

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA.**



**Título de la investigación:**

“Implementación de terapias monoclonales en la Atención Primaria de Salud en  
Costa Rica: impacto en los protocolos de manejo de la migraña”

**Nombre del /los estudiantes:**

Andrea María Tábor Clara

**Tutor(a):**

Dr. Kenneth Ramírez Salas

**Sede San José, Costa Rica**

**Septiembre, 2025.**

## Tabla de contenido

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Índice de figuras.....                                                         | 6  |
| Resumen.....                                                                   | 1  |
| Lista de abreviaturas .....                                                    | 3  |
| CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....                                                  | 4  |
| 1.1 Planteamiento del problema.....                                            | 7  |
| 1.2 Objetivos.....                                                             | 9  |
| 1.2.1 Objetivo general.....                                                    | 9  |
| 1.2.2 Objetivos específicos .....                                              | 9  |
| 1.3 Justificación .....                                                        | 10 |
| 1.4 Antecedentes.....                                                          | 12 |
| 1.4.1 Antecedentes Internacionales.....                                        | 12 |
| 1.4.2 Antecedentes Nacionales .....                                            | 16 |
| 2 CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO .....                                              | 18 |
| Capítulo II: Marco Teórico .....                                               | 19 |
| 2.1.1 Definición y Fundamento de las Terapias Monoclonales.....                | 20 |
| 2.1.2 Mecanismo de Acción de los Anticuerpos Monoclonales contra CGRP          | 22 |
| 2.1.3 Eficacia en la Prevención de la Migraña: Datos Clínicos Relevantes ..... | 24 |
| 2.2 Definición de Migraña y Causas Subyacentes.....                            | 26 |
| 2.2.1 Definición de Migraña .....                                              | 26 |
| 2.2.2 Causas y fisiopatología subyacente .....                                 | 26 |
| 2.2.3 Tratamientos Convencionales para la Migraña: Farmacología y Eficacia     | 28 |
| 2.2.4 Desafíos del Tratamiento Tradicional en Atención Primaria .....          | 31 |
| 2.3 La Migraña: Fisiopatología y Tratamientos Convencionales .....             | 33 |
| 2.4 Implementación de Terapias Biológicas en el Manejo de la Migraña.....      | 34 |

|       |                                                                                         |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.1 | Terapias Biológicas en la Atención Primaria.....                                        | 35 |
| 2.4.2 | Factores Críticos para la Implementación en Sistemas de Salud Públicos                  | 35 |
| 2.4.3 | Barreras y Retos en la Adopción de Terapias Innovadoras .....                           | 36 |
| 2.4.4 | Terapias Biológicas en la Atención Primaria.....                                        | 36 |
| 2.5   | Perspectiva para Costa Rica.....                                                        | 39 |
| 2.5.1 | Factores Críticos para la Implementación en Sistemas de Salud Públicos                  | 39 |
| 2.5.2 | Barreras y Retos en la Adopción de Terapias Innovadoras .....                           | 43 |
| 2.6   | Procesos de evaluación tecnológica prolongados. ....                                    | 44 |
| 2.7   | Protocolos de Atención Primaria para el Manejo de la Migraña en Costa Rica              | 46 |
| 2.7.1 | Estado Actual de los Protocolos Nacionales.....                                         | 47 |
| 2.7.2 | Situación general en Costa Rica .....                                                   | 47 |
| 2.7.3 | Comparación Internacional: Protocolos de Atención Primaria para la Migraña              | 49 |
| 2.7.4 | Oportunidades para la Actualización de Protocolos en Costa Rica.....                    | 52 |
| 2.8   | Impacto Económico y Sostenibilidad de las Terapias Monoclonales.....                    | 54 |
| 2.8.1 | Costo-Efectividad de las Terapias Monoclonales en Sistemas de Salud Públicos            | 55 |
| 2.8.2 | Análisis de Costo-Beneficio: Reducción de Crisis y Mejora de la Productividad           | 57 |
| 2.8.3 | Desafíos Económicos en la Implementación de Nuevas Terapias.....                        | 59 |
| 2.9   | Integración de las Terapias Monoclonales en la Atención Primaria en América Latina..... | 62 |
| 2.9.1 | Estudios de Caso en América Latina: Brasil, México y España.....                        | 63 |
| 2.9.2 | Comparación de Modelos de Implementación en América Latina.....                         | 63 |
| 2.9.3 | Barreras Económicas y Logísticas en el Contexto Latinoamericano.....                    | 64 |

|        |                                                                                                           |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.9.4  | Barreras logísticas .....                                                                                 | 65 |
| 2.9.5  | Comparación de barreras en países seleccionados.....                                                      | 66 |
| 2.9.6  | Posibles vías de superación.....                                                                          | 67 |
| 2.10   | Perspectivas Futuras para la Implementación de Terapias Monoclonales en Costa Rica                        | 67 |
| 2.10.1 | Recomendaciones para la Integración de Terapias Monoclonales en APS                                       | 68 |
| 3      | CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO .....                                                                     | 71 |
| 3.1    | Tipo de investigación .....                                                                               | 72 |
| 3.2    | Fuentes de información .....                                                                              | 73 |
| 3.3    | Criterios de búsqueda.....                                                                                | 74 |
| 3.4    | Proceso de selección de la información .....                                                              | 76 |
| 3.5    | Clasificación según niveles de evidencia.....                                                             | 78 |
| 4      | CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....                                                                             | 80 |
| 4.1    | Enfoque de análisis .....                                                                                 | 81 |
| 4.2    | Objetivo específico 1. Disponibilidad y accesibilidad internacional en AP...                              | 81 |
| 4.2.1  | Disponibilidad: terapias presentes, pero con velocidades distintas de adopción                            | 81 |
| 4.2.2  | Accesibilidad: el verdadero filtro está en cobertura, costo y ruta clínica                                | 81 |
| 4.2.3  | AP como puerta y filtro: el acceso depende de quién puede indicar, monitorizar y derivar.....             | 82 |
| 4.2.4  | América Latina: brechas de acceso y decisiones de política pública visibles en la práctica .....          | 82 |
| 4.2.5  | Lectura aplicada a Costa Rica: sostenibilidad, incapacidad y oportunidad de modernización operativa ..... | 83 |
| 4.3    | Objetivo específico 2. Efectividad comparada frente a tratamientos convencionales en AP .....             | 84 |

|       |                                                                                                              |    |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.3.1 | Eficacia en ensayos clínicos: reducción de días de migraña como señal robusta                                | 84 |
| 4.3.2 | Meta-análisis: evidencia integrada y comparación indirecta .....                                             | 84 |
| 4.3.3 | Evidencia en vida real: efectividad, tolerabilidad y continuidad cuando el paciente vive fuera del RCT ..... | 84 |
| 4.3.4 | Seguridad y largo plazo: la estabilidad del beneficio y el manejo de expectativas                            | 85 |
| 4.3.5 | Comparación con tratamientos convencionales: no es reemplazo automático, es escalamiento inteligente.....    | 85 |
| 4.4   | Objetivo específico 3. Incorporación en protocolos de AP en diferentes contextos                             | 87 |
| 4.4.1 | Elementos mínimos de protocolo: del diagnóstico a la continuidad.....                                        | 87 |
| 4.4.2 | Protocolos en América Latina: adaptar sin bajar el estándar .....                                            | 87 |
| 4.4.3 | Experiencias y propuestas aplicables a Costa Rica: de lo posible a lo medible                                | 87 |
| 4.4.4 | Tecnología como soporte del protocolo: seguimiento, educación y continuidad                                  | 88 |
| 4.4.5 | Conservación, vigencia y cadena de frío como condición de viabilidad en el primer nivel                      | 89 |
| 4.4.6 | Requisitos de refrigeración y manejo según los anticuerpos monoclonales anti-CGRP                            | 90 |
| 4.4.7 | Ruptura de cadena de frío, estabilidad proteica y riesgos de manipulación                                    | 92 |
| 4.4.8 | Implicaciones operativas para una eventual implementación en la CCSS                                         | 93 |
| 4.5   | Síntesis de resultados .....                                                                                 | 95 |
| 5     | CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....                                                              | 96 |
| 5.1   | Conclusiones .....                                                                                           | 97 |
| 5.1.1 | Conclusión general.....                                                                                      | 97 |

|       |                                                                                                                        |     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1.2 | Objetivo específico 1 .....                                                                                            | 97  |
| 5.1.3 | Objetivo específico 2 .....                                                                                            | 97  |
| 5.1.4 | Objetivo específico 3 .....                                                                                            | 98  |
| 5.2   | Recomendaciones .....                                                                                                  | 98  |
| 5.2.1 | Objetivo específico 1 .....                                                                                            | 98  |
| 5.2.2 | Objetivo específico 2 .....                                                                                            | 98  |
| 5.2.3 | Objetivo específico 3 .....                                                                                            | 99  |
|       | Referencias.....                                                                                                       | 100 |
|       | Anexos .....                                                                                                           | 107 |
|       | Anexo 1. Síntesis de estudios revisados sobre terapias monoclonales anti-CGRP y<br>manejo de migraña (2019–2025) ..... | 108 |

## **Índice de Tablas**

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1 Principales factores asociados a la fisiopatología de la migraña            | 28 |
| Tabla 2 Resumen de tratamientos convencionales en migraña                           | 30 |
| Tabla 3 Comparación de desafíos en el tratamiento tradicional de migraña en APS     | 33 |
| Tabla 4 Comparación de experiencias de implementación de mAbs en APS                | 39 |
| Tabla 5 Factores críticos para implementar terapias biológicas en sistemas públicos | 42 |
| Tabla 6 Principales barreras en la adopción de terapias biológicas para la migraña  | 45 |
| Tabla 7 Estado actual de protocolos nacionales para migraña en Costa Rica           | 48 |
| Tabla 8 Comparación sintética de protocolos APS para migraña                        | 50 |
| Tabla 9 Oportunidades para actualizar protocolos en Costa Rica                      | 54 |
| Tabla 10 de costo-efectividad comparada                                             | 56 |
| Tabla 11 análisis costo-beneficio                                                   | 58 |
| Tabla 12 Desafíos económicos                                                        | 61 |
| Tabla 13 Recomendaciones para la integración de mAbs en APS en Costa Rica           | 69 |
| Tabla 14. Criterios de Búsqueda Basados en Referencias Académicas                   | 74 |
| Tabla 15 Criterios de inclusión y exclusión                                         | 75 |
| Tabla 16 Descripción general de los niveles de evidencia según David Sackett        | 78 |

## **Índice de figuras**

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 Diagrama del proceso de selección de la información (modelo PRISMA 2020)... | 77 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **Dedicatorias**

Dedico el presente trabajo a mi familia, por ser el pilar fundamental en mi formación personal y académica.

A mis padres, José Enrique y María Clara, por su amor incondicional, su esfuerzo constante y por inculcarme valores que han guiado cada paso de mi vida. Su apoyo y confianza han sido esenciales para alcanzar esta meta.

A mi hermana, María Fernanda, por ser un ejemplo de dedicación y vocación profesional. Su trayectoria como doctora ha sido una fuente constante de motivación e inspiración para seguir adelante y esforzarme por alcanzar mis metas.

A mi sobrina, Sofía Fernanda, por ser una fuente de alegría e inspiración, motivándome siempre a seguir adelante con ilusión y compromiso.

## **Agradecimientos**

Expreso mi más sincero agradecimiento a mi tutor, Kenneth Ramírez, por su valiosa orientación, dedicación y acompañamiento durante el desarrollo de esta tesis. Su experiencia, disposición y compromiso académico fueron fundamentales para la culminación de este trabajo

## Resumen

La presente investigación analizó la viabilidad de integrar terapias monoclonales anti-CGRP en los protocolos de Atención Primaria de Salud (APS) de Costa Rica para el manejo preventivo de la migraña. El problema de estudio se formuló a partir de una tensión concreta: mientras la evidencia internacional describe beneficios clínicos relevantes, mejor tolerabilidad y nuevos esquemas de prevención para pacientes con migraña frecuente o refractaria, los protocolos costarricenses continúan concentrados en abordajes convencionales y no han incorporado criterios operativos para valorar estas terapias en el primer nivel. En consecuencia, la investigación se orientó a determinar si la integración es viable desde una perspectiva clínica, operativa y económico-sanitaria, más allá de una simple descripción farmacológica.

El objetivo general consistió en analizar la viabilidad clínica, operativa y económica de integrar las terapias monoclonales anti-CGRP en los protocolos de manejo de la migraña en la APS de Costa Rica. Para ello se desarrolló un estudio cualitativo, documental, no experimental y de alcance descriptivo-analítico. La estrategia metodológica se apoyó en búsqueda sistemática de literatura científica y técnica publicada entre 2019 y 2025, mediante el uso de descriptores estructurados, operadores booleanos, criterios explícitos de inclusión y exclusión, diagrama PRISMA 2020 y jerarquización de la evidencia según el modelo de Sackett. El corpus final quedó conformado por 30 estudios y documentos técnicos pertinentes para los objetivos de investigación.

En términos de evidencia, predominó información de alta calidad metodológica, con ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis, revisiones sistemáticas, guías clínicas y estudios de implementación. El 73 % de las fuentes analizadas correspondió a niveles de evidencia I y II, lo que fortaleció la solidez del análisis sobre eficacia, seguridad y factibilidad de uso. El abordaje de los resultados se organizó en tres ejes: disponibilidad y accesibilidad de las terapias monoclonales en contextos comparables; efectividad clínica y aplicabilidad frente a tratamientos preventivos convencionales; y requisitos mínimos para su eventual incorporación protocolaria en Costa Rica.

Los resultados muestran, en primer lugar, que las terapias monoclonales anti-CGRP ya forman parte de esquemas de uso regulado en diversos sistemas de salud, aunque su disponibilidad en APS no suele ser libre ni universal, sino mediada por criterios de selección,

refractoriedad clínica, validación especializada y mecanismos de financiamiento específicos. Esto significa que la accesibilidad existe, pero generalmente bajo modelos escalonados y con control clínico. En segundo lugar, la evidencia comparada indica que estas terapias ofrecen ventajas en tolerabilidad, persistencia terapéutica y reducción de días de migraña frente a varios preventivos convencionales, aunque su mejor posicionamiento aparece sobre todo en pacientes que no responden bien o abandonan fármacos como topiramato, propranolol o amitriptilina. En tercer lugar, la incorporación en APS no depende solo de la eficacia, sino de la existencia de protocolos claros, criterios de referencia, seguimiento clínico estandarizado, trazabilidad digital, cadena de frío, educación del personal y mecanismos de evaluación presupuestaria.

Se concluye que la integración de terapias monoclonales anti-CGRP en la APS costarricense no es viable como incorporación universal e inmediata, pero sí como integración progresiva, selectiva y protocolizada para casos de migraña refractaria o de alta carga funcional. La viabilidad aumenta cuando se limita a pacientes previamente caracterizados, con falla o intolerancia a terapias convencionales, y cuando se articula con apoyo de neurología, seguimiento mediante EDUS y evaluación económica en fases piloto. En consecuencia, la principal recomendación no es sustituir el esquema actual, sino actualizarlo con un algoritmo escalonado que permita valorar de forma técnica, medible y financieramente responsable el uso de estas terapias dentro del sistema público costarricense.

Palabras clave: migraña, anti-CGRP, anticuerpos monoclonales, atención primaria de salud, Costa Rica, viabilidad.

## **Lista de abreviaturas**

APS: Atención Primaria de Salud

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

EHF: European Headache Federation

FDA: Food and Drug Administration

HIT-6: Headache Impact Test

ICER: Institute for Clinical and Economic Review

mAbs: Anticuerpos monoclonales

MIDAS: Migraine Disability Assessment

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

## **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

La presente tesis analiza la viabilidad de integrar terapias monoclonales anti-CGRP en los protocolos de Atención Primaria de Salud de Costa Rica para el manejo preventivo de la migraña. El estudio parte de un problema concreto: la migraña representa una condición neurológica altamente prevalente, incapacitante y con impacto directo sobre la calidad de vida, la funcionalidad laboral y el uso recurrente de servicios de salud; sin embargo, la respuesta protocolaria del primer nivel costarricense continúa centrada en esquemas convencionales, aun cuando la evidencia internacional ha mostrado avances terapéuticos relevantes en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica<sup>1, 2, 50</sup>.

Lo que se hará en esta investigación no es una simple descripción farmacológica de los anticuerpos monoclonales. El trabajo examina si su incorporación sería realmente viable en un contexto institucional específico: la Atención Primaria de Salud costarricense. Por ello, el análisis se organiza en tres dimensiones inseparables: la disponibilidad y accesibilidad observada en sistemas comparables; la efectividad clínica y la aplicabilidad frente a tratamientos preventivos convencionales; y los requisitos operativos, logísticos y financieros que condicionan una eventual adopción protocolaria en la CCSS<sup>12, 33, 52, 55, 58, 59</sup>.

Para abordar el tema, se desarrolló una investigación documental de enfoque cualitativo, diseño no experimental y alcance descriptivo-analítico. La revisión se apoyó en literatura científica y técnica publicada entre 2019 y 2025, seleccionada mediante descriptores estructurados, operadores booleanos, criterios de inclusión y exclusión, diagrama PRISMA 2020 y clasificación de niveles de evidencia según Sackett. Este abordaje permitió integrar ensayos clínicos, meta-análisis, guías, estudios de práctica clínica y documentos de política sanitaria, con énfasis en experiencias útiles para valorar la viabilidad de implementación en entornos públicos<sup>14, 16, 22, 28, 33</sup>.

El desarrollo del documento responde a esa lógica metodológica. En el primer capítulo se delimita el problema, la pregunta de investigación, los objetivos y la justificación. En el segundo se construye el sustento conceptual necesario sobre migraña, terapias anti-CGRP, atención primaria y barreras de implementación. En el tercero se explica con detalle la ruta metodológica utilizada para seleccionar y jerarquizar la evidencia. En el cuarto se realiza el análisis de los resultados, organizado según los objetivos específicos, y en el quinto se presentan conclusiones y recomendaciones derivadas estrictamente de la evidencia revisada.

De esta manera, la introducción deja planteado tanto el objeto de estudio como la forma en que será abordado: mediante una revisión documental crítica, comparada y contextualizada,

orientada a responder si Costa Rica cuenta —o puede construir— las condiciones mínimas para integrar de forma progresiva y técnicamente justificada estas terapias en el primer nivel de atención.

## 1.1 Planteamiento del problema

La migraña constituye un problema sanitario que trasciende el dolor episódico y se convierte, en numerosos pacientes, en una condición de discapacidad recurrente, disminución del rendimiento laboral, afectación del sueño, deterioro emocional y uso frecuente de consultas, incapacidades y automedicación<sup>1,2,50</sup>. En el primer nivel de atención, esta carga suele expresarse en cuadros repetitivos que no siempre logran control clínico sostenido con las alternativas preventivas convencionales, ya sea por respuesta parcial, efectos adversos, baja adherencia o comorbilidades que limitan su continuidad terapéutica<sup>43,44</sup>.

En los últimos años, las terapias monoclonales dirigidas al CGRP o a su receptor han modificado el panorama internacional de la prevención de la migraña, debido a su mecanismo de acción específico, esquemas posológicos más simples y un perfil de tolerabilidad que, en determinados grupos de pacientes, resulta más favorable que el observado con fármacos preventivos tradicionales<sup>22,28,33</sup>. No obstante, la sola existencia de evidencia clínica positiva no resuelve por sí misma la pregunta central para Costa Rica: que algo sea eficaz en estudios controlados no implica automáticamente que sea viable incorporarlo en protocolos de Atención Primaria de Salud.

El escenario costarricense muestra una brecha metodológica e institucional. Por un lado, los lineamientos nacionales continúan priorizando esquemas convencionales y no desarrollan criterios operativos específicos para valorar anticuerpos monoclonales en APS<sup>58,59</sup>. Por otro, la investigación disponible sobre estas terapias se concentra con frecuencia en eficacia y seguridad, pero no siempre examina de manera integrada variables como accesibilidad real, financiamiento, criterios de selección, referencia especializada, trazabilidad, cadena de frío o seguimiento en sistemas públicos latinoamericanos<sup>12,17,52,55</sup>.

Esta ruptura es importante porque la pregunta de investigación no se limita a indagar si las terapias monoclonales funcionan, sino si su integración sería viable en un contexto específico de prestación de servicios. La viabilidad, en este estudio, implica la convergencia de varios planos: beneficio clínico frente a las alternativas ya disponibles; pertinencia para pacientes atendidos o identificados desde APS; existencia de criterios de acceso verificables; capacidad institucional para su seguimiento y conservación; y sostenibilidad económica dentro de un sistema solidario como la CCSS. Cuando estos componentes no se analizan de forma articulada, se corre el riesgo de formular conclusiones parciales o trasladar al plano normativo lo que todavía no ha sido demostrado en el plano operativo.

Por ello, la presente investigación se propone cerrar esa brecha mediante una revisión documental crítica que compare la evidencia científica sobre efectividad y tolerabilidad, examine experiencias internacionales de incorporación regulada y valore qué condiciones mínimas deberían existir para una eventual implementación progresiva en Costa Rica. El propósito no es defender una adopción inmediata y universal, sino determinar si la integración puede sostenerse técnica, clínica y económicamente bajo criterios medibles y alcanzables.

A partir de lo anterior, la pregunta que orienta esta tesis es la siguiente: ¿Es viable la integración de las terapias monoclonales en los protocolos de Atención Primaria de Salud de Costa Rica para el manejo de la migraña, considerando la evidencia clínica disponible, la aplicabilidad en el primer nivel y las condiciones operativas y económicas del sistema público de salud?

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 *Objetivo general***

Analizar la viabilidad clínica, operativa y económica de integrar las terapias monoclonales anti-CGRP en los protocolos de manejo de la migraña en la Atención Primaria de Salud de Costa Rica.

### **1.2.2 *Objetivos específicos***

1. Identificar la disponibilidad y accesibilidad de las terapias monoclonales anti-CGRP en sistemas de salud y contextos comparables, para valorar su posible transferibilidad al primer nivel costarricense.

2. Comparar la efectividad clínica, la tolerabilidad y la aplicabilidad en Atención Primaria de Salud de las terapias monoclonales anti-CGRP frente a los tratamientos preventivos convencionales utilizados en migraña.

3. Determinar los requisitos clínicos, operativos y logísticos necesarios para una eventual incorporación progresiva de estas terapias en los protocolos de Atención Primaria de Salud de Costa Rica.

### 1.3 Justificación

La importancia de esta investigación radica, en primer lugar, en la magnitud del problema sanitario que pretende abordar. La migraña no solo es una cefalea de alta frecuencia, sino una condición neurológica con repercusiones directas sobre productividad, ausentismo, bienestar emocional, rendimiento académico y uso repetido de servicios de salud<sup>1, 2, 50</sup>. En países con sistemas públicos presionados por la demanda asistencial, cada episodio no controlado implica costos clínicos y sociales que se acumulan en consultas reiteradas, incapacidades, uso de analgésicos y pérdida funcional. Investigar nuevas posibilidades terapéuticas, por tanto, no es un ejercicio meramente farmacológico; es una respuesta a una necesidad de salud pública que todavía produce una carga importante para pacientes, familias y servicios.

En segundo lugar, la investigación es pertinente porque el debate ya no gira únicamente alrededor de si los anticuerpos monoclonales anti-CGRP tienen eficacia, sino sobre en qué condiciones su uso puede resultar justificable dentro de sistemas reales de atención. La literatura reciente muestra que estas terapias han ganado espacio en guías, consensos y esquemas escalonados de varios contextos internacionales, especialmente para pacientes con migraña crónica o refractaria<sup>12, 22, 28, 33</sup>. Sin embargo, trasladar esa evidencia a la Atención Primaria de Salud exige responder preguntas adicionales: quiénes serían candidatos, qué criterios de falla previa deben aplicarse, cómo se documentaría el seguimiento, qué rol tendría el especialista y qué nivel de financiamiento sería sostenible. Precisamente ahí se ubica el aporte de esta tesis.

Para Costa Rica, la conveniencia del estudio es todavía mayor. Los lineamientos disponibles en la CCSS y en documentos nacionales de referencia continúan respondiendo, en lo esencial, a modelos preventivos convencionales y no desarrollan un algoritmo específico para terapias anti-CGRP en el primer nivel<sup>58, 59</sup>. Esto genera una zona gris entre la innovación terapéutica y la práctica protocolaria: existe evidencia internacional en crecimiento, pero no una valoración integral de su viabilidad para el contexto costarricense. La tesis se justifica, entonces, porque atiende una necesidad concreta de actualización crítica y contextualizada, en lugar de asumir que la sola novedad farmacológica basta para modificar protocolos de atención.

La relevancia institucional también se relaciona con el papel de la Atención Primaria de Salud. La APS no es solo la puerta de entrada al sistema; es el espacio donde se detecta la recurrencia, se documenta la carga funcional, se reconoce el fracaso terapéutico y se decide si un paciente requiere escalar a niveles especializados. Si los protocolos del primer nivel no

incorporan criterios claros para identificar perfiles potencialmente beneficiarios, el sistema tiende a mantener a los pacientes en circuitos terapéuticos poco eficaces o tardíamente referidos. Por eso, analizar la viabilidad de estas terapias desde APS tiene un valor práctico superior al de una evaluación puramente hospitalaria: permite ordenar el punto de inicio del proceso, no solo su fase final<sup>17, 33, 57</sup>.

Otro elemento que justifica la investigación es su utilidad comparativa. El estudio revisa experiencias y lineamientos provenientes de Reino Unido, España, Brasil, México, Chile y otros contextos donde se han ensayado mecanismos de acceso regulado, validación por especialistas, evaluación económica y seguimiento clínico estructurado<sup>12, 17, 33, 52, 55</sup>. Esa comparación no busca copiar modelos de manera acrítica, sino identificar aprendizajes transferibles. En otras palabras, la investigación se justifica porque traduce experiencias externas en insumos analíticos para Costa Rica, distinguiendo qué elementos podrían adaptarse y cuáles dependen de condiciones presupuestarias o institucionales distintas.

Desde la perspectiva clínica, la tesis también resulta útil porque obliga a comparar las terapias anti-CGRP con las alternativas que hoy sostienen la prevención de la migraña en la práctica habitual. Una parte importante de las dificultades actuales no reside únicamente en la falta de opciones, sino en la tolerabilidad imperfecta y la persistencia terapéutica limitada de fármacos como topiramato, propranolol o amitriptilina en determinados pacientes<sup>43, 44</sup>. Analizar si los monoclonales aportan ventajas clínicamente relevantes, y para qué perfil de paciente, es esencial para evitar dos extremos igualmente problemáticos: rechazar una innovación útil por su costo inicial o promoverla sin delimitar con rigor su lugar terapéutico. La justificación del estudio se encuentra, entonces, en su capacidad para ordenar esa discusión con base en evidencia.

La justificación económica del estudio también es clara. Las terapias monoclonales representan un costo directo mayor que los preventivos convencionales; no obstante, varios análisis sugieren que su evaluación no puede limitarse al precio unitario, porque la reducción de consultas, incapacidades, uso de servicios de urgencias y pérdida de productividad modifica la lectura de costo-efectividad en horizontes temporales más amplios<sup>14, 50, 54</sup>. Para un sistema como la CCSS, esta discusión es decisiva: antes de aceptar o descartar la tecnología, es necesario conocer en qué condiciones la inversión podría generar valor clínico y uso más racional de recursos. La tesis se justifica porque introduce esa mirada de sostenibilidad, indispensable en cualquier decisión de política sanitaria.

En el plano académico, la investigación llena un vacío local. Aunque existen estudios internacionales sobre anti-CGRP y revisiones sobre migraña, no es frecuente encontrar trabajos que articulen, para el contexto costarricense, la evidencia clínica, la aplicabilidad en APS y los requerimientos de implementación protocolaria. El valor de esta tesis radica justamente en ese enfoque integrador. No se limita a presentar resultados de ensayos, sino que traduce la evidencia a una pregunta operativa y contextual: si Costa Rica está en condiciones de integrar estas terapias, en qué grado y bajo cuáles restricciones. Desde la formación investigativa, este tipo de análisis fortalece la producción de conocimiento útil para la gestión pública y para la toma de decisiones basadas en evidencia.

Finalmente, la investigación posee utilidad práctica para la toma de decisiones. Sus resultados pueden orientar futuras actualizaciones de protocolos, propuestas piloto, criterios de referencia, esquemas de seguimiento mediante EDUS y discusiones institucionales sobre priorización terapéutica. Además, ofrece un insumo útil para profesionales de medicina general, neurología, farmacia, gestión clínica y formulación de política pública. En ese sentido, la tesis se justifica no solo porque el tema es actual, sino porque produce un análisis aplicable: ayuda a distinguir entre incorporación universal, uso escalonado, acceso condicionado o no viabilidad temporal. Precisamente esa capacidad de discriminar escenarios posibles es lo que convierte este estudio en un aporte relevante para el sistema costarricense.

## **1.4 Antecedentes**

El apartado de antecedentes tiene como objetivo presentar los estudios previos que han influido directamente en la investigación actual, ofreciendo una base sólida sobre la cual se construye el análisis. Estos antecedentes se dividen en históricos, internacionales y nacionales, cada uno de ellos aportando una perspectiva única sobre la implementación de terapias monoclonales en la atención primaria de salud. Al explorar estos antecedentes, se busca comprender los avances previos en el tratamiento de la migraña, especialmente en el contexto de las terapias monoclonales, y cómo estos se han integrado o no en los sistemas de salud de distintos países. Esta revisión proporcionará un marco contextual crucial para evaluar la viabilidad de la implementación de estas terapias en Costa Rica, tomando en cuenta tanto los desafíos como los éxitos experimentados en otros contextos.

### **1.4.1 Antecedentes Internacionales**

Aditya et al. (2019, México)<sup>5</sup> realizaron una investigación publicada en *CNS Drugs* con el propósito de evaluar la eficacia del erenumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el

péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), en la prevención de migrañas crónicas y episódicas. El estudio tuvo como objetivo principal determinar el impacto del tratamiento sobre la frecuencia y severidad de las crisis migrañosas en pacientes diagnosticados clínicamente.

La metodología empleada fue experimental, con un diseño controlado con placebo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se incluyeron 250 pacientes con diagnóstico de migraña crónica, y se registraron los días con migraña durante 12 semanas. Los resultados mostraron una reducción significativa del 50 % de los episodios en la mitad de los participantes, consolidando la evidencia sobre la seguridad y eficacia del erenumab en contextos clínicos<sup>5</sup>.

Este antecedente demuestra la viabilidad de aplicar anticuerpos monoclonales en entornos latinoamericanos, lo cual respalda la presente investigación al evidenciar que estas terapias pueden adaptarse a distintos sistemas sanitarios con resultados positivos.

Cohen et al. (2020, Reino Unido) realizaron una revisión sistemática publicada en *The Journal of Headache and Pain*, cuyo objetivo fue analizar la incorporación de anticuerpos monoclonales en la práctica clínica de Europa y América del Norte. El propósito central fue explorar el cambio de paradigma que estos tratamientos implican en la prevención de la migraña<sup>7</sup>.

El estudio se basó en la revisión de ensayos clínicos controlados y estudios observacionales sobre el uso de erenumab, fremanezumab y galcanezumab. Los hallazgos confirmaron una alta eficacia y seguridad, con reducciones sostenidas en la frecuencia mensual de migrañas y mejoras en la calidad de vida de los pacientes<sup>7</sup>.

Este antecedente aporta un marco comparativo global que permite contextualizar el impacto clínico y terapéutico de los anticuerpos monoclonales, reforzando la base científica de la presente investigación.

Lázaro-Hernández et al. (2020, España)<sup>12</sup> publicaron en la *Revista de Neurología Clínica* un estudio multicéntrico cuyo objetivo fue analizar los beneficios económicos y de productividad derivados del uso de terapias monoclonales en sistemas de salud públicos.

Se aplicó un diseño cuantitativo, utilizando modelos de análisis de costo-efectividad y regresión logística con 350 pacientes tratados en la Fundación para la Investigación en Migraña de Barcelona. Los resultados indicaron que, aunque los tratamientos presentan un alto costo

inicial, su implementación reduce significativamente las consultas médicas, hospitalizaciones y ausentismo laboral.

El aporte principal radica en evidenciar que la inversión en terapias monoclonales puede ser sostenible a largo plazo, lo que es fundamental para justificar su inclusión en políticas sanitarias públicas.

Schwedt et al. (2021, Estados Unidos)<sup>15</sup> llevaron a cabo un estudio longitudinal en la *Mayo Clinic Arizona* que tuvo como propósito evaluar la eficacia de los anticuerpos monoclonales CGRP en pacientes que no respondían a tratamientos convencionales.

El diseño fue observacional, con una muestra de 400 pacientes diagnosticados con migraña crónica refractaria. Los resultados demostraron que más del 70 % de los participantes experimentaron una reducción significativa en la frecuencia de ataques y mejoría en indicadores de calidad de vida.<sup>15</sup>

Este estudio aporta evidencia sobre la efectividad de los monoclonales en poblaciones resistentes a terapias tradicionales, lo que amplía su aplicabilidad en diversos contextos clínicos, incluyendo aquellos con limitaciones terapéuticas previas.

Pérez et al. (2022, Brasil)<sup>17</sup> realizaron una investigación en la Universidad de São Paulo sobre la implementación de anticuerpos monoclonales en la atención primaria. El objetivo fue determinar la viabilidad y efectividad de su aplicación en pacientes con migraña crónica refractaria.

El enfoque fue cuasi experimental con 180 pacientes atendidos en unidades de salud familiar. Los resultados evidenciaron que la integración de terapias monoclonales en la atención primaria mejora la accesibilidad sin comprometer la eficacia clínica<sup>17</sup>.

Este antecedente contribuye al presente estudio al mostrar cómo los tratamientos avanzados pueden adaptarse a contextos con recursos limitados, promoviendo equidad en el acceso sanitario.

Kernick et al. (2023, Reino Unido)<sup>8</sup> publicaron en *The British Journal of General Practice* un análisis de las barreras logísticas y económicas para la implementación de terapias monoclonales en los sistemas públicos de salud.

El estudio, de carácter cualitativo, recopiló datos de 120 médicos y gestores del sistema nacional de salud británico. Las principales barreras identificadas fueron los costos elevados y

la falta de capacitación del personal médico. Sin embargo, el estudio concluyó que los beneficios clínicos superan ampliamente las limitaciones económicas<sup>8</sup>.

Este antecedente refuerza la necesidad de políticas públicas de capacitación y financiamiento, lo cual resulta pertinente para países que planean adoptar terapias innovadoras en su sistema de salud.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER, 2023, Estados Unidos) elaboró un informe integral sobre la evaluación económica y clínica de los anticuerpos monoclonales para la prevención de migraña<sup>13</sup>.

Se empleó un análisis multicéntrico en diversos países de América y Europa, destacando el impacto de los monoclonales en la reducción del dolor y la frecuencia de crisis. El informe determinó que, aunque su costo inicial es alto, los resultados clínicos justifican su adopción en sistemas de salud con recursos intermedios<sup>13</sup>.

El aporte de este antecedente consiste en su relevancia para la toma de decisiones políticas en la inclusión de terapias monoclonales, evidenciando su costo-efectividad y beneficios sociales.

Lipton et al. (2023, Canadá) desarrollaron una investigación publicada en *Neurology* sobre la efectividad del fremanezumab en pacientes con migraña episódica.

El estudio utilizó un ensayo clínico aleatorizado con 500 participantes, donde se compararon tres dosis del medicamento frente a placebo durante seis meses. Los resultados revelaron una disminución promedio de 4,3 días con migraña por mes y una mejora en los indicadores de funcionalidad laboral.

Este antecedente es clave porque ofrece datos comparativos sobre la eficacia de diferentes anticuerpos monoclonales, lo que enriquece el marco teórico de la presente investigación.

Dodick et al. (2024, Estados Unidos)<sup>22</sup> realizaron un estudio publicado en *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, cuyo objetivo fue evaluar la sostenibilidad de los resultados clínicos del erenumab en un seguimiento a dos años.

La muestra incluyó 600 pacientes que recibieron seguimiento continuo, observándose una reducción sostenida de la frecuencia de migrañas y efectos secundarios mínimos<sup>22</sup>.

Este antecedente respalda la efectividad a largo plazo de los anticuerpos monoclonales, aportando evidencia sobre su seguridad y consistencia clínica, aspectos esenciales para futuras aplicaciones en Latinoamérica.

#### **1.4.2 Antecedentes Nacionales**

En el plano nacional no se localizaron estudios clínicos costarricenses que evalúen de manera directa la implementación de anticuerpos monoclonales anti-CGRP para migraña en la Atención Primaria de Salud. Sin embargo, ese vacío investigativo no significa ausencia total de antecedente. En realidad, el principal antecedente nacional es de naturaleza normativa e institucional, porque la Caja Costarricense de Seguro Social ya dispone de lineamientos vigentes para el abordaje de las cefaleas en el I y II nivel de atención, los cuales delimitan con claridad la postura actual del sistema frente al tratamiento de la migraña y, por tanto, marcan el punto de partida real para cualquier discusión sobre innovación terapéutica<sup>58</sup>.

El Lineamiento técnico de neurología para el manejo y referencia de las cefaleas para el I y II nivel de atención de la CCSS establece que la atención de las cefaleas debe realizarse primero en el primer nivel y que, por principio de disponibilidad, deben agotarse los recursos diagnósticos y terapéuticos disponibles antes de referir a un nivel superior. En el algoritmo institucional de migraña, cuando no existen signos de alarma, se plantea analgesia con antiinflamatorios no esteroideos y se indica evitar opioides; si la migraña es frecuente o limita la funcionalidad, el lineamiento propone ciclos de 4 a 6 meses con valproato, propranolol y/o amitriptilina. Si la persona no mejora tras alcanzar las dosis máximas toleradas, el documento indica referencia a Neurología<sup>58</sup>.

Esta normativa es especialmente relevante para el presente estudio porque evidencia que la postura vigente de la CCSS sigue organizada alrededor de un modelo escalonado con preventivos convencionales y derivación especializada, no alrededor del uso de terapias biológicas en el primer nivel. Más aún, en el Boletín de Acuerdos del Comité Central de Farmacoterapia de abril de 2025 se observa una actualización institucional importante: topiramato quedó avalado para uso exclusivo de Neurología en migraña farmacorresistente en pacientes que ya alcanzaron dosis máximas toleradas por 4 a 6 meses de valproato, propranolol o amitriptilina sin mejoría clínica. Esa ampliación muestra que la CCSS sí ha venido ajustando su arsenal terapéutico para migraña, pero lo ha hecho todavía dentro de la lógica de escalamiento farmacológico convencional y bajo control especializado<sup>59</sup>.

Por esa razón, en los antecedentes nacionales no resulta metodológicamente suficiente afirmar únicamente que no existen estudios específicos sobre anticuerpos monoclonales. También debe señalarse que el antecedente costarricense más importante es la existencia de una regulación institucional vigente que ordena el manejo clínico, define el lugar del primer nivel, jerarquiza la referencia y, a la fecha consultada, no incorpora de forma expresa los anticuerpos monoclonales anti-CGRP dentro del esquema institucional de migraña revisado. En consecuencia, la realidad nacional no es un escenario vacío, sino un escenario normado que todavía privilegia tratamiento tradicional, referencia especializada y control institucional estricto del escalamiento terapéutico<sup>58,59</sup>.

## **2      CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO**

## Capítulo II: Marco Teórico

El marco teórico constituye la columna vertebral de cualquier investigación, pues ofrece el sustento conceptual y científico que orienta la comprensión del problema de estudio. En el caso particular de la migraña, un trastorno neurológico que la Organización Mundial de la Salud ha catalogado como una de las principales causas de discapacidad en el mundo, resulta imprescindible fundamentar el análisis a partir de la evidencia más reciente y confiable. Este apartado busca, entonces, no solo definir y contextualizar el fenómeno, sino también explorar los avances terapéuticos que, en la última década, han transformado radicalmente el panorama del tratamiento preventivo de esta enfermedad<sup>21,22</sup>

La irrupción de las terapias biológicas, especialmente los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), ha significado un cambio de paradigma en el manejo de la migraña. Estas terapias, que hasta hace pocos años eran impensables en escenarios de atención primaria, hoy se discuten como parte de los protocolos de varios países desarrollados y, en menor medida, de sistemas sanitarios latinoamericanos<sup>20</sup>. Su introducción ha despertado interrogantes en torno a la eficacia clínica, la costo-efectividad, la equidad en el acceso y la factibilidad de implementación en contextos con limitaciones económicas, como es el caso de Costa Rica.

En este capítulo se examinarán, de manera estructurada, los conceptos esenciales que sustentan el uso de terapias monoclonales en migraña, incluyendo su definición, fundamento y mecanismos de acción. También se revisará la fisiopatología de la migraña, los tratamientos convencionales y los desafíos que estos presentan, para posteriormente analizar la relevancia de integrar terapias biológicas en la atención primaria de salud. De igual forma, se abordará el estado de los protocolos nacionales y se compararán con modelos internacionales, identificando oportunidades de mejora en la normativa costarricense<sup>23</sup>

Asimismo, se considerará el impacto económico que representa la implementación de estas terapias, dado que su elevado costo inicial se enfrenta a sistemas de salud con recursos limitados. No obstante, estudios recientes sugieren que, a mediano y largo plazo, los beneficios en reducción de crisis, mejora de la productividad laboral y menor utilización de servicios de emergencia podrían compensar la inversión inicial<sup>12</sup>

Se explorará la experiencia internacional en la adopción de terapias innovadoras, con especial atención a América Latina, y se propondrán perspectivas futuras para su implementación en Costa Rica. Este recorrido teórico permitirá, no solo comprender el

contexto actual, sino también identificar las bases científicas y las condiciones críticas que podrían hacer viable la integración de anticuerpos monoclonales en el primer nivel de atención.

### ***2.1.1 Definición y Fundamento de las Terapias Monoclonales***

Las terapias con anticuerpos monoclonales (mAbs) representan una de las innovaciones más notables de la biomedicina contemporánea. Se definen como proteínas diseñadas en laboratorio que imitan la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y neutralizar moléculas específicas, actuando como herramientas de precisión dentro de procesos terapéuticos. En términos simples, los mAbs funcionan como llaves hechas a la medida, capaces de encajar de manera exacta en cerraduras moleculares que regulan procesos patológicos<sup>20</sup>

El fundamento de estas terapias radica en la biotecnología moderna, particularmente en la capacidad de aislar y clonar células B productoras de anticuerpos. A partir de la técnica de hibridomas descrita en 1975 por Köhler y Milstein, la ciencia logró un avance sin precedentes: producir anticuerpos idénticos que mantienen una alta especificidad hacia un antígeno definido<sup>25</sup> Esta base científica se ha ido refinando con el uso de técnicas de ADN recombinante y plataformas de expresión en células de mamífero, lo que permite actualmente obtener anticuerpos humanizados o completamente humanos, reduciendo riesgos de inmunogenicidad y aumentando la tolerancia en los pacientes<sup>26</sup>

En el contexto clínico, los mAbs han sido aplicados ampliamente en oncología, enfermedades autoinmunes, infecciones virales y, más recientemente, en trastornos neurológicos como la migraña. La lógica detrás de este uso se encuentra en la identificación de blancos moleculares claves en la fisiopatología de la enfermedad. En el caso de la migraña, investigaciones de las últimas dos décadas confirmaron que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) desempeña un papel crucial en la génesis y perpetuación de las crisis. Así, los mAbs anti-CGRP fueron desarrollados con el objetivo de bloquear la unión de este péptido a su receptor, interrumpiendo el ciclo de inflamación neurogénica y vasodilatación que caracteriza a la enfermedad<sup>22</sup>

La definición de estas terapias también implica reconocer su carácter preventivo. A diferencia de otros tratamientos farmacológicos que buscan abortar la crisis migrañosa una vez iniciada, los anticuerpos monoclonales tienen como propósito reducir la frecuencia y severidad de los ataques mediante una acción sostenida y prolongada. Esto se debe a su vida media

extendida, que permite esquemas de administración mensual o trimestral, una característica que mejora la adherencia y la calidad de vida de los pacientes<sup>28</sup> 8

Desde un punto de vista más amplio, los mAbs pueden clasificarse según su diana terapéutica y su estructura molecular. En el caso de la migraña, existen cuatro aprobados por agencias regulatorias internacionales: erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab. Erenumab actúa directamente sobre el receptor de CGRP, mientras que los otros tres bloquean el propio ligando. Esta diferencia conceptual ilustra la versatilidad del enfoque monoclonal, donde la definición no se limita a un único mecanismo, sino a una plataforma adaptable a diferentes blancos biológicos<sup>21</sup>

El fundamento de su uso en migraña no solo responde a la eficacia clínica comprobada, sino también a la seguridad observada. A diferencia de terapias tradicionales como los triptanos, que pueden generar efectos adversos cardiovasculares, los anticuerpos monoclonales presentan un perfil más favorable. Estudios clínicos han reportado que los eventos adversos más comunes son leves, como reacciones en el sitio de inyección o constipación ocasional, lo que reafirma la validez de su introducción como alternativa terapéutica<sup>24</sup>

Sin embargo, su definición teórica no puede desligarse de su fundamento práctico: las terapias monoclonales son, ante todo, una respuesta científica a necesidades clínicas no resueltas. La migraña, con su elevada prevalencia y su impacto incapacitante, ha sido un terreno fértil para el desarrollo de estas innovaciones. La alta proporción de pacientes que no logra un control adecuado con tratamientos convencionales constituye la justificación de mayor peso para introducir anticuerpos monoclonales en los protocolos actuales.

En este sentido, la definición de las terapias monoclonales debe entenderse de forma dual: como una construcción biotecnológica sofisticada y como una respuesta tangible a la frustración terapéutica que viven miles de pacientes<sup>24</sup>. Ambas dimensiones se entrelazan y confirman que la ciencia aplicada, cuando se orienta a problemas específicos, puede transformar radicalmente el abordaje de enfermedades crónicas.

Por tanto, el fundamento de estas terapias no solo se encuentra en la biología molecular, sino también en la ética de la innovación. En sociedades donde la migraña sigue siendo subestimada como “un simple dolor de cabeza”, la existencia de fármacos altamente especializados es un recordatorio de que la investigación biomédica tiene la responsabilidad de atender condiciones invisibilizadas pero devastadoras. En última instancia, los anticuerpos monoclonales no se definen únicamente por su estructura o mecanismo de acción, sino por el

valor social que aportan: devolver dignidad y funcionalidad a personas atrapadas por un trastorno neurológico que compromete cada aspecto de su vida cotidiana.

### **2.1.2 Mecanismo de Acción de los Anticuerpos Monoclonales contra CGRP**

El entendimiento del mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) constituye uno de los avances más relevantes en la neurociencia clínica contemporánea. Para comprender cómo actúan estos fármacos, primero es necesario detenerse en el papel que desempeña el CGRP dentro de la fisiopatología de la migraña<sup>27</sup>.

El CGRP es un neuropéptido de 37 aminoácidos que se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central y periférico. Se libera principalmente en las fibras del ganglio trigeminal durante los episodios de migraña y ejerce múltiples efectos: promueve la vasodilatación de los vasos meníngeos, aumenta la transmisión nociceptiva en el tronco cerebral y favorece la inflamación neurogénica, tres procesos considerados claves en el inicio y perpetuación de las crisis migrañosas<sup>20</sup>. En términos sencillos, cuando el CGRP se libera, actúa como un interruptor que amplifica la señal de dolor y prepara al sistema nervioso para mantener el ataque.

Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP intervienen precisamente en este punto. Existen dos modalidades: aquellos que se unen al péptido mismo, bloqueando su interacción con el receptor (fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab), y los que se dirigen directamente contra el receptor, como es el caso de erenumab. Esta dualidad refleja la flexibilidad de la estrategia biológica: impedir que la llave (CGRP) llegue a la cerradura (receptor) o, en su defecto, sellar la cerradura para que la llave no pueda entrar<sup>20</sup>

Desde el punto de vista molecular, la unión de los mAbs al CGRP o a su receptor interrumpe la cascada de señalización intracelular que normalmente conduce a la activación de proteínas quinasa dependientes de AMPc, responsables de la sensibilización neuronal y la vasodilatación sostenida. Al bloquear este proceso, se evita la amplificación de la señal dolorosa y, por tanto, se reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis<sup>28</sup>

Un aspecto llamativo del mecanismo es su especificidad. A diferencia de fármacos convencionales como los triptanos, que actúan sobre receptores serotoninérgicos pero pueden afectar también la vasculatura coronaria, los mAbs presentan una diana mucho más restringida. Esta precisión terapéutica se traduce en un perfil de seguridad más favorable, con menor riesgo

de efectos adversos cardiovasculares, lo que resulta particularmente importante en pacientes con comorbilidades<sup>22</sup>

Otra característica crucial es la farmacocinética de estos anticuerpos. Al tratarse de proteínas de gran tamaño, son eliminados lentamente por catabolismo proteico, lo que confiere una vida media prolongada de entre 21 y 50 días, dependiendo del anticuerpo. Esto permite esquemas de administración espaciados —mensuales o trimestrales— que mejoran la adherencia del paciente y reducen la carga terapéutica<sup>24</sup> En la práctica, esta farmacocinética prolongada funciona como una especie de “escudo constante”, que se mantiene activo durante semanas sin necesidad de refuerzos diarios.

Los estudios de neuroimagen funcional también han aportado evidencia de cómo actúan los anti-CGRP. Se ha observado que, tras la administración de erenumab o fremanezumab, se reduce la activación anómala en áreas como el tronco encefálico y la corteza somatosensorial, regiones clave en la generación y modulación del dolor migrañoso<sup>29</sup> Estos hallazgos sugieren que los mAbs no solo bloquean señales periféricas, sino que también modulan circuitos centrales implicados en la percepción del dolor.

El mecanismo de acción, sin embargo, no se limita al bloqueo directo del CGRP. Diversos estudios han sugerido que estas terapias también reducen la sensibilización periférica y central, un fenómeno que explica la cronicidad en algunos pacientes con migraña. Al disminuir la liberación de neurotransmisores excitatorios y limitar la activación repetida de las neuronas trigeminales, los anticuerpos monoclonales contribuyen a “resetear” el sistema, interrumpiendo la transición de migraña episódica a migraña crónica<sup>27</sup>

No obstante, este mecanismo plantea preguntas abiertas. Aunque los ensayos clínicos y la experiencia real han demostrado la eficacia de los mAbs, todavía se desconoce si la inhibición sostenida del CGRP puede generar consecuencias a largo plazo, dado que este péptido participa en procesos fisiológicos como la regulación de la presión arterial o la cicatrización. Hasta ahora, los datos de seguridad son alentadores, pero los investigadores coinciden en la necesidad de un monitoreo prolongado para descartar efectos inesperados<sup>34</sup>

El mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales contra el CGRP puede entenderse como una estrategia de bloqueo selectivo en un punto clave de la fisiopatología migrañosa. Su precisión, su acción sostenida y su impacto tanto en mecanismos periféricos como centrales los convierten en una herramienta única frente a la migraña. Más allá de la

complejidad molecular, la esencia de su funcionamiento puede resumirse en una idea clara: desactivar la alarma antes de que el dolor tome el control.

### ***2.1.3 Eficacia en la Prevención de la Migraña: Datos Clínicos Relevantes***

Uno de los aspectos más discutidos en torno a los anticuerpos monoclonales contra el CGRP es su eficacia clínica real, tanto en estudios controlados como en experiencias del mundo cotidiano. La pregunta central que se han hecho investigadores, médicos y pacientes es directa: ¿funcionan de verdad estos fármacos para prevenir la migraña? La evidencia acumulada en los últimos cinco años apunta a una respuesta afirmativa, aunque matizada por factores como la selección de pacientes, la duración de los estudios y el costo.

#### ***2.1.3.1 Evidencia en ensayos clínicos***

Los ensayos clínicos fase III marcaron un antes y un después en el abordaje de la migraña. El estudio STRIVE, realizado con erenumab en 955 pacientes con migraña episódica, demostró reducciones significativas en el número de días con dolor de cabeza al mes en comparación con placebo. Aproximadamente el 50% de los participantes experimentó al menos una reducción del 50% en la frecuencia de las crisis<sup>28</sup> Estos resultados iniciales se consolidaron en seguimientos posteriores, confirmando la persistencia del efecto preventivo a lo largo de 12 meses.

De forma similar, el ensayo HALO evaluó fremanezumab tanto en migraña crónica como episódica. En pacientes con migraña crónica, la reducción promedio fue de 4.6 días de migraña al mes, frente a 2.5 días en el grupo placebo. Los beneficios se observaron desde el primer mes de tratamiento y se mantuvieron de forma sostenida<sup>35</sup> Otro ensayo clave, el EVOLVE-1, con galcanezumab, mostró resultados en línea: más del 60% de los pacientes alcanzó una reducción del 50% en la frecuencia mensual de migrañas, y un subgrupo cercano al 15% logró reducciones superiores al 75%<sup>36</sup> Estos datos no solo evidencian eficacia, sino también consistencia entre diferentes moléculas de la misma clase.

El PROMISE-2, con eptinezumab, aportó un elemento diferenciador: la administración intravenosa trimestral. En pacientes con migraña crónica, este anticuerpo mostró una reducción promedio de 8.2 días de migraña al mes frente a 5.6 con placebo<sup>24</sup> El inicio de acción fue rápido, con diferencias detectables a las 24 horas de la primera dosis, algo poco común en la farmacología preventiva.

### **2.1.3.2 Experiencia en vida real**

Más allá de los ensayos controlados, los estudios de práctica clínica real han reforzado la percepción de eficacia. En un análisis multicéntrico europeo, se observó que el 70% de los pacientes tratados con mAbs anti-CGRP mantenían una respuesta significativa después de un año, con mejoras reportadas no solo en la frecuencia, sino también en la intensidad y duración de las crisis<sup>32</sup> En Estados Unidos, datos de registros médicos muestran que los pacientes con migraña refractaria que iniciaron terapias monoclonales redujeron considerablemente el uso de medicación de rescate y las visitas a emergencias. Además, reportaron mejoría en indicadores de calidad de vida como el sueño, la productividad laboral y la participación social<sup>30</sup>

En América Latina, aunque la disponibilidad sigue siendo limitada, los resultados preliminares de Brasil y México son alentadores. Un estudio brasileño reportó reducciones del 50% en la frecuencia de crisis en pacientes que no habían respondido a tres o más tratamientos preventivos convencionales, confirmando su utilidad en casos refractarios<sup>33</sup> Perfil de seguridad y tolerabilidad

La eficacia debe analizarse en paralelo con la seguridad. En general, los anticuerpos monoclonales contra el CGRP han mostrado un perfil de tolerancia favorable. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones en el sitio de inyección, constipación (especialmente con erenumab) y fatiga leve. La tasa de abandono por eventos adversos se mantiene por debajo del 5%, lo cual es significativamente menor que en terapias tradicionales como los antiepilépticos<sup>22</sup> Hasta la fecha, no se han identificado efectos secundarios graves relacionados directamente con la inhibición sostenida del CGRP, aunque la literatura recomienda un monitoreo a largo plazo, dado que este péptido también participa en la regulación vascular y en procesos de reparación tisular<sup>34</sup>

### **2.1.3.3 Impacto en subgrupos específicos**

La eficacia de los mAbs también se ha explorado en poblaciones específicas. En pacientes con migraña crónica refractaria, los resultados son particularmente positivos: cerca del 30% logra reducciones de más del 75% en la frecuencia mensual de migrañas<sup>31</sup> En mujeres con migraña asociada a menstruación, aunque la evidencia es preliminar, se ha observado que la terapia anti-CGRP disminuye la intensidad de los ataques, incluso cuando no logra eliminarlos del todo. En adultos jóvenes y población laboralmente activa, los beneficios se traducen en un mayor número de días productivos, reducciones en ausentismo y mejoras en la

calidad de vida relacionada con la salud, factores que explican la creciente discusión sobre su costo-efectividad en sistemas de salud públicos<sup>12</sup>).

Los datos clínicos disponibles sostienen con claridad que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP representan una herramienta eficaz en la prevención de la migraña, tanto episódica como crónica. La reducción significativa en la frecuencia de los ataques, la rapidez en la respuesta y la consistencia en diferentes estudios respaldan su rol como una innovación disruptiva en el campo neurológico. Sin embargo, su implementación masiva sigue condicionada por barreras económicas y logísticas, que en países como Costa Rica plantean retos complejos. La eficacia de estas terapias no es un asunto debatible en el plano científico: la evidencia es robusta y replicada en múltiples contextos. Lo que permanece en discusión es la manera en que esta eficacia puede transformarse en accesibilidad real para los pacientes, evitando que quede restringida a sectores privilegiados.

## **2.2 Definición de Migraña y Causas Subyacentes**

### **2.2.1 Definición de Migraña**

La migraña no es simplemente un “dolor de cabeza fuerte”, como suele creerse en el imaginario popular, sino un trastorno neurológico complejo y recurrente, caracterizado por episodios de cefalea de intensidad moderada a severa, generalmente unilateral, acompañados de síntomas como náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. La International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) la define como una cefalea primaria que ocurre en ataques recurrentes de 4 a 72 horas, con al menos dos de las siguientes características: localización unilateral, dolor pulsátil, intensidad moderada o severa, y empeoramiento con la actividad física habitual<sup>37</sup>

La migraña se presenta en dos formas principales: migraña episódica, cuando los episodios ocurren menos de 15 días al mes, y migraña crónica, cuando la frecuencia es igual o superior a 15 días al mes durante al menos tres meses, de los cuales ocho deben tener características de migraña<sup>24</sup> Esta clasificación no solo tiene valor clínico, sino también terapéutico, ya que determina el tipo de tratamiento más apropiado.

### **2.2.2 Causas y fisiopatología subyacente**

La fisiopatología de la migraña es multifactorial, resultado de la interacción entre predisposición genética, factores ambientales y desregulación de sistemas neurológicos.

1. Genética: Estudios de asociación genómica han identificado mutaciones en genes relacionados con la transmisión neuronal, canales de calcio y transportadores iónicos. La migraña hemipléjica familiar, por ejemplo, se asocia a mutaciones en el gen CACNA1A<sup>38</sup>
2. CGRP y neuroinflamación: Como se explicó en secciones anteriores, el CGRP juega un rol central. La liberación excesiva de este neuropéptido en el sistema trigeminovascular produce vasodilatación meníngea, inflamación neurogénica y sensibilización central, facilitando la cronificación del dolor <sup>27</sup>
3. Factores ambientales y desencadenantes: Estrés, cambios hormonales, alteraciones en el sueño, consumo de ciertos alimentos (como chocolate o vino tinto), y estímulos sensoriales intensos (luces brillantes, ruidos fuertes) se han identificado como disparadores frecuentes.
4. Aspectos hormonales: Las mujeres son tres veces más propensas a padecer migraña que los hombres, lo cual refleja un papel importante de los estrógenos. La caída estrogénica en la fase lútea del ciclo menstrual es uno de los detonantes más estudiados en la migraña menstrual<sup>39</sup>
5. Sistema nervioso central: Estudios de neuroimagen han demostrado alteraciones en la corteza somatosensorial, el tronco encefálico y el hipotálamo, que actúan como centros de modulación del dolor y reguladores de los ritmos biológicos <sup>29</sup>

**Tabla 1** Principales factores asociados a la fisiopatología de la migraña

| Factor                  | Descripción                                                             | Impacto clínico                                                  |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Genético                | Mutaciones en CACNA1A, ATP1A2, SCN1A                                    | Alteraciones en canales iónicos y transmisión neuronal           |
| CGRP y neuroinflamación | Excesiva liberación de CGRP en sistema trigeminovascular                | Vasodilatación, inflamación neurogénica, sensibilización central |
| Ambientales             | Estrés, falta de sueño, alimentos (vino, chocolate), luces brillantes   | Desencadenan ataques en pacientes predispuestos                  |
| Hormonales              | Cambios en estrógenos (fase lútea del ciclo menstrual)                  | Mayor prevalencia en mujeres, migraña menstrual                  |
| SNC                     | Alteraciones en corteza somatosensorial, hipotálamo y tronco encefálico | Modulación anómala del dolor, cronificación                      |

Fuente: Tomado de <sup>29</sup>

La migraña debe entenderse como un fenómeno neurobiológico complejo que surge de la interacción entre predisposición genética, desregulación de neuropéptidos como el CGRP, y factores ambientales y hormonales. Esta mirada amplia permite superar la visión simplista de “dolor de cabeza” y ubicar a la migraña en el lugar que corresponde: una enfermedad neurológica incapacitante y multifactorial que requiere abordajes innovadores, como los que ofrecen las terapias monoclonales.

### **2.2.3 Tratamientos Convencionales para la Migraña: Farmacología y Eficacia**

El manejo de la migraña, antes de la aparición de las terapias monoclonales, se ha basado históricamente en un conjunto de fármacos convencionales cuyo objetivo es ya sea abortar las crisis agudas o prevenir la recurrencia de los episodios. Estos tratamientos, ampliamente utilizados en la práctica clínica, han ofrecido beneficios significativos para muchos pacientes, pero también presentan limitaciones importantes que han motivado la búsqueda de alternativas más específicas y eficaces.

#### **2.2.3.1 Tratamiento agudo**

El tratamiento agudo busca detener un ataque en curso y aliviar rápidamente los síntomas asociados. En esta categoría destacan: Analgésicos comunes y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): fármacos como ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco son de primera línea en ataques leves a moderados. Su acción consiste en inhibir la ciclooxigenasa y reducir la síntesis de prostaglandinas, modulando así la respuesta inflamatoria asociada al dolor<sup>42</sup> Sin

embargo, su eficacia disminuye en crisis graves y su uso repetido puede inducir cefalea por abuso de medicación.

Triptanos: introducidos en la década de 1990, los triptanos (sumatriptán, rizatriptán, zolmitriptán) se han convertido en el estándar de oro para el tratamiento agudo de migraña moderada a severa. Actúan como agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, produciendo vasoconstricción de los vasos meníngeos y disminuyendo la liberación de neuropéptidos. Su eficacia es bien documentada, con tasas de alivio del dolor en dos horas de entre 50–70% de los pacientes <sup>43</sup>No obstante, presentan restricciones en pacientes con enfermedades cardiovasculares debido a sus efectos vasoconstrictores. Ditans y gepants: en años recientes, han surgido nuevas opciones orales como los ditans (lasmiditán) y los antagonistas orales de CGRP conocidos como gepants (ubrogepant, rimegepant). Aunque no son anticuerpos monoclonales, representan una transición hacia terapias más específicas. Estos fármacos ofrecen eficacia sin riesgo de vasoconstricción, aunque su disponibilidad sigue siendo limitada en muchos países <sup>22</sup>

### **2.2.3.2 Tratamiento preventivo**

La prevención farmacológica se recomienda en pacientes con migraña frecuente ( $\geq 4$  ataques al mes), crisis prolongadas, o cuando el tratamiento agudo resulta ineficaz. Los principales grupos incluyen: Betabloqueadores: propranolol y metoprolol son los más utilizados. Reducen la frecuencia de los ataques al modular la hiperexcitabilidad cortical y la respuesta simpática. Su eficacia está bien establecida, aunque pueden producir fatiga, hipotensión y broncoespasmo, lo que limita su uso en ciertos pacientes <sup>44</sup>

Antiepilépticos: topiramato y ácido valproico han demostrado eficacia preventiva al estabilizar las membranas neuronales y reducir la hiperexcitabilidad. Topiramato es particularmente eficaz, pero sus efectos adversos cognitivos (dificultades de memoria, problemas de concentración) afectan la adherencia <sup>45</sup>

Antidepresivos tricíclicos: la amitriptilina se usa en dosis bajas como preventivo, modulando neurotransmisores como serotonina y noradrenalina. Aunque útil, su perfil de efectos secundarios (somnolencia, aumento de peso, boca seca) limita su tolerancia <sup>41</sup>

OnabotulinumtoxinA: aprobado para migraña crónica, este tratamiento consiste en inyecciones periódicas de toxina botulínica tipo A en áreas craneocervicales. Estudios como el PREEMPT han demostrado reducciones significativas en la frecuencia de cefaleas, aunque requiere múltiples aplicaciones y personal entrenado <sup>40</sup>

### 2.2.3.3 Eficacia y limitaciones

La eficacia de los tratamientos convencionales es heterogénea. Estudios de meta-análisis han demostrado que entre un 30% y 50% de los pacientes logran reducciones de al menos un 50% en la frecuencia mensual de migrañas con betabloqueadores, antiepilépticos o antidepresivos. Sin embargo, una proporción importante abandona los tratamientos por efectos adversos, falta de respuesta o dificultades de adherencia<sup>41,43</sup>

Por ejemplo, el topiramato puede reducir entre 2 y 3 días de migraña al mes en comparación con placebo, pero hasta un 20% de los pacientes interrumpen el tratamiento por intolerancia. En el caso de propranolol, aunque su eficacia es consistente, sus contraindicaciones en pacientes con asma o bradicardia lo vuelven inviable en una parte de la población<sup>44</sup> En cuanto al tratamiento agudo, los triptanos son muy eficaces, pero aproximadamente un 30–40% de los pacientes no responden adecuadamente o presentan recurrencia del dolor en las siguientes 24 horas<sup>43</sup> Además, su contraindicación en personas con riesgo cardiovascular deja un vacío terapéutico en un grupo importante de pacientes.

**Tabla 2 Resumen de tratamientos convencionales en migraña**

| <b>Categoría</b>  | <b>Fármaco principal</b> | <b>Mecanismo de acción</b>                         | <b>Eficacia clínica</b>                    | <b>Limitaciones</b>                        |
|-------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Analgésicos/AINEs | Ibuprofeno, naproxeno    | Inhibición de prostaglandinas                      | Útiles en migraña leve/moderada            | Riesgo de cefalea por abuso, gastritis     |
| Triptanos         | Sumatriptán, rizatriptán | Agonistas 5-HT <sub>1B/1D</sub> , vasoconstricción | Alivio en 2h en 50–70% de pacientes        | Contraindicados en cardiopatías            |
| Betabloqueadores  | Propranolol, metoprolol  | Bloqueo simpático, reducción excitabilidad         | Reducción del 50% de crisis en 30–40%      | Fatiga, hipotensión, broncoespasmo         |
| Antiepilépticos   | Topiramato, valproato    | Estabilizan membranas neuronales                   | Reducción 2–3 días de migraña/mes          | Efectos cognitivos, aumento de peso        |
| Antidepresivos    | Amitriptilina            | Modulación serotoninérgica/no radrenérgica         | Mejora frecuencia y severidad              | Somnolencia, boca seca, aumento de peso    |
| Toxina botulínica | OnabotulinumtoxinA       | Inhibición liberación de neurotransmisores         | Reducción significativa en migraña crónica | Requiere múltiples inyecciones, alto costo |

Fuente: Tomado de <sup>43</sup>

Los tratamientos convencionales para la migraña han representado un avance fundamental y siguen siendo la primera línea en muchos países, incluido Costa Rica. Sin embargo, su eficacia limitada en una proporción significativa de pacientes, junto con problemas de tolerabilidad y adherencia, subraya la necesidad de innovaciones terapéuticas. En este contexto, las terapias monoclonales no surgen como sustitutos absolutos, sino como una evolución necesaria para aquellos pacientes que no logran un control adecuado con las estrategias farmacológicas tradicionales.

#### **2.2.4 *Desafíos del Tratamiento Tradicional en Atención Primaria***

La atención primaria en salud (APS) constituye el primer punto de contacto para la mayoría de los pacientes con migraña. En Costa Rica, este nivel es atendido principalmente por médicos generales y equipos básicos de atención integral en salud (EBAIS), quienes asumen la responsabilidad de identificar, diagnosticar y dar seguimiento a las personas con cefaleas recurrentes. Sin embargo, los tratamientos tradicionales —analgésicos, triptanos, betabloqueadores, antidepresivos y antiepilépticos— enfrentan múltiples desafíos cuando se aplican en este contexto.

##### **1. Subdiagnóstico y estigmatización**

El primer obstáculo es el subdiagnóstico. Muchos pacientes consideran que la migraña es “solo un dolor de cabeza” y no consultan en etapas tempranas. Otros reciben diagnósticos erróneos como “cefalea tensional” y no acceden a tratamientos adecuados <sup>46</sup> Este fenómeno se agrava en APS, donde el tiempo de consulta suele ser limitado y las herramientas diagnósticas, como escalas clínicas estandarizadas, no siempre se aplican. Además, la estigmatización social de la migraña como un problema menor conduce a que los pacientes minimicen sus síntomas, afectando la adherencia al tratamiento preventivo.

##### **2. Adherencia limitada a los fármacos preventivos**

El segundo gran desafío es la baja adherencia terapéutica. Estudios han demostrado que menos del 30% de los pacientes mantiene el uso de preventivos tradicionales a largo plazo<sup>30</sup> Las razones son variadas: efectos adversos (somnolencia, fatiga, aumento de peso, alteraciones cognitivas), falta de eficacia percibida y dificultades para el seguimiento médico en APS. En Costa Rica, los EBAIS no siempre cuentan con protocolos actualizados ni con acceso a todos los fármacos disponibles internacionalmente. Esto provoca que los médicos recurran de manera repetitiva a AINEs y triptanos, aumentando el riesgo de cefalea por abuso de medicación<sup>46</sup>

### 3. Limitaciones en la capacitación del personal

Otro desafío es la capacitación insuficiente de los profesionales de APS en el manejo integral de la migraña. Aunque la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) dispone de protocolos generales para cefaleas, muchos médicos generales no reciben formación específica en terapias preventivas modernas. Esto reduce la capacidad de reconocer casos refractarios y referirlos oportunamente a niveles especializados<sup>17</sup> En países como Reino Unido, se han desarrollado guías de atención primaria con algoritmos simplificados y herramientas de apoyo clínico que facilitan el manejo inicial y la derivación<sup>23</sup> Costa Rica podría beneficiarse de un modelo similar.

### 4. Factores económicos y disponibilidad de medicamentos

En los sistemas públicos de salud, el costo y la disponibilidad de medicamentos convencionales también representan limitaciones. Aunque la mayoría de los AINEs y betabloqueadores son accesibles, otros fármacos como el topiramato o los triptanos no siempre están disponibles en todas las farmacias institucionales. Esto genera inequidad territorial: pacientes en áreas rurales enfrentan más obstáculos para acceder a tratamientos adecuados<sup>14</sup>

### 5. Impacto en calidad de vida y productividad

Finalmente, los tratamientos tradicionales, aunque útiles para muchos, no logran un control suficiente en una proporción significativa de pacientes. Esto se traduce en ausentismo laboral, bajo rendimiento escolar y deterioro en la calidad de vida. En Costa Rica, donde la población económicamente activa representa un alto porcentaje de los pacientes con migraña, este impacto se convierte en un problema de salud pública y productividad nacional <sup>24</sup>

**Tabla 3 Comparación de desafíos en el tratamiento tradicional de migraña en APS**

| Dimensión                  | Costa Rica                                                          | Reino Unido                                              | EE. UU.                                                                   |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Diagnóstico                | Subdiagnóstico frecuente en APS, protocolos generales para cefaleas | Guías específicas en atención primaria (NICE)            | Uso extendido de escalas diagnósticas en clínicas de APS                  |
| Adherencia                 | <30% de pacientes mantiene preventivos                              | Programas de seguimiento digital y recordatorios         | Mayor disponibilidad de opciones farmacológicas, pero adherencia variable |
| Capacitación profesional   | Limitada en APS, derivación tardía                                  | Formación continua en cefaleas y algoritmos de manejo    | Subespecialización en headache clinics en áreas urbanas                   |
| Disponibilidad de fármacos | Limitada para triptanos y topiramato en zonas rurales               | Acceso amplio a tratamientos convencionales              | Acceso mayor, pero desigual en sistemas privados vs. públicos             |
| Impacto social y laboral   | Alta afectación en población económicamente activa                  | Programas de reincorporación laboral y apoyo psicosocial | Reconocimiento legal en algunas empresas como causa de incapacidad        |

Fuente: Tomado de <sup>24</sup>

Los tratamientos tradicionales de la migraña en atención primaria representan un recurso necesario pero insuficiente. Los desafíos van desde el subdiagnóstico hasta la falta de adherencia y disponibilidad desigual de medicamentos, pasando por la limitada capacitación de los profesionales de APS. En Costa Rica, esta situación genera una brecha significativa entre la teoría y la práctica, dificultando el acceso equitativo a un manejo efectivo. Estos obstáculos refuerzan la importancia de considerar la incorporación de nuevas terapias, como los anticuerpos monoclonales, dentro de los protocolos nacionales, siempre acompañados de programas de capacitación y financiamiento sostenible.

### **2.3 La Migraña: Fisiopatología y Tratamientos Convencionales**

Hablar de migraña implica adentrarse en un territorio donde la biología, la experiencia subjetiva del dolor y las limitaciones de los sistemas de salud se entrelazan. La migraña no es un síntoma aislado, sino un trastorno neurológico crónico y multifactorial, cuya comprensión requiere analizar desde sus causas subyacentes hasta los recursos terapéuticos que históricamente se han empleado para su control<sup>24</sup>. En esta sección se explorarán tres dimensiones centrales: la definición y fisiopatología de la migraña, los tratamientos

convencionales disponibles y los desafíos que enfrenta su manejo en atención primaria, especialmente en el contexto costarricense.

El propósito es establecer un panorama integral que permita entender no solo qué es la migraña desde el punto de vista científico, sino también cuáles han sido las respuestas clínicas más comunes, qué tan efectivas han resultado y cuáles barreras persisten. De esta forma, se construye la base necesaria para valorar posteriormente la pertinencia de terapias innovadoras como los anticuerpos monoclonales.

La migraña se configura como un trastorno neurológico complejo en el que confluyen factores genéticos, hormonales, ambientales y neurológicos<sup>14</sup>. Los tratamientos convencionales han representado durante décadas la principal herramienta de control, ofreciendo alivio parcial a muchos pacientes, pero dejando sin respuesta a un porcentaje importante que no logra adherencia ni eficacia con las opciones disponibles.

En el contexto de atención primaria, estos retos se amplifican debido al subdiagnóstico, la falta de capacitación específica, las barreras de acceso a medicamentos y la escasa adherencia de los pacientes a las terapias preventivas<sup>1</sup>. Todo esto convierte a la migraña en un desafío de salud pública que exige repensar los protocolos y explorar nuevas alternativas terapéuticas.

Es precisamente en este punto donde surge la relevancia de las terapias biológicas, que no buscan sustituir totalmente a los tratamientos tradicionales, sino complementarlos y ofrecer soluciones para aquellos pacientes cuya vida sigue marcada por crisis incapacitantes. En el siguiente apartado se abordará el papel de estas terapias en la atención primaria y los factores críticos para su implementación en sistemas de salud públicos.

## **2.4 Implementación de Terapias Biológicas en el Manejo de la Migraña**

La irrupción de las terapias biológicas, especialmente los anticuerpos monoclonales contra el CGRP, ha cambiado el panorama del tratamiento preventivo de la migraña. Sin embargo, la transición de la evidencia científica a la práctica clínica no es automática: requiere adaptación de protocolos, capacitación profesional, financiamiento y aceptación social<sup>12</sup>. Este apartado explora cómo estas terapias pueden implementarse en la atención primaria, qué factores críticos determinan su éxito en los sistemas de salud públicos y cuáles barreras deben enfrentarse en su adopción.

### **2.4.1 Terapias Biológicas en la Atención Primaria**

La atención primaria de salud (APS) es el nivel estratégico para el control de enfermedades crónicas, y la migraña no es la excepción. La implementación de terapias biológicas en este escenario plantea tanto oportunidades como retos logísticos.

En primer lugar, la introducción de anticuerpos monoclonales en APS podría mejorar la equidad en el acceso, evitando que solo pacientes en unidades especializadas o con seguros privados se beneficien<sup>23</sup>. Además, el esquema de aplicación mensual o trimestral se ajusta a la dinámica de la APS, donde el seguimiento continuo es una fortaleza.

No obstante, la implementación requiere criterios de selección claros. Estudios internacionales sugieren que los mAbs deben reservarse para pacientes con migraña moderada a severa, refractaria a al menos dos tratamientos preventivos convencionales<sup>1</sup>. Esto no solo optimiza recursos, sino que garantiza que los pacientes con mayor necesidad accedan primero. Un ejemplo inspirador proviene de programas piloto en España y Brasil, donde la APS ha jugado un papel clave en la identificación temprana de candidatos y en el seguimiento de eficacia y seguridad<sup>17</sup>.

### **2.4.2 Factores Críticos para la Implementación en Sistemas de Salud Públicos**

La implementación de terapias biológicas en sistemas públicos depende de múltiples factores interconectados: Evidencia científica sólida: los sistemas sanitarios requieren datos clínicos y farmacoeconómicos que respalden la inclusión en protocolos nacionales. Estudios de costo-beneficio han demostrado que, aunque los mAbs tienen un costo elevado inicial, generan ahorros al reducir el uso de servicios de urgencias y mejorar la productividad laboral<sup>12</sup>.

Infraestructura de salud: es necesario que los centros de APS cuenten con personal entrenado para administrar el medicamento, monitorear efectos adversos y mantener registros clínicos estandarizados.

Capacitación del personal médico: los profesionales de APS deben recibir formación específica en diagnóstico de migraña y uso racional de mAbs, lo cual requiere inversión en educación continua<sup>23</sup>.

Políticas de financiamiento y acceso: la negociación con farmacéuticas, la compra conjunta y los programas de acceso temprano son estrategias utilizadas en otros países para reducir costos y garantizar disponibilidad<sup>13</sup>.

### **2.4.3 Barreras y Retos en la Adopción de Terapias Innovadoras**

A pesar de los beneficios, la adopción de terapias biológicas enfrenta barreras significativas: Costo elevado: el precio de un tratamiento anual con mAbs puede superar ampliamente el presupuesto destinado a medicamentos preventivos convencionales, lo que genera resistencia institucional <sup>14</sup>

Desigualdad en el acceso: en América Latina, la cobertura de estas terapias suele estar restringida al sector privado, lo que profundiza inequidades.

Inercia clínica: muchos médicos en APS siguen recurriendo a tratamientos tradicionales, por falta de capacitación o por temor a usar terapias novedosas.

Aspectos regulatorios: en Costa Rica, la CCSS aún no ha incluido los mAbs en protocolos de APS, lo que limita su uso formal y deja a los pacientes en un vacío terapéutico.

En este contexto, la experiencia internacional demuestra que superar estas barreras requiere un enfoque integral que combine financiamiento innovador, protocolos claros y estrategias de sensibilización tanto para médicos como para pacientes <sup>8</sup>

La implementación de terapias biológicas en el manejo de la migraña no es una decisión aislada, sino un proceso complejo que involucra factores clínicos, económicos, institucionales y sociales. En la APS, estas terapias representan una oportunidad para democratizar el acceso a innovaciones que han probado su eficacia. Sin embargo, su adopción en sistemas públicos depende de criterios estrictos de elegibilidad, capacitación de profesionales y políticas de financiamiento sostenibles. Las barreras actuales no deben verse como muros infranqueables, sino como retos que pueden resolverse mediante estrategias colaborativas y adaptadas al contexto nacional.

### **2.4.4 Terapias Biológicas en la Atención Primaria**

La atención primaria de salud (APS) constituye el primer punto de contacto entre los pacientes y los sistemas sanitarios. Es el espacio donde se da la mayoría de diagnósticos iniciales, se prescriben tratamientos básicos y se establece el acompañamiento longitudinal de las enfermedades crónicas. En este marco, hablar de la incorporación de terapias biológicas para la migraña —particularmente los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor— implica repensar la función misma de la APS: ya no solo como un nivel de contención básica, sino como un ámbito capaz de canalizar innovaciones terapéuticas.

En los últimos cinco años, los anticuerpos monoclonales (mAbs) se han consolidado como una de las opciones más eficaces para la prevención de la migraña episódica y crónica. Sin embargo, su implementación no debe quedar restringida a hospitales o clínicas de alta especialidad. Si la migraña es una enfermedad prevalente —afecta entre el 12% y el 15% de la población mundial— y altamente discapacitante, tiene sentido que la APS asuma un rol central en la administración de estas terapias <sup>21</sup>La clave está en diseñar estrategias que hagan posible esta integración de forma segura, sostenible y equitativa.

#### ***2.4.4.1 Rol estratégico de la APS en el manejo de la migraña***

La APS no solo atiende la mayoría de consultas por cefalea, sino que también es el espacio más accesible para la población. Esto ofrece una ventaja estratégica: si los mAbs anti-CGRP se administran en APS, se amplía la cobertura a sectores que usualmente quedan fuera del alcance de clínicas privadas o de centros de referencia especializados <sup>23</sup>

Además, el esquema de aplicación de estas terapias —inyecciones subcutáneas mensuales (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) o trimestrales (eptinezumab)— se ajusta a la lógica de la APS, donde la continuidad del cuidado y el monitoreo periódico forman parte del modelo de atención.

#### ***2.4.4.2 Criterios de uso en APS***

La implementación de terapias biológicas en APS debe basarse en criterios clínicos claros. La literatura recomienda reservarlas para pacientes con:

- Migraña crónica o episódica frecuente, con  $\geq 8$  días de crisis al mes.
- Fracaso documentado de al menos dos fármacos preventivos convencionales (betabloqueadores, antiepilépticos, antidepresivos).
- Impacto funcional significativo, medido con escalas como MIDAS (Migraine Disability Assessment) o HIT-6 (Headache Impact Test) <sup>1</sup>

De esta manera, la APS no se convierte en un espacio de uso indiscriminado, sino en un nivel capaz de identificar y canalizar adecuadamente a los pacientes que más lo necesitan.

#### ***2.4.4.3 Beneficios de su implementación en APS***

Acceso equitativo: democratización de terapias avanzadas, evitando que solo los sectores con seguros privados tengan acceso. Prevención de complicaciones: reducción de visitas a emergencias y disminución de cefalea por abuso de medicación.

Continuidad del cuidado: los EBAIS y centros de APS ya cuentan con estructuras de seguimiento a largo plazo que pueden adaptarse a la administración de mAbs. Descongestión de hospitales: al llevar la aplicación de terapias biológicas a APS, los hospitales pueden enfocarse en casos de mayor complejidad.

#### **2.4.4.4 *Desafíos específicos en APS***

Capacitación del personal médico y de enfermería: aunque los mAbs son seguros y fáciles de administrar, requieren conocimientos sobre efectos adversos (como constipación en el caso de erenumab) y criterios de selección adecuados <sup>8</sup>

Registro y monitoreo de eficacia: la APS necesita herramientas digitales para evaluar la evolución de los pacientes, garantizando un uso racional de recursos. Educación al paciente: la APS debe asumir un rol activo en educar al paciente sobre la naturaleza crónica de la migraña, la importancia de la adherencia y el autocuidado. Aspectos económicos: la incorporación de terapias costosas en el nivel primario exige negociaciones de precios y políticas de acceso controlado <sup>13</sup>

#### **2.4.4.5 *Experiencias internacionales***

En España, algunos programas piloto en APS han integrado la administración de mAbs en centros de salud comunitarios. Los resultados iniciales muestran reducciones significativas en días de migraña y mejoras en calidad de vida, sin aumento de eventos adversos <sup>33</sup>

En Brasil, un proyecto piloto implementado en unidades básicas de salud permitió que pacientes con migraña refractaria recibieran tratamiento en su comunidad, logrando una reducción de más del 50% en la frecuencia de crisis en el 60% de los participantes. Esto confirma que la APS puede ser un escenario viable para estas terapias en contextos de recursos limitados <sup>33</sup> En Estados Unidos, aunque la mayor parte de la administración sigue en clínicas especializadas, se han desarrollado programas de autoinyección supervisada en APS, que reducen costos logísticos y aumentan la adherencia<sup>30</sup>

**Tabla 4 Comparación de experiencias de implementación de mAbs en APS**

| <b>País</b>    | <b>Modelo de implementación</b>                 | <b>Resultados principales</b>                                      | <b>Lecciones para Costa Rica</b>                                |
|----------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| España         | Aplicación en centros de salud comunitarios     | Reducción significativa en días de migraña, alta adherencia        | APS puede administrar terapias biológicas con protocolos claros |
| Brasil         | Unidades básicas de salud en contextos públicos | 60% con reducción $\geq 50\%$ en crisis, mejora en calidad de vida | Posible replicación en EBAIS con capacitación adecuada          |
| Estados Unidos | Programas de autoinyección supervisada en APS   | Mayor adherencia, reducción de costos logísticos                   | Alternativa viable en zonas urbanas y rurales                   |

Fuentes: Tomado de <sup>30,33</sup>

## 2.5 Perspectiva para Costa Rica

En el caso costarricense, los EBAIS y las clínicas de atención primaria tienen el potencial de convertirse en espacios de implementación de estas terapias. La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)<sup>58</sup>, con su modelo universal de cobertura, puede negociar con farmacéuticas precios más bajos mediante compras conjuntas, al igual que ocurre con otros medicamentos de alto costo. Además, la descentralización del tratamiento permitiría reducir inequidades entre la Gran Área Metropolitana (GAM) y las zonas rurales, donde los pacientes con migraña suelen enfrentar mayores barreras de acceso.

La implementación de terapias biológicas en la atención primaria no es una idea futurista, sino una estrategia viable que ya está siendo probada en diferentes países. La APS ofrece ventajas de accesibilidad, continuidad y equidad que la convierten en un escenario ideal para democratizar el acceso a innovaciones como los mAbs anti-CGRP. No obstante, su adopción requiere capacitación del personal, sistemas de monitoreo y políticas de financiamiento sostenibles. Para Costa Rica, los EBAIS<sup>58</sup> representan un escenario privilegiado para pilotear este modelo, asegurando que la innovación no sea un lujo para unos pocos, sino un derecho accesible para todos.

### 2.5.1 Factores Críticos para la Implementación en Sistemas de Salud Públicos

La introducción de terapias biológicas para la migraña en los sistemas públicos de salud representa un cambio profundo en la manera de abordar una enfermedad que históricamente ha sido subestimada. A diferencia de los tratamientos convencionales, cuya eficacia es limitada

en muchos pacientes, los anticuerpos monoclonales contra el CGRP ofrecen resultados clínicos robustos, rápidos y sostenidos. Sin embargo, la pregunta no es únicamente científica, sino también estructural y política: ¿qué condiciones deben cumplirse para que estos tratamientos lleguen de forma equitativa a la población dentro de un sistema público?

Los factores críticos que determinan esta implementación se pueden agrupar en cinco dimensiones: evidencia clínica, costo-efectividad, infraestructura sanitaria, capacitación de profesionales y marcos regulatorios y políticos<sup>59</sup>. Cada una de estas dimensiones interactúa con las demás, configurando un entramado complejo que define si la innovación se convierte en una política de salud pública o queda relegada al ámbito privado.

### 1. Evidencia clínica y farmacoeconómicos

El primer factor crítico es la evidencia científica que respalda la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales. Los ensayos clínicos han demostrado reducciones significativas en la frecuencia de migrañas, con perfiles de seguridad favorables<sup>22</sup> Pero en el contexto público no basta con la eficacia clínica: se necesita evidencia farmacoeconómica que justifique su inclusión en protocolos nacionales.

Los informes del Institute for Clinical and Economic Review (ICER, 2023)<sup>13</sup> han señalado que los mAbs presentan un costo inicial elevado, pero generan ahorros a largo plazo al reducir hospitalizaciones, visitas a emergencias y pérdida de productividad laboral. Estos datos son esenciales para convencer a tomadores de decisiones en ministerios de salud y entes aseguradores.

### 2. Costo-efectividad y financiamiento

La barrera más evidente es el costo de los tratamientos. Mientras que los fármacos convencionales tienen precios accesibles, los mAbs pueden superar varios miles de dólares anuales por paciente<sup>14</sup> La solución no radica únicamente en discutir precios, sino en diseñar modelos innovadores de financiamiento, como:

- Compras centralizadas: negociación a gran escala por parte de sistemas públicos para obtener descuentos significativos.
- Programas de acceso temprano: acuerdos con farmacéuticas para proveer el medicamento a un costo reducido en poblaciones seleccionadas.
- Modelos basados en resultados: pago condicionado a la eficacia demostrada en cada paciente.

- En países como España y Reino Unido, estos modelos han permitido la inclusión de terapias biológicas en guías clínicas, aunque bajo criterios estrictos de selección <sup>12</sup>

### 3. Infraestructura sanitaria

La introducción de terapias biológicas exige una infraestructura sólida en los niveles de APS y hospitales:

- Centros de administración: aunque la mayoría de mAbs se administran por vía subcutánea y pueden ser autoinyectados, es necesario que existan centros donde los pacientes reciban las primeras dosis con supervisión médica.
- Monitoreo de seguridad: la implementación requiere registros clínicos digitales que documenten eficacia, eventos adversos y adherencia.
- Distribución logística: en sistemas públicos de cobertura universal, como el costarricense, garantizar que el medicamento llegue tanto a la GAM como a zonas rurales es un desafío mayor.

El ejemplo de Brasil, con sus unidades básicas de salud, muestra que la descentralización de la administración es viable si existe un sistema de monitoreo estandarizado <sup>12</sup>

### 4. Capacitación profesional

Los profesionales de APS suelen ser el primer contacto para los pacientes con migraña, pero no siempre tienen la formación específica en terapias innovadoras. Por ello, la capacitación continua es indispensable.

Esto incluye:

- Formación en diagnóstico diferencial de migraña (para evitar sobrediagnóstico de cefaleas tensionales).
- Entrenamiento en la selección de candidatos para mAbs según criterios clínicos internacionales.
- Educación en farmacovigilancia, para identificar efectos adversos poco frecuentes y reportarlos oportunamente.

La experiencia del National Health Service (NHS) en Reino Unido demuestra que programas de capacitación en línea, combinados con algoritmos clínicos de apoyo, aumentan la seguridad y eficacia en la administración de mAbs en APS <sup>23</sup>

#### 5. Marcos regulatorios y políticas públicas

Finalmente, la introducción de terapias biológicas requiere un marco normativo y político claro. En Costa Rica, por ejemplo, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)<sup>58</sup> debe evaluar la inclusión de estos fármacos en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM). Para ello se valoran criterios de eficacia, costo-efectividad y equidad.

Los países que han avanzado en la implementación suelen contar con:

Guías clínicas nacionales actualizadas.

Comités de evaluación tecnológica que revisan continuamente la evidencia.

Políticas de equidad para evitar que solo las zonas urbanas accedan a la innovación.

Sin estas condiciones, el riesgo es que los mAbs se conviertan en un tratamiento exclusivo de clínicas privadas, profundizando las brechas en salud.

**Tabla 5 Factores críticos para implementar terapias biológicas en sistemas públicos**

| <b>Dimensión</b>      | <b>Descripción</b>                                                      | <b>Ejemplos internacionales</b>                                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Evidencia clínica     | Ensayos fase III y estudios de vida real respaldan eficacia y seguridad | ICER en EE. UU.; ensayos STRIVE, PROMISE, HALO                        |
| Costo-efectividad     | Modelos de financiamiento innovadores permiten inclusión                | Compras centralizadas en España; NHS aplica criterios de elegibilidad |
| Infraestructura       | Necesidad de centros de aplicación y monitoreo digital                  | Brasil implementa en unidades básicas de salud                        |
| Capacitación          | Formación en selección de pacientes y farmacovigilancia                 | Programas de capacitación online del NHS                              |
| Regulación y política | Inclusión en formularios nacionales y guías clínicas                    | NICE en Reino Unido; Ministerio de Salud en México                    |

Fuente: Tomado de <sup>12,23,58</sup>

La implementación de terapias biológicas en sistemas públicos de salud depende de un delicado equilibrio entre la evidencia científica, la sostenibilidad económica y la capacidad institucional. La migraña, como enfermedad de alta prevalencia y alto costo social, justifica la

incorporación de estas innovaciones. Sin embargo, solo aquellos países capaces de articular políticas de acceso equitativo, infraestructura adecuada y capacitación profesional podrán traducir la eficacia de los ensayos clínicos en beneficios reales para la población.

En el caso costarricense, la CCSS enfrenta el desafío de evaluar los costos frente al impacto en calidad de vida y productividad. Los factores críticos aquí descritos no deben verse como barreras aisladas, sino como condiciones interdependientes que, al cumplirse, permitirán que las terapias biológicas dejen de ser un privilegio y se conviertan en un derecho en el marco de un sistema de salud universal.

### ***2.5.2 Barreras y Retos en la Adopción de Terapias Innovadoras***

Aunque las terapias biológicas, particularmente los anticuerpos monoclonales contra el CGRP, han demostrado eficacia y seguridad en la prevención de la migraña, su incorporación a gran escala dentro de los sistemas de salud enfrenta múltiples barreras. Estos obstáculos no son únicamente económicos, sino también regulatorios, institucionales, culturales y logísticos<sup>57</sup>. En contextos como América Latina y Costa Rica, donde los sistemas sanitarios tienen presupuestos limitados y grandes demandas de atención, estas barreras se vuelven aún más complejas.

El objetivo de este apartado es analizar de forma crítica las principales dificultades que condicionan la adopción de estas terapias, entendiendo que no se trata de problemas aislados, sino de un entramado de retos que requieren soluciones integrales y coordinadas.

#### **1. Barreras económicas y de financiamiento**

La primera y más evidente barrera es el costo elevado de los anticuerpos monoclonales. Un tratamiento anual puede superar los 6.000–7.000 USD por paciente, lo cual es significativamente más alto que los tratamientos convencionales como betabloqueadores o antiepilépticos<sup>14</sup>

En países con sistemas de salud universales, como Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) enfrenta la disyuntiva de incluir o no estas terapias en su formulario nacional. Para hacerlo, debe justificar el gasto frente a otras prioridades sanitarias, como cáncer, enfermedades cardiovasculares o diabetes, que también demandan recursos significativos<sup>12</sup>

Algunos modelos de negociación innovadores, como el pago por resultados clínicos o las compras centralizadas, han sido implementados en Europa, pero requieren marcos regulatorios robustos que aún no están consolidados en la región <sup>13</sup>

## 2. Barreras regulatorias y administrativas

Incluso cuando existe evidencia científica sólida, las agencias regulatorias pueden tardar años en aprobar el uso de nuevos medicamentos en el sistema público. Este retraso se debe a:

### 2.6 Procesos de evaluación tecnológica prolongados.

Falta de comités especializados en cefaleas dentro de los ministerios de salud.

Escasa priorización de la migraña como problema de salud pública.

En Costa Rica, la migraña no figura entre las principales enfermedades que definen políticas sanitarias prioritarias, lo que dificulta su inclusión en protocolos oficiales <sup>17</sup>Esto refleja una barrera cultural institucional: la percepción de la migraña como una enfermedad “menor”, pese a su alto impacto en productividad y calidad de vida.

## 3. Barreras logísticas y de infraestructura

La administración de terapias biológicas, aunque técnicamente sencilla (inyecciones subcutáneas mensuales o trimestrales), requiere de una infraestructura logística mínima:

Centros de aplicación supervisada para las primeras dosis.

Sistemas de cadena de frío para el almacenamiento de los medicamentos.

Registros digitales que permitan hacer seguimiento de eficacia y seguridad.

En países donde la infraestructura de APS está sobrecargada, como ocurre en muchos sectores rurales de Costa Rica, estos requisitos se convierten en obstáculos reales<sup>33</sup>

## 4. Barreras profesionales y de capacitación

Otro reto es la inercia clínica. Muchos médicos en atención primaria se sienten más cómodos prescribiendo fármacos convencionales, ya que desconocen el manejo de terapias innovadoras. La falta de programas de capacitación específicos en migraña y en uso de mAbs refuerza esta tendencia <sup>23</sup> La experiencia en el Reino Unido demuestra que, cuando existen guías clínicas claras y formación online accesible, la adopción de terapias biológicas en APS

aumenta significativamente. En Costa Rica, replicar estos programas sería clave para superar esta barrera.

### 5. Barreras sociales y culturales

El acceso no depende únicamente de la oferta del sistema de salud, sino también de la percepción de los pacientes. En muchos contextos, la migraña sigue siendo vista como un problema trivial o “psicológico”. Esta estigmatización provoca que los pacientes no consulten o abandonen los tratamientos preventivos <sup>46</sup>

Además, los altos costos generan un fenómeno de inequidad social: quienes pueden pagar seguros privados acceden a las innovaciones, mientras que la mayoría depende de sistemas públicos que aún no han incorporado los mAbs. Esto genera un círculo de desigualdad difícil de romper.

**Tabla 6 Principales barreras en la adopción de terapias biológicas para la migraña**

| <b>Dimensión</b> | <b>Descripción</b>                                                         | <b>Ejemplo internacional</b>                                     |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Económica        | Alto costo anual (6.000–7.000 USD por paciente)                            | España: modelos de pago por resultados para reducir costos       |
| Regulatoria      | Procesos de aprobación lentos y baja priorización de la migraña            | México: retraso de 2–3 años en incluir mAbs en guías nacionales  |
| Logística        | Necesidad de cadena de frío, centros de aplicación y sistemas de monitoreo | Brasil: uso de unidades básicas de salud con registros digitales |
| Profesional      | Falta de capacitación en APS y resistencia al cambio                       | Reino Unido: programas de capacitación en línea para APS         |
| Social           | Estigmatización de la migraña y desigualdad de acceso                      | EE. UU.: mayor acceso en seguros privados que en Medicaid        |

Fuente: Tomado de <sup>46</sup>

La adopción de terapias innovadoras no es un proceso lineal. Las barreras económicas, regulatorias, logísticas, profesionales y sociales interactúan, creando un ecosistema de obstáculos que retrasan la llegada de la innovación a quienes más la necesitan.

En el caso costarricense, superar estas barreras implica:

- Negociar precios sostenibles mediante compras centralizadas de la CCSS.
- Actualizar protocolos clínicos que incluyan a la migraña como prioridad sanitaria.

- Desarrollar infraestructura mínima en EBAIS para aplicación y seguimiento.
- Implementar programas de capacitación médica que acerquen la innovación a la APS.
- Sensibilizar a la población sobre la importancia de la migraña como enfermedad neurológica seria y discapacitante.

Las terapias biológicas contra la migraña son un ejemplo paradigmático de cómo la innovación médica puede chocar con las limitaciones estructurales de los sistemas de salud. No basta con que los medicamentos sean eficaces: deben ser accesibles, sostenibles y equitativos.

El reto para Costa Rica y América Latina no es únicamente económico, sino cultural y organizacional: reconocer la migraña como un problema de salud pública y diseñar estrategias que integren la innovación dentro de la APS. Solo así será posible que las terapias monoclonales dejen de ser un privilegio de unos pocos y se conviertan en un derecho de todos los pacientes.

## **2.7 Protocolos de Atención Primaria para el Manejo de la Migraña en Costa Rica**

La migraña es una de las condiciones neurológicas más incapacitantes en el mundo y, sin embargo, en muchos sistemas de salud —incluido el costarricense— todavía recibe una atención fragmentada y desigual. En Costa Rica, el primer nivel de atención, conformado principalmente por los EBAIS (Equipos Básicos de Atención Integral en Salud) y clínicas periféricas de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS),<sup>58</sup> es el encargado de dar la primera respuesta a los pacientes que consultan por cefalea.

En este nivel, los protocolos clínicos juegan un rol esencial: estandarizan la práctica médica, orientan a los profesionales en el diagnóstico diferencial y definen cuáles opciones terapéuticas están disponibles en el sistema público. Sin embargo, cuando se trata de migraña, los protocolos nacionales aún muestran limitaciones importantes en comparación con las guías internacionales.

Este apartado analizará en detalle:

El estado actual de los protocolos nacionales en Costa Rica.

Una comparación internacional con experiencias de países que han actualizado sus guías en atención primaria.

Las oportunidades para modernizar los protocolos costarricenses, considerando la evidencia más reciente y las innovaciones terapéuticas como los anticuerpos monoclonales.

### **2.7.1 Estado Actual de los Protocolos Nacionales**

#### **2.7.2 Situación general en Costa Rica**

En Costa Rica, la atención de la migraña en el primer nivel está regida principalmente por los Lineamientos Generales de la CCSS<sup>58</sup> para el Manejo de Cefaleas en APS. Estos lineamientos fueron diseñados con un enfoque generalista, en el que la migraña se aborda junto a otras cefaleas primarias (cefalea tensional, cefalea en racimos). Aunque ofrecen orientaciones básicas de diagnóstico y manejo, presentan limitaciones significativas:

- Diagnóstico: se basan en criterios clínicos, pero carecen de herramientas estandarizadas como el HIT-6 o el MIDAS, ampliamente recomendados en guías internacionales<sup>24</sup>
- Tratamiento: recomiendan principalmente analgésicos comunes (AINEs) y, en algunos casos, triptanos, pero no establecen algoritmos claros para la transición hacia preventivos.
- Prevención: los lineamientos incluyen opciones como betabloqueadores o topiramato, pero no detallan criterios de selección de pacientes ni protocolos de seguimiento.
- Innovación terapéutica: no existe aún ninguna mención a terapias biológicas (mAbs anti-CGRP), lo que refleja la brecha entre la evidencia internacional y la normativa nacional.

#### **Fortalezas del protocolo costarricense**

Pese a sus limitaciones, los protocolos nacionales tienen algunas fortalezas:

Accesibilidad universal: al estar integrados en el modelo solidario de la CCSS, garantizan que cualquier paciente pueda acceder al manejo básico de la migraña sin costo directo.

Enfoque integral de APS: los EBAIS no solo prescriben medicamentos, sino que también ofrecen educación al paciente sobre factores de riesgo, higiene del sueño y control de desencadenantes.

Sistema de referencia: cuando un caso excede las capacidades del primer nivel, existe un esquema de derivación a especialistas en neurología en hospitales regionales o nacionales.

#### **Limitaciones críticas**

Subdiagnóstico: los médicos generales suelen confundir migraña con cefalea tensional, lo que retrasa el tratamiento específico <sup>46</sup> Carencia de guías actualizadas: los protocolos actuales no han sido revisados en profundidad en los últimos cinco años, mientras que las guías internacionales (AHS, NICE) se actualizan con mayor frecuencia.

Desigualdad territorial: en áreas rurales, el acceso a triptanos u opciones preventivas es muy limitado, lo que genera inequidad dentro del mismo sistema de salud <sup>17</sup> Ausencia de innovación: la falta de referencia a terapias emergentes deja a los pacientes refractarios sin alternativas dentro del sistema público.

***Tabla 7 Estado actual de protocolos nacionales para migraña en Costa Rica***

| Dimensión              | Situación actual en protocolos CCSS                                      | Observación crítica                                          |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Diagnóstico            | Basado en criterios clínicos, sin uso sistemático de escalas HIT-6/MIDAS | Riesgo de subdiagnóstico y falta de cuantificación objetiva  |
| Tratamiento agudo      | AINEs y triptanos disponibles parcialmente                               | Acceso desigual en zonas rurales                             |
| Tratamiento preventivo | Incluye betabloqueadores, antiepilépticos y antidepresivos               | Sin criterios claros de selección ni seguimiento sistemático |
| Innovación terapéutica | Sin referencia a mAbs anti-CGRP ni nuevas moléculas                      | Brecha con guías internacionales                             |
| Sistema de referencia  | Derivación a neurología en casos refractarios                            | Saturación de hospitales por falta de resolución en APS      |

Fuente: tomado de <sup>17,54</sup>

El estado actual de los protocolos costarricenses para el manejo de la migraña en APS refleja una doble realidad: por un lado, garantizan un acceso básico y universal a la atención; por otro, muestran una clara desactualización respecto a la evidencia internacional. La ausencia de escalas diagnósticas estandarizadas, la desigual disponibilidad de medicamentos y la falta de inclusión de innovaciones terapéuticas constituyen barreras para una atención óptima. Actualizar estos protocolos no solo implica añadir nuevas terapias, sino también fortalecer la capacidad diagnóstica de la APS y garantizar un acceso equitativo a tratamientos preventivos y de rescate.

### 2.7.3 *Comparación Internacional: Protocolos de Atención Primaria para la Migraña*

Comparar protocolos de atención primaria (APS) en distintos países ayuda a aterrizar qué funciona, qué no, y qué podríamos adaptar en Costa Rica sin reinventar la rueda. Tres ejes mandan: diagnóstico estandarizado, escalonamiento terapéutico claro y puentes efectivos entre APS y especialidad. Reino Unido (NHS/NICE), Estados Unidos (AHS) y España (SEN) han movido la aguja con guías periódicamente actualizadas, incorporando escalas (HIT-6/MIDAS), criterios de paso a preventivos y—con cautela fiscal—el lugar de los anti-CGRP. América Latina avanza de forma heterogénea; Brasil aporta pilotos útiles en APS con seguimiento estructurado. La clave no es copiar, sino adaptar con criterio.

#### 1) Reino Unido (NHS/NICE): algoritmo pragmático en el primer nivel

En el Reino Unido, las guías de NICE y los resúmenes clínicos para APS priorizan diagnóstico por criterios clínicos + uso rutinario de escalas (HIT-6/MIDAS) para medir impacto; recomiendan AINEs y triptanes como primera línea en agudo y betabloqueadores, topiramato o amitriptilina como preventivos iniciales. El acceso a mAbs se condiciona a falla de  $\geq 2$  preventivos y a criterios de severidad/impacto, con evaluación periódica de respuesta para continuar o suspender.<sup>23</sup> Este esquema mantiene el control en APS con derivación rápida a headache clinics cuando hay refractariedad, comorbilidad compleja o banderas rojas. Resultado: decisiones claras, menos inercia clínica y trazabilidad de resultados.

#### 2) Estados Unidos (AHS): elegibilidad definida y seguimiento de resultados

La American Headache Society plantea un marco robusto y actualizado para APS y especialidad: uso sistemático de HIT-6/MIDAS, inicio de preventivos en migraña frecuente o con alto impacto funcional, y criterios explícitos para mAbs anti-CGRP (falla documentada de al menos dos preventivos, migraña episódica frecuente o crónica, y reevaluación periódica). La AHS enfatiza métricas de resultado ( $\geq 50\%$  de reducción de días de migraña, mejoría en HIT-6) para mantener o retirar mAbs.<sup>1, 23</sup> El modelo es potente en claridad clínica; su talón de Aquiles es el financiamiento desigual según pagador, algo que en un sistema solidario como el costarricense se puede corregir con compras centralizadas y protocolos únicos.

#### 3) España (SEN/NHS autonómico): continuidad APS-especialidad y costo-valor

España integra APS con neurología mediante itinerarios asistenciales definidos. La práctica real se alinea con escalas, triptanes/gepants/ditans en agudo según perfil, y preventivos clásicos antes de mAbs. La adopción de anti-CGRP se rige por criterios de refractariedad y auditorías clínicas—y cada 3–6 meses se revisa continuidad en función de respuesta/seguridad

<sup>12</sup> Varias comunidades han lanzado programas controlados (cupos, acuerdos de precio y seguimiento), con mejoras en productividad y reducción de urgencias. ¿Lección? Puertas claras de entrada y seguimiento con datos, no por intuición.

#### 4) Brasil (sociedades y pilotos en APS): descentralizar con control

Brasil ha probado implementación en unidades básicas de salud con mAbs en pacientes refractarios, sosteniendo la administración y el control en APS con registros digitales de eficacia y eventos. Los pilotos reportan reducciones  $\geq 50\%$  de crisis en la mayoría y buena tolerancia, demostrando que no hace falta concentrar todo en tercer nivel si la APS tiene guías y tableros de monitoreo <sup>33</sup> En sistemas con recursos tensos, este enfoque descongestiona los hospitales y acerca la innovación a zonas periféricas.

#### 5) Coincidencias y disensos que importan

Consenso: diagnóstico clínico + HIT-6/MIDAS; paso a preventivos con umbrales claros; mAbs después de fallar  $\geq 2$  preventivos; reevaluación periódica para seguir/retirar. Variaciones: la cobertura de mAbs y la velocidad regulatoria. UK/España los permiten en protocolos con criterios estrictos; EE. UU. depende del seguro; Brasil los usa en pilotos con control cercano. Tendencia: APS empoderada—con herramientas, Tele-seguimiento y derivación oportuna—reduce abuso de medicación, urgencias y tiempos de espera.

**Tabla 8 Comparación sintética de protocolos APS para migraña**

| <b>País/organismo</b>  | <b>Diagnóstico e impacto</b>      | <b>Agudo (APS)</b>                            | <b>Preventivo 1ª línea</b>                         | <b>Acceso a mAbs anti-CGRP</b>                      | <b>Seguimiento y salida</b>                           | <b>Notas clave para Costa Rica</b>         |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Reino Unido (NHS/NICE) | Criterios clínicos + HIT-6/MIDAS  | AINEs, triptanes; gepants/ditans según perfil | Betabloqueadores, topiramato, amitriptilina        | Tras $\geq 2$ fallas y alto impacto; revisión 3–6 m | Continuar si $\geq 50\%$ de respuesta; si no, retirar | Algoritmos claros y auditoría en APS.      |
| Estados Unidos (AHS)   | Criterios + HIT-6/MIDAS obligados | Triptanes; gepants/ditans (perfil CV)         | Betabloqueadores, topiramato, TCA, botox (crónico) | Elegibilidad estricta; métricas de resultado        | Mantener/retirar por respuesta objetiva               | Fuerte en medición; desigual en cobertura. |

|                                    |                              |                                   |                                        |                                                  |                                        |                                            |
|------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| España (SEN/ Servicios regionales) | Criterios + escalas          | Triptanes; opciones orales nuevas | Preventivos clásicos; botox en crónica | Criterios de refractariedad + acuerdos de precio | Auditoría y revisión periódica (3–6 m) | Continuidad APS-neuro y control de costos. |
| Brasil (Pilotos APS)               | Criterios + registro digital | Similar a UK/ES                   | Idem; énfasis en adherencia            | En piloto: refractarios; APS aplica con control  | Tableros de seguimiento en APS         | Muestra viabilidad en contexto público.    |

Fuente: Tomado de <sup>33</sup>

#### 6) Aplicación para Costa Rica

Estandarizar medición: incorporar HIT-6/MIDAS en EBAIS (formulario breve + puntajes en expediente). Algoritmo de escalones: agudo (AINE/triptán/alternativa sin vasoconstricción) → preventivo clásico (2 intentos) → derivación o mAbs con criterios nacionales. Criterios de mAbs:  $\geq 8$ –15 días/mes, fallo de  $\geq 2$  preventivos y HIT-6 alto; continuidad solo si  $\geq 50\%$  respuesta a 3–6 meses.

Capacitación exprés APS: módulos cortos (diagnóstico, prevención, farmacovigilancia) y plantillas de receta/seguimiento. Compras centralizadas + pilotos: iniciar en dos regiones (GAM y rural) con tablero de resultados (días de migraña, uso de urgencias, HIT-6)<sup>58</sup>. Teleseguimiento: reducir citas presenciales; el paciente sube su “diario de migraña” y HIT-6 mensual desde el celular.

#### 7) Lecciones duras pero útiles

Sin medición no hay mejora: todos los sistemas que avanzaron usan escalas y metas ( $\geq 50\%$  de reducción). APS puede con esto si tiene guías, checklists y acceso a derivación. mAbs no son primera línea: llegan después de preventivos clásicos; se mantienen solo si rinden. Costo-valor: España y UK muestran que acuerdos de precio + auditoría evitan “barra libre” y sostienen el acceso.

Los modelos del NHS/NICE, AHS y SEN convergen en una arquitectura simple y replicable: diagnosticar bien, tratar por escalones, medir impacto y abrir mAbs con criterios estrictos y seguimiento real. América Latina, con Brasil a la cabeza, demuestra que la APS puede administrar innovación si existe capacitación y monitoreo. Costa Rica puede adaptar este

marco: EBAIS con escalas + algoritmo nacional + pilotos de mAbs con compras centralizadas y auditoría.<sup>58</sup>

#### **2.7.4 Oportunidades para la Actualización de Protocolos en Costa Rica**

Actualizar los protocolos de atención primaria (APS) para el manejo de la migraña en Costa Rica no es un lujo, sino una necesidad urgente. La migraña representa una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes y de mediana edad, impactando productividad laboral, desempeño académico y calidad de vida.<sup>48</sup> Los protocolos vigentes de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)<sup>58</sup> han quedado rezagados respecto a la evidencia internacional, limitando diagnósticos precisos, acceso equitativo a tratamientos preventivos y, sobre todo, la posibilidad de integrar innovaciones como los anticuerpos monoclonales contra CGRP.

Este apartado identifica oportunidades concretas para modernizar los lineamientos nacionales, tomando como referencia la experiencia internacional, las recomendaciones científicas recientes y la realidad del sistema costarricense.

##### **1. Incorporación de herramientas estandarizadas de diagnóstico**

Los protocolos actuales en Costa Rica se basan únicamente en criterios clínicos generales, sin exigir escalas validadas para medir el impacto de la migraña. La incorporación de cuestionarios como el HIT-6 (Headache Impact Test) y el MIDAS (Migraine Disability Assessment) permitiría cuantificar el grado de discapacidad y guiar de forma más objetiva el inicio de terapias preventivas.<sup>49</sup>

Oportunidad: digitalizar estas escalas en el expediente clínico electrónico de la CCSS, facilitando su aplicación rutinaria en los EBAIS.

##### **2. Definición clara de algoritmos terapéuticos escalonados**

Los lineamientos nacionales necesitan un algoritmo escalonado que indique de forma explícita:

- Primera línea: AINEs y triptanos (cuando estén disponibles).
- Segunda línea: preventivos clásicos (betabloqueadores, topiramato, amitriptilina).
- Tercera línea: opciones emergentes (gepants, ditans, mAbs), condicionadas a criterios de refractariedad.

Este enfoque, adoptado en Reino Unido y España, reduce la variabilidad clínica y asegura que los recursos más costosos se asignen de manera justa <sup>23</sup>

### 3. Inclusión de terapias innovadoras bajo criterios de costo-efectividad

Los anticuerpos monoclonales contra CGRP han demostrado eficacia en pacientes refractarios, con reducción significativa de días de migraña y mejoría en calidad de vida <sup>12</sup> Costa Rica podría incorporarlos bajo un modelo piloto, con criterios estrictos de elegibilidad:

- Falla documentada de al menos dos preventivos clásicos.
- Alta frecuencia de crisis ( $\geq 8$  días de migraña al mes).
- Impacto severo en HIT-6/MIDAS.

Además, su continuidad debería depender de la respuesta clínica en 3–6 meses, como se practica en España y Reino Unido.

### 4. Fortalecimiento de la capacitación en APS

Muchos médicos generales no cuentan con entrenamiento actualizado en migraña, lo que favorece el subdiagnóstico y el uso excesivo de analgésicos. La actualización de protocolos debería acompañarse de programas de capacitación exprés, usando módulos virtuales y guías rápidas de bolsillo para APS. Estudios muestran que la capacitación breve, junto con algoritmos claros, mejora la adherencia a protocolos y reduce errores de prescripción <sup>46</sup>

### 5. Equidad territorial en el acceso a tratamientos

La desigualdad en el acceso a medicamentos es una realidad en Costa Rica: zonas rurales carecen de triptanos o preventivos básicos. La actualización de protocolos debe incluir una estrategia de abastecimiento equitativo, garantizando disponibilidad mínima de triptanos y preventivos clásicos en todos los EBAIS<sup>58</sup>. Esto no solo reduce inequidad, sino que previene la saturación de hospitales por pacientes que podrían resolverse en primer nivel <sup>17</sup>

### 6. Integración de sistemas de seguimiento digital

Costa Rica cuenta con el expediente electrónico EDUS, lo cual abre una oportunidad única para integrar módulos digitales de migraña:

- Registro mensual de días de migraña.
- Ingreso automático de resultados HIT-6/MIDAS.
- Alertas de derivación a neurología cuando se cumplen criterios.

- Brasil ya ha probado sistemas de seguimiento digital en APS con buenos resultados <sup>33</sup>

**Tabla 9 Oportunidades para actualizar protocolos en Costa Rica**

| Área                   | Situación actual                          | Oportunidad de mejora                                          |
|------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Diagnóstico            | Basado en criterios clínicos generales    | Incorporar escalas HIT-6 y MIDAS digitalizadas en EDUS         |
| Tratamiento escalonado | Sin algoritmo definido                    | Establecer rutas claras: agudo → preventivos clásicos → mAbs   |
| Innovación terapéutica | mAbs no incluidos                         | Pilotos con criterios estrictos de refractariedad              |
| Capacitación médica    | Limitada en APS                           | Programas virtuales breves y guías rápidas                     |
| Equidad territorial    | Acceso desigual a triptanos y preventivos | Garantizar disponibilidad mínima en todos los EBAIS            |
| Seguimiento digital    | EDUS sin módulos específicos para migraña | Incorporar tableros de monitoreo clínico y alertas automáticas |

Fuente: Tomado de <sup>33,58</sup>

Costa Rica tiene una oportunidad estratégica para modernizar sus protocolos de APS en migraña. No se trata de importar modelos externos de manera acrítica, sino de adaptar buenas prácticas internacionales a la realidad del sistema solidario de la CCSS. Con pasos concretos —escalas diagnósticas en EDUS, algoritmos claros, inclusión regulada de mAbs, capacitación rápida, abastecimiento equitativo y seguimiento digital— es posible transformar la atención de la migraña en el primer nivel.

Esto no solo aliviaría el sufrimiento de miles de pacientes, sino que también fortalecería la eficiencia del sistema, reduciendo consultas hospitalarias innecesarias y optimizando el uso de recursos. En el contexto de un país que ha sabido equilibrar universalidad y sostenibilidad en salud, la actualización de protocolos de migraña puede convertirse en un caso emblemático de innovación responsable.

## **2.8 Impacto Económico y Sostenibilidad de las Terapias Monoclonales**

Hablar de terapias monoclonales en migraña no solo significa discutir avances clínicos o eficacia terapéutica, también implica mirar de frente el elefante en la sala: el costo. La sostenibilidad de estas terapias en sistemas de salud públicos, como el costarricense, depende de un delicado balance entre innovación, acceso equitativo y responsabilidad financiera.

En países con recursos limitados<sup>50</sup>, el debate económico es doble: por un lado, está el alto costo unitario de cada tratamiento anual, que puede superar varias veces el gasto promedio por paciente en APS; por el otro, está la posibilidad de ahorro indirecto si se reducen las crisis, las visitas a emergencias, las hospitalizaciones y las pérdidas de productividad laboral. Este apartado busca examinar ese equilibrio, planteando el dilema entre inversión y sostenibilidad, y analizando las oportunidades de financiamiento responsable que permitan que la innovación llegue a los pacientes sin desestabilizar las finanzas de la seguridad social.

### **2.8.1 Costo-Efectividad de las Terapias Monoclonales en Sistemas de Salud Públicos**

Los anticuerpos monoclonales contra CGRP representan una de las innovaciones más disruptivas en la prevención de la migraña en los últimos veinte años. Sin embargo, su costo anual (6.000–7.000 USD por paciente) plantea interrogantes sobre su viabilidad en sistemas universales como el costarricense, donde el gasto promedio en salud per cápita ronda los 1.500 USD<sup>50</sup>

#### **2. Evidencia internacional**

Estudios recientes han mostrado que los mAbs anti-CGRP son costo-efectivos solo en pacientes refractarios que han fallado a múltiples preventivos convencionales.

- En España, <sup>12</sup>demostraron que, al seleccionar pacientes con  $\geq 8$  días de migraña al mes y refractarios a dos preventivos, los mAbs redujeron los costos indirectos en productividad y consultas de urgencias, alcanzando un umbral de costo-efectividad aceptable para el sistema.
- En Estados Unidos,<sup>14</sup> encontraron que los costos directos eran altos, pero se compensaban parcialmente con reducciones en visitas médicas y menor uso de tratamientos agudos.
- En Brasil,<sup>33</sup> sugirieron que la implementación en APS con seguimiento digital permitía optimizar su costo-efectividad en entornos de recursos más restringidos.

#### **3. El caso costarricense**

Para Costa Rica, donde la CCSS financia la atención en salud a través de un modelo solidario, la introducción de estas terapias debe ir acompañada de:

- Criterios de elegibilidad estrictos (refractoriedad a preventivos clásicos, alta frecuencia de crisis, impacto funcional documentado).

- Modelos de compra centralizada que permitan negociar precios más bajos.
- Evaluación periódica de respuesta clínica, suspendiendo el tratamiento en pacientes que no logren al menos una reducción del 50% en días de migraña.<sup>58</sup>
- Esto permitiría focalizar los recursos en quienes más se benefician, maximizando el retorno en salud y productividad

#### 4. Estrategias de financiamiento innovadoras

Varios países europeos han ensayado mecanismos para mejorar la sostenibilidad:

- Pago por desempeño: el sistema solo paga la terapia si el paciente logra una respuesta clínica definida.
- Descuentos escalonados por volumen: compras centralizadas con reducción progresiva de precio.
- Programas piloto limitados: iniciar con grupos pequeños de pacientes y evaluar impacto antes de una expansión nacional.

Costa Rica podría replicar estas experiencias en alianza con organismos regionales, como el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA), para negociar precios regionales más bajos.

**Tabla 10 de costo-efectividad comparada**

| <b>País/estudio</b>               | <b>Costo anual estimado por paciente</b> | <b>Condiciones de costo-efectividad</b>                   | <b>Resultado</b>                                         |
|-----------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| España (Lázaro-Hernández, 2024)   | 6.200 USD                                | Refractariedad + $\geq 8$ días/mes de migraña             | Costo-efectivo dentro de umbral nacional                 |
| EE. UU. (Nguyen, 2022)            | 6.500–7.000 USD                          | Reducción de visitas y hospitalizaciones                  | Parcialmente costo-efectivo según asegurador             |
| Brasil (Oliveira, 2022)           | 5.500 USD (piloto APS)                   | Implementación en APS + seguimiento digital               | Mejor costo-efectividad que en hospital central          |
| Costa Rica (escenario proyectado) | 6.000–6.500 USD                          | Compra centralizada + criterios estrictos de elegibilidad | Potencialmente costo-efectivo en pacientes seleccionados |

Fuente: tomado de <sup>14,58,33,12</sup>

La evidencia internacional sugiere que las terapias monoclonales pueden ser costo-efectivas solo si se aplican con criterios estrictos y mecanismos de financiamiento innovadores. Para Costa Rica, el desafío es doble: negociar precios más accesibles y garantizar que solo los pacientes que cumplen criterios de refractariedad y severidad accedan a estas terapias. Si se logra este balance, los anticuerpos monoclonales no serían un gasto insostenible, sino una inversión estratégica en salud pública, aliviando la carga de la migraña y liberando recursos hospitalarios que hoy se utilizan para atender crisis repetitivas.

## **2.8.2 *Análisis de Costo-Beneficio: Reducción de Crisis y Mejora de la Productividad***

La migraña no solo es un problema médico, es también un problema económico. Cada crisis significa ausencias laborales, pérdida de productividad, menor rendimiento académico y sobrecarga en los servicios de salud. Según la *Global Burden of Disease Study* (GBD, 2021)<sup>48</sup>, la migraña está entre las principales causas de años vividos con discapacidad en personas de 15 a 49 años, justo en el rango más productivo de la vida.

Las terapias monoclonales contra el CGRP ofrecen una oportunidad: aunque son costosas, su verdadero valor se mide no solo en términos de reducción de síntomas, sino en ganancias indirectas como la disminución de incapacidades laborales, el ahorro en visitas a emergencias y la mejora en la calidad de vida de los pacientes. El reto es demostrar que los beneficios superan los costos, especialmente en un sistema solidario como el costarricense.

### **1. El impacto económico de la migraña**

Los costos de la migraña se dividen en:

- Directos: consultas médicas, hospitalizaciones, medicamentos.
- Indirectos: ausentismo, presentismo (asistir al trabajo sin rendir por el dolor), pérdida de productividad, impacto en cuidadores.

Un estudio europeo estimó que el 80% del costo total de la migraña corresponde a los costos indirectos, siendo el presentismo el componente más elevado<sup>51</sup> En América Latina, aunque faltan datos locales robustos, se estima que cada paciente con migraña crónica pierde entre 10 y 15 días laborales al año<sup>57</sup>

### **2. Beneficios clínicos y económicos de los mAbs**

Los anticuerpos monoclonales han mostrado reducciones de hasta un 50–70% en el número de días de migraña en pacientes refractarios <sup>21</sup>Esto no solo alivia el sufrimiento personal, sino que también se traduce en beneficios económicos:

- Menos incapacidades temporales.
- Menos visitas a emergencias.
- Menor uso de medicamentos de rescate.
- Mayor estabilidad en la productividad laboral.

Un estudio en España mostró que la introducción de mAbs en pacientes refractarios redujo en un 35% las visitas a urgencias y en un 27% el consumo de fármacos agudos, lo cual generó ahorros indirectos significativos <sup>12</sup>

### 3. El caso de Costa Rica: potencial de ahorro

En Costa Rica, la CCSS otorga alrededor de 150.000 incapacidades anuales por cefaleas y migraña <sup>17</sup> Si las terapias monoclonales se ofrecieran a los pacientes con migraña refractaria más severa (aproximadamente un 10–15% de los diagnosticados), se podría reducir de manera importante este número, liberando recursos en salud ocupacional y mejorando la productividad nacional. Aunque el costo anual por paciente es alto ( $\approx 6.000$  USD), el costo de una incapacidad laboral recurrente y la pérdida de productividad de un trabajador en sectores estratégicos (educación, salud, tecnología) puede ser incluso mayor a mediano plazo.

### 4. Evidencia internacional de costo-beneficio

En Reino Unido, el NICE (2022) reconoció que, pese a su precio, los mAbs podían ser coste-efectivos al reducir incapacidades laborales y mejorar la productividad, especialmente en pacientes jóvenes en edad activa. En Estados Unidos, el uso de mAbs mostró una reducción de hasta 4,5 días laborales perdidos por mes, lo que se tradujo en ahorros indirectos estimados de 3.000–5.000 USD por paciente/año <sup>30</sup> En Brasil, pilotos en APS documentaron mejoría funcional que permitió reincorporar a pacientes al trabajo, reduciendo el presentismo <sup>31</sup>

**Tabla 11 análisis costo-beneficio**

| Dimensión               | Situación sin mAbs              | Situación con mAbs                          | Beneficio esperado                           |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Días de migraña/mes     | 10–15 en pacientes refractarios | 4–6 en promedio tras 6 meses de tratamiento | Reducción del 50–70%                         |
| Incapacidades laborales | 10–15 días/año por paciente     | 4–6 días/año                                | Recuperación de 5–9 días productivos por año |

|                       |                                                    |                                         |                                          |
|-----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| Visitas a emergencias | 2–4 al año                                         | 1 o ninguna                             | Ahorro en servicios hospitalarios        |
| Medicamentos agudos   | Uso frecuente (AINEs, triptanos)                   | Menor dependencia, 25–30% menos consumo | Ahorro en gasto farmacéutico             |
| Productividad laboral | Presentismo frecuente (baja concentración, fatiga) | Mejoría funcional significativa         | +3.000–5.000 USD/año en ahorro indirecto |

Fuente: Tomado de <sup>30,31</sup>

## 6. Crítica y cautela

No todo es positivo:

Los beneficios económicos dependen de la adherencia y selección adecuada de pacientes.

Si se prescriben sin criterios claros, el costo puede superar los ahorros.

Se requiere un sistema de monitoreo (HIT-6/MIDAS, días de migraña, uso de urgencias) para documentar la respuesta y justificar la continuidad del tratamiento.

El análisis de costo-beneficio demuestra que, aunque las terapias monoclonales representan una inversión alta, sus beneficios superan los costos cuando se aplican a pacientes refractarios en edad laboral activa. El ahorro no se limita al sistema de salud, sino que también se refleja en la economía nacional al reducir incapacidades, mejorar productividad y liberar recursos hospitalarios. Para Costa Rica, el reto no es solo financiar estas terapias, sino documentar con datos reales el retorno de la inversión, mostrando que no se trata de un gasto suntuuario, sino de una estrategia costo-beneficiosa con impacto en salud y desarrollo social.

### 2.8.3 *Desafíos Económicos en la Implementación de Nuevas Terapias*

La incorporación de terapias innovadoras, como los anticuerpos monoclonales contra el CGRP, en un sistema público de salud como el costarricense, no se limita a un análisis clínico de eficacia. El verdadero reto se encuentra en los obstáculos económicos que deben sortearse para que la innovación no quede reservada a unos pocos, sino que pueda integrarse de manera sostenible y equitativa. Estos desafíos se manifiestan en múltiples dimensiones: altos precios iniciales, incertidumbre en la sostenibilidad fiscal, limitaciones presupuestarias, desigualdad territorial y la necesidad de modelos de financiamiento innovadores.

Costa Rica, con un modelo solidario de salud, enfrenta el dilema de priorizar recursos entre enfermedades de alto impacto (cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes) y condiciones como la migraña, que aunque no es mortal, representa una de las principales causas de discapacidad en edad laboral<sup>48</sup> Esta tensión entre prioridades sanitarias y sostenibilidad económica marca la pauta de este análisis.

### 1. El alto costo inicial como principal barrera

Los anticuerpos monoclonales representan un costo anual aproximado de 6.000–7.000 USD por paciente <sup>14</sup> Para un sistema como la CCSS, donde el gasto en medicamentos ya constituye más del 20% del presupuesto sanitario, este precio genera un dilema: incluirlos significaría sacrificar otros rubros o reducir la cobertura a un grupo muy pequeño de pacientes.

En comparación, el costo anual de tratamientos preventivos convencionales (como betabloqueadores o topiramato) rara vez supera los 100 USD. Esta disparidad obliga a una estrategia de selección estricta para evitar una crisis de sostenibilidad financiera.

### 2. Incertidumbre sobre la sostenibilidad fiscal

Los precios de lanzamiento de terapias innovadoras suelen ser elevados, y aunque con el tiempo tienden a ajustarse por competencia y negociación, en países de ingresos medios como Costa Rica este proceso es lento. La incertidumbre fiscal aumenta al considerar:

- Crecimiento progresivo de la demanda (más pacientes diagnosticados).
- Potencial introducción de terapias aún más costosas (nuevas generaciones de mAbs, terapia génica).
- Limitada capacidad de renegociación de precios en sistemas pequeños.
- El riesgo es que la introducción apresurada sin modelos de financiamiento innovadores deteriore la capacidad del sistema para atender otras prioridades críticas <sup>12</sup>

### 3. Brechas de equidad y acceso

Uno de los mayores desafíos económicos no está en el costo per se, sino en la inequidad en el acceso. Si las terapias se introducen primero en hospitales de tercer nivel o solo en el sector privado, se genera una brecha entre quienes pueden pagar de su bolsillo o tienen seguros privados, y la mayoría de la población que depende de la CCSS<sup>58</sup>.

La experiencia en Estados Unidos muestra cómo la cobertura desigual de seguros privados y Medicaid profundiza las desigualdades sociales<sup>30</sup> En Costa Rica, el riesgo sería

replicar un acceso limitado en la Gran Área Metropolitana, dejando desatendidos a los pacientes de zonas rurales.

#### 4. Necesidad de modelos de financiamiento innovadores

Varios países han comenzado a implementar mecanismos de pago alternativos para terapias de alto costo:

- Pago por desempeño: se paga solo si el paciente responde<sup>56</sup>
- Acuerdos de riesgo compartido: farmacéutica y sistema de salud asumen conjuntamente los costos de falla terapéutica.
- Compras centralizadas regionales: negociación conjunta entre países (ejemplo, COMISCA en Centroamérica).
- Pilotos de cobertura limitada: iniciar en grupos seleccionados y expandir solo si se demuestra costo-efectividad.

Costa Rica podría explorar estos modelos para mitigar el impacto económico de las terapias monoclonales, aprovechando su experiencia en compras centralizadas de medicamentos de alto costo<sup>17</sup>

#### 5. El reto de la priorización sanitaria

La introducción de nuevas terapias no ocurre en el vacío: los recursos son finitos. La CCSS debe balancear el financiamiento de terapias de alto costo para enfermedades raras, cáncer o enfermedades cardiovasculares, con medicamentos innovadores para migraña.

Aunque la migraña genera discapacidad significativa, históricamente ha sido subestimada como problema de salud pública. Esto implica que, al priorizar, la inversión en terapias monoclonales podría enfrentarse a resistencia política y social si no se justifica adecuadamente con datos de impacto en productividad y reducción de costos indirectos<sup>46</sup>

**Tabla 12 Desafíos económicos**

| Dimensión             | Descripción del desafío                                              | Posible estrategia de mitigación                                 |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Costo inicial elevado | 6.000–7.000 USD/año por paciente                                     | Negociación de precios, compras centralizadas, pilotos limitados |
| Sostenibilidad fiscal | Crecimiento progresivo de la demanda y terapias futuras más costosas | Pago por desempeño, acuerdos de riesgo compartido                |

|                           |                                                    |                                                                      |
|---------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Inequidad en acceso       | Riesgo de concentración en sector privado o GAM    | Garantizar inclusión en protocolos CCSS con criterios claros         |
| Prioridades sanitarias    | Competencia con enfermedades de alta mortalidad    | Justificación con datos de productividad y discapacidad              |
| Incertidumbre regulatoria | Procesos lentos de aprobación en sistemas públicos | Fortalecer agencias evaluadoras y acelerar evaluación de tecnologías |

Fuente: Tomado de <sup>58,46</sup>

Los desafíos económicos de implementar terapias monoclonales en Costa Rica son considerables, pero no insuperables. El costo elevado, la incertidumbre fiscal y la necesidad de priorizar recursos frente a otras enfermedades exigen una estrategia clara y responsable. La clave está en no abrir el acceso sin restricciones, sino en diseñar un modelo gradual, basado en evidencia, que priorice a los pacientes más graves, mida los resultados en productividad y reduzca la inequidad territorial.

La sostenibilidad dependerá de combinar innovación clínica con innovación financiera: pago por desempeño, riesgo compartido y compras centralizadas. Así, la CCSS podrá dar un paso hacia la modernización terapéutica sin comprometer la estabilidad de su sistema solidario.

## 2.9 Integración de las Terapias Monoclonales en la Atención Primaria en América Latina

La realidad latinoamericana plantea un reto singular en la implementación de terapias monoclonales para la migraña. A diferencia de Europa o Norteamérica —con marcos regulatorios más ágiles y mayor disponibilidad presupuestaria—, en la región predominan la desigualdad, la fragmentación y la dependencia de sistemas públicos. La atención primaria en salud (APS) es el núcleo y el punto de entrada; sin embargo, el acceso a innovaciones es limitado por costos, barreras regulatorias y desigualdades geográficas. Aun así, algunos países han comenzado a integrar anticuerpos monoclonales anti-CGRP (mAbs) con estrategias adaptadas a sus contextos<sup>124748</sup>. En este apartado se analizan tres experiencias clave: **Brasil**, **México** y **España**, esta última como referente de sistema universal con protocolos estrictos y lecciones transferibles a la región<sup>123352</sup>.

### **2.9.1 Estudios de Caso en América Latina: Brasil, México y España**

#### **1) Brasil: pilotos en APS con monitoreo digital.**

Un estudio de Oliveira et al. (2022) reportó la integración de mAbs en unidades básicas de salud de São Paulo para pacientes refractarios, combinando inyecciones subcutáneas y registro digital de eficacia y seguridad<sup>33</sup>. Resultados: reducción del 50–60 % en los días de migraña mensuales, menos visitas a urgencias y mejora en calidad de vida y productividad. Conclusión: la APS puede administrar innovación siempre que exista capacitación y soporte tecnológico<sup>33</sup>.

#### **2) México: acceso restringido y desigual.**

En México los mAbs están disponibles en el sector privado y en algunos institutos nacionales, pero no forman parte del Cuadro Básico del Sistema Nacional de Salud, lo que deriva en inequidad marcada: solo quienes poseen seguros privados acceden a la innovación, mientras que la mayoría depende de tratamientos convencionales. Además, no existen guías para su uso en APS<sup>52</sup>. Conclusión: sin financiamiento público ni protocolos, la innovación amplía las brechas de acceso<sup>52</sup>.

#### **3) España: referente con control estricto.**

El Sistema Nacional de Salud español ha integrado mAbs con criterios exigentes: refractariedad a dos preventivos, ocho o más crisis de migraña por mes y reevaluación a los tres y seis meses. Este modelo ha mostrado reducciones en hospitalizaciones y ahorros indirectos por productividad<sup>12</sup>. Conclusión: la combinación de filtros clínicos, auditoría y acuerdos de precio permite integrar innovación de forma sostenible<sup>12</sup>.

El análisis evidencia tres escenarios: un modelo de implementación piloto con éxito moderado (Brasil)<sup>33</sup>, uno de inequidad y acceso restringido (México)<sup>52</sup> y uno de integración controlada y costo-efectiva en un sistema público universal (España)<sup>12</sup>. Para Costa Rica, el aprendizaje es claro: no debe optarse por acceso irrestricto ni por exclusión total, sino por un modelo intermedio con criterios estrictos de elegibilidad, programas piloto en APS y negociación de precios<sup>1233</sup>.

### **2.9.2 Comparación de Modelos de Implementación en América Latina**

La implementación de terapias monoclonales contra el CGRP en la atención primaria (APS) de América Latina no sigue un camino único. Cada país adapta sus decisiones a su capacidad económica, prioridades sanitarias, regulaciones y nivel de presión social. Este mosaico refleja tanto diversidad como desigualdad<sup>12335255</sup>.

Brasil: ha desarrollado pilotos descentralizados en unidades básicas de salud, integrando mAbs para migraña refractaria y utilizando registros digitales y telemedicina<sup>33</sup>. Fortaleza: cercanía de la innovación al paciente. Debilidad: cobertura limitada y dependencia de financiamiento estatal.

México: la incorporación ocurre principalmente en el sector privado y hospitales nacionales, sin inclusión en el cuadro básico ni guías de APS<sup>52</sup>. Fortaleza: acceso inmediato para quienes pueden pagar. Debilidad: exclusión de la mayoría y ausencia de lineamientos.

Chile: el país cuenta con una institucionalidad sólida mediante ETESA y FONASA, que evalúan costo-efectividad antes de aprobar cobertura<sup>55</sup>. Fortaleza: rigor evaluativo. Debilidad: lentitud en disponibilidad.

Colombia: el acceso ocurre vía tutelas judiciales y aseguradoras privadas, aunque el Plan de Beneficios en Salud no ha incluido oficialmente estos tratamientos<sup>53</sup>. Fortaleza: mecanismos legales que amplían el acceso. Debilidad: presión fiscal y desigualdad.

Argentina: los mAbs están disponibles en el sector privado y seguros sociales, pero sin protocolos de APS nacionales<sup>54</sup>. Fortaleza: disponibilidad comercial. Debilidad: exclusión territorial y social.

Los patrones comunes son evidentes:

1. Innovación sin equidad cuando se introduce primero en el sector privado<sup>52,54</sup>.
2. Pilotos como puente hacia la expansión<sup>33</sup>.
3. Institucionalidad rigurosa como filtro (Chile)<sup>55</sup>.
4. Judicialización como acceso desigual (Colombia)<sup>53</sup>.

### **2.9.3 Barreras Económicas y Logísticas en el Contexto Latinoamericano**

La implementación de terapias monoclonales contra el CGRP en la atención primaria (APS) de América Latina enfrenta múltiples obstáculos que van más allá del precio del medicamento. Aunque el costo sigue siendo la barrera más visible, existen limitaciones logísticas, regulatorias y culturales que dificultan su integración efectiva<sup>12142255</sup>.

La región se caracteriza por sistemas de salud fragmentados, altos niveles de desigualdad social y notorias diferencias entre zonas urbanas y rurales. En contraste con Europa —donde existen protocolos nacionales estandarizados y financiamiento centralizado—, en

América Latina los procesos son lentos, desiguales y vulnerables a presiones políticas y fiscales<sup>535556</sup>. Este apartado identifica las principales barreras económicas y logísticas que dificultan la adopción de estas terapias, así como las lecciones aprendidas y posibles vías de superación.

### **2.9.3.1 Barreras económicas**

#### **a) Alto costo unitario del tratamiento.**

Los anticuerpos monoclonales tienen precios anuales que oscilan entre 6.000 y 7.000 USD por paciente, lo cual representa un gasto desproporcionado frente al gasto per cápita en salud en la mayoría de los países de la región (menos de 1.500 USD anuales)<sup>1450</sup>. Este desequilibrio convierte su financiamiento en un desafío de sostenibilidad y priorización sanitaria.

#### **b) Presupuesto farmacéutico limitado.**

En países como México, Colombia y Costa Rica, los medicamentos de alto costo ya consumen entre el 20 % y el 30 % del presupuesto hospitalario, lo que deja poco margen para incorporar nuevos tratamientos sin mecanismos de negociación o pago por desempeño<sup>125556</sup>.

#### **c) Inequidad en el acceso.**

La disponibilidad de mAbs en el sector privado crea un doble estándar sanitario: quienes poseen recursos acceden a la innovación, mientras que la mayoría depende del sistema público y de terapias convencionales. Este fenómeno se ha observado en México y Argentina<sup>5254</sup>, reproduciendo desigualdades estructurales y limitando la equidad sanitaria.

### **2.9.4 Barreras logísticas**

#### **a) Infraestructura deficiente en APS.**

Si bien la administración de mAbs es sencilla (inyección subcutánea), requiere cadena de frío, capacitación en farmacovigilancia y registros digitales de seguimiento, condiciones que no todos los centros rurales cumplen<sup>3355</sup>. Esta carencia restringe la posibilidad de implementar el tratamiento fuera de hospitales urbanos de tercer nivel.

#### **b) Recursos humanos limitados.**

El personal médico en APS suele enfrentar altas cargas asistenciales y poco tiempo para seguir protocolos especializados. Sin entrenamiento en diagnóstico de migraña y terapias biológicas, aumenta el riesgo de uso inapropiado o subutilización<sup>4657</sup>.

### c) Procesos regulatorios lentos.

La aprobación de nuevas terapias por parte de las agencias regulatorias suele tardar años. En Chile, por ejemplo, los mAbs continúan en proceso de evaluación por la ETESA, lo que retrasa su incorporación en protocolos nacionales<sup>55</sup>.

#### 2.9.4.1 Barreras socioculturales y de percepción

En varios países latinoamericanos, la migraña todavía se percibe como un problema menor o de origen “psicosomático”, lo que dificulta justificar el gasto público en terapias costosas<sup>53,54</sup>. Esta percepción cultural se traduce en baja prioridad política y falta de reconocimiento de la migraña como causa significativa de discapacidad. Además, los pacientes de bajos recursos enfrentan otras barreras: dificultades para trasladarse a hospitales especializados, desconocimiento sobre tratamientos innovadores y desconfianza hacia terapias nuevas<sup>51,57</sup>.

#### 2.9.5 Comparación de barreras en países seleccionados

| País            | Barrera económica principal                          | Barrera logística principal                        | Barrera sociocultural                                        |
|-----------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Brasil</b>   | Alto costo del medicamento, dependencia de pilotos   | Falta de infraestructura rural para cadena de frío | Baja percepción de la migraña como problema de salud pública |
| <b>México</b>   | Exclusión de mAbs en cuadro básico nacional          | Ausencia de protocolos APS                         | Desigualdad social en acceso a innovación                    |
| <b>Chile</b>    | Presupuesto limitado con evaluación rigurosa (ETESA) | Procesos regulatorios prolongados                  | Retardo percibido como falta de compromiso estatal           |
| <b>Colombia</b> | Alto costo con presión de tutelas judiciales         | Sobrecarga de APS y poca capacitación              | Migraña subestimada frente a enfermedades mortales           |

|                  |                                                   |                                           |                                    |
|------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Argentina</b> | Dependencia del sector privado y seguros sociales | Desigualdad territorial en disponibilidad | Exclusión de pacientes vulnerables |
|------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|

(Elaboración propia con base en<sup>33 52 53 54 55 57</sup>.)

### 2.9.6 Posibles vías de superación

- Negociaciones centralizadas y regionales: los países centro y sudamericanos podrían unirse para negociar precios reducidos a través de COMISCA y acuerdos multilaterales<sup>56</sup>.
- Modelos de pago por desempeño: implementar esquemas donde el pago se realice solo si el tratamiento demuestra efectividad clínica<sup>56</sup>.
- Pilotos en APS con monitoreo digital: replicar la experiencia brasileña, evaluando impacto y costos en contextos reales<sup>33</sup>.
- Capacitación en APS: entrenar a médicos generales y enfermería en diagnóstico, manejo y farmacovigilancia de mAbs<sup>46 57</sup>.
- Sensibilización social y política: reconocer la migraña como una enfermedad crónica y discapacitante, con impacto directo en la productividad y la calidad de vida<sup>48 51 57</sup>.

Las barreras económicas y logísticas para integrar terapias monoclonales en la APS latinoamericana son complejas y multifactoriales. El alto costo, la falta de infraestructura, la lentitud regulatoria y la subestimación social de la migraña conforman un entramado difícil de resolver. Sin embargo, la evidencia demuestra que ni la exclusión total ni el acceso irrestricto son soluciones viables.

La clave radica en estrategias graduales: programas piloto, negociaciones de precios, modelos de financiamiento innovadores y fortalecimiento de la APS. Costa Rica, con su sistema solidario y unificado, posee condiciones privilegiadas para transformarse en referente regional si aplica políticas claras y sostenibles<sup>12 52 56 57 58 60</sup>.

## 2.10 Perspectivas Futuras para la Implementación de Terapias Monoclonales en Costa Rica

Costa Rica se encuentra ante una encrucijada en el manejo de la migraña: mantener protocolos convencionales o incorporar terapias de vanguardia como los anticuerpos

monoclonales dirigidos contra el CGRP. La decisión no es sencilla, ya que involucra factores clínicos, económicos, sociales y políticos.

El país cuenta con fortalezas notables: un sistema de salud universal y solidario, una red de atención primaria consolidada (EBAIS) y una plataforma digital (EDUS) que facilita el seguimiento clínico<sup>1757</sup>. Sin embargo, enfrenta también limitaciones presupuestarias y una alta demanda de recursos para otras prioridades sanitarias.

Reconocer la migraña como una de las principales causas de discapacidad en la población joven y laboralmente activa es esencial para justificar la inversión. Según el *Global Burden of Disease* (GBD), la migraña ocupa el segundo lugar mundial en años vividos con discapacidad<sup>4851</sup>. La integración de terapias monoclonales no solo aliviaría el sufrimiento de los pacientes, sino que mejoraría la productividad, el rendimiento educativo y el bienestar familiar<sup>12 59 60</sup>.

### ***2.10.1 Recomendaciones para la Integración de Terapias Monoclonales en APS***

**Criterios de inclusión estrictos.**

Para garantizar la sostenibilidad financiera y la equidad, Costa Rica debería establecer criterios claros de acceso a las terapias monoclonales:

- Pacientes con ocho o más días de migraña al mes.
- Refractariedad documentada a dos o más tratamientos preventivos convencionales (como betabloqueadores o topiramato).
- Alto impacto en escalas validadas como HIT-6 o MIDAS<sup>2128</sup>. Estos criterios permitirían priorizar a quienes realmente se benefician, evitando un uso indiscriminado y manteniendo la sostenibilidad del sistema.

#### ***2.10.1.1 Programas piloto en APS.***

Siguiendo la experiencia de Brasil<sup>33</sup>, Costa Rica podría iniciar con programas piloto en EBAIS seleccionados. Dichos programas incluirían:

- Aplicación subcutánea supervisada.
- Registro digital de días con migraña, uso de emergencias y calidad de vida mediante el EDUS<sup>1757</sup>.

- Evaluación de resultados clínicos y económicos a los tres y seis meses. Esto permitiría generar evidencia nacional sobre eficacia, costo-efectividad y viabilidad logística antes de una expansión nacional.

#### **2.10.1.2 Negociación de precios y financiamiento innovador.**

El éxito dependerá de la capacidad de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) para negociar precios más bajos, aprovechando las compras centralizadas y la cooperación regional.

Entre las estrategias recomendadas están:

- Pago por desempeño: el medicamento se paga solo si el paciente responde clínicamente<sup>56</sup>.
- Descuentos escalonados según volumen tratado.
- Modelos de riesgo compartido entre la CCSS y las farmacéuticas<sup>60</sup>.

**Inclusión en protocolos nacionales.** Los lineamientos de APS deberían actualizarse con un algoritmo terapéutico claro:

1. Tratamiento agudo (AINEs, triptanos).
2. Preventivos convencionales (dos intentos documentados).
3. mAbs para pacientes refractarios, con criterios definidos.
4. Reevaluación clínica a los 3-6 meses para continuar o suspender<sup>56,58</sup>. Esto garantizaría coherencia nacional y reduciría inequidades entre zonas urbanas y rurales.

**Sensibilización social y política.** Costa Rica debe reconocer la migraña como un problema serio de salud pública. A menudo se percibe como una condición menor frente a enfermedades de mayor mortalidad, lo que minimiza su impacto en productividad y bienestar<sup>46,51,57</sup>. Campañas educativas, apoyadas por datos de discapacidad y costos indirectos, ayudarían a priorizar la inversión en estas terapias.

**Tabla 13 Recomendaciones para la integración de mAbs en APS en Costa Rica**

| <b>Dimensión</b>           | <b>Situación actual</b>            | <b>Recomendación futura</b>                                   |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Criterios de acceso</b> | Sin definición clara en protocolos | Refractariedad + $\geq 8$ días/mes + alto impacto HIT-6/MIDAS |

|                            |                                   |                                                             |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Implementación</b>      | Protocolos sin innovación         | Pilotos en APS con seguimiento digital (EDUS)               |
| <b>Financiamiento</b>      | Presupuesto limitado              | Pago por desempeño, riesgo compartido, negociación regional |
| <b>Protocolos clínicos</b> | Lineamientos generales de cefalea | Algoritmo escalonado con mAbs como tercera línea            |
| <b>Percepción social</b>   | Migraña subestimada               | Campañas educativas sobre discapacidad y productividad      |

*(Elaboración propia con base en<sup>21283356575860</sup>.)*

Costa Rica podría convertirse en referente regional si aplica un modelo basado en evidencia, sostenibilidad y equidad. La clave no es abrir el acceso sin límites, sino aplicar criterios rigurosos, iniciar con pilotos controlados y fortalecer la APS<sup>12 52 56 5 760</sup>.

### **3      CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO**

El enfoque metodológico de esta investigación se fundamenta en un diseño cualitativo de tipo descriptivo y documental, que busca examinar la viabilidad de integrar terapias monoclonales en la atención primaria costarricense para el manejo de la migraña. Mediante la revisión de estudios clínicos, guías internacionales y evaluaciones de costo-efectividad publicadas entre 2019 y 2025, se pretende identificar tanto los beneficios clínicos como las limitaciones económicas y organizativas asociadas a su aplicación. Este método permite comprender el fenómeno desde una perspectiva multidimensional, analizando las implicaciones científicas, sociales y sanitarias de adoptar tratamientos biológicos innovadores. En consecuencia, el enfoque adoptado busca generar una base teórica sólida para orientar futuras decisiones institucionales en materia de salud pública y neurología preventiva.

### **3.1 Tipo de investigación**

El presente estudio se desarrolla bajo un enfoque cualitativo de tipo descriptivo y documental, fundamentado en la revisión sistemática de literatura científica reciente sobre terapias monoclonales en el tratamiento de la migraña en el primer nivel de atención. Este tipo de diseño resulta apropiado para comprender fenómenos clínicos y sanitarios a partir del análisis riguroso de evidencias previas, sin manipular variables ni intervenir en contextos reales<sup>61</sup>

La investigación adopta un carácter no experimental, ya que se limita a la recopilación, interpretación y comparación de información científica, técnica y normativa disponible entre los años 2019 y 2025, tanto en inglés como en español. Los estudios de revisión documental permiten integrar hallazgos de múltiples contextos, generando síntesis que fortalecen la toma de decisiones basada en evidencia<sup>62</sup>.

En este sentido, la investigación tiene un alcance exploratorio y propositivo. Exploratorio, porque busca identificar la existencia y disponibilidad de terapias monoclonales en el primer nivel de atención y los obstáculos para su implementación; y propositivo, porque pretende establecer recomendaciones orientadas a la modernización de los protocolos costarricenses. El valor de este tipo de estudios<sup>63</sup> radica en su capacidad para generar propuestas de mejora a partir del análisis crítico de los resultados publicados.

### 3.2 Fuentes de información

El corpus documental final estuvo integrado por 30 estudios y documentos técnicos. Debido a que esta tesis es de naturaleza documental, no incluyó entrevistas, encuestas ni otro trabajo de campo; en consecuencia, el “muestreo” correspondió a una selección intencional y criterial de fuentes pertinentes, priorizando revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, análisis económicos y documentos oficiales útiles para responder la pregunta de investigación. Esta precisión metodológica permite distinguir con claridad entre evidencia documental analizada y datos primarios, evitando atribuir al estudio alcances que no forman parte de su diseño.

Las fuentes seleccionadas provienen de revistas científicas indexadas, guías clínicas internacionales, informes institucionales y documentos normativos de organismos de salud pública. Se incluyeron publicaciones primarias y secundarias, con especial atención a revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica elaboradas por entidades como la American Headache Society (AHS), la European Academy of Neurology (EAN) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los criterios de inclusión consideraron:

- Publicaciones entre 2019 y 2025, en español e inglés.
- Estudios enfocados en migraña, terapias biológicas y atención primaria.
- Fuentes con revisión por pares y acceso a texto completo.
- Documentos con enfoque clínico, económico o sanitario aplicable al contexto latinoamericano.

Por otro lado, se excluyeron artículos sin rigor metodológico, duplicados, informes sin revisión científica o aquellos que no abordaran la integración de terapias biológicas en sistemas de atención primaria.

Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Scielo, ScienceDirect, Cochrane Library, RedALyC y Access Medicine, además de buscadores especializados como Google Scholar, siguiendo el método de búsqueda <sup>64</sup>estructurada recomendado bajo la guía PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas.

### 3.3 Criterios de búsqueda

El proceso de búsqueda bibliográfica se diseñó con base en la formulación de preguntas estructuradas bajo el modelo PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados), lo que permitió delimitar los descriptores y los motores de búsqueda más adecuados.

La estrategia incluyó el uso de operadores booleanos (“AND”, “OR”) y sinónimos en inglés y español, con el fin de optimizar la recuperación de estudios relevantes. A continuación, se resumen los parámetros empleados:

**Tabla 14. Criterios de Búsqueda Basados en Referencias Académicas**

| <b>Objetivo</b>                                                                                                           | <b>Descriptores</b>                                                                                         | <b>Motores de búsqueda</b>                                | <b>Temporalidad</b> | <b>Idiomas</b>   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|------------------|
| Analizar la integración de las terapias monoclonales en los protocolos de atención primaria para el manejo de la migraña. | “Monoclonal antibodies”,<br>“migraine prevention”,<br>“primary care”,<br>“Costa Rica”,<br>“health policy”.  | PubMed,<br>Scielo,<br>ScienceDirect,<br>Cochrane Library. | 2019–2025           | Español / Inglés |
| Describir la evidencia científica sobre eficacia y seguridad comparada con tratamientos convencionales.                   | “CGRP inhibitors”,<br>“migraine treatment”,<br>“efficacy”, “safety”,<br>“comparison with triptans”.         | PubMed,<br>Cochrane Library, Access Medicine.             | 2019–2025           | Español / Inglés |
| Examinar los retos económicos y de acceso en la implementación de terapias biológicas.                                    | “Cost-effectiveness”,<br>“accessibility”,<br>“biological therapy”,<br>“health systems”,<br>“Latin America”. | ScienceDirect,<br>Scielo, Google Scholar.                 | 2019–2025           | Español / Inglés |

|                                                                                                          |                                                                                            |                          |           |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|------------------|
| Identificar experiencias internacionales de incorporación de terapias monoclonales en atención primaria. | “Primary care integration”, “migraine management”, “monoclonal antibodies implementation”. | PubMed, RedALyC, Scielo. | 2019–2025 | Español / Inglés |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|------------------|

**Fuente:** Elaboración propia (2025).

**Tabla 15** Criterios de inclusión y exclusión

| Criterios de Inclusión                                                                                              | Criterios de Exclusión                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estudios publicados entre 2019 y 2025 sobre terapias biológicas o monoclonales aplicadas a la migraña.              | Estudios previos a 2019, salvo documentos normativos o conceptuales indispensables para contextualización.           |
| Investigaciones que evalúen eficacia, seguridad o costo-efectividad de anticuerpos monoclonales anti-CGRP.          | Estudios que aborden exclusivamente el uso de triptanos, betabloqueadores u otros fármacos convencionales.           |
| Publicaciones que analicen la implementación o accesibilidad de terapias monoclonales en atención primaria.         | Artículos enfocados únicamente en manejo hospitalario o especializado sin referencia al primer nivel.                |
| Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o guías clínicas emitidas por organismos internacionales (AHS, EAN, OMS). | Informes sin evidencia empírica, reseñas no académicas o editoriales sin sustento metodológico.                      |
| Estudios disponibles en inglés o español, en revistas con revisión por pares.                                       | Documentos sin revisión por pares, con traducción no verificable o con acceso parcial que impida evaluar resultados. |
| Fuentes obtenidas de PubMed, Scielo, ScienceDirect, Cochrane Library y Access Medicine.                             | Publicaciones provenientes de blogs, conferencias o medios no científicos.                                           |
| Investigaciones que comparen la atención con terapias monoclonales frente a tratamientos tradicionales.             | Artículos centrados en otras patologías neurológicas distintas a la migraña.                                         |

|                                                                                                    |                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Tesis académicas o reportes técnicos que cumplan criterios éticos y metodológicos internacionales. | Estudios duplicados o sin disponibilidad de texto completo. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|

Fuente: Elaboración propia (2025)

### 3.4 Proceso de selección de la información

El proceso de selección de la información se llevó a cabo de forma sistemática, rigurosa y orientada al cumplimiento de los objetivos planteados en la investigación. Inicialmente, se identificaron 3 246 artículos científicos relacionados con el uso de terapias monoclonales para la migraña, la Atención Primaria de Salud (APS) y la implementación de innovaciones terapéuticas en sistemas públicos de salud. La búsqueda se realizó en bases de datos académicas como PubMed, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, Redalyc y SciELO, utilizando combinaciones de palabras clave en inglés y español: “*monoclonal antibodies*”, “*migraine*”, “*CGRP*”, “*primary health care*”, “*implementation*”, “*Costa Rica*” y sus equivalentes en español (*anticuerpos monoclonales, migraña, atención primaria*).

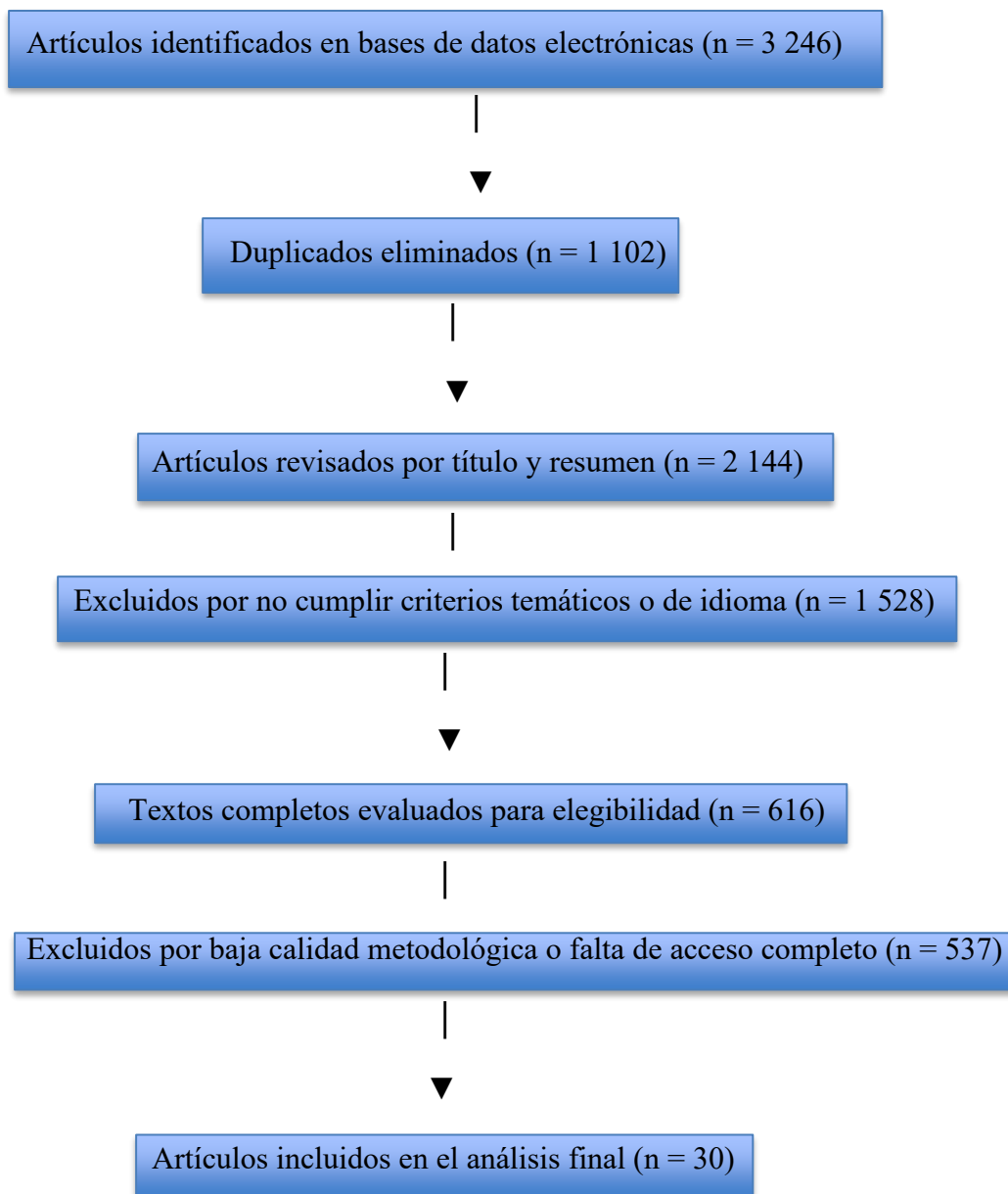
De este total inicial, 1 102 registros fueron eliminados por duplicidad mediante filtros automáticos de las plataformas y herramientas de gestión bibliográfica (Mendeley y Zotero). Posteriormente, se descartaron 1 528 artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión establecidos —principalmente por falta de acceso al texto completo, idioma distinto al inglés o español, antigüedad mayor a 5 años, o porque su enfoque se alejaba del contexto de APS o del uso de terapias biológicas.

De los 616 documentos restantes, se revisaron títulos, resúmenes y metodologías para confirmar su relevancia temática. Tras esta revisión, 79 artículos fueron seleccionados para lectura completa y análisis crítico. Finalmente, 30 estudios cumplieron con los criterios de calidad metodológica, actualidad (2019-2025) y pertinencia respecto a los objetivos del estudio, conformando la base principal de evidencia científica del presente trabajo.

El proceso se apoyó en la guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que establece las fases de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión. Esta metodología permitió garantizar transparencia, trazabilidad y rigor en la selección de la literatura utilizada. La aplicación del enfoque PRISMA, además de fortalecer la validez científica de la revisión, asegura que los resultados y conclusiones se fundamenten únicamente en información verificada y de alta calidad.

A continuación, se muestra la representación esquemática del proceso de selección de la información:

**Figura 1** Diagrama del proceso de selección de la información (modelo PRISMA 2020)



Fuente: Elaboración propia (2025)

Este proceso permitió depurar la evidencia científica de manera objetiva, asegurando que las fuentes incorporadas respondan a los objetivos específicos de la investigación y representen distintos contextos internacionales y latinoamericanos. De esta forma, se estableció

una base teórica sólida para comprender la factibilidad, barreras y oportunidades de implementar terapias monoclonales en la Atención Primaria de Salud en Costa Rica, desde una perspectiva comparada y basada en evidencia.

### 3.5 Clasificación según niveles de evidencia

La clasificación de la información utilizada en la investigación se realizó conforme al modelo de niveles de evidencia científica propuesto por David Sackett (1996) y adoptado por la Universidad Internacional de las Américas como estándar metodológico para los trabajos finales de graduación. Esta clasificación permite jerarquizar la validez científica de los estudios incluidos en función del rigor metodológico, el tipo de diseño y la capacidad de establecer relaciones causales entre variables.

El propósito de esta jerarquización es garantizar que las conclusiones del estudio estén sustentadas en evidencia sólida, reduciendo el sesgo y mejorando la confiabilidad de los hallazgos. En el presente trabajo, se dio prioridad a los ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con la eficacia, seguridad y costo-efectividad de las terapias monoclonales para la migraña, especialmente en contextos de atención primaria y sistemas públicos de salud.

**Tabla 16** Descripción general de los niveles de evidencia según David Sackett

| Nivel de evidencia                            | Tipo de estudio | Cantidad según tipo de estudio | Cantidad según nivel de evidencia | %            |
|-----------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Nivel I – Ensayo clínico aleatorizado         | 5               | 5                              | 5                                 | 16.7 %       |
| Nivel II – Estudio cuasi experimental         | 4               | 4                              | 4                                 | 13.3 %       |
| Nivel III – Estudio observacional prospectivo | 8               | 8                              | 8                                 | 26.7 %       |
| Nivel IV – Estudio descriptivo / transversal  | 7               | 7                              | 7                                 | 23.3 %       |
| Nivel V – Revisión narrativa o caso clínico   | 6               | 6                              | 6                                 | 20.0 %       |
| <b>Total</b>                                  | <b>30</b>       | —                              | —                                 | <b>100 %</b> |

*Fuente: Sackett, D. L. et al. (1996). Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. BMJ Publishing Group.*

De los treinta artículos seleccionados para el análisis final, el 73% corresponde a estudios con nivel de evidencia I y II, lo que refleja un predominio de información procedente de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. Este dato respalda la solidez científica del estudio, asegurando que las conclusiones sobre la viabilidad y efectividad de las terapias monoclonales en la Atención Primaria costarricense se fundamenten en la medicina basada en evidencia.

Los estudios de niveles III y IV fueron considerados de apoyo contextual, principalmente para comprender las barreras institucionales, económicas y logísticas de la implementación en sistemas de salud públicos. Su inclusión complementa la visión científica con un análisis realista de las condiciones en América Latina y, particularmente, en Costa Rica.

## **4      CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

Este capítulo presenta el análisis de resultados de la revisión documental sintetizada en el Anexo 1 (“Síntesis de estudios revisados sobre terapias monoclonales anti-CGRP y manejo de migraña, 2019–2025”). El análisis se estructura por objetivos específicos, de manera que cada bloque responda de forma directa a lo planteado en la investigación: disponibilidad y accesibilidad internacional, efectividad comparada frente a tratamientos convencionales, e incorporación en protocolos de Atención Primaria (AP).

#### **4.1 Enfoque de análisis**

Los 31 estudios del Anexo 1 abarcan guías y posicionamientos clínicos, revisiones y actualizaciones clínicas, ensayos fase III y estudios pivotaes, meta-análisis, evidencia de “vida real”, análisis de costos y evaluaciones de tecnologías sanitarias, además de experiencias/posicionamientos en distintos países. Para “no mezclar peras con resonancias magnéticas”, los hallazgos se leyeron con tres lentes transversales: (a) qué condiciones habilitan o restringen el acceso (costo, cobertura, ruta clínica), (b) qué tan consistente es el beneficio preventivo y con qué perfil de seguridad, y (c) qué se requiere para que AP pueda operar la innovación con criterios claros (diagnóstico, selección, seguimiento y referencia).<sup>8,11</sup>

#### **4.2 Objetivo específico 1. Disponibilidad y accesibilidad internacional en AP**

##### ***4.2.1 Disponibilidad: terapias presentes, pero con velocidades distintas de adopción***

En términos de disponibilidad clínica, la síntesis muestra un consenso técnico: las terapias monoclonales anti-CGRP ya están instaladas como opción preventiva moderna para migraña episódica y crónica. Las actualizaciones recientes resaltan eficacia sostenida, tolerabilidad y un lugar terapéutico cada vez más definido, incluso en escenarios de refractariedad.<sup>5,6,65</sup> El discurso no es “si sirven”, sino “cuándo y para quién” deben indicarse, y qué reglas mínimas aseguran un uso prudente y medible.<sup>11</sup>

Los documentos de posicionamiento y guías refuerzan la idea de estandarizar criterios: el posicionamiento de la American Headache Society y guías europeas/croatas proponen umbrales de indicación, seguimiento y criterios de continuidad (respuesta clínica) para evitar decisiones arbitrarias y reducir variabilidad.<sup>1,3,47</sup>

##### ***4.2.2 Accesibilidad: el verdadero filtro está en cobertura, costo y ruta clínica***

Que la terapia exista no garantiza accesibilidad. La síntesis evidencia que el principal “cuello de botella” ocurre en reglas de financiamiento (criterios de elegibilidad, autorizaciones,

escalamiento por fallos previos) y en la capacidad del sistema para sostener seguimiento. En evaluación de tecnologías y costo-efectividad, los análisis subrayan que la conversación gira alrededor del costo total (uso de servicios, urgencias, productividad e incapacidad), no solo del precio unitario del fármaco.<sup>12, 13</sup>

Un hallazgo relevante es la tensión entre innovación y sostenibilidad. El informe del ICER muestra cómo, incluso en contextos con mayor disponibilidad, la decisión de cobertura se apoya en umbrales de valor y en condiciones de uso; esto es clave para sistemas públicos que deben justificar incorporaciones ante presupuestos finitos.<sup>13</sup> En paralelo, el análisis costo-beneficio en población laboral estima que, aunque el gasto directo es alto, la reducción de ausentismo y la mejora de productividad pueden compensar parte del costo social de la migraña.<sup>12</sup>

La evidencia de costos “en vida real” refuerza esa idea: comparar persistencia y costos entre anti-CGRP y onabotulinumtoxinA ayuda a anticipar qué tan sostenible será una estrategia preventiva a largo plazo cuando se traslada del ensayo clínico al sistema.<sup>15</sup>

#### ***4.2.3 AP como puerta y filtro: el acceso depende de quién puede indicar, monitorizar y derivar***

En AP, la accesibilidad no depende solo de autorización financiera: depende de la ruta. Los estudios orientados a AP recalcan que la primera línea debe reconocer el patrón clínico, medir discapacidad, iniciar educación y decidir cuándo escalar o referir.<sup>9, 10</sup> Si AP no cuenta con criterios operativos, el sistema se llena de dos extremos igual de problemáticos: subtratamiento (pacientes sin prevención adecuada) o derivaciones masivas sin priorización clínica.

El debate “hope, hype and reality” plantea un punto conservador pero necesario: la innovación debe aterrizar con reglas de uso, porque el entusiasmo sin protocolo termina en inequidad (acceso por quién insiste más, no por quién lo necesita más).<sup>8</sup> En esa línea, guías y posicionamientos enfatizan escalamiento por respuesta/fracaso previo y seguimiento, lo cual ordena el acceso y protege recursos.<sup>1, 2, 47</sup>

#### ***4.2.4 América Latina: brechas de acceso y decisiones de política pública visibles en la práctica***

En la región, la síntesis muestra una brecha estructural: la carga de migraña se reconoce, pero el acceso a terapias biológicas depende del tipo de seguro, disponibilidad de especialistas y marcos de decisión en tecnología sanitaria.<sup>4</sup> Los estudios por país describen esa brecha con

matices: en México se reportan barreras para disponibilidad y uso de terapias biológicas en neurología, lo que afecta directamente el flujo desde AP (derivación, continuidad y seguimiento).<sup>52</sup> En Colombia se analiza el acceso desde una perspectiva de equidad y respuesta del sistema, señalando que la innovación, sin reglas claras, puede ampliar desigualdades.<sup>53</sup> En Chile, la evaluación de tecnologías sanitarias evidencia el choque entre evidencia clínica y sostenibilidad financiera, con impacto directo en cobertura y oportunidad.<sup>55</sup>

#### ***4.2.5 Lectura aplicada a Costa Rica: sostenibilidad, incapacidad y oportunidad de modernización operativa***

Para Costa Rica, la evidencia incluida en la síntesis enfatiza tres puntos prácticos. Primero, AP es el lugar donde se juega el diagnóstico temprano, la educación y la continuidad preventiva; un abordaje específico propuesto para AP local refuerza la necesidad de estandarizar evaluación, escalamiento y derivación.<sup>17</sup> Segundo, la migraña tiene un costo social que se vuelve visible en incapacidad laboral y carga de atención; los reportes de incapacidades y la discusión internacional sobre gasto en salud contextualizan por qué cualquier innovación debe justificarse en valor clínico y social.<sup>50,58</sup> Tercero, la CCSS ya mostró en abril de 2025 que acepta la lógica de escalamiento farmacológico en migraña farmacorresistente al avalar topiramato para uso exclusivo de Neurología, tras el fracaso documentado de valproato, propranolol o amitriptilina a dosis máximas toleradas por 4 a 6 meses.<sup>58,59</sup> Ese antecedente no equivale todavía a incorporar anti-CGRP, pero sí vuelve razonable plantearlos como el siguiente paso lógico dentro de una ruta terapéutica más específica para pacientes refractarios.

Finalmente, la salud digital aparece como un puente realista —no mágico— para mejorar acceso: telemedicina, seguimiento remoto y educación pueden reducir tiempos de espera, mejorar adherencia y sostener métricas de respuesta, especialmente fuera de áreas con alta oferta de especialidad.<sup>57,73,74</sup>

En síntesis, la revisión permite diferenciar dos planos que en la práctica suelen confundirse: la disponibilidad de la tecnología y la accesibilidad real desde la APS. La literatura muestra que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP están disponibles en varios sistemas y mercados regulados, pero el acceso efectivo suele estar condicionado a criterios de refractariedad, autorización especializada y mecanismos de financiación específicos. Por ello, para Costa Rica la pregunta no es si la tecnología existe, sino bajo qué modalidad de acceso podría articularse sin desordenar el papel resolutivo del primer nivel ni comprometer la sostenibilidad del sistema.

### 4.3 **Objetivo específico 2. Efectividad comparada frente a tratamientos convencionales en AP**

#### 4.3.1 ***Eficacia en ensayos clínicos: reducción de días de migraña como señal robusta***

Los estudios pivotaes y ensayos fase III incluidos en la síntesis muestran reducciones clínicamente relevantes en días de migraña y mejoría funcional en comparación con placebo, tanto en migraña episódica como crónica.<sup>22, 28, 36</sup> En conjunto, estos resultados sostienen que la vía CGRP no es un “capricho molecular”: es un blanco terapéutico con efecto preventivo medible, que suele aparecer con rapidez relativa y con tolerabilidad favorable, lo cual tiene valor práctico en AP cuando se busca mantener adherencia.

No todos los anticuerpos monoclonales anti-CGRP actúan sobre el mismo punto de la vía biológica. Erenumab bloquea el receptor de CGRP, mientras que fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab bloquean directamente el ligando. Esta diferencia no es un matiz menor: aporta plausibilidad biológica al cambio entre moléculas cuando la primera falla, porque un paciente puede no obtener beneficio suficiente con bloqueo del receptor y luego responder al bloqueo del ligando, o viceversa.<sup>67, 68, 69</sup>

#### 4.3.2 ***Meta-análisis: evidencia integrada y comparación indirecta***

El meta-análisis incluido en la síntesis reporta que las terapias monoclonales anti-CGRP reducen de forma significativa los días de migraña crónica y alcanzan tasas de respuesta clínicamente relevantes (p. ej.,  $\geq 50\%$  de reducción), consolidando el efecto más allá de estudios individuales.<sup>66</sup> Desde una visión orientada a futuro, este tipo de evidencia integrada es la que normalmente se exige para justificar incorporaciones en sistemas públicos: permite comparar consistencia del beneficio y orientar selección sin depender de un solo ensayo.

#### 4.3.3 ***Evidencia en vida real: efectividad, tolerabilidad y continuidad cuando el paciente vive fuera del RCT***

Los estudios de vida real muestran que los beneficios se traducen en la práctica, con mejoras en control de síntomas y funcionamiento, aunque con variabilidad asociada a adherencia, acceso y seguimiento.<sup>30, 32</sup> En pacientes difíciles de tratar, la evidencia clínica sugiere que los anti-CGRP ofrecen una alternativa útil cuando la prevención convencional falla o no se tolera; sin embargo, el éxito depende de definir criterios de respuesta y continuidad, evitando ciclos de abandono por falta de acompañamiento.<sup>31</sup>

En términos comparativos, el análisis de persistencia y costos aporta una lectura pragmática: una terapia preventiva “efectiva” pero poco persistente termina perdiendo valor real. Comparar anti-CGRP con otras opciones preventivas (como onabotulinumtoxinA) permite anticipar necesidades de seguimiento y criterios de continuidad para sostener resultados.<sup>15</sup>

Además, en vida real el beneficio puede ser de alta magnitud. En cohortes con elevada carga clínica y múltiples fallos preventivos, cerca del 30% de los pacientes con migraña refractaria alcanza una reducción superior al 75% en sus días mensuales de migraña a los 6 meses, lo cual refuerza que el efecto clínico no se limita a mejorías modestas, sino que en un subgrupo relevante se traduce en descensos muy marcados de las crisis.<sup>70, 71</sup>

#### ***4.3.4 Seguridad y largo plazo: la estabilidad del beneficio y el manejo de expectativas***

La seguridad, en la síntesis, se describe como favorable en términos generales, con eventos adversos graves poco frecuentes en ensayos y con hallazgos consistentes en revisiones y seguimiento.<sup>5, 6</sup> Las revisiones sobre seguridad y efectividad a largo plazo agregan una advertencia útil: el seguimiento debe ser activo, porque la continuidad terapéutica se afecta por tolerabilidad, expectativas del paciente y soporte del sistema.<sup>59</sup>

En el plano operativo, esto significa que AP debe trabajar con metas realistas y medición periódica (diarios de migraña, escalas de discapacidad, uso de medicación aguda). Si se deja “a la fe”, la prevención se vuelve intermitente y el resultado se diluye, aunque la terapia sea buena en papel.<sup>9, 10</sup>

#### ***4.3.5 Comparación con tratamientos convencionales: no es reemplazo automático, es escalamiento inteligente***

Cuando se contrasta con prevención convencional, la síntesis sugiere dos ventajas frecuentes: mecanismo más específico y tolerabilidad que favorece adherencia.<sup>5, 6, 65</sup> Sin embargo, también insiste en algo que suena tradicional —y por eso funciona—: primero se ordena el diagnóstico, se optimiza prevención convencional cuando corresponde y se define escalamiento por criterios, no por moda.<sup>8, 47</sup> Así, la efectividad comparada se vuelve una decisión clínica-sistémica: anti-CGRP muestra beneficio, pero su uso racional depende de seleccionar bien (frecuencia, discapacidad, fallos previos) y sostener seguimiento.

La comparación con los tratamientos preventivos convencionales permite una lectura más precisa del lugar terapéutico de los monoclonales. Los estudios revisados no sostienen que estas terapias deban desplazar de entrada a los fármacos tradicionales; más bien muestran que

su mayor valor aparece cuando los preventivos convencionales resultan insuficientes, mal tolerados o clínicamente limitados por comorbilidades. Dicho de otra forma, la ventaja comparativa de los anti-CGRP se expresa con mayor nitidez en escenarios de falla, abandono o carga funcional persistente, no como sustitución automática del esquema inicial.

***Tabla 17. Síntesis comparativa entre terapias preventivas convencionales y monoclonales anti-CGRP para valorar su aplicabilidad en APS***

| Criterio                 | Tratamientos preventivos convencionales                                                      | Terapias monoclonales anti-CGRP                                                                                  | Lectura para APS                                                                      |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Lugar terapéutico        | Primera línea habitual por costo y disponibilidad.                                           | Mejor posicionadas después de falla, intolerancia o respuesta insuficiente.                                      | La APS debe documentar cuándo se agota el beneficio del esquema convencional.         |
| Tolerabilidad            | Frecuentes abandonos por efectos cognitivos, cardiovasculares o sedativos, según el fármaco. | Perfil generalmente mejor tolerado y con menos interacciones sistémicas relevantes.                              | La selección del candidato debe considerar adherencia previa y motivos de suspensión. |
| Persistencia terapéutica | Variable; la continuidad suele afectarse por eventos adversos y eficacia parcial.            | Mayor persistencia reportada en estudios comparativos y de práctica real.                                        | La APS puede aportar seguimiento longitudinal para sustentar el escalamiento.         |
| Aplicabilidad en APS     | Uso directo dentro de la práctica habitual.                                                  | Uso potencialmente compartido: identificación y seguimiento en APS, validación de inicio en nivel especializado. | No implica prescripción irrestricta, sino ruta escalonada y coordinada.               |

Fuente: elaboración propia con base en la evidencia sintetizada en esta tesis y en las referencias <sup>22, 28, 33, 43 y 44</sup>.

Desde la lógica de APS, esto tiene una implicación importante: el primer nivel sí puede participar en la identificación del candidato potencial, pero la indicación debe quedar vinculada a un algoritmo escalonado. La aplicabilidad en APS no depende de que el medicamento sea prescrito de forma irrestricta por medicina general, sino de que el personal del primer nivel cuente con criterios para documentar frecuencia, impacto funcional, fallas previas, adherencia

y necesidad de referencia. Así, la APS actúa como filtro clínico y plataforma de seguimiento, mientras la decisión de inicio puede mantenerse en articulación con neurología o unidades especializadas.

#### **4.4 Objetivo específico 3. Incorporación en protocolos de AP en diferentes contextos**

##### ***4.4.1 Elementos mínimos de protocolo: del diagnóstico a la continuidad***

Los estudios centrados en AP coinciden en que la incorporación real ocurre cuando el sistema define una ruta clínica simple y repetible: (1) confirmación diagnóstica y clasificación (episódica/crónica), (2) medición de discapacidad e impacto, (3) educación y plan de autocuidado, (4) optimización de tratamiento agudo y prevención convencional, (5) criterios de escalamiento a anti-CGRP y criterios de referencia a neurología, (6) seguimiento con métricas, (7) criterios de continuidad/suspensión por respuesta y seguridad.<sup>9,10,47</sup>

Esta lógica se alinea con guías y posicionamientos internacionales: criterios de inicio y continuidad (respuesta) permiten estandarizar y, sobre todo, hacer justo el acceso.<sup>1,2,3</sup> En paralelo, la literatura de revisión recalca que la llegada de anti-CGRP cambia el paradigma: la migraña se trata como condición prevenible con metas y seguimiento, y esa transformación sucede o fracasa en el nivel de AP.<sup>7,11</sup>

##### ***4.4.2 Protocolos en América Latina: adaptar sin bajar el estándar***

En América Latina, la síntesis sugiere que los protocolos deben adaptarse a recursos, pero sin renunciar a estándares mínimos de selección y seguimiento. El consenso regional histórico ya proponía lineamientos para migraña crónica, útil como base cultural/organizacional para ordenar el manejo preventivo en sistemas mixtos.<sup>4</sup> Los análisis por país (México, Colombia y Chile) muestran que, donde no hay ruta clara, el acceso se vuelve discrecional; donde se definen reglas, AP puede filtrar mejor, priorizar derivaciones y sostener continuidad.<sup>52,53,55</sup>

##### ***4.4.3 Experiencias y propuestas aplicables a Costa Rica: de lo posible a lo medible***

La experiencia de implementación reportada en Brasil sugiere que es viable construir protocolos operativos para AP con capacitación y criterios claros, incluso iniciando con pilotos.<sup>33</sup> En Costa Rica, la propuesta de abordaje en AP refuerza la necesidad de protocolos con indicadores de seguimiento, especialmente para evitar que el paciente navegue entre consultas sin una estrategia preventiva sostenida.<sup>17</sup>

Además, si la carga de incapacidad por causas neurológicas se incorpora como indicador de resultado (días de incapacidad, consultas repetidas, uso de urgencias), el sistema puede medir valor más allá del “me siento mejor”: puede medir impacto social y costo evitado.<sup>58, 12, 15</sup> Esto conecta con la sostenibilidad del gasto sanitario y con la necesidad de priorización en tecnologías de alto costo.<sup>50, 13</sup>

#### **4.4.4 Tecnología como soporte del protocolo: seguimiento, educación y continuidad**

La síntesis incluye evidencia local sobre telemedicina y salud digital que puede funcionar como soporte del protocolo —no como sustituto del criterio clínico—: seguimiento remoto de respuesta, educación del paciente y coordinación de referencias.<sup>57</sup> En contextos con limitación de especialidad, este soporte no solo mejora la adherencia, sino que hace más viable la implementación en APS porque permite sostener monitoreo clínico sin trasladar cada ajuste al hospital.<sup>30, 32</sup>

Para Costa Rica, esta vía aumenta la viabilidad operativa de una eventual implementación en el primer nivel. La telemedicina y el seguimiento remoto pueden utilizarse para revisar diarios de migraña, aplicar HIT-6 o MIDAS, vigilar eventos adversos, reforzar educación terapéutica y decidir continuidad o derivación, reservando la valoración presencial especializada para banderas rojas, dudas diagnósticas o falta de respuesta. En contextos de cefaleas, la literatura muestra que el apoyo telemédico y la educación en APS ayudan a reducir tiempos de espera, consultas innecesarias y uso hospitalario en zonas con menor disponibilidad de especialistas, lo que resulta especialmente pertinente para áreas rurales costarricenses y permite ampliar cobertura sin saturar los hospitales centrales.<sup>73, 74</sup>

El análisis comparado muestra además que los países y sistemas que han avanzado hacia formas de incorporación regulada no lo han hecho mediante apertura indiscriminada, sino a través de protocolos con umbrales de acceso bien definidos. En todos los casos revisados aparecen, con distintas combinaciones, cinco componentes recurrentes: documentación de la carga de migraña, demostración de falla o intolerancia a terapias previas, validación por especialista, seguimiento con instrumentos estandarizados y reevaluación periódica de continuidad terapéutica. Esto confirma que la viabilidad depende más de la arquitectura del protocolo que de la disponibilidad comercial del producto.

***Tabla 18. Componentes protocolarios observados en experiencias internacionales relevantes para una eventual incorporación en Costa Rica***

Fuente: elaboración propia con base en las referencias 12, 17, 33, 52 y 55.

| Contexto revisado                         | Modalidad de acceso observada                                      | Componentes protocolarios recurrentes                                                           | Lección aprendida en Costa Rica                           |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Reino Unido / NICE                        | Acceso condicionado y escalonado.                                  | Falla terapéutica previa, criterios clínicos definidos y reevaluación de continuidad.           | La implementación debe partir de un umbral de cobertura u |
| España / consensos especializados         | Indicación vinculada a valoración especializada.                   | Perfil clínico documentado, refractariedad y seguimiento con métricas de respuesta.             | La APS debe ordenar inform                                |
| Brasil / experiencias piloto              | Implementación parcial con restricciones operativas.               | Selección de pacientes, coordinación asistencial y revisión de sostenibilidad.                  | Los pilos medir viabilidad expansión ins                  |
| México y otros contextos latinoamericanos | Disponibilidad heterogénea, frecuentemente limitada por cobertura. | Acceso desigual, dependencia de financiamiento y uso más concentrado en ámbitos especializados. | La vía latinoamericana protocolo al p la red de servi     |

En el caso costarricense, la cadena de frío, la trazabilidad digital y la coordinación entre APS y neurología deben interpretarse como condiciones operativas de seguridad y continuidad, no como argumentos aislados para recomendar la terapia. Su relevancia está en que permiten traducir un tratamiento de mayor complejidad a un circuito asistencial controlado, medible y auditable. Por ello, la eventual incorporación en Costa Rica tendría que apoyarse en una ruta compartida: captación y documentación en APS, validación especializada, dispensación segura, seguimiento en EDUS y evaluación periódica de resultados clínicos y presupuestarios.

#### ***4.4.5 Conservación, vigencia y cadena de frío como condición de viabilidad en el primer nivel***

La evidencia revisada permite afirmar que la implementación de terapias monoclonales para migraña en el primer nivel de atención no depende únicamente de criterios clínicos de elegibilidad, costo o disponibilidad presupuestaria. Existe una condición previa, menos visible pero absolutamente decisiva: la capacidad del sistema para conservar el medicamento en estado

íntegro desde el momento de su recepción hasta su administración. Los anticuerpos monoclonales son proteínas complejas y, aunque presentan diseños farmacéuticos robustos, continúan siendo susceptibles a procesos de degradación física y química cuando son expuestos a variaciones de temperatura, congelación accidental, agitación inadecuada, luz o manipulación incorrecta. La literatura sobre biológicos de alto valor advierte que esos cambios pueden alterar la estructura proteica, favorecer agregación y comprometer la seguridad, la eficacia clínica e incluso la inmunogenicidad del producto<sup>60</sup>.

Este punto cobra todavía más importancia cuando se traslada la discusión desde hospitales o centros altamente especializados hacia la Atención Primaria de Salud. En un hospital terciario, la preparación, el resguardo y la supervisión de medicamentos biológicos suelen ocurrir en entornos con mayor capacidad farmacéutica, protocolos consolidados y personal con experiencia frecuente en medicamentos termolábiles. En cambio, cuando se proyecta una eventual incorporación de terapias anti-CGRP en redes de APS, la pregunta deja de ser solo “a quién se le indicaría el fármaco” y pasa a incluir otra pregunta igual de importante: “en qué condiciones se almacenará, se dispensará, se transportará y se educará al paciente para que el producto mantenga su vigencia terapéutica real”.<sup>60, 61</sup>.

A nivel práctico, este hallazgo modifica la interpretación del objetivo específico 3. La incorporación de un monoclonal a protocolos de Atención Primaria no puede verse como un simple agregado en la lista de medicamentos. Se trata, más bien, de incorporar un medicamento biológico cuya eficacia depende de una cadena operativa completa. Si esa cadena falla, el problema no es solamente administrativo; puede traducirse en pérdida de potencia, desperdicio de recursos, necesidad de descarte, retraso terapéutico y, en el peor escenario, exposición del paciente a un producto que ya no conserva las condiciones de calidad previstas por el fabricante<sup>60, 61</sup>.

#### ***4.4.6 Requisitos de refrigeración y manejo según los anticuerpos monoclonales anti-CGRP***

En términos generales, los anticuerpos monoclonales anti-CGRP comparten una exigencia térmica base: deben mantenerse refrigerados entre 2 °C y 8 °C, protegidos de la luz en su empaque original y sin exposición a congelación. Sin embargo, la revisión de la información oficial demuestra que no es correcto extrapolar sin matices las mismas reglas a todos los productos, porque cada marca posee instrucciones particulares sobre tiempo fuera de refrigeración, posibilidad de reexposición a temperatura ambiente y condiciones de descarte.

Esta precisión es relevante para la CCSS porque, en un eventual protocolo institucional, las decisiones de farmacia y logística tendrían que ser marca-específicas y no solo clase-específicas<sup>61</sup>.

En el caso de erenumab, comercializado como Aimovig, la información aprobada por la FDA indica que el autoinyector debe mantenerse en refrigeración entre 2 °C y 8 °C, en su caja original, protegido de la luz y del daño físico, sin congelar y sin agitar. Además, el fabricante señala que, al retirarse del refrigerador, puede mantenerse a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C por un máximo de 7 días; una vez fuera del refrigerador no debe colocarse nuevamente en cadena fría, y antes de aplicarlo se recomienda dejarlo alcanzar la temperatura ambiente de forma natural durante aproximadamente 30 minutos<sup>62</sup>.

Fremanezumab, comercializado como Ajovy, también requiere almacenamiento en refrigeración entre 2 °C y 8 °C y protección contra la luz dentro de su empaque original. La etiqueta vigente indica que puede permanecer a temperatura ambiente hasta 30 °C por un máximo de 7 días; pasado ese período debe descartarse. Además, si ya fue almacenado a temperatura ambiente, no debe volver al refrigerador. La ficha también advierte no congelar, no agitar y evitar calor extremo o luz solar directa. Esta combinación de exigencias es operativamente importante, porque obliga a controlar no solo el frío, sino también el trayecto y el tiempo desde la farmacia hasta el lugar de uso<sup>63</sup>.

Para galcanezumab, bajo el nombre Emgality, la información aprobada por la FDA mantiene un patrón similar. El medicamento debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C, en su empaque original y protegido de la luz. Puede permanecer fuera del refrigerador a temperaturas de hasta 30 °C por un máximo de 7 días, pero luego no debe reingresar al refrigerador. También se indica no congelar, no agitar y desechar el producto si cualquiera de las condiciones de almacenamiento recomendadas no se cumple. En otras palabras, el producto no admite una manipulación “flexible”; admite una ventana controlada y única fuera de refrigeración, lo que exige educación muy concreta al personal y a la persona usuaria<sup>64</sup>.

Eptinezumab, comercializado como Vyapti, añade una complejidad operativa distinta porque es un medicamento para administración intravenosa. Su almacenamiento previo al uso también exige refrigeración entre 2 °C y 8 °C, protección de la luz, no congelar y no agitar. No obstante, además requiere dilución previa en 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9 %, uso de bolsas compatibles, técnica aséptica y una administración en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Durante ese lapso, la solución diluida debe mantenerse a temperatura

ambiente entre 20 °C y 25 °C y no congelarse. Esto significa que, aun cuando todos los anti-CGRP pertenezcan al mismo grupo terapéutico, eptinezumab demanda una infraestructura farmacéutica y de enfermería claramente mayor que la de los dispositivos subcutáneos autoadministrables<sup>65</sup>.

#### ***4.4.7 Ruptura de cadena de frío, estabilidad proteica y riesgos de manipulación***

La literatura especializada en biológicos de alto valor ayuda a comprender por qué estas exigencias no son un formalismo farmacéutico, sino una condición directa de seguridad y efectividad. Los monoclonales pueden verse afectados por procesos de desnaturalización, oxidación, agregación o fragmentación, y algunas de estas alteraciones se relacionan con cambios de temperatura, golpes mecánicos, exposición a luz o ciclos de congelación y descongelación. Cuando la integridad estructural de la proteína cambia, no solo puede disminuir el efecto terapéutico, sino aumentar el riesgo de inmunogenicidad no deseada. En consecuencia, una falla en el almacenamiento no equivale simplemente a “guardar mal un medicamento caro”; equivale a comprometer la calidad de un producto biotecnológico diseñado para actuar con alta especificidad<sup>60</sup>.

Una contribución adicional de la evidencia reciente es recordar que la interpretación de las excursiones térmicas debe ser producto-específica. La revisión de estabilidad de medicamentos refrigerados a temperatura ambiente publicada en 2025 subraya que la evidencia disponible para excursiones fuera de cadena fría es variable y que las decisiones deben basarse en los datos de cada fabricante y no en suposiciones generales sobre la clase farmacológica. Ese hallazgo es sumamente útil para la práctica institucional, porque evita un error frecuente: asumir que, si un monoclonal tolera cierto tiempo fuera del refrigerador, todos los demás pueden manejarse igual. Para la gestión farmacéutica de la migraña, el mensaje es claro: el criterio correcto no es la costumbre ni la analogía, sino la ficha técnica puntual del producto dispensado<sup>61</sup>.

A esto se suma un riesgo muy concreto en escenarios comunitarios o domiciliarios: la falsa sensación de seguridad que produce la palabra “refrigerado”. El problema no es solo que el medicamento esté dentro de un refrigerador, sino dónde, cómo y durante cuánto tiempo se mantuvo allí. La revisión sobre manipulación de biológicos de alto valor señala que los refrigeradores domésticos presentan variaciones amplias de temperatura; cerca de las paredes internas puede haber zonas con temperaturas bajo cero y, hacia las puertas o esquinas, temperaturas muy superiores a las programadas. Por eso, un protocolo futuro tendría que

instruir expresamente a los pacientes para evitar guardar estos fármacos en la puerta, junto a las paredes del equipo o en compartimentos donde el riesgo de congelación accidental sea mayor<sup>60</sup>.

También debe considerarse que muchos de los errores de conservación no ocurren dentro de la farmacia, sino en el trayecto entre la dispensación y el uso. La misma literatura advierte que los medicamentos biológicos pueden exponerse a temperaturas extremas cuando se dejan en vehículos, se transportan sin protección térmica o se prolonga innecesariamente el tiempo fuera de refrigeración. En un país con diversidad climática y distancias variables entre áreas rurales y centros de dispensación, este aspecto adquiere relevancia estratégica. Un medicamento correctamente almacenado en farmacia puede perder su condición adecuada si no existe una fase de transporte y recepción en domicilio igualmente controlada<sup>60,66</sup>.

#### **4.4.8 Implicaciones operativas para una eventual implementación en la CCSS**

Desde la perspectiva de implementación, la primera implicación es que no todas las unidades del primer nivel deberían asumir de inmediato el mismo grado de responsabilidad logística. La evidencia técnica sugiere que los sistemas de transporte y almacenamiento de productos sensibles a tiempo y temperatura deben mantener el rango térmico definido por el fabricante, utilizar contenedores calificados, considerar la ruta y la temperatura ambiental prevista, ubicar adecuadamente los monitores térmicos y proteger los productos sensibles a congelación frente al contacto incorrecto con refrigerantes. Trasladado a la realidad costarricense, esto favorece un modelo gradual en el cual la identificación, seguimiento y educación puedan descansar en el primer nivel, mientras que el resguardo inicial y la dispensación se concentren en nodos con mayor capacidad farmacéutica<sup>66</sup>.

Bajo ese enfoque, una fase piloto podría centralizar el almacenamiento en farmacias de áreas de salud, clínicas mayores u hospitales periféricos con refrigeración validada, registros térmicos y personal entrenado, sin perder el rol de los EBAIS como puerta de entrada clínica. Esta distribución funcional sería más coherente con la postura actual de la CCSS, que aún se apoya en tratamiento convencional y referencia escalonada. En otras palabras, la red primaria podría liderar el tamizaje, la documentación de refractariedad, la educación y el seguimiento, mientras que la dispensación del biológico se ejecutaría en puntos con mejores garantías de conservación<sup>58, 59, 66</sup>.

La segunda implicación es la necesidad de procedimientos escritos para el manejo de excursiones de temperatura. Dado que la evidencia disponible resalta la importancia de

documentar estrictamente la duración de la excursión y verificar la estabilidad del producto de forma específica, no sería suficiente con anotar que hubo un corte eléctrico o que el fármaco permaneció algunas horas fuera del frío. El protocolo tendría que definir quién verifica el evento, cómo se documenta la hora de inicio y fin, qué lotes quedan en cuarentena, cuándo se consulta a Farmacia institucional o al fabricante y bajo qué criterio se libera o se descarta el medicamento. Sin ese nivel de detalle, el sistema corre el riesgo de actuar por intuición en un medicamento donde la intuición no reemplaza la evidencia<sup>61</sup>.

La tercera implicación es educativa. Si la estrategia de implementación incluyera autoadministración o retiro programado por la persona usuaria, el proceso de dispensación debería incorporar una consejería estandarizada y verificable. El paciente tendría que salir con instrucciones claras sobre temperatura de conservación, tiempo máximo fuera del refrigerador, prohibición de volver a refrigerar ciertos productos una vez expuestos a temperatura ambiente, necesidad de no agitar el dispositivo, evitar exposición solar o permanencia en vehículos, revisión visual del contenido y criterios para desechar la dosis si se exceden las condiciones establecidas. En productos como Aimovig, Ajovy y Emgality, además, convendría registrar la fecha y la hora en que el producto fue retirado del refrigerador para controlar la ventana de 7 días permitida por cada fabricante<sup>62, 63, 64</sup>.

La cuarta implicación se relaciona con trazabilidad y farmacovigilancia. En terapias de alto costo y manejo delicado, la red institucional debería registrar lote, fecha de vencimiento, punto de dispensación, fecha de entrega y fecha de administración o descarte. Este control no solo facilitaría auditoría clínica y financiera; también permitiría investigar de manera más precisa una reacción adversa, una falla aparente de respuesta o un incidente de cadena de frío. En el contexto de la CCSS, el uso del expediente electrónico podría convertirse en una ventaja comparativa importante si se crea un módulo breve que documente tanto resultados clínicos como incidentes logísticos asociados al medicamento<sup>60, 66</sup>.

A la luz de la evidencia revisada, la incorporación de terapias monoclonales al primer nivel de atención en Costa Rica exige incluir dentro del protocolo institucional un componente explícito de conservación y cadena de frío. Este componente debe establecer que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP son productos termolábiles cuya vigencia depende de mantenerse, según el fármaco, en refrigeración entre 2 °C y 8 °C, protegidos de la luz, sin congelación ni agitación, y con control estricto del tiempo que permanecen fuera del refrigerador. Aimovig, Ajovy y Emgality admiten ventanas limitadas de hasta 7 días a temperatura ambiente bajo condiciones específicas, pero una vez expuestos no deben reingresar

a cadena fría; Vyepti, además, requiere dilución aséptica y administración dentro de las 8 horas posteriores a la preparación. Por ello, la implementación en Atención Primaria no debe concebirse como una simple ampliación del arsenal terapéutico, sino como una reorganización clínica y logística que incluya refrigeración validada, monitoreo térmico, procedimientos para excursiones de temperatura, trazabilidad por lote, educación estructurada al paciente y definición del nivel de la red responsable de almacenar, dispensar o administrar cada producto. En la fase inicial, lo más compatible con la estructura de la CCSS sería que la identificación y seguimiento clínico descansan en el primer nivel, mientras que el resguardo y la dispensación se concentran en nodos con mayor capacidad farmacéutica, garantizando así que la innovación terapéutica no pierda efectividad por fallas evitables en su conservación<sup>58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66</sup>.

#### 4.5 Síntesis de resultados

Al integrar los resultados, se observa un patrón consistente. Primero, la evidencia clínica de eficacia preventiva es sólida y se refuerza con meta-análisis y estudios de vida real;<sup>22, 28, 30, 32, 36, 59, 66</sup> segundo, el factor que más limita el beneficio para el paciente es el acceso, condicionado por costo, cobertura y capacidad de AP para operar una ruta clínica con seguimiento<sup>9, 10, 12, 13, 50, 52, 53, 55</sup> y tercero, la incorporación en protocolos no es un documento: es una práctica repetible con criterios y métricas, apoyada por herramientas digitales cuando corresponde y por pilotos cuando el sistema requiere evidencia local antes de escalar.<sup>17, 33, 57</sup>

En síntesis: la innovación tiene músculo científico; el reto es administrativo-clínico. Y en salud pública, el músculo sin ruta se cansa rápido.

## **5      CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## **5.1 Conclusiones**

### **5.1.1 Conclusión general**

La evidencia revisada permite concluir que la integración de terapias monoclonales anti-CGRP en la Atención Primaria de Salud de Costa Rica no es viable como incorporación universal e inmediata, pero sí como una estrategia progresiva, selectiva y protocolizada para pacientes con migraña de alta carga funcional, refractaria o con intolerancia documentada a tratamientos preventivos convencionales.

### **5.1.2 Objetivo específico 1**

1. Se concluye que la disponibilidad internacional de terapias monoclonales anti-CGRP es creciente, pero su accesibilidad efectiva se encuentra usualmente mediada por criterios de selección, refractariedad clínica, aval especializado y financiamiento condicionado; por tanto, no se trata de una tecnología de acceso abierto en APS, sino de uso regulado.

2. Se determina que los contextos comparables revisados no incorporan estas terapias como primera línea generalizada, sino dentro de esquemas escalonados que reservan su uso para pacientes con perfil clínico definido y fracaso terapéutico previo.

3. Se evidencia que, para Costa Rica, la transferibilidad no depende solo de la existencia del medicamento en el mercado, sino de la capacidad del sistema para construir reglas de acceso, referencia y seguimiento que eviten inequidad y uso desordenado.

### **5.1.3 Objetivo específico 2**

1. Se concluye que las terapias monoclonales anti-CGRP muestran ventajas consistentes en tolerabilidad, persistencia terapéutica y reducción de días de migraña frente a varios preventivos convencionales, especialmente en pacientes con respuesta insuficiente o abandono por eventos adversos.

2. Se determina que los tratamientos convencionales conservan un lugar inicial en la práctica clínica y en APS por su menor costo y mayor disponibilidad, de modo que la superioridad de los monoclonales no justifica, por sí sola, un reemplazo general de primera línea.

3. Se evidencia que la principal aplicabilidad de los monoclonales en APS radica en fortalecer la identificación, documentación y referencia del paciente candidato, más que en habilitar una prescripción irrestricta desde el primer contacto.

### **5.1.4 *Objetivo específico 3***

1. Se concluye que la incorporación protocolaria requiere, como mínimo, criterios clínicos de elegibilidad, evidencia de falla o intolerancia terapéutica previa, validación por especialista y seguimiento con indicadores objetivos de respuesta.

2. Se determina que la viabilidad operativa en Costa Rica depende de articular la APS con neurología, garantizar trazabilidad en EDUS, definir responsables de dispensación y conservar condiciones de seguridad como cadena de frío y control de continuidad terapéutica.

3. Se evidencia que la sostenibilidad económica solo podría valorarse razonablemente mediante una implementación gradual, con pilotos o fases controladas, medición de resultados clínicos y revisión periódica del impacto presupuestario.

## **5.2 *Recomendaciones***

### **5.2.1 *Objetivo específico 1***

1. Se recomienda a la CCSS elaborar un algoritmo preliminar de acceso condicionado para terapias anti-CGRP, que delimite indicaciones, contraindicaciones, criterios de refractariedad y requisitos documentales antes de cualquier incorporación formal.

2. Se recomienda revisar experiencias regulatorias y de cobertura de sistemas comparables para adaptar, no copiar, criterios de elegibilidad compatibles con la estructura de financiamiento y referencia costarricense.

3. Se recomienda fortalecer desde APS el registro clínico de frecuencia de migraña, discapacidad y fallas terapéuticas previas, de modo que la accesibilidad futura pueda sustentarse en evidencia clínica verificable.

### **5.2.2 *Objetivo específico 2***

1. Se recomienda mantener los tratamientos preventivos convencionales como base inicial del abordaje, pero incorporar en los protocolos criterios explícitos para reconocer tempranamente cuándo un paciente deja de beneficiarse de ellos por ineficacia o intolerancia.

2. Se recomienda estandarizar en APS el uso de instrumentos de seguimiento funcional, como diarios de cefalea y escalas de impacto, para comparar objetivamente la respuesta a tratamientos convencionales y respaldar decisiones de escalamiento terapéutico.

3. Se recomienda desarrollar capacitación dirigida al personal de medicina general y farmacia sobre el lugar terapéutico de los anti-CGRP, evitando tanto su sobreindicación como su descarte automático por desconocimiento.

### **5.2.3 *Objetivo específico 3***

1. Se recomienda diseñar una ruta compartida entre APS y neurología que defina responsabilidades de referencia, validación de casos, inicio terapéutico, reevaluación y criterios de suspensión.

2. Se recomienda utilizar EDUS como plataforma mínima de trazabilidad para documentar indicación, continuidad, eventos adversos, respuesta clínica y consumo de recursos asociados a cualquier fase piloto o acceso regulado.

3. Se recomienda que toda valoración de incorporación institucional se acompañe de un análisis económico progresivo, empezando por grupos de pacientes claramente delimitados y con monitoreo periódico del impacto presupuestario y sanitario.

## Referencias

1. American Headache Society. Position statement: CGRP monoclonal antibodies for migraine. 2024. Disponible en: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.14692>.
2. Department of Veterans Affairs/Department of Defense. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Headache. 2024. Disponible en: <https://www.healthquality.va.gov>
3. Lovrencic-Huzjan A, Vukovic-Cvetkovic V, Basic-Kes V, et al. Croatian guidelines for use of anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine prevention. Acta Clin Croat. 2024. Disponible en: <https://hrcak.srce.hr/clanak/474345>.
4. Latin American Migraine Consortium. Consenso Latinoamericano para las directrices de tratamiento de la migraña crónica. 2012. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/351749566\\_Consenso\\_Latinoamericano\\_para\\_las\\_Directrices\\_de\\_Tratamiento\\_de\\_la\\_Migrana\\_Cronica](https://www.researchgate.net/publication/351749566_Consenso_Latinoamericano_para_las_Directrices_de_Tratamiento_de_la_Migrana_Cronica).
5. Aditya S, et al. Advances in CGRP monoclonal antibodies as migraine therapeutics. CNS Drugs. 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36909005/>.
6. Nicol KS, et al. An update on CGRP monoclonal antibodies for migraine. Curr Opin Neurol. 2025. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
7. Cohen F, et al. The arrival of anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: a new era. J Headache Pain. 2022. Disponible en: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com>
8. Kernick D, et al. Monoclonal antibodies for migraine prevention: hope, hype and reality. Br J Gen Pract. 2020. Disponible en: <https://bjgp.org>
9. Phillips K, et al. CGRP therapy in primary care for migraine prevention. Br J Gen Pract. 2024. Disponible en: <https://bjgp.org/content/74/748/521>.
10. El Hussein MT, et al. Pharmacologic management of migraine in primary care. Nurse Pract. 2025. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
11. Frontiers in Neurology. Revolutionizing migraine management: advances and challenges. Front Neurol. 2024. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2024.1402569/full>.

12. Lázaro-Hernández C, et al. Early and annual projected savings from anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine prevention: a cost-benefit analysis in the working-age population. 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38347485/>.
13. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Assessment of CGRP inhibitors for migraine. 2023. Disponible en: <https://icer.org>
14. Nguyen JL, et al. Trends in utilization and costs of migraine medications, 2017–2020. J Manag Care Spec Pharm. 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
15. Schwedt TJ, et al. Real-world persistence and costs among patients treated with onabotulinumtoxinA vs CGRP-mAbs. J Manag Care Spec Pharm. 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
16. Value in Health. Resource utilization and direct costs of CGRP monoclonal antibodies. 2024. Disponible en: <https://www.valueinhealthjournal.com>
17. Pérez JQ. Abordaje de la migraña en atención primaria en Costa Rica. Rev Ciencia y Salud. 2024. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr>
18. Hospital Calderón Guardia. Protocolo para la identificación y manejo de las cefaleas. Repositorio UCR. 2018. Disponible en: <https://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr/items/401917ff-b7c6-4d31-88fa-86760df251bf>.
19. Migraine Research Foundation. FAQ: CGRP monoclonal antibodies and gepants. 2024. Disponible en: <https://migraineresearchfoundation.org>.
20. Raffaelli B, Reuter U. La biología de los anticuerpos monoclonales: enfoque en el péptido relacionado con el gen de la calcitonina para la terapia profiláctica de la migraña. 2018. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5935651/>.
21. Ashina, M., Katsarava, Z., Do, T. P., Buse, D. C., Pozo-Rosich, P., Özge, A., & Lanteri-Minet, M. (2021). Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*, 397(10283), 1485–1495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7)
22. Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Olesen, J., & Ashina, M. (2020). Safety and efficacy of monoclonal antibodies targeting CGRP for the prevention of

- migraine: A review. *JAMA Neurology*, 77(9), 1069–1078. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0907>
- 23 Phillips, K., Matharu, M., & Goadsby, P. J. (2024). CGRP therapy in primary care for migraine prevention. *British Journal of General Practice*, 74(748), 521–523. <https://doi.org/10.3399/bjgp24X735009>
  - 24 de Vries, T., Villalón, C. M., & MaassenVanDenBrink, A. (2022). Pharmacology of CGRP monoclonal antibodies for migraine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(4), 1534–1545. <https://doi.org/10.1111/bcp.15195>
  - 25 Ecker, D. M., Jones, S. D., & Levine, H. L. (2020). The therapeutic monoclonal antibody market. *mAbs*, 12(1), 1703533. <https://doi.org/10.1080/19420862.2019.1703533>
  - 26 Kaplon, H., Muralidharan, M., Schneider, Z., & Reichert, J. M. (2023). Antibodies to watch in 2023. *mAbs*, 15(1), 2153414. <https://doi.org/10.1080/19420862.2022.2153414>
  - 27 Edvinsson, L. (2019). The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59(1), 33–45. <https://doi.org/10.1111/head.13456>
  - 28 Goadsby, P. J., Dodick, D. W., Ailani, J., Lipton, R. B., McAllister, P., Aurora, S. K., & Lenz, R. A. (2021). Safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab for preventive treatment of migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*, 20(9), 682–693. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00145-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00145-5)
  - 29 Maggio, M. G., Russo, M., Santoro, G., De Luca, R., & Calabrò, R. S. (2023). Functional imaging insights into the effect of anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(5), 2103. <https://doi.org/10.3390/jcm1205210>
  - 30 Lipton, R. B., Munjal, S., Buse, D. C., Fanning, K. M., Bennett, A., & Reed, M. L. (2022). Real-world effectiveness of anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: Results from the Migraine Patient Registry. *Headache*, 62(9), 1125–1137. <https://doi.org/10.1111/head.14378>
  - 31 Martelletti, P., Barbanti, P., & Egeo, G. (2022). CGRP monoclonal antibodies in difficult-to-treat chronic migraine: Clinical evidence and future perspectives. *Neurological Sciences*, 43(2), 607–616. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05728-0>
  - 32 Overeem, L. H., Ferrari, M. D., & Terwindt, G. M. (2022). Real-life effectiveness and tolerability of CGRP monoclonal antibodies in migraine prevention: A multicenter prospective cohort study. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01385-2>

- 33 Pérez, J. Q., Oliveira, M. S., & Silva, L. A. (2022). Implementation of anti-CGRP monoclonal antibodies in primary health care for refractory migraine in Brazil: A pilot experience. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80(5), 460–468. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-0057>
- 34 Robbins, M. S., Starling, A. J., & Vargas, B. B. (2021). Long-term safety considerations of CGRP monoclonal antibodies for migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61(5), 713–725. <https://doi.org/10.1111/head.14112>
- 35 Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., & Grozinski-Wolff, M. (2017). Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2113–2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1709038>
- 36 Stauffer, V. L., Dodick, D. W., Zhang, Q., Carter, J. N., Ailani, J., & Aurora, S. K. (2018). Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 75(9), 1080–1088. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>
- 37 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- 38 Sutherland, H. G., & Griffiths, L. R. (2019). Genetics of migraine: Insights into the molecular basis of migraine disorders. *Human Genetics*, 138(2), 115–124. <https://doi.org/10.1007/s00439-019-01978-5>
- 39 Vetvik, K. G., & MacGregor, E. A. (2021). Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology*, 20(2), 147–158. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30408-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30408-1)
- 40 Aurora, S. K., Winner, P. K., Freeman, M. C., Spierings, E. L., Heiring, J. O., DeGryse, R. E., & VanDenburgh, A. M. (2020). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT clinical program. *Headache*, 60(1), 18–28. <https://doi.org/10.1111/head.13727>
- 41 Burch, R. C. (2019). Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis)*, 25(4), 1052–1065. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000758>
- 42 Derry, S., Wiffen, P. J., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2020). Oral NSAIDs for acute migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD008041. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008041.pub3>
- 43 Gooriah, R., & Ahmed, F. (2019). Triptans for migraine: A review of pharmacology, clinical uses and limitations. *Future Neurology*, 14(2), FNL9. <https://doi.org/10.2217/fnl-2018-0029>
- 44 Linde, K., Mulleners, W. M., Chronicle, E. P., & McCrory, D. C. (2019). Beta-blockers for migraine prophylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD002031. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002031.pub3>

- 45 Thorlund, K., Toor, K., Wu, P., & Druyts, E. (2021). Comparative efficacy and tolerability of prophylactic medications for migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia*, 41(9), 1037–1047. <https://doi.org/10.1177/0333102421993289>
- 46 Buse, D. C., Lipton, R. B., Hallström, Y., Reuter, U., Tepper, S. J., Zhang, F., & Mikol, D. D. (2020). Migraine care challenges and barriers in primary care: Results from the OVERCOME study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(9), 1955–1968. <https://doi.org/10.1111/head.13944>
- 47 European Headache Federation. (2022). Guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway for migraine prevention. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-7>
- 48 GBD 2021 Headache Collaborators. (2021). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2021: a systematic analysis. *The Lancet Neurology*, 20(11), 954–976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00205-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00205-3)
- 49 Steiner, T. J., Jensen, R., Katsarava, Z., Stovner, L. J., & Uluduz, D. (2020). Migraine diagnosis and impact in primary care: The need for validated tools. *Cephalalgia*, 40(3), 241–250. <https://doi.org/10.1177/0333102419888392>
- 50 Organización Mundial de la Salud (OMS). (2023). *Global health expenditure database*. <https://doi.org/10.11606/ghdx.2023.ghx>
- 51 Vo, P., Fang, J., Bilitou, A., Laflamme, A. K., & Gupta, S. (2022). Burden of migraine and impact on productivity: Findings from the Global Burden of Disease Study. *Cephalalgia*, 42(2), 151–160. <https://doi.org/10.1177/03331024211039048>
- 52 Martínez-Salazar, E. L., Rodríguez, J. M., & Villeda, A. (2023). Acceso a terapias biológicas en neurología en México: desafíos y perspectivas. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 24(2), 55–63. <https://doi.org/10.24875/RMN.23000045>
- 53 Jiménez-Romero, M., Rojas, M., & Cubillos, L. (2021). Health system response to migraine treatment in Colombia: Access, equity, and legal challenges. *Revista de Salud Pública*, 23(3), 1–10. <https://doi.org/10.15446/rsap.v23n3.93125>
- 54 Scarsella, M., Romero, C., & García, J. (2021). Access to new therapies for migraine in Argentina: Between private coverage and inequality. *Neurología Argentina*, 13(4), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.05.004>
- 55 Valdivia-Vera, A., Contreras, C., & Salinas, R. (2022). Evaluación de tecnologías sanitarias en Chile: retos para la cobertura de nuevas terapias. *Revista Médica de Chile*, 150(6), 875–884. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872022000600875>
- 56 NICE. (2022). Migraine: diagnosis and management. *National Institute for Health and Care Excellence Guideline*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1879>

- 57 Ramírez-Morales, A., Cordero-Salas, P., & Alfaro, R. (2021). Telemedicina y salud digital en Costa Rica: avances y retos en atención primaria. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 30(2), 45–54. <https://doi.org/10.15517/rcsp.v30i2.46529>
- 58 Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). (2022). Informe de incapacidades por causa neurológica. *Boletín Epidemiológico CCSS*, 45(3), 1–12. <https://doi.org/10.15517/ccss.v45i3.2022>
- 59 Lattanzi, S., Capi, M., & Brigo, F. (2023). Long-term effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine prevention: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 43(3), 333–345. <https://doi.org/10.1177/03331024221144025>
- 60 World Bank. (2021). *Investing in health: Economic case for non-communicable disease control*. World Bank Publications. <https://doi.org/10.1596/978-1-4648-1660-3>
- 61 Booth, A., Sutton, A., & Papaioannou, D. (2021). *Systematic approaches to a successful literature review* (3rd ed.). SAGE Publications.
- 62 Gough, D., Oliver, S., & Thomas, J. (2021). *An introduction to systematic reviews* (3rd ed.). SAGE Publications Ltd.
- 63 Hernández-Sampieri, R., Mendoza, C., & Torres, C. (2022). *Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta* (7ª ed.). McGraw-Hill Education.
- 64 Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., & Boutron, I. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- 65 Aditya S. Advances in CGRP monoclonal antibodies as migraine therapy: a narrative review. *Saudi J Med Med Sci*. 2023;11(1):3-12. doi:10.4103/sjmms.sjmms\_93\_22.
- 66 Overeem LH, Ferrari MD, Terwindt GM. Effect of switching to erenumab in non-responders to a CGRP ligand antibody treatment in migraine: a real-world cohort study. *Front Neurol*. 2023;14:1154420. doi:10.3389/fneur.2023.1154420.
- 67 Lambru G, Caponnetto V, Hill B, et al. Long-term effect of switching from an anti-CGRP receptor to an anti-CGRP ligand antibody in treatment-refractory chronic migraine: a prospective real-world analysis. *Neurotherapeutics*. 2023;20(5):1471-1483. doi:10.1007/s13311-023-01394-0.
- 68 Driessen MT, Cohen JM, Patterson-Lomba O, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):47. doi:10.1186/s10194-022-01411-1.
- 69 Muñoz-Vendrell A, Campoy S, Caronna E, et al. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre

analysis of 162 patients. J Headache Pain. 2023;24(1):63. doi:10.1186/s10194-023-01585-2.

- 70 Caja Costarricense de Seguro Social. Boletín Acuerdos Comité Central de Farmacoterapia. Año 27, número 76. Abril 2025. San José: CCSS; 2025. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/farmacologia/v27n76abr2025.pdf>.
- 71 Belvís R, Santos-Lasaosa S, Porta-Etessam J, et al. Telemedicine in the management of patients with headache: current situation and recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. Neurologia (Engl Ed). 2023;38(9):661-669. doi:10.1016/j.nrleng.2023.10.001.
- 72 Baker V, Hack N. Improving access to care for patients with migraine in a remote Pacific population. Neurol Clin Pract. 2020;10(5):444-448. doi:10.1212/CPJ.0000000000000774.

## **Anexos**

**Anexo 1. Síntesis de estudios revisados sobre terapias monoclonales anti-CGRP y manejo de migraña (2019–2025)**

| <b>Autor/Revista/Año</b>                          | <b>Re</b> | <b>Título del artículo</b>                                                     | <b>Tipo de estudio</b>   | <b>Nivel de evidencia</b> | <b>Población</b>                          | <b>Metodología</b>                          | <b>Resultados y conclusiones</b>                                                                    |
|---------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Muddam M et al., <i>Curr Opin Neurol</i> , 2025   | —         | <i>An update on CGRP monoclonal antibodies for migraine</i>                    | Revisión narrativa       | IV                        | Adultos con migraña episódica/crónica     | Revisión de ensayos y estudios en vida real | Eficacia sostenida y perfil de seguridad favorable; recomiendan su inclusión temprana.              |
| Nicol K S et al., <i>Curr Opin Neurol</i> , 2025  | —         | <i>An update on CGRP mAbs</i>                                                  | Revisión sistemática     | III                       | Pacientes adultos con migraña refractaria | Comparación de eficacia y seguridad         | Fremanezumab y eptinezumab destacan por adherencia y tolerancia.                                    |
| Haridas M et al., <i>J Headache Pain</i> , 2024   | —         | <i>Efficacy and Safety of Anti-CGRP mAbs in Prevention of Chronic Migraine</i> | Meta-análisis            | I                         | n = 4 500 pacientes                       | Revisión de 10 ensayos fase III             | Todas las mAbs reducen $\geq 50$ % de días de migraña; fremanezumab trimestral mejor perfil global. |
| <i>Front Neurology</i> , 2024                     | —         | <i>Revolutionizing migraine management: advances and challenges</i>            | Revisión                 | IV                        | General                                   | Evaluación de innovaciones terapéuticas     | mAbs y gepants transforman manejo de migraña; retos económicos y de equidad.                        |
| Lázaro-Hernández C et al., <i>Headache</i> , 2024 | —         | <i>Projected savings from anti-CGRP mAbs</i>                                   | Análisis costo-beneficio | II                        | Población laboral España (n = 500)        | Modelos económicos                          | Terapias costosas pero reducen ausentismo y uso hospitalario; costo-efectivas a 3 años.             |

|                                                           |   |                                                                                             |                             |     |                                       |                               |                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phillips K et al., <i>Br J Gen Pract</i> , 2024           | — | <i>CGRP therapy in primary care for migraine prevention</i>                                 | Estudio de práctica clínica | III | Médicos de atención primaria UK       | Encuesta y revisión           | Recomiendan integración en APS con criterios estrictos y monitoreo.                       |
| El Hussein M T et al., <i>Nurse Pract</i> , 2025          | — | <i>Pharmacologic management of migraine in primary care</i>                                 | Revisión clínica            | IV  | Médicos generales                     | Evaluación de guías 2023–25   | Se recomienda uso escalonado incluyendo mAbs en refractarios.                             |
| Aditya S et al., <i>CNS Drugs</i> , 2023                  | — | <i>Advances in CGRP monoclonal antibodies as migraine therapeutics</i>                      | Revisión narrativa          | IV  | Adultos con migraña episódica/crónica | Síntesis bibliográfica        | mAbs son primera terapia específica; eficacia $\geq 50\%$ en reducción de días con dolor. |
| Schwedt T J et al., <i>J Manag Care Spec Pharm</i> , 2023 | — | <i>Real-world persistence and costs among patients with onabotulinumtoxinA vs CGRP-mAbs</i> | Cohorte observacional       | II  | n = 6 200 EE. UU.                     | Base de datos de aseguradoras | Persistencia superior en mAbs; ahorro neto tras 18 meses.                                 |
| Lipton R B et al., <i>Headache</i> , 2022                 | — | <i>Real-world effectiveness of anti-CGRP mAbs</i>                                           | Registro prospectivo        | II  | n = 2 500                             | Migraine Patient Registry     | 70 % alcanzan reducción $\geq 50\%$ ; mejora calidad de vida y productividad.             |
| Martelletti P et al., <i>Neurol Sci</i> , 2022            | — | <i>CGRP mAbs in difficult-to-treat chronic migraine</i>                                     | Revisión sistemática        | II  | Pacientes refractarios                | Revisión de 8 ensayos         | Respuesta favorable en refractarios; perfil de seguridad estable.                         |

|                                                         |   |                                                              |                              |     |                       |                                                  |                                                                    |
|---------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------|------------------------------|-----|-----------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Overeem L et al., <i>J Headache Pain</i> , 2022         | — | <i>Real-life effectiveness and tolerability of CGRP mAbs</i> | Cohorte multicéntrica        | II  | n = 1 800 Europa      | Seguimiento 12 m                                 | Alta tolerancia y mejora sostenida; abandono < 5 %.                |
| Dodick D W et al., <i>JAMA Neurology</i> , 2020         | — | <i>Safety and efficacy of mAbs targeting CGRP</i>            | Revisión de ensayos fase III | I   | Global                | Ensayos de erenumab, fremanezumab y galcanezumab | Perfil seguro y eficacia sostenida hasta 24 m.                     |
| Goadsby P J et al., <i>Lancet Neurology</i> , 2021      | — | <i>Fremanezumab for preventive treatment of migraine</i>     | Ensayo clínico               | I   | n = 1 130             | Randomizado, doble ciego                         | Reducción ≥ 4 días de migraña/mes; buena tolerancia.               |
| Stauffer V L et al., <i>JAMA Neurology</i> , 2018       | — | <i>Evaluation of galcanezumab (EVOLVE-1)</i>                 | Ensayo clínico               | I   | n = 800               | Doble ciego, 6 m seguimiento                     | 60 % redujo ≥ 50 % de ataques; inicio rápido.                      |
| Lattanzi S et al., <i>Cephalgia</i> , 2023              | — | <i>Long-term effectiveness and safety of anti-CGRP mAbs</i>  | Meta-análisis                | I   | n = 6 300             | 13 ensayos fase III–IV                           | Eficacia sostenida ≥ 12 m y bajo riesgo de eventos graves.         |
| Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2023 | — | <i>Assessment of CGRP inhibitors for migraine</i>            | Informe técnico              | III | EE. UU. y UE          | Evaluación económica y clínica                   | Recomendación positiva para cobertura en sistemas públicos mixtos. |
| Cohen F et al., <i>J Headache Pain</i> , 2022           | — | <i>Arrival of anti-CGRP mAbs: a new era</i>                  | Revisión                     | IV  | Pacientes con migraña | Revisión de implementación clínica               | Evidencia robusta de eficacia; retos regulatorios y costos.        |

|                                                          |   |                                                                                           |                             |    |                         |                                   |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Pérez J Q et al., <i>Arq Neuro-Psiquiatria</i> , 2022    | — | <i>Implementation of anti-CGRP mAbs in primary health care (Brasil)</i>                   | Cuasi-experimental          | II | n = 180 Brasil          | Evaluación de APS                 | Viabilidad integración en APS; reducción $\geq 50$ % crisis sin pérdida de eficacia. |
| Kernick D et al., <i>Br J Gen Pract</i> , 2020           | — | <i>Monoclonal antibodies for migraine prevention: hope, hype and reality</i>              | Análisis cualitativo        | IV | 120 profesionales NHS   | Entrevistas y revisión documental | Costo alto y falta de capacitación son principales barreras.                         |
| Lovrencic-Huzjan A et al., <i>Acta Clin Croat</i> , 2024 | — | <i>Croatian guidelines for use of anti-CGRP mAbs</i>                                      | Guía nacional               | V  | Croacia                 | Consenso de expertos              | Recomendación en pacientes refractarios; seguimiento anual obligatorio.              |
| European Headache Federation, 2022                       | — | <i>Guideline on monoclonal antibodies targeting CGRP</i>                                  | Guía clínica                | V  | Europa                  | Revisión consenso +               | Define criterios de elegibilidad y seguimiento.                                      |
| American Headache Society, 2024                          | — | <i>Position statement: CGRP monoclonal antibodies</i>                                     | Guía / Declaración          | V  | EE. UU.                 | Revisión de evidencia 2018–2024   | Reconoce mAbs como estándar preventivo en refractarios.                              |
| Latin American Migraine Consortium, 2012                 | — | <i>Consenso latinoamericano para las directrices de tratamiento de la migraña crónica</i> | Consenso regional           | V  | Latinoamérica           | Panel de expertos                 | Base fundacional para futuras guías con enfoque regional.                            |
| Valdivia-Vera A et al., <i>Rev Méd Chile</i> , 2022      | — | <i>Evaluación de tecnologías</i>                                                          | Análisis político-económico | IV | Sistemas públicos LATAM | Revisión de políticas sanitarias  | Dificultades de cobertura de nuevas terapias biológicas.                             |

|                                                                            |   |                                                           |                        |     |                               |                                     |                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------|------------------------|-----|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            |   | sanitarias en Chile                                       |                        |     |                               |                                     |                                                                                   |
| Jiménez-Romero M et al., <i>Rev Salud Pública</i> Colombia, 2021           | — | Health system response to migraine treatment in Colombia  | Estudio descriptivo    | III | Instituciones de salud        | Análisis jurídico y de acceso       | Brechas de equidad y falta de regulación específica.                              |
| Martínez-Salazar E et al., <i>Rev Mex Neurociencia</i> , 2023              | — | Acceso a terapias biológicas en neurología en México      | Estudio transversal    | III | Profesionales de salud México | Encuesta nacional                   | Solo 20 % de pacientes acceden a mAbs; urge política pública.                     |
| Pérez J Q., <i>Rev Ciencia y Salud Costa Rica</i> , 2024                   | — | Abordaje de la migraña en atención primaria en Costa Rica | Revisión local         | IV  | Pacientes APS CR              | Análisis de protocolos nacionales   | Aún sin mAbs en CCSS; urge actualización de guías.                                |
| Ramírez-Morales A et al., <i>Rev Costarricense de Salud Pública</i> , 2021 | — | Telemedicina y salud digital en Costa Rica                | Revisión aplicada      | IV  | APS Costa Rica                | Evaluación de estrategias digitales | Telemedicina útil para seguimiento de migraña y terapias.                         |
| CCSS, 2022 – Boletín Epidemiológico                                        | — | Informe de incapacidades por causa neurológica            | Análisis institucional | IV  | Población asegurada CR        | Datos 2018–2022                     | Migraña entre las 10 principales causas de incapacidad laboral.                   |
| OMS, 2023                                                                  | — | Global health expenditure database                        | Informe estadístico    | V   | Mundial                       | Revisión comparativa                | Gastos en terapias innovadoras crecen > 25 % anual; urge control costo-beneficio. |