meses. La amitriptilina fue utilizada como referencia, debido a su alta frecuencia de uso y buena efectividad; mostró una reducción de 2,2 días en la frecuencia; sin embargo, la melatonina tuvo una disminución de

frecuencia similar (2,7 días), pero sí una mejor tolerabilidad. Por lo tanto, el uso de amitriptilina se ve perjudicado por la alta prevalencia de efectos secundarios.

Tabla 14. Dosis recomendada y efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
Antidepresivos tricíclicos		
Amitriptilina	10-75 mg en la noche.	Somnolencia. Boca seca. Algunos pacientes son muy sensibles y solo pueden necesitar una dosis total de 10 mg, aunque generalmente se necesita 1-1.5 mg / kg para una respuesta.
Nortriptilina	10-75 mg en la noche.	

Nota: Miller & Matharu (2014).

Beneficios del uso de erenumab fármaco con indicación específica para profilaxis de migraña crónica.

Los tratamientos preventivos, comúnmente utilizados para la migraña episódica incluyen: β bloqueadores (principalmente propranolol y metoprolol), antiepilépticos (principalmente topiramato y valproato) y antidepresivos (por ejemplo: amitriptilina). Sin embargo, ninguna de estas terapias se desarrolló específicamente para la prevención de la migraña, y su mecanismo de acción para dicho padecimiento no está claramente definido. La eficacia y la tolerabilidad se consideran pobres hasta en un 50% de los pacientes, lo que resulta en la interrupción temprana del tratamiento. Como resultado, las condiciones de muchos pacientes no se pueden manejar con los preventivos disponibles, y los pacientes experimentan una alta discapacidad y una calidad de vida severamente deteriorada. (Reuter et al., 2018, pp. 1-2).

Reuter et al. (2018), por medio del estudio LIBERTY, el cual se caracterizó por ser aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas en 59 sitios en 16 países, se hizo cuando los pacientes elegibles tenían entre 18 y 65 años, antecedentes de migraña episódica con o sin aura durante al menos 12 meses, tenían migraña durante un promedio de 4 a 14 días por mes durante los 3 meses previos a la detección, y habían sido tratados sin éxito con entre dos y cuatro tratamientos preventivos. Los participantes elegibles fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir 140 mg de erenumab (mediante dos inyecciones de 70 mg) o placebo cada 4 semanas por vía subcutánea durante 12 semanas.

La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron sondeando eventos adversos y mediante examen físico, signos vitales, evaluaciones de laboratorio clínico y electrocardiografía. La seguridad se evaluó en todos los pacientes asignados al azar, que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio. Todos los pacientes, en ambos grupos de tratamiento, recibieron al menos dos tratamientos, y la mayoría (> 98%) recibió los tres tratamientos (es decir, seis inyecciones en total). En general, erenumab fue bien tolerado. Las proporciones de pacientes que informaron al menos un evento adverso y eventos adversos graves fueron similares entre los grupos de tratamiento (véase la tabla 15). La mayoría de los eventos adversos observados fueron de gravedad leve o moderada, y no se produjeron muertes durante la fase de tratamiento doble ciego. (Reuter et al., 2018, p. 6).

Tabla 15. Efectos adversos emergentes en la población de estudio

Evento	Grupo con Erenumab (n=119)	Grupo con placebo (n=124)
Al menos un evento adverso	65 (55%)	67 (54%)
Cualquier evento adverso grave	2 (2%)	1 (1%)
Cualquier evento adverso que conduzca a la	0	1(1%)

interrupción del tratamiento		
Dolor en el lugar de la inyección	7 (6%)	7 (6%)
Dolor de espalda	5 (4%)	2 (2%)
Nasofaringitis	5 (4%)	12 (10%)
Mareo	3 (3%)	2 (2%)
Fatiga	3 (3%)	2 (2%)
Eritema en el sitio de inyección	3 (3%)	4 (3%)
Dolor de cuello	3 (3%)	0
Infección del tracto respiratorio superior	3 (3%)	0

Nota: Reuter et al. (2018).

En lo que respecta a los resultados de las pruebas de función hepática, concentraciones de creatinina, recuento de neutrófilos totales y signos vitales, no se observó evidencia clínica significativa que entre el grupo de erenumab y el placebo. Un aspecto relevante en este estudio es que ninguno de los 119 pacientes, que utilizaron erenumab, desarrolló anticuerpos de unión o neutralizantes, lo que fundamenta el origen humano del erenumab y su bajo potencial inmunogénico. No obstante, se requiere seguimiento a más largo plazo. (Reuter et al., 2018, p. 7).

Goadsby et al. (2017) llevaron a cabo un ensayo controlado de erenumab para la migraña episódica, para el cual asignaron pacientes al azar para la administración subcutánea de erenumab de 70 mg o 140mg, o placebo mensualmente durante 6 meses. Los puntos de interés fueron los siguientes: cambio en el número medio de días de migraña por mes, desde el inicio hasta los 4 o 6 meses y la reducción del 50% o más en los días promedio de migraña por mes. Para dicha investigación participaron pacientes entre los 18 y 65 años, que tenían antecedentes de migraña con o sin aura durante al menos 12 meses. La migraña se definió de acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos de Dolor de Cabeza, en su tercera edición. (pp. 2123-2124).

Con base en el estudio anterior, la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos graves que condujeron a la interrupción del régimen del ensayo fueron similares entre los grupos de erenumab y el grupo de placebo. (Véase la tabla 16). Numéricamente, los casos de dolor en el sitio de inyección fueron mayores en el grupo de erenumab de 70 mg. Un total de 35 de los 628 pacientes (5,6%), para los que los datos de anticuerpos posteriores a la línea de base estaban disponibles, dieron positivo para anticuerpos anti-erenumab (8,0% de los pacientes en el grupo de 70 mg y 3,2% de los pacientes en el grupo de 140 mg), uno de los cuales, en el grupo de 70 mg de erenumab, dio positivo por anticuerpos neutralizantes (0.2%). No hay diferencias clínicamente significativas entre el grupo erenumab. (Goadsby et al., 2017, p. 2129).

Tabla 16. Eventos adversos reportados durante la fase de tratamiento doble-ciego

Evento	Placebo (N=319)	Erenumab 70 mg (N=314)	Erenumab 140 mg (N=319)
Eventos adversos	201 (63%)	180 (57.3%)	177 (55.5%)
Nasofaringitis	32 (10%)	31 (9.9%)	35 (11%)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (56%)	21 (6.7%)	15 (4.7%)
Sinusitis	7 (2.2%)	7 (2.2%)	11 (3.4%)
Estreñimiento	4 (1.3%)	5 (1.6%)	11 (3.4%)
Artralgia	6 (1.9%)	7 (2.2%)	7 (2.2%)
Fatiga	8 (2.5%)	6 (1.9%)	7 (2.2%)
Náuseas	6 (1.9%)	7 (2.2%)	6 (1.9%)
Influenza	6 (1.9%)	4 (1.3%)	8 (2.5%)
Infección del tracto urinario	7 (2.2%)	5 (1.6%)	7 (2.2%)
Dolor de espalda	7 (2.2%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)
Dolor en el sitio de inyección	1 (0.3%)	10 (3.2%)	1 (0.3%)
Migraña	10 (3.1%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)

Hipertensión	8 (2.5%)	5 (1.6%)	0
Evento adverso que conduce a la interrupción del régimen de prueba	8 (2.5%)	7 (2.2%)	7 (2.2%)
Efectos adversos serios	7 (2.2%)	8 (2.5%)	6 (1.9%)

Nota: Goadsby et al. (2017).

Debido a la seguridad, tolerabilidad y eficacia favorables, el erenumab subcutáneo tiene el potencial de aumentar adherencia al tratamiento en el mundo real en pacientes con migraña crónica. Esto podría abordar una importante necesidad insatisfecha, porque solo el 17-20% de los pacientes con la migraña crónica se adhiere a los medicamentos preventivos para la migraña después de un año, y la falta de adherencia puede empeorar el desorden. (Tepper et al., 2017, p. 433).

La migraña crónica tiene un impacto significativo sobre las actividades diarias y la calidad de vida; los objetivos clave de las terapias preventivas son reducir la frecuencia de la migraña y el uso agudo de drogas, y mejorar el funcionamiento del paciente. Un tratamiento preventivo bien tolerado, que reduce el número mensual de días de migraña en una proporción sustancial de pacientes, y reduce el número de días que se toman medicamentos agudos, podría disminuir sustancialmente la carga personal y social asociada con la migraña crónica. (Tepper et al., 2017, p. 433).

Garland, Smith & Gums (2019) aluden que el erenumab parece tener un perfil de seguridad bastante benigno en ensayos clínicos de corta duración disponibles. No se informaron efectos adversos en ensayos clínicos que fueran significativamente diferentes de placebo con cualquier dosis de erenumab. Una inicial preocupación con el erenumab era la posibilidad de un aumento de la presión arterial debido a su mecanismo de acción. Sin embargo, los datos de ensayos clínicos hasta la fecha no han sugerido ninguna clínica, ni cambio significativo en la presión arterial ni incidencia de hipertensión. (p. 5).

Además, existe información que sugiere que el erenumab de 140 mg no empeora la isquemia del miocardio durante el ejercicio, una preocupación que surge por una reducción del flujo sanguíneo dérmico. Pese a que uno de los efectos adversos más comunes es el dolor en el sitio de inyección, la prevalencia es muy baja, lo que sugiere que no está relacionada con el medicamento. Cabe destacar que la mayoría de los efectos adversos evidenciados en los estudios, han demostrado similar porcentaje de aparición, tanto con el uso de erenumab como el de placebo, lo que sugiere una gran tolerabilidad del fármaco. (Garland, 2019, p. 6).

En el estudio realizado por Lipton et al. (2019), los resultados demostraron que el erenumab es efectivo en la reducción de días con crisis de migraña al mes, con un inicio de mejoría evidente desde el primer mes. En general, estos resultados demuestran que erenumab condujo a mejoras significativas y sostenidas, que son consistentes en múltiples medidas de calidad relacionadas con la salud, efecto social y psicológico, y discapacidad en pacientes con migraña crónica. (pp. 7-10).

Comparar la efectividad del erenumab para profilaxis de migraña crónica con dos terapias utilizadas habitualmente.

Tepper et al. (2017) realizaron un estudio, en el cual se administraron dos dosis diferentes de erenumab por vía subcutánea cada 4 semanas, y se demostró que son eficaces y bien toleradas en una población de pacientes con migraña crónica. Los pacientes inscritos en este estudio tenían migraña en más de la mitad de los días de un mes (aproximadamente 18 días). Los pacientes asignados, al azar, al grupo erenumab 70 mg o al grupo erenumab 140 mg, experimentaron una reducción media de 6.6 días desde el inicio en los días mensuales de migraña, 2 a 5 días más que los pacientes que recibieron placebo. (p. 431).

Tabla 17. Modificaciones clínicas con el uso de placebos vs. erenumab

Puntos de análisis	Placebo (N=281)	Erenumab 70 mg (N=188)	Erenumab 140 mg (N=187)
Días mensuales de migraña	-4,2	-6.6	-6,6
50% de tasa de respuesta	66	75	77

Días mensuales de tratamiento farmacológico específico para la migraña aguda	-1,6	-3,5	-4,1
Horas acumuladas mensuales de dolor de cabeza	-55,2	-64,8	-74,5

Nota: Tepper et al. (2017).

En la evaluación de erenumab como una terapia preventiva de migraña, los aumentos en la tasa de respuesta del 50% y las reducciones en el número de días en que se toman medicamentos específicos para la migraña aguda, proporcionan información complementaria al criterio de valoración principal de reducción en los días mensuales de migraña. Aunque todos los aspectos son importantes para los pacientes con migraña crónica, la mejora en la tasa de respuesta podría ser importante para los pacientes que experimentan un fracaso del tratamiento, mientras que la reducción de los días de medicamentos específicos para la migraña aguda es relevante para los pacientes con migraña crónica que, concomitantemente, tienen dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos. (Tepper et al., 2017, p. 432).

Este estudio proporcionó una representación sólida de ambos subgrupos de pacientes; incluyó a 453 pacientes que habían fallado al menos en una clase de medicamentos preventivos, debido a la falta de eficacia o disminuida tolerabilidad, y 327 pacientes que habían fallado al menos a dos clases de fármacos preventivos, lo que sugiere que podría haber eficacia en una población resistente al tratamiento, por lo que se considera como una opción profiláctica exitosa. (Tepper et al., 2017, p. 432).

Goadsby et al. (2017) comprobaron que el erenumab administrado por vía subcutánea, a una dosis mensual de 70 mg o 140 mg, redujo significativamente la frecuencia de la migraña, los efectos en las actividades diarias y el uso de medicamentos específicos para los episodios agudos durante un período de 6 meses. La tasa de una reducción del 50% o más en los días de migraña

promedio en el grupo de erenumab de 140 mg fue del 50.0 %, en comparación con el 26,6% en el grupo placebo. (pp. 2123-2130).

Tabla 18. Modificaciones clínicas de placebo vs. erenumab

Puntos de análisis	Placebo (N=316)	Erenumab 70 mg (N=312)	Erenumab 140 mg (N=318)
Días mensuales de migraña	-1.8±0.2	-1.8±0.2	-3.7±0.2
≥50% de reducción desde el inicio en los días de migraña por mes	84	135	159
Días mensuales de tratamiento farmacológico específico para la migraña aguda	-0.2±0.1	-1.1±0.1	-1.6±0.1
Impacto mensual de la migraña en la función física	-3.3±0.4	-5.5±0.4	-5.9±0.4

Nota: Goadsby et al. (2017).

Reuter et al. (2018), por medio del estudio LIBERTY, entre el 20 de marzo de 2017 y el 27 de octubre de 2017, incluyeron en su investigación a 246 participantes, quienes fueron asignados al azar en dos grupos, 121 al grupo de erenumab y 125 al grupo de placebo. De los 246 participantes, 95 (39%) habían probado sin éxito dos medicamentos preventivos, 93 (38%) habían probado tres y 56 (23%) habían probado cuatro. En la semana 12, 36 (30%) pacientes en el grupo de erenumab tuvieron una reducción del 50% o más desde el inicio en el número medio de días de migraña mensuales, en comparación con 17 (14%) en el grupo placebo (p. 1).

LIBERTY evidenció que, en comparación con el placebo, el erenumab fue eficaz en pacientes con migraña episódica, que previamente no respondieron o toleraron entre dos y cuatro tratamientos preventivos para la migraña. Erenumab podría ser una opción para pacientes con migraña difícil de tratar, que tienen necesidad de cambiar el estilo de vida y pocas opciones de tratamiento. (Reuter et al., 2018, p. 7).

Buse et al. (2018) evaluaron un total de 955 pacientes; fueron aleatorizados para recibir erenumab 70 mg (317), erenumab 140 mg (319) o placebo (319). Erenumab produjo mejoras significativamente mayores en todos los resultados informados por los pacientes; los cambios desde el inicio fueron numéricamente más altos con erenumab de 140 mg. Las mejoras ocurrieron rápidamente y se mantuvieron durante 6 meses de tratamiento. Erenumab también redujo significativamente la proporción de pacientes con discapacidad grave y muy grave relacionada con la migraña, y aumentó la calidad de vida relacionada con la salud, actividades sociales y laborales diarias. (p. 1).

Durante el estudio, todas las medidas de resultado informadas por los pacientes mejoraron con ambas dosis de erenumab versus placebo, la discapacidad relacionada con la migraña, el impacto relacionado con el dolor de cabeza y las mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud. Estos beneficios se produjeron rápidamente y aparecieron desde la primera evaluación, un mes después del inicio del tratamiento con ambas dosis de erenumab, en comparación con placebo. (Buse et al., 2018, pp. 6-7).

Hepp et al. (2016) mencionan a la Academia Estadounidense de Neurología y la Sociedad Estadounidense de Dolor de Cabeza para la prevención de migraña episódica, la cual recomienda el uso de propranolol, timolol, amitriptilina, divalproex o topiramato en la prevención de migraña crónica y episódica. Además, resaltan la importancia de la adherencia al tratamiento, factor de gran importancia en el éxito terapéutico de los medicamentos orales y la persistencia, ya que es importante el tiempo en el cual permanece el paciente en la terapia después del inicio del tratamiento.

Debido a la importancia de los factores mencionados anteriormente, se realizó un estudio para determinar la proporción de pacientes que persisten con tratamientos orales para la prevención de migraña; se les dio seguimiento a pacientes ≥ 18 años de edad (8707 en total) con diagnóstico de migraña crónica, que iniciaron algún tipo de tratamiento oral para la prevención de la migraña crónica, entre enero del 2008 y setiembre del 2012; la persistencia del tratamiento se midió a los seis y 12 meses de seguimiento. Se observó baja persistencia, con aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes interrumpiendo a los seis meses (persistencia del 24 al 26%)

independientemente de la clase de fármaco, con un aumento en la disminución a los 12 meses, con un 10% adicional de pacientes que interrumpieron su medicación (13 al 16% de persistencia). (Hepp et al., 2016, pp. 1-3).

Por lo tanto, el tiempo promedio de interrupción fue de aproximadamente dos a tres meses; más de dos tercios de los pacientes interrumpieron su medicación a los seis meses y más de cuatro quintos a los 12 meses. Esto es alarmante, ya que las pautas recomiendan que los pacientes permanezcan en terapia profiláctica durante al menos 6 a 12 meses antes de ser evaluados para la interrupción. Después de suspender la profilaxis inicial, solo un 25% de los pacientes cambiaron a otro medicamento dentro de los 60 días de la interrupción. Un 41% reiniciaron la terapia en un momento posterior, o no recibieron tratamiento por un período prolongado. Los pacientes que cambiaron o reiniciaron tratamientos profilácticos, al menos en tres ocasiones, evidenciaron una persistencia aún menor. (Hepp et al., 2016, pp. 7-8).

Vanya et al. (2016), revisaron 21 estudios, con el objetivo de analizar las causas más frecuentes de la no adherencia; las preocupaciones más comunes fueron: los efectos secundarios relacionados con la medicación o los eventos adversos, el régimen de dosificación frecuente o complejo, la eficacia percibida deficiente, la carga administrativa/financiera y el tipo de medicación profiláctica. Los médicos entrevistados, en este estudio, informaron que los efectos secundarios o la tolerabilidad son los factores sobresalientes más importantes para la no adherencia a los medicamentos preventivos para la migraña. (p. 1).

Además, el análisis de grupos focales con migrañosos episódicos y crónicos (N = 20) evidenció dos tipos de no adherencia: accidental (olvido en la toma del medicamento) y no adherencia intencional (cambio intencional en la forma de toma del medicamento, sin consulta profesional previa). Las razones de la no adherencia intencional descrita por los pacientes incluyeron efectos secundarios, ineficacia percibida de la medicación, carga administrativa y efectividad percibida de la medicación. (Vanya et al., 2016, p. 1).

Los participantes clasificaron los efectos secundarios como la característica más perjudicial de los medicamentos preventivos para la migraña, seguidos de la frecuencia de administración, la

sensación de dependencia o estigmatización del medicamento, la falta de control como resultado de la carga financiera y la percepción ineficacia de la medicación. Por lo tanto, se confirma que la razón principal de la falta de adherencia de los migraños a los profilácticos, son los efectos secundarios asociados (Vanya et al., 2016, p. 1).

Finalmente, las ventajas significativas del erenumab sobre otros medicamentos utilizados en profilaxis de migraña son la adherencia y tolerabilidad, la cual es relativamente baja para la mayoría de las terapias para la prevención actual de la migraña sin indicación específica, El rango de adherencia para los tratamientos profilácticos orales utilizados habitualmente es de aproximadamente un 25% a los 6 meses y de un 20% a los 12 meses. A diferencia del erenumab, que evidencia un abandono del 3%, esta información sugiere que la adherencia del erenumab es mejor que el de las terapias orales. (Garland, 2019, p. 6).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. Justificar el uso de propranolol y amitriptilina en la terapia preventiva de migraña, con el fin de comprender su uso no indicado.

La frecuencia y características de la migraña crónica han incentivado el desarrollo de medicamentos específicos para su tratamiento; sin embargo, por muchos años se han utilizado tratamientos sin indicación específica, pero con actividad terapéutica, debido a sus mecanismos de acción. Dentro de esta categoría de medicamentos destacan los β bloqueadores y antidepresivos tricíclicos, específicamente el propranolol y amitriptilina, debido a su eficacia y tolerabilidad.

Se determinó que el propranolol es eficaz en el tratamiento preventivo de la migraña crónica por presentar una reducción de más del 50% en la frecuencia de ataques migrañosos, porcentaje necesario para que un fármaco se tome en consideración como tratamiento profiláctico en migraña crónica. Debido a las características terapéuticas demostradas por dicho medicamento, ha sido utilizado como referencia en muchas investigaciones, donde se ha comparado su beneficio con respecto al de otros fármacos en tratamiento profiláctico de la migraña.

En lo que respecta a la amitriptilina, los antidepresivos tricíclicos se consideran de los principales agentes terapéuticos antiguamente utilizados en la profilaxis de cefalea. Su efectividad se basa en una favorable disminución en la frecuencia, intensidad y duración de los ataques migrañosos, así como en una mejora en la respuesta de los tratamientos agudos, disminución en la discapacidad y carga económica para el paciente.

2. Determinar los beneficios del uso de erenumab fármaco con indicación específica para profilaxis de migraña crónica con respecto al propranolol y amitriptilina, los cuales se utilizan habitualmente, pero carecen de indicación específica, con la finalidad de comprender su empleo.

Según la información analizada, el erenumab es una alternativa farmacológica importante para la prevención de la migraña crónica; evidenció una reducción del 50% o más en los días promedio de migraña por mes. Aunado a esto, resultó ser una opción de gran relevancia en pacientes sometidos con anterioridad a dos o más terapias preventivas sin éxito, lo que destaca la importancia del antagonismo del CGRP en la fisiopatología de la migraña.

3. Comparar la efectividad del erenumab como primer fármaco con indicación para profilaxis de migraña crónica con dos terapias utilizadas habitualmente, que permita justificar el tratamiento más adecuado.

Pese a las diferentes opciones terapéuticas para la prevención de migraña presentes en el mercado y su éxito comprobado en diferentes estudios, es importante resaltar que la adherencia al tratamiento es un factor fundamental en el beneficio a largo plazo de los pacientes. Garland (2019), determinó que los tratamientos profilácticos orales de uso diario presentan una adherencia de un 25% a los 6 meses y de un 20% a los 12 meses, en comparación con un 3% de abandono en el caso de erenumab, que se administra cada 4 semanas, lo que recalca el beneficio terapéutico de este nuevo fármaco y la aceptación por parte del paciente.

Al ser el erenumab un anticuerpo monoclonal, le confiere una mejor tolerabilidad, lo que conlleva a una disminución en reacciones adversas y efectos secundarios, causas relevantes en el abandono de terapias orales. Por lo tanto, la rápida capacidad de respuesta, mejora en la calidad de vida, seguridad y buena adherencia, son pilares fundamentales en el éxito de toda terapia preventiva, lo que le confiere al erenumab ventajas sobre otras terapias, como propranolol y amitriptilina, que no tienen indicación específica ni un mecanismo de acción definido para el tratamiento preventivo de la migraña crónica.

Recomendaciones

Al Colegio de Farmacéuticos, se le recomienda reforzar la educación continua en patologías tales como la migraña, la cual presenta alta prevalencia y resulta imprescindible para el farmacéutico conocer el manejo adecuado.

Se les recomienda, a médicos y farmacéuticos, estar alertas sobre los signos y síntomas clínicos fundamentales para el diagnóstico de migraña y sus variaciones, con el objetivo de poderle brindar orientación adecuada al paciente.

A la Universidad Internacional de las Américas, se le aconseja que en los cursos de la carrera de Farmacia se indague y aumente el interés en los medicamentos monoclonales, debido a la importancia que presentan para su futuro.

Por último, se recomienda que este proyecto sea el inicio de una investigación, y que su desarrollo debe continuarse por medio de estudios cualitativos y cuantitativos, con el fin de analizar la eficacia y seguridad del erenumab a largo plazo.

Referencias

- Abarca, A. (2016). Cefalea en Racimos. Medicina legal de Costa Rica -Edición Virtual-. Vol. 33 (1), marzo 2016. ISSN 1409-0015. Recuperado de: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/1409-0015-mlcr-33-01-00246.pdf>
- Akerman, S., Goadsby, P., Hoffmann, J., Holland, P., Martins-Oliveira, M. & Schankin, C. (2017). Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. American Physiological Society, DOI: 10.1152/physrev.00034.2015.
- Benavides, D., Rodríguez, L.C., Restrepo, J. & Vargas, D. (2015). Fisiopatología de la migraña: teoría vascular, ¿cierta o no? Pathophysiology of migraine: vascular theory, true or not? Acta Neurol. Colomb. Vol.31. No.1. Bogotá, Jan. /Mar. 2015. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.22379/2422402213>
- Bidabadi, E. & Mashouf, M. (2010). A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients, *pediatr drugs*. doi: 10.2165/11316270-000000000-00000.
- Borsook, B., Burstein, R. & Nosedá, R. (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. The Journal of Neuroscience, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015.
- Buonanotte, C. & Buonanotte, M.C. (2013). Migraña: neurología argentina. Elsevier España, 5(2):94-100.
- Buse, D., Lipton, R., Hallström, Y., Reuter, U., Tepper, S., Zhang, F., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D. & Lenz, R. (2018). Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia*. doi: 10.1177/0333102418789072

- Byrne, J. H. (2016). Introduction to neurons and neuronal networks. (Introducción a las neuronas y las redes neuronales). En Neuroscience online. Recuperado de: <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s1/introduction.html>.
- Chaplin, S. (2019). Erenumab: a monoclonal antibody for migraine prophylaxis. Prescriber. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/psb.1750>
- Couch, J. (2010). Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. American Headache Society. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01800.x
- Cubilla, M.A., Sánchez, B. & del Barrio M.T. (2015). Protocolo diagnóstico y terapéutico de la cefalea crónica. Medicine. 2015;11(70):4203-8.
- Daiutolo, B., Tyburski, A., Clark, S., Melanie, B. & Elliott, M. (2016). Trigeminal pain molecules, allodynia, and photosensitivity are pharmacologically and genetically modulated in a model of traumatic brain injury. Journal of neurotrauma. Vol. 33, No. 8. doi:10.1089/neu.2015.4087
- Dias, M., de Souza, D., Alain, A., Machado, M., Correa, A. & Rodrigues, T. (2014). Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. Universidad Federal de São Paulo. DOI: 10.1590/0004-282X20140148
- Díaz, M.A. & Carrillo, B. (2015). Flujo sanguíneo cerebral. Revista Mexicana de Anestesiología Vol. 38. Supl. 3. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2015/cmas153c.pdf>
- Dolopedia. (5 de noviembre del 2019). Anatomía del nervio trigémino. Recuperado de <https://dolopedia.com/categoria/anatomia-del-nervio-trigemino>

- Garland, S.G., Smith, S.M. & Gums, J.G. (2019). Erenumab: a first-in-class monoclonal antibody for migraine prevention. *Annals of Pharmacotherapy*. DttOpsI://1d0o.i.1o1rg7/71/01.10167070/120860102980315918635616
- GENESIS-SEFH. (2019). Erenumab para profilaxis de migraña en pacientes con cuatro o más crisis mensuales.
- Giamberardino, M., Costantini, R., Cipollone, F. & Martelletti, P. (2017). Calcitonin gene-related peptide receptor as a novel target for the management of people with episodic migraine: current evidence and safety profile of erenumab. *Journal of Pain Research* 2017:10 2751–2760. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S128143>
- Goadsby, P., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, U., Bonner, J., Zhang, F., M.S., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D., M.D. & Lenz, R. (2017). A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *The new England Journal of Medicine*, doi: 10.1056/NEJMoa1705848.
- Goldman, S.A. (5 de noviembre del 2019). Cerebro. Recuperado de: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/biolog%C3%ADa-del-sistema-nervioso/cerebro>
- Gómez, L.E., Lee Chang, J. & Fernández, H. (2018). Cefalea por abuso de medicamentos. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD*. Recuperado de: www.revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr
- Gómez, M. & Serna, L. (2015). Cefalea: más que un simple dolor. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 2015; 16(6): 41-53. Recuperado de <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2016/03/RevMexNeuroci-No-6-Nov-Dic-2015-41-53-R.pdf>
- Gonçalves A., Martini, A., Teixeira, R., Zukerman, E., Cipolla-Neto, J. & Prieto, M.F. (2016). Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for

migraine prevention. *Neurol Neurosurg. Psychiatry* 2016; 87:1127-1132.
DOI:10.1136/jnnp-2016-313458

Guerrero, A.L. & Frutos, V. (2013). Historia de la cefalea en la Antigüedad y el Medievo. *Kranion*, 10:22-7.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. (IHS). (2018). The international classification of headache disorders, 3rd edition, 2018, *Cephalalgia* Vol. 38(1) 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202

Hepp, Z., Dodick, D.W., Varon, S.F., Chia, J., Matthew, N., Gillard, P., Hansen, R.N. & Devine, E.B. (2016). Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. DOI: 10.1177/0333102416678382

Hernández, R., Fernández, C. & Baptista, M.P. (2014). Metodología de la investigación. México: McGraw-Hill.

Holroyd, K., Cottrell, C., O'Donnell, F., Cordingley, G., Drew, J., Carlson, B. & Himawan, L. (2010). Effect of preventive (β blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *Bmj*. DOI:10.1136/bmj.c4871

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. (IACS). (2016). Protocolo para el manejo del paciente con migraña crónica. Recuperado de:
http://www.iacs.es/wpcontent/uploads/2017/04/IACS_Protocolo_Migraña_Profesionales.pdf

Ira, S. (2013). Fisiología humana. España: McGraw-Hill.

- Iyengar, S., Johnson, K.W., Ossipov, M.H. & Aurora, S.K. (2019). CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. DOI: 10.1111/head.13529
- Jin Cho, S., Jin Song, T. & Kyung Chu, M. (2017). Treatment update of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. DOI 10.1007/s11916-017-0628-6
- Khan Academy. (30,10,2019). Función y estructura de la neurona. Recuperado de: <https://es.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/overview-of-neuron-structure-and-function>
- Lagoa, S., García, J.M., Gómez, A. & Calandre E.P. (2018). Migraña episódica y crónica: aspectos terapéuticos y psicosociales. *Encuentros en Neurociencias*. Vol. V. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Angel_GomezCamello/publication/331330365_Migrana_episodica_y_cronica_aspectos_terapeuticos_y_psicosociales/links/5c743e4ca6fdcc47159bebe3/Migrana-episodica-y-cronica-aspectos-terapeuticos-y-psicosociales.pdf
- 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>
- Lipton, R. & Silberstein, S. (2015). Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *American Headache Society*. DOI: 10.1111/head.12505
- Lipton, R., Tepper, S.J., Reuter, U., Silberstein, S., Stewart, W.F., Nilsen, J., Leonardi, D.K., Desai, P., Cheng, S., Mikol, D.D. & Lenz, R. (2019). Erenumab in chronic migraine. *Neurology*. DOI:10.1212/WNL.0000000000007452
- Maassen Van den Brink, A., Terwindt, G. & Van den Maagdenberg, A. (2018). Calcitonin gene-related peptide (receptor) antibodies: an exciting avenue for migraine treatment. *Genome Medicine* 10:10. Recuperado de: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?T=P&P=AN&K=128154594&S=R&D=>

a9h&EbscoContent=dGJyMMTo50SeprU4yOvsOLCmr1GeqLFSsqy4SLWWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGttVC2p7dRuePfgeyx44Dt6fIA

Machado, N.P., Téllez, G.A. & Castaño, J.C. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infectio* 2006; 10(3): 186-197.

Magnaplust. (5 de noviembre del 2019). Encéfalo (ser humano). Recuperado de <https://www.magnaplust.org/articulo/-/articulo/AD3343/encefalo-ser-humano->

Mantilla, B.A. (30 de agosto del 2019). Polígono de Willis: anatomía y funciones neurológicas. Recuperado de: <https://ciberpsique.com/neurociencia/poligono-de-willis-anatomia-y-funciones-neurologicas/>

Markham, A. (2018). Erenumab: First Global Approval. Springer International Publishing AG. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0944-0>

May, A. & Schulte, L.H. (2016). Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature reviews | Neurology*. DOI:10.1038/nrneurol.2016.93

Medlineplus. (25, 6, 2018). Lóbulos del cerebro. Recuperado de https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/9549.htm

Millán, R.O., Isais, R., Guzmán, B. & Castillo, G. (2014). N alpha methyl histamine versus propranolol in migraine prophylaxis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Can J Neurol. Sci.* 2014; 41: 233-238. Recuperado de: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/n-alpha-methyl-histamine-versus-propranolol-in-migraine-prophylaxis/D1C02BAA3B4DA7529EBE13B57E6A9582>

Miller, S. & Matharu, M.S. (2014). Migraine is underdiagnosed and undertreated. *Practitioner* 2014;258 (1774):19-24. Recuperado de:

https://www.researchgate.net/profile/Sarah_Miller35/publication/270965857_Migraine_is_underdiagnosed_and_undertreated/links/5591693b08aed6ec4bf8358a/Migraine-is-underdiagnosed-and-undertreated.pdf

Ortiz, P., Banderas, A., Unigarro, L. & Santillan, P. (2018). Oxigenación y flujo sanguíneo cerebral, revisión comprensiva de la literatura. *Revista Ecuatoriana de Neurología*/Vol. 27, No. 1, 2018.

Özge, A. & Özgür, O. (2016). Chronic migraine in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* (2016) 20:14. DOI 10.1007/s11916-016-0538-z

Pascual, J. (2019). Cefalea y migraña. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander. España, 12(71):4145-53.

Pellicer, M., García, S.E., García, P., Ramos, F. & Matoses, S.M. (2014). Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales. *Ars Pharm.* 2014; 55(1): 8-22. Recuperado de: http://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/34407/Ars%20Pharm%2055%281%29_8-22.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Pereira, A., Barrantes, C. & Hernández, L.E. (2016). Caracterización de las consultas de indicación farmacéutica en 30 farmacias comunitarias del área metropolitana de Costa Rica. *Pharm Care Esp.* 2016; 18(1): 16-27. Recuperado de: <https://pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/274/236>

Probyn, K., Bowers, H., Mistry, D., Caldwell, F., Underwood, M., Patel, S., Kaur Sandhu, H., Matharu, M & Pincus, T. (2017). Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open.* DOI:10.1136/bmjopen-2017-016670

- Puigbó, J. (8 de enero del 2019). Sistema Nervioso Central: funciones y partes. Recuperado de <https://www.psicologia-online.com/sistema-nervioso-central-funciones-y-partes-4327.html>
- Real Academia Española. (2018). Definición de beneficio. Recuperado de: <https://dle.rae.es/?id=EOjKmrl>
- Real Academia Española. (2018). Definición de efectividad. Recuperado de: <https://dle.rae.es/?id=EOjKmrl>
- Reuter, U., Goadsby, P., Lanteri-Minet, M., Wen, S., Hours-Zesiger, P., Ferrari, M. & Klatt, J. (2018). Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Elsevier Ltd. Recuperado de: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)
- Rizzoli, P. (2014). Preventive pharmacotherapy in migraine. American Headache Society. DOI: 10.1111/head.12273
- Rodríguez, G., Rivero, M., Gutiérrez, R. & Márquez, J. (2015). Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal. *Neurología*. 2015;30(1):16-22. Recuperado de: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0213485312002691?token=B2BCC08866C7BD4F34E25FDCDB91D40BF5EACAA63435163529554DCC0E7C2B44A2FFB486B37775473D61A5CB1799CAAB>
- Rubín, A. (5 de noviembre del 2019). Sistema nervioso humano: partes y funciones. Recuperado de <https://www.lifeder.com/sistema-nervioso/>

- Russell, F.A., King, R., Smillie, S.J., Kodji, X. & Brain, S.D. (2014). Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. American Physiological Society. DOI:10.1152/physrev.00034.2013
- Sáez, P. (2017). Migraña: influencia de los estilos de vida y terapias alternativas. Universidad de Cantabria, España.
- Salviz, M., Yuce, T., Acar, H., Karatas, A. & Acikalin, R.M. (2015). Propranolol and Venlafaxine for Vestibular Migraine Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial. *Laryngoscope*, 126:169-174. DOI: 10.1002/lary.25445
- Sánchez, M.J., del Barrio, A., López-Zuazo, I., Higes, F. & Yusta, A. (2015). Cefalea (I). Cefalea tensional. *Medicine*. 2015;11(70):4147-54. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215708930>
- Silberstein, S. (2015). Preventive migraine treatment. *Continuum*, 2015;21(4):973-989. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640499/>
- Speranza, N. & Tamosiunas, G. (2016). Uso de medicamentos fuera de prospecto Uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario? Departamento de Farmacología y Terapéutica Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Recuperado de: https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/11066/1/uso_de_medicamentos_fuera_de_prospecto.pdf
- Stovnerl, L., Linde1, M., Gravdahl1, G., Tronvik1, E., Aamodt, A., Sand, T. & Hagen, K. (2013). A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. DOI: 10.1177/0333102413515348
- Tepper, S., Ashina, M., Reuter, U., Brandes, J., Doležil, D., Silberstein, S., Winner, P., Leonardi, D., Mikol, D. & Robert, L. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment

of chronic migraine: a randomised, double-blind-placebo-controlled phase 2 trial.
Recuperado de: www.thelancet.com/neurology

Vanya, M., Desai, P., Clifford, S., Howard, K., Lisle, T. & Sapra, S. (2016). Understanding patient adherence to prophylactic migraine medications. *Neurology*. Recuperado de: https://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P1.164.short

Visens, L. (2014). Actualización en la prevención y tratamiento de la migraña. *Medicina (Buenos Aires)*. 74: 147-157. Recuperado de: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol74-14/n2/147-157-med2-6085-Visens.pdf>

Weatherall, M.W. (2015). The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. DOI: 10.1177/ 2040622315579627

Xu, X., Liu, Y., Dong, M., Zou, D. & Wei, Y. (2017). Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine* (2017) 96:22. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000006989>

Yuan, H., Lauritsen, C.G., Kaiser, E.A. & Silberstein, S.D. (2017). CGRP monoclonal antibodies for migraine: rationale and progress. DOI 10.1007/s40259-017-0250-5

Yusta, A., Cubilla, M.A., Sánchez, M.J. & Higes, F. (2015). Cefalea (II). *Migraña. Medicine*. 2015;11(70):4155-66. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215708942>

Zarco, L., Pretel, F., Millán, S. & Gil, L. (2013). Sistema trigémino vascular y cefalea. *Univ. Méd.* ISSN 0041-9095. Bogotá (Colombia), 54 (1): 92-103. Recuperado de <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16183>