

## Dirección

David Ezpeleta

## Colaboradores de este número

David Ezpeleta  
David García Azorín  
Germán Latorre González  
Ane Mínguez-Olaondo  
Noemí Morollón Sánchez-Mateos  
Jaime S. Rodríguez Vico

## Editorial

**Migraña y sociedad** 1  
*David Ezpeleta*

## Artículos de revisión

**Tratamiento de la migraña (I):  
manejo sintomático y prevención clásica** 3  
*Noemí Morollón Sánchez-Mateos*

**Tratamiento de la migraña (II):  
CGRP y prevención específica** 9  
*Jaime S. Rodríguez Vico*

**Tratamiento de la cefalea en racimos** 16  
*Germán Latorre González*

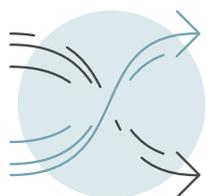
**Tratamiento de las neuralgias** 27  
*Ane Mínguez-Olaondo*

**Manejo de la cefalea en urgencias** 33  
*David García Azorín*



# YA DISPONIBLE

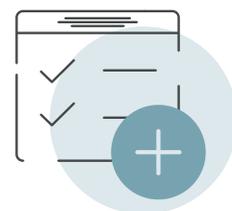
## Empiece a administrar AJOVY® a sus pacientes hoy mismo



El **único** anti-CGRP que ofrece dosis **trimestrales y mensuales**, con la opción de cambiar de una a la otra<sup>1</sup>



Eficacia probada tanto en la dosis trimestral como en la mensual, con resultados observados **ya en la semana 1**<sup>1</sup>



Estudiado **con y sin** preventivos orales concomitantes<sup>1</sup>

▼ Este medicamento está sujeto a controles adicionales. Estos permitirán la rápida identificación de nuevas informaciones de seguridad. Se pide a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacción adversa. Véase la sección 4.8 del SmPC sobre cómo informar de reacciones adversas.

<sup>1</sup>. Ficha técnica de AJOVY 225mg solución inyectable en jeringa precargada – Summary of Product Characteristics. TEVA GmbH, Ulm Germany, [MONTH] [YEAR] AJO-ES-00099 (febrero 2021)

**AJOVY**▼  
(fremanezumab)  
inyección 225 mg/1.5 mL

Menos migraña.  
Mejores momentos®

Fiesta de cumpleaños de Jacob

No, la migraña que tengo hace que solo quiera estar tumbada a oscuras

Si, allí estaré

**AJOVY**®▼: el **único** anti-CGRP con licencia que ofrece dosificaciones flexibles **trimestrales** y **mensuales**<sup>1</sup>

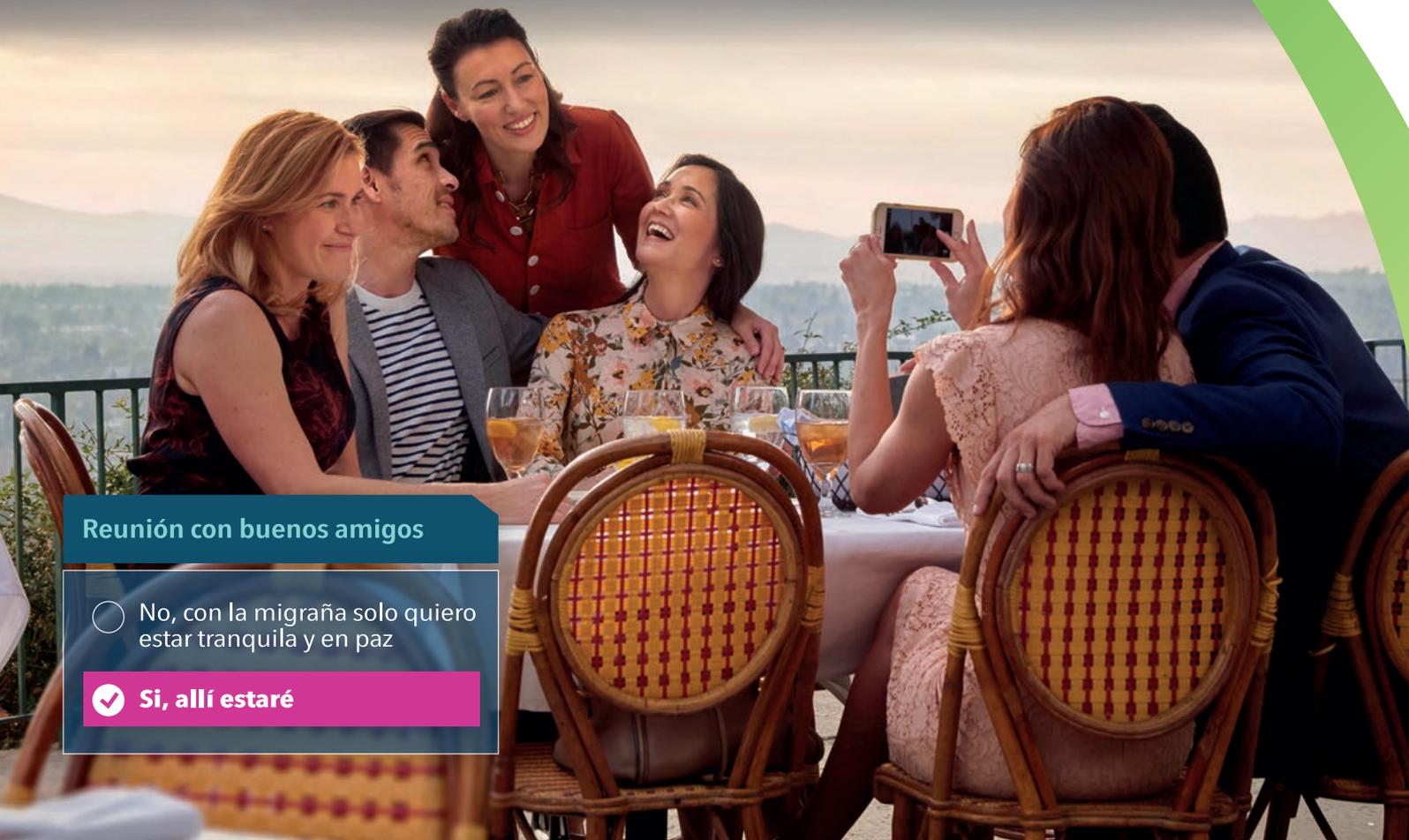
AJOVY® está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días con migraña al mes.<sup>1</sup>

▼ Este medicamento está sujeto a controles adicionales. Estos permitirán la rápida identificación de nuevas informaciones de seguridad. Se pide a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacción adversa. Véase la sección 4.8 del SmPC sobre cómo informar de reacciones adversas.

1. Ficha técnica de AJOVY 225mg solución inyectable en jeringa precargada – Summary of Product Characteristics. TEVA GmbH, Ulm Germany, [MONTH] [YEAR]  
AJO-ES-00099 (febrero 2021)

**AJOVY**®▼  
(fremanezumab)  
inyección 225 mg/1.5 mL

Menos migraña.  
Mejores momentos®



Reunión con buenos amigos

No, con la migraña solo quiero estar tranquila y en paz

Si, allí estaré

**AJOVY®** ▼: el **único** anti-CGRP con licencia que ofrece dosificaciones flexibles **trimestrales** y **mensuales**<sup>1</sup>

AJOVY®: Eficacia probada, incluso en pacientes con migrañas difíciles de tratar<sup>\*2</sup>

▼ Este medicamento está sujeto a controles adicionales. Estos permitirán la rápida identificación de nuevas informaciones de seguridad. Se pide a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacción adversa. Véase la sección 4.8 del SmPC sobre cómo informar de reacciones adversas.

\* Los pacientes con migrañas difíciles de tratar eran pacientes con migraña episódica y crónica que habían documentado fracaso en 2 a 4 clases de medicamentos preventivos para la migraña<sup>6</sup>

1. Ficha técnica de AJOVY 225mg solución inyectable en jeringa precargada – Summary of Product Characteristics. TEVA GmbH, Ulm Germany, [MONTH] [YEAR]

2. Ferrari MD et al. Lancet 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.

AJO-ES-00099 (febrero 2021)

**AJOVY®** ▼  
(fremanezumab)  
inyección 225 mg/1.5 mL

## Dirección

David Ezpeleta

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

## Consejo editorial

<b>Miquel Aguilar</b> Terrassa	<b>Javier DeFelipe</b> Madrid	<b>José Maestre</b> Granada	<b>José M.<sup>a</sup> Ramírez Moreno</b> Badajoz
<b>Román Alberca</b> Sevilla	<b>Samuel Díaz Insa</b> Valencia	<b>Antonio Martínez Salio</b> Madrid	<b>Íñigo Rojas Marcos</b> Sevilla
<b>Celso Arango</b> Madrid	<b>Elena Erro</b> Pamplona	<b>Eduardo Martínez Vila</b> Pamplona	<b>Alex Rovira</b> Barcelona
<b>Manolo Arias</b> Santiago de Compostela	<b>César Fernández-de-las-Peñas</b> Alcorcón	<b>José Masdeu</b> Houston	<b>Juan José Ruiz Ezquerro</b> Zamora
<b>Rafael Arroyo</b> Madrid	<b>Santiago Giménez Roldán</b> Madrid	<b>Albert Molins</b> Girona	<b>Tomás Segura</b> Albacete
<b>Antonio Barceló</b> Palma de Mallorca	<b>Arturo Goicoechea</b> Vitoria	<b>Jordi Montero Homs</b> L'Hospitalet de Llobregat	<b>Pedro Serrano</b> Málaga
<b>Pedro Bermejo</b> Madrid	<b>Lidia Gómez Vicente</b> Madrid	<b>Julio Montes Santiago</b> Vigo	<b>César Tabernero</b> Segovia
<b>Enrique Botia Paniagua</b> Alcázar de San Juan	<b>Jordi González Menacho</b> Reus	<b>Ángela Ollero</b> Ronda	<b>Feliu Titus</b> Barcelona
<b>Cristóbal Carnero</b> Granada	<b>Ángel Guerrero</b> Valladolid	<b>Javier Pardo</b> Madrid	<b>María Teresa Tuñón</b> Pamplona
<b>Javier Carod Artal</b> Inverness, UK	<b>Guillermo Lahera</b> Alcalá de Henares	<b>Juan Antonio Pareja</b> Alcorcón	<b>Martín L. Vargas</b> Segovia
<b>Jaume Coll Cantí</b> Barcelona	<b>Carlos López de Silanes</b> Madrid	<b>Jesús Porta</b> Madrid	<b>Alberto Villarejo</b> Madrid
<b>María Luz Cuadrado</b> Madrid		<b>Joan Prat</b> L'Hospitalet de Llobregat	<b>César Viteri</b> Pamplona
		<b>Alberto Rábano</b> Madrid	<b>Juan José Zarranz</b> Bilbao





**PERMANYER**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

© 2021 P. Permanyer

Mallorca, 310  
08037 Barcelona, España  
Tel.: +34 93 207 59 20  
Fax: +34 93 457 66 42  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

ISSN: 1577-8843

Dep. Legal: B-27.045-2001

Ref.: 6000AM201

**Reservados todos los derechos**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo. La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

**Soporte válido**

Comunicado al Departament de Salut (Gran Vía) de la Generalitat de Catalunya: n.º 9015-952678/2021 – 31/05/2021

# Migraña y sociedad

Cuando uno escribe dos editoriales sobre un tema común en un corto periodo de tiempo puede deberse a que es el editor de las publicaciones, a que se ha invitado a sí mismo o a que es un experto (identifique la opción incorrecta). Lejos de repetirnos, ambos editoriales son pertinentes, diferentes y complementarios. En el primero hicimos un breve recuerdo de lo que ha pasado en los últimos 25 años en el campo de la migraña<sup>1</sup>, ahora revisaremos parte de lo que no ha pasado y sugeriremos posibles acciones que emprender.

A finales del pasado mes de septiembre se celebró la Reunión Post-EHF 2020 (*European Headache Federation Congress 2020*) al alimón con la Reunión de Lanzamiento de Fremanezumab, el anticuerpo monoclonal anti-CGRP (sigla en inglés de péptido relacionado con el gen de la calcitonina) con indicación en migraña desarrollado por TEVA. Se nos encargó una ponencia y se nos dio libertad para hablar de lo que quisiéramos, pero con una salvedad: el título tenía que ser «Migraña y sociedad».

La primera aproximación al binomio fue tan infructuosa como alarmante. Se buscó la cadena “migraña y sociedad” en Google y solo se nos devolvió dos páginas, algo insólito para términos que si se buscan por separado arrojan más de 4 y 500 millones de resultados, respectivamente. En inglés sucede tres cuartos de lo mismo. Lejos de ser una anécdota, más bien parece un síntoma de algo a lo que, sorprendentemente, no se ha hecho demasiado caso.

Pocos días antes se había dado a conocer el resultado del estudio «La realidad de la migraña: paciente y entorno»<sup>2</sup>. Se encuestó a más de 7.500 pacientes con migraña de 10 países europeos con el objetivo de obtener una visión global del impacto humano y emocional de la migraña. Además de muchos datos relacionados directamente con la enfermedad y quien la padece, se obtuvo información sobre cómo la migraña afecta negativamente a la pareja o a los hijos, un enfoque parecido al realizado en el estudio CaMEO, que comparó los efectos de la migraña episódica y la migraña crónica en las relaciones de pareja, la carrera profesional y las finanzas tanto del paciente como de la pareja<sup>3</sup>.

Estos estudios han comprobado cómo la migraña, y en especial la migraña crónica, puede condicionar de forma negativa aspectos tan importantes de la vida como las relaciones conyugales, familiares o románticas, pero también la estabilidad laboral, el acceso a determinados puestos de trabajo y las finanzas personales. Tales enfoques aportan datos de alto interés y suponen una apertura de la investigación a las consecuencias personales, familiares, laborales y sociales de la enfermedad, evidenciando que existe un efecto de ondas en el agua, una suerte de fractalidad amortiguada sobre cómo la migraña va afectando a las diferentes capas de la sociedad.

Esta aproximación social a la migraña está en sus albores. La migraña no solo reside en quien la padece, sino en el contexto social donde la persona y la enfermedad se desenvuelven. Además del paciente y sus círculos, los actores que pueden entrar en escena y las posibles interrelaciones entre ellos ofrecen un sinnúmero de líneas de investigación, trabajo y mejora; pensemos por ejemplo en: las asociaciones de pacientes; el médico de atención primaria, el neurólogo general y el especialista en cefaleas; las sociedades científicas y sus grupos de estudio; la industria del medicamento y otros productos sanitarios; las compañías aseguradoras; los medios de comunicación y las redes sociales; las diferentes administraciones locales, autonómicas, etc.

Según el estudio «La realidad de la migraña: paciente y entorno», el 85% de los pacientes considera que la sociedad y la administración no se toman en serio la enfermedad<sup>2</sup>. Subjetividades aparte, cabe aquí decir que, si no atendemos a la sociedad, no podemos esperar que ella nos atienda a nosotros. Claro que se investiga en migraña, que se habla del impacto y la carga de la enfermedad, que se hacen estudios de

costes y farmacoeconómicos, pero puede afirmarse que la mayoría está por hacer. Encuestas como las mencionadas no pueden ser flor de un día, sino que deben servir al investigador clínico sagaz como fuente de inspiración.

Una de las principales alianzas para elevar al resto de la sociedad todo lo que significa la migraña (y otras cefaleas como la cefalea en racimos, no nos olvidemos) es la formada por las asociaciones de pacientes, la industria y las sociedades científicas. En este sentido, las estrategias habituales de colaboración y comunicación deberían reorientarse. Llevamos 25 años bailando al son de la misma música cada vez que hay una novedad terapéutica: compás por compás, nota por nota. Es hora de cambiar.

Creemos que es necesario redefinir estas alianzas, modular el contenido y el tono de los mensajes y explorar nuevas estrategias de comunicación. Hablar continuamente de estigmas, discapacidad, retraso diagnóstico o insuficiencia terapéutica no tiene buena compra. Entonces, ¿qué podemos hacer para vendernos mejor? Las marcas comerciales lo consiguen transformando su producto en una emoción: un refresco, felicidad; una marca de motos, libertad; una marca de relojes, exclusividad; una bebida alcohólica, seducción; y una bebida energética, aventura. ¿Qué podemos hacer? ¿Tenemos margen para reformular tantos años de inercia? Probablemente sí, se trata de detectar a los interlocutores válidos y hablar su lenguaje. En relación con la administración, hay que seleccionar aquella cuya caja más se afecta por la enfermedad, traduciendo a euros, días de baja laboral y otros costes directos y tangibles, lo que significa que un 2-3% de la población tenga migraña crónica, y al revés, el ahorro que supondría que los pacientes estuvieran correctamente diagnosticados y tratados. Siguiendo con el símil de las marcas comerciales, es más probable que nos compren salud y ahorro que discapacidad y gasto.

No podemos finalizar este editorial sin referirnos nuevamente a TEVA. Como el lector habrá comprobado, es el nuevo colaborador de la revista. Esperamos que la relación sea larga y fructífera. La carta de presentación, en forma de este suplemento dedicado específicamente al manejo terapéutico de las principales cefaleas y neuralgias, no puede ser mejor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ezpeleta D. Migraña y otras cefaleas: del conocimiento al control. *Dolor*. 2020;35:121-3.
2. Presentación del Estudio "La realidad de la migraña: paciente y entorno". TEVA Pharmaceuticals; 9/09/2020 (acceso: 02/05/2021). Disponible en: <https://www.tevapharma.es/foro-social/survey-of-teva-ipulsa/>
3. Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Murray S, Dumas PK, Adams AM, et al. Life with migraine: Effects on relationships, career, and finances from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(8):1286-99.

**David Ezpeleta**

Director de Kranion  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

# Tratamiento de la migraña (I): manejo sintomático y prevención clásica

Noemí Morollón Sánchez-Mateos

## Resumen

La migraña es una enfermedad común y una de las más discapacitantes en todo el mundo. Su tratamiento se basa en dos pilares fundamentales: tratamiento sintomático y tratamiento preventivo, incluyendo tanto medidas no farmacológicas (inciden en los factores desencadenantes y cronificadores de la enfermedad) como medidas farmacológicas. En función del tipo de migraña (episódica o crónica), las indicaciones de tratamiento preventivo varían.

**Palabras clave:** Migraña episódica. Migraña crónica. Tratamiento sintomático. Tratamiento preventivo.

## Abstract

*Migraine is a common disease and one of the most disabling in the world. Its treatment is based on two fundamental support: symptomatic treatment and preventive treatment, which includes both non-pharmacological measures (they affect triggers and chronifiers of the disease) and pharmacological ones. Depending on the type of migraine (episodic or chronic), the indications for preventive treatment vary.*

**Key words:** *Episodic migraine. Chronic migraine. Symptomatic treatment. Preventive treatment*

## INTRODUCCIÓN

La migraña se caracteriza por episodios recurrentes de cefalea de intensidad moderada o grave acompañada variablemente de síntomas neurológicos, gastrointestinales o autonómicos<sup>1</sup>. Podemos clasificarla, en función de la frecuencia, en migraña episódica (menos de 8 días de migraña al mes) con aura o sin aura, y crónica (más de 15 días de cefalea al mes, de los que en al menos ocho de ellos el dolor tiene características migrañosas).

El aura consiste en síntomas neurológicos, usualmente visuales, sensitivos o de lenguaje, que suelen preceder a la cefalea y aparecen en un 15-25% de los pacientes<sup>2</sup>.

Existe el riesgo de que los pacientes con migraña episódica (ME) progresen a migraña crónica (MC), lo que condiciona la refractariedad a las tera-

pias y una grave discapacidad. Cada año, aproximadamente un 2,5% de los pacientes experimenta dicha transformación<sup>3</sup>.

En Europa, el 15% de la población general padece migraña. El 18% de las mujeres y el 6% de los hombres están afectados. El 20-40% de los pacientes sufre más de un ataque al mes y la máxima prevalencia se sitúa en torno a los 25-55 años, la etapa más productiva de la vida. Además, la migraña es grave en más del 80% de los pacientes y moderada en el 20%. Los ataques duran de 4 horas a 3 días, y el 50% de los pacientes experimentan ataques de más de 24 horas de duración<sup>4</sup>. Estos datos han llevado a la Organización Mundial de la Salud a incluirla dentro de las siete enfermedades que causan más discapacidad en todo el mundo<sup>5</sup>.

**TABLA 1.** Indicación de los triptanes en función del tipo de crisis de migraña

		Duración		Vómitos	Niños, adolescentes	Mala tolerabilidad a otros triptanes
		Corta	Larga			
Intensidad	Moderada	Zolmitriptán 2,5 mg/5 mg	Frovatriptán 2,5 mg Naratriptán 2,5 mg	Rizatriptán liofilizado 10 mg Zolmitriptán 5 mg liofilizado/nasal	Almotriptán 12,5 mg Sumatriptán 50 mg Sumatriptán 10 mg nasal	Almotriptán 12,5 mg Frovatriptán 2,5 mg Naratriptán 2,5 mg
	Grave	Rizatriptán 10 mg Sumatriptán 6 mg SC Sumatriptán 10 mg nasal	Eletriptán 20 mg/40 mg	Sumatriptán 6 mg SC Sumatriptán 20 mg nasal		

SC: subcutáneo.

La migraña es el motivo de consulta neurológica más frecuente<sup>6</sup>. En España, más de cuatro millones de pacientes sufren migraña<sup>7</sup>, y de ellos, más de tres millones son mujeres en edad fértil. Respecto al impacto económico, supone un mínimo de 1000 millones de euros al año<sup>8,9</sup>.

A pesar de su alta prevalencia y de su gran impacto, la migraña es una patología insuficientemente reconocida y tratada, en parte porque no se dispone de biomarcadores para su diagnóstico. Por tanto, es fundamental diagnosticar y tratar de forma correcta a los pacientes.

El tratamiento de la migraña se basa en dos pilares fundamentales: tratamiento sintomático y tratamiento preventivo, incluyendo tanto medidas no farmacológicas (hacen hincapié en factores desencadenantes y cronificadores de la enfermedad) como medidas farmacológicas.

## MANEJO SINTOMÁTICO

### Ataques de migraña moderados

Los ataques de migraña moderados pueden tratarse inicialmente con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) por vía oral, en combinación con metoclopramida o domperidona si hay náuseas o vómitos asociados (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Los AINE con eficacia demostrada y disponibles en nuestro medio son el ácido acetilsalicílico, el naproxeno sódico, el ibuprofeno, el diclofenaco (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) y el dexketoprofeno (nivel de evidencia II, grado de recomendación B)<sup>10</sup>. Los frecuentes efectos adversos digestivos constituyen el factor limitante más importante para su uso. El consumo abusivo de AINE puede dar lugar a hemorragias y úlceras gástricas, y en pacientes de edad avanzada puede empeorar la hipertensión arterial, aumentar el riesgo vascular e inducir nefropatía.

Los pacientes con ataques moderados y falta de respuesta o intolerancia a los AINE deben ser

tratados con triptanes (nivel de evidencia II-III, grado de recomendación B-C)<sup>11</sup>.

## Ataques de migraña graves

### Triptanes

Los triptanes (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán) son fármacos específicos para la migraña, bien tolerados y con eficacia demostrada en el tratamiento sintomático de los ataques de migraña (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)<sup>12</sup>. A diferencia de los ergóticos, son agonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>1B/1D/1F</sub>.

Los triptanes comercializados en nuestro país y sus indicaciones aparecen recogidos en la tabla 1. Disponemos de siete triptanes, con diferencias farmacocinéticas relevantes que determinan su elección en función del tipo de ataque:

- Si el paciente sufre náuseas o vómitos se recomiendan las presentaciones en forma de comprimidos que se disuelven en la boca o la vía nasal. Si el paciente no responde a estas opciones, es posible utilizar la formulación subcutánea de sumatriptán.
- Si hay recurrencia de la cefalea a pesar de tomar una segunda dosis de triptán, se puede considerar el uso de naratriptán o frovatriptán, que tienen una vida media más prolongada, o la combinación de un triptán y un AINE de acción prolongada, como el naproxeno<sup>13</sup>.

Los triptanes orales alivian el dolor en al menos el 60% de los pacientes<sup>14</sup>. Las principales recomendaciones sobre el tratamiento de los ataques agudos de migraña con triptanes son las siguientes:

- La administración de un triptán en una etapa de dolor leve es más eficaz que cuando el dolor es de intensidad moderada a grave.
- Los triptanes no solo son eficaces en la cefalea, sino también en los síntomas digestivos asociados, así como en la fonofobia y la fotofobia.

- Si la primera terapia de elección con un triptán resulta ineficaz a pesar de haberlo tomado al inicio del ataque (es decir, tan pronto como se inicia el dolor), se deben considerar el aumento de la dosis u otra vía de administración, o probar con otro triptán.
- Un paciente no respondedor a un triptán en el primer ataque puede ser respondedor en otro, por lo que se recomienda utilizarlo al menos en tres ataques, salvo en caso de mala tolerabilidad.
- Diferencias de eficiencia y tolerabilidad entre los triptanes aparte, la variabilidad interindividual en la práctica clínica es grande.
- Las evidencias procedentes de los ensayos clínicos indican que los pacientes con una pobre respuesta a un triptán pueden beneficiarse en sucesivos tratamientos con un triptán diferente<sup>15</sup>.

Los triptanes están contraindicados en los pacientes con hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria y cerebrovascular, o enfermedad vascular periférica, pero han demostrado ser seguros en pacientes sin enfermedad vascular. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y sensación de quemazón o presión a nivel craneal, cervical o torácico. Los efectos adversos cardiovasculares graves son raros, ya que ocurren en menos de un caso por millón de tratamientos<sup>16</sup>.

Aunque no está contraindicado, hay que tener precaución cuando se asocian triptanes con betabloqueantes (incremento de las concentraciones de los triptanes) y con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico). Se recomienda su vigilancia, sobre todo al inicio de la prescripción y tras aumentos de dosis. Es importante indicar al paciente que no se pueden tomar diferentes tipos de triptanes en las mismas 24 horas.

### **Ergóticos**

La eficacia de los ergóticos es intermedia entre los AINE y los triptanes (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Comparten con los triptanes su acción agonista sobre los receptores 5-HT<sub>1B/D</sub>, pero son menos específicos al interactuar con otros muchos receptores (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, alfa-adrenérgicos, D<sub>2</sub>), lo que explica su variado perfil de efectos adversos: náuseas, vómitos, elevación de la presión arterial, cardiopatía isquémica e isquemia de miembros inferiores, incluso tras una sola dosis de estos fármacos.

Teniendo en cuenta la mayor eficacia y el mejor perfil de seguridad de los triptanes, es preferible su uso en pacientes con migraña de debut (nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C)<sup>17</sup>. Se

puede mantener el uso de ergóticos en los pacientes con buena respuesta a ellos y que no precisen tomarlos más de 4 días al mes<sup>18</sup>.

### **Nuevos fármacos**

Se prevé que en poco tiempo dispongamos de nuevas alternativas para el tratamiento sintomático:

- Ubrogepante 50 o 100 mg<sup>19</sup>: gepante de nueva generación, antagonista del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) sin signos de deterioro de la función hepática.
- Lasmiditán 50 o 100 mg<sup>20</sup>: ditán agonista selectivo de los receptores 5HT<sub>1F</sub> y con muy baja afinidad por los receptores 5HT<sub>1B</sub>, por lo que no produce vasoconstricción y, por tanto, no tiene efectos cardiovasculares.

## **TRATAMIENTO PREVENTIVO**

### **Medidas no farmacológicas**

Es fundamental inculcar a nuestros pacientes la importancia de cumplir las recomendaciones respecto a las medidas no farmacológicas orientadas a controlar los factores desencadenantes y cronificadores de la migraña: evitar la transgresión de horas de sueño, evitar el ayuno y el consumo excesivo de cafeína, realizar actividades encaminadas a gestionar el estrés, realizar ejercicio físico moderado de forma habitual y evitar el sobrepeso. Además, en los pacientes con trastornos del sueño o comorbilidad psiquiátrica es fundamental actuar sobre ello<sup>3</sup>, bien con ayuda de atención primaria o de psiquiatría.

### **Medidas farmacológicas**

El objetivo de iniciar un tratamiento preventivo es mejorar la calidad de vida y reducir el impacto de la migraña en la funcionalidad de los pacientes. Por ello está indicado en los siguientes escenarios:

- Si la frecuencia es de al menos 3 días de migraña al mes.
- En caso de auras prolongadas o auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco (coma, diplopía, etc.).
- En caso de crisis epilépticas en el seno de un ataque de migraña.

Antes de iniciar cualquier tratamiento preventivo es importante establecer con el paciente objetivos realistas para no crear falsas expectativas<sup>3</sup>.

La indicación y la elección de un tratamiento preventivo deben individualizarse teniendo en cuenta las preferencias del paciente, la eficacia y los posibles efectos adversos del fármaco, así como la existencia de comorbilidad en el paciente.

Para poder valorar si el fármaco preventivo oral empleado tiene utilidad terapéutica hay que mantenerlo un mínimo de 4 a 6 semanas<sup>10</sup>. Se considera que un paciente es respondedor cuando se consigue reducir al menos el 50% de los días de migraña al mes respecto al mes basal.

En cuanto al tiempo de mantenimiento del tratamiento preventivo, en el caso de la ME se recomienda mantener durante 6 meses, con un mínimo de 3 meses (nivel de evidencia IV, grado de recomendación Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología [GECSEN])<sup>11</sup>. El periodo máximo de tratamiento es individual y depende de la gravedad de la migraña en cada paciente, del grado de eficacia alcanzado y de su tolerabilidad. En general, tras 6-12 meses de tratamiento se debe intentar la retirada del fármaco de forma lenta en el transcurso de 1 mes.

A continuación, se analizan las diferentes opciones terapéuticas en función de si se trata de ME (menos de 8 días de migraña al mes) o de MC (más de 15 días de cefalea al mes, de los que al menos en ocho es de características migrañosas), ya que el nivel de evidencia de los fármacos preventivos varía si estamos ante uno u otro escenario.

### Migraña episódica

Los fármacos orales con eficacia demostrada en el tratamiento preventivo de la ME son los siguientes:

- Beta-bloqueantes: propranolol, metoprolol (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)<sup>10</sup>, atenolol (II, B), nebivolol (III, C)<sup>21</sup>.
- Neuromoduladores: topiramato<sup>22</sup>, ácido valproico<sup>23</sup> (I, A), zonisamida<sup>24</sup> (III-IV), lamotrigina<sup>25</sup> (III-IV); este último podría tener un papel en la prevención del aura migrañosa.
- Antagonistas del calcio: flunarizina<sup>26</sup> (I, A).
- Antidepresivos: amitriptilina<sup>27</sup> (I, A), venlafaxina<sup>28</sup> (II, B).
- Antihipertensivos: candesartán, lisinopril<sup>29</sup> (II, B).

Las dosis, los posibles efectos adversos y las indicaciones se pueden consultar en la tabla 2.

Si no hay respuesta al tratamiento oral tenemos la opción de tratar con los nuevos anticuerpos monoclonales contra el CGRP (I, A) (véase el artículo *Tratamiento de la migraña (II): CGRP y prevención específica*, en este mismo número de la revista).

Otras opciones, aunque con un menor grado de evidencia en la ME, son:

- Bloqueo del nervio occipital mayor (III, C).
- Onabotulinumtoxina tipo A (onabotA) aplicando el protocolo PREEMPT (IV, grado de recomendación GECSEN)<sup>11</sup>.

- Dispositivos de neuromodulación. La neuromodulación del nervio supraorbitario tiene un nivel de evidencia II y un grado de recomendación B. La estimulación magnética transcraneal de pulso simple alcanza un nivel de evidencia III y un grado de recomendación B. La eficacia de la estimulación del nervio vago presenta un nivel de evidencia II y un grado de recomendación B<sup>30</sup>. Los ensayos clínicos con estos dispositivos no han seguido fielmente las recomendaciones de la International Headache Society, por lo que estas recomendaciones deben ser tomadas con cautela.
- Así mismo, un miembro de la nueva generación de gepantes, el Atogepante, ha demostrado ser eficaz como tratamiento preventivo en la ME<sup>31</sup> y está en fase de ensayos clínicos.

### Migraña crónica

En el caso de la MC, las únicas terapias que gozan de un nivel de evidencia IA son el topiramato, la toxina botulínica, el bloqueo del nervio occipital mayor y los anticuerpos monoclonales contra el CGRP (véase el artículo *Tratamiento de la migraña (II): CGRP y prevención específica*, en este mismo número de la revista).

#### TOPIRAMATO

Dos ensayos clínicos<sup>32,33</sup> respaldan su eficacia frente al placebo con dosis entre 50 y 200 mg/día. La dosis estándar que se recomienda a raíz de estos ensayos es de 100 mg/día, aunque pautas más bajas como 50 mg/día pueden ser también eficaces.

#### TOXINA BOTULÍNICA

En ensayos clínicos controlados, el uso de onabotA ha demostrado su eficacia en la MC en comparación con placebo<sup>34</sup>.

La forma de administración consiste en una inyección de 155 U de onabotA en 31 puntos repartidos en áreas frontales, temporales, occipitales y cervicales, y en los trapecios, siguiendo los terminales nerviosos encargados de la conducción dolorosa, según lo establecido en el protocolo del ensayo PREEMPT<sup>35</sup>. Si la respuesta es insuficiente, se aumenta la dosis a 195 U, añadiendo la inyección en puntos aplicando una estrategia *follow the pain*.

La reconstitución del producto se realiza con 1 ml de solución salina si el vial es de 50 U, con 2 ml si el vial es de 100 U y con 4 ml si el vial es de 200 U. El objetivo es que en cada 0,1 ml de solución salina haya 5 U de onabotA, cantidad que se inyecta en cada punto.

**TABLA 2.** Tratamientos preventivos disponibles para la migraña, con dosis, grado de recomendación, indicación y posibles efectos adversos

Fármaco	Grado de recomendación		Efectos adversos	Indicación según paciente
	ME	MC		
Propranolol 40-160 mg al día Metoprolol 50-200 mg al día	I	IV	– Reagudización del asma – Hipotensión – Impotencia (salvo nebivolol)	ME + HTA/temblor
Atenolol 50-200 mg al día	II	–	– Insuficiencia cardiaca/venosa – Depresión	
Nebivolol 2,5-10 mg al día	III	–	– Síndrome de Raynaud	
Topiramato 50-200 mg al día	I	I	– Parestesias – Litiasis renal – Alteración del rendimiento cognitivo – Pérdida de peso – Glaucoma – Interacción con anticonceptivos orales	ME o MC + Sobrepeso o epilepsia
Amitriptilina 10-75 mg al día	I	–	– Glaucoma – Aumento de peso – Somnolencia	ME + insomnio o depresión
Flunarizina 2,5-10 mg al día	I	IV	– Aumento de peso – Somnolencia – Depresión	
Ácido valproico 300-1500 mg al día	I	III	– Teratogenicidad – Aumento de peso – Temblor – Caída de pelo	ME/MC + epilepsia o trastorno bipolar
Candesartán 8-32 mg al día	II	–	– Hipotensión – Teratogenicidad	ME + HTA
Lisinopril 5-20 mg al día	II	–	– Hipotensión – Teratogenicidad	ME + HTA
Zonisamida 50-200 mg al día	III	IV	– Litiasis renal – Mareo	ME/MC + epilepsia
Venlafaxina 37,5-75 mg al día	II	–	– Somnolencia – Náuseas	ME + insomnio o depresión
Toxina botulínica 155-195 U/3 meses	IV	I	– Rigidez/debilidad cervical – Ptosis palpebral	
Bloqueo del nervio occipital mayor Bupivacaína/lidocaína 2,5 ml	III	I	– Dolor/infección en el punto de inyección	
Fremanezumab 225 mg al mes o 625 mg cada 3 meses (SC)	I	I	– Dolor en el punto de inyección	
Galcanezumab Dosis de carga 240 mg, 120 mg al mes (SC)	I	I	– Dolor en el punto de inyección – Estreñimiento	
Eptinezumab* 100-300 (IV)	I	I	– Fatiga – Mareo	
Erenumab 70 o 140 mg/28 días (SC)	I	I	– Dolor en el punto de inyección – Estreñimiento	

HTA: hipertensión arterial; IV: intravenoso; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica; SC: subcutáneo.

\* En el momento de la redacción de este artículo, el eptinezumab aún no está comercializado en España.

Los efectos secundarios descritos en los ensayos PREEMPT fueron dolor cervical en el 6,7% de los casos, debilidad muscular en el 5,3% y ptosis palpebral en el 3,2%, frente al 2,2%, el 0,3% y el 0,3%, respectivamente, en los pacientes que recibieron placebo.

### BLOQUEO DEL NERVIU OCCIPITAL MAYOR

Hasta ahora, la utilidad de esta técnica en la MC se ha evaluado en tres estudios controlados con placebo, usando en todos ellos bupivacaína. En dos de estos estudios se realizaron bloqueos semanales durante 4 semanas consecutivas y se observó mejoría durante al menos 1 mes<sup>36,37</sup>, mientras que en el tercero se obtuvo, con un solo bloqueo, mejoría durante 1 semana (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)<sup>11</sup>.

### RECOMENDACIONES

Actualmente, en el manejo de la MC se recomienda comenzar con topiramato, llegando a dosis de 100 mg/24 h. Si no hay respuesta o la tolerabilidad es mala, puede probarse con otro fármaco oral (propranolol, candesartán, flunarizina) a dosis óptimas y durante 4-6 semanas como mínimo. Si tampoco hay respuesta, se iniciaría tratamiento con onabotA. Para evaluar si un paciente es respondedor a dicho tratamiento es necesario realizar como mínimo dos infiltraciones (una al menos con 195 U) y valorar de manera individualizada la necesidad de llevar a cabo una tercera infiltración. Si el paciente no respondiera, entonces sería candidato a iniciar terapia con un anticuerpo monoclonal contra el CGRP<sup>11</sup>. Debe tenerse en cuenta que, a día de hoy, la financiación de onabotA para la MC por parte del Sistema Nacional de Salud exige el fallo a dos fármacos preventivos orales previo al inicio del tratamiento con toxina botulínica.

### BIBLIOGRAFÍA

- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *New Engl J Med*. 2002;346:257-70.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
- Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008;48:7-15.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*. 1992;267:64-9.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-22.
- Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, Neri MJ, Bautista L, Peñas ML, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache*. 2011;51:226-31.
- Lainez JM, Vioque J, Hernández-Aguado I, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. En: Olesen J, editor. *Headache classification and epidemiology*. New York: Raven Press Ltd.; 1994. p. 221-5.
- ACEMIG. Impacto y situación de la migraña en España: Atlas 2018. Disponible en: [www.dolordecabeza.net](http://www.dolordecabeza.net)
- Lainez JM, Monzón MJ; the Spanish Occupational Migraine Study Group. The socioeconomic impact of migraine in Spain. En: Olesen J, Steiner TJ, Lipton RB, editores. *Reducing the burden of headache*. Oxford: Oxford; 2003. p. 255-9.
- Tfelt-Hansen P, Rolan P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the acute treatment of migraines. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editores. *The headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 449-58.
- Pozo P, Santos-Lasaosa S. Manual de práctica clínica de cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán; 2020.
- Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55:3-20.
- Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield de, Spruill SE, Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2005;45:983-91.
- Ferrari MD, Goadsby PG, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002;22:633-58.
- Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache*. 2005;45:156-62.
- Dodick D, Lipton RB, Martin V, Papademetriou V, Rosamond W, MaassenVanDenBrink A, et al.; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2004;44:414-25.
- Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Henry P, Diener H, Schoenen J, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*. 2000;123:9-18.
- González-Oria C, Belvis R, Cuadrado ML, Díaz-Insua S, Guerrero-Peral AL, Huerta M, et al. Document of revision and updating of medication overuse headache (MOH). *Neurologia*. 2020 Sep 8;S0213-4853(20)30221-8. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.029. Online ahead of print.
- Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Trugman JM, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:2230-41.
- Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, Kuca B, Case MG, Aurora SK, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019;142:1894-904.
- Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treatment migraine: an advance on betablocker treatment? *Headache*. 2008;48:118-25.
- Brandes J, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al.; MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:965-73.
- Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Saper J, Silberstein S, Mathew N, et al; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58:1652-9.
- Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, Alvaro-González LC, Hernando I, et al. Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria. *Rev Neurol*. 2010;50:129-32.
- Pascual J, Caminero AB, Mateos V, Roig C, Leira R, García-Moncó C, et al. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study. *Headache*. 2004;44:1024-8.
- Leone M, Grazi L, La Mantia L, Bussone G. Flunarizine in migraine: a mini-review. *Headache*. 1991;31:388-91.
- Couch JR; Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2011;51:33-5.
- Ozylcin SN, Talu GK, Kizitan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45:144-52.
- Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, Gales MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. *Ann Pharmacother*. 2010;44:360-6.
- Belvis R, Irimia P, Seijo-Fernández F, Paz J, García-March G, Santos-Lasaosa S, et al. Neuromodulation in headache and craniofacial neuralgia: guidelines from the Spanish Society of Neurology and the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurologia*. 2021;36:61-79.
- Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:727-37.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al.; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47:170-80.
- Diener H, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27:814-23.
- Dodick DW, Turkel CC, De Grise RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:921-6.
- Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50:1406-18.
- Inan LE, Inan N, Karadas O, Gül HL, Erdemoglu AK, Türkel Y, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:270-7.
- Gül HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: a placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2017;136:138-44.

# Tratamiento de la migraña (II): CGRP y prevención específica

Jaime S. Rodríguez Vico

## Resumen

La migraña es un proceso dinámico complejo que, sobre una susceptibilidad poligénica constitucional, se expresa de manera variable con el tiempo. Afecta al 15% de los adultos y es la segunda enfermedad por discapacidad. Se trata, pues, de un problema que debe conocerse y tenerse en cuenta por los sistemas sanitarios solidarios, dado el gasto que genera. La cefalea es solo la parte más reconocible de la activación del cuadro migrañoso y la que hasta hoy ha permitido su clasificación. Para poder tratar la migraña hay que desentrañar su fisiopatología, es decir, trasladar lo que se averigua en el laboratorio a la práctica clínica. La migraña es un síndrome del sistema nervioso central y periférico, que abarca gran cantidad de sistemas neuronales corticales y subcorticales, que implican no solo las conocidas vías del dolor, sino también las de la conducta, las emociones y la regulación circadiana, entre otras. Una errónea interpretación del origen vascular de la migraña permitió dar con la proteína que hoy en día es la protagonista indiscutible de las publicaciones sobre cefalea: el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Los fármacos dirigidos contra este péptido han supuesto el primer tratamiento preventivo específico de la migraña. En un año, el manejo de la migraña ha cambiado por completo.

**Palabras clave:** Migraña. Tratamiento preventivo específico. CGRP. Anticuerpos monoclonales.

## Abstract

*Migraine is a complex dynamic process that, on a constitutional polygenic susceptibility, is expressed in a variable way over the time. It affects 15% of adult subjects and is ranked the second disease in disability. It is, therefore, a problem to be known and taken into account by solidarity health systems, given the costs it generates. Headache is only the most recognizable part of the activation of the migraine process and the one that has allowed us to classify it until today. In order to treat migraine, we must unravel its pathophysiology. In other words, transfer laboratory advances into clinical practice. Migraine is a syndrome of the central and peripheral nervous system, which encompasses a large number of cortical and subcortical neuronal systems that involve not only the well-known pain pathways but also those of behavior, emotions and circadian regulation, among others. An erroneous interpretation of the vascular origin of the migraine allowed to find the protein that today is the undisputed protagonist of the publications in headache: the calcitonin gene related peptide. Drugs targeting this peptide have been the first specific preventive treatment for migraine. In one year, the management of migraine has completely changed.*

**Key words:** *Migraine. Specific preventive treatment. CGRP. Monoclonal antibodies.*

## INTRODUCCIÓN

La migraña es un proceso muy frecuente que afecta hasta al 15% de los adultos jóvenes<sup>1</sup>. No es un proceso inocuo si tenemos en cuenta que es la segunda enfermedad entre todas en cuanto a años

perdidos por discapacidad<sup>1</sup> y que se asocia con una importante comorbilidad y un gran impacto en la calidad de vida<sup>2</sup>. Algunos pacientes consiguen controlar sus crisis de dolor solo con tratamientos sintomáticos, pero un gran número precisa un tratamiento preventivo que les permita reducir la

**TABLA 1.** Anticuerpos monoclonales en la profilaxis de la migraña. Criterios de financiación por el Sistema Nacional de Salud

<b>Indicación terapéutica</b>	Profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 crisis de migraña al mes
<b>Condiciones de financiación</b>	Pacientes con 8 o más crisis de migraña al mes y 3 o más fracasos de tratamientos preventivos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos toxina botulínica en el caso de la migraña crónica

frecuencia, la gravedad y el impacto en su calidad de vida producido por la migraña. Hasta la fecha, solo disponíamos de un arsenal terapéutico preventivo basado en tratamientos desarrollados para otros procesos, pero que demostraron en ensayos de calidad variable su utilidad frente a la migraña. Los problemas principales de estos tratamientos son su nula especificidad y, por tanto, los efectos secundarios de los que suelen acompañarse. Esto hace que el paciente tenga muy baja adherencia y que, cuando los vemos por primera vez en nuestros centros especializados, hayan recibido gran cantidad de fármacos y hayan sido evaluados por numerosos especialistas y gurús oportunistas.

En España disponemos en la actualidad (primer semestre de 2021) de tres anticuerpos monoclonales (AMC) frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) aprobados como tratamiento preventivo de la migraña. Son fármacos de dispensación hospitalaria y solo están financiados por el Sistema Nacional de Salud cuando se cumplen los requisitos que figuran en la tabla 1.

Es importante señalar que no se trata de «vacunas», como vienen preguntando muchos pacientes, sino de anticuerpos diseñados para unirse a una zona específica de una proteína que hasta la fecha poco o nada tiene que ver con el sistema inmunitario, lo que nos ofrece un importante margen de seguridad.

En el caso del erenumab, el anticuerpo se une contra uno de los receptores del CGRP, en concreto el formado por la unión del CLR (*Calcitonin Like Receptor*) y RAMP1<sup>3</sup>, el más implicado en la migraña. Los otros dos AMC, galcanezumab y fremanezumab, se unen a la molécula CGRP alfa (existe una forma beta, con más presencia en el sistema digestivo), pero usan diferentes tipos de inmunoglobulinas, lo que ya implica una diferencia estructural. Existe un cuarto AMC aprobado a principios de 2020 por la Food and Drug Administration en los Estados Unidos, el eptinezumab<sup>4</sup>, que también se une a la proteína CGRP, pero con la particularidad de que se administra por vía intravenosa, a diferencia de los otros tres, cuya administración es por vía subcutánea (Tabla 2).

Esta pequeña guía pretende servir de orientación en el uso de este nuevo grupo de fármacos. Los AMC están orientados especialmente a pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicados otros tratamientos preventivos. Su uso debe quedar en manos de especialistas neurólogos dedicados a las cefaleas, puesto que, por un lado, son los más preparados para manejar la enorme complejidad de los pacientes con migraña crónica refractaria a la medicación habitual, y por otro, una mala indicación supondría un enorme coste.

#### VÍNCULOS ENTRE EL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA Y LA MIGRAÑA

Por primera vez, la investigación de la migraña nos ha brindado un tratamiento preventivo específico. En 1991, Goadsby y Edvinsson<sup>7,8</sup> identificaron la relevancia del CGRP en la fisiopatología de la migraña tras investigar de manera sistemática neuropéptidos en muestras de la vena yugular durante las crisis de migraña. Encontraron que el CGRP estaba elevado durante las crisis de migraña y que su concentración bajaba cuando esta mejoraba con un tratamiento efectivo, como el sumatriptán subcutáneo. Años después, se detectó el CGRP en el ganglio de nervio trigémino<sup>9</sup> y en las paredes de algunas arterias cerebrales<sup>8,10</sup>. Consecutivamente, se consiguió aislar el CGRP tanto en vasos de la duramadre que formaban parte del esencial sistema trigémino-vascular como en las estructuras y las vías relacionadas con la transmisión del dolor<sup>11</sup>. El CGRP interviene en la homeostasis del calibre de los vasos y es un potente vasodilatador<sup>12</sup>. La prueba definitiva de su implicación en la migraña fue el ensayo realizado por Olesen et al.<sup>13</sup> con BIBN 4096 BS, un fármaco no peptídico antagonista del CGRP que fue significativamente eficaz en comparación con placebo en el tratamiento de las crisis de migraña.

Los estudios disponibles demuestran que los tres fármacos actualmente comercializados son eficaces en la prevención de la migraña episódica y crónica, ya que reducen el número de días de cefalea o migraña al mes y el consumo de fármacos sintomáticos, y mejoran la discapacidad asociada a

**TABLA 2.** Características de los anticuerpos monoclonales contra el CGRP

	<b>Eptinezumab</b>	<b>Erenumab</b>	<b>Fremanezumab</b>	<b>Galcanezumab</b>
Diana	CGRP	Receptor CGRP	CGRP	CGRP
Molécula	AC humanizado IgG1	AC humano IgG2	AC humanizado IgG2	AC humanizado IgG4
Vida media	32 días	28 días	30 días	27 días
Dosificación	Trimestral	Mensual	Mensual/trimestral	Mensual
Vía de administración	Endovenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Anticuerpos antifármaco	14%	6,3% (70 mg) 2,6% (140 mg)	2%*	12,5%*
Efectos adversos más frecuentes**	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatiga</li> <li>- Infección respiratoria</li> <li>- Infección urinaria</li> <li>- Mareo</li> <li>- Náuseas</li> <li>- Sinusitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estreñimiento</li> <li>- Espasmos musculares</li> <li>- Prurito</li> <li>- Reacciones en el lugar de inyección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor en el lugar de inyección</li> <li>- Eritema en el lugar de inyección</li> <li>- Induración en el lugar de inyección</li> <li>- Prurito en el lugar de inyección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor en la zona de inyección</li> <li>- Estreñimiento</li> <li>- Prurito</li> <li>- Reacciones en la zona de inyección</li> <li>- Vértigo</li> </ul>
Interacción con enzimas hepáticas	No			
Barrera hematoencefálica	No la atraviesan (gran tamaño: > 150 kd) Sin efectos centrales			
Placenta	Todos la atraviesan			
Especificidad	Alta			

\*A un año. \*\*Fuente: fichas técnicas disponibles: erenumab, fremanezumab, galcanezumab. CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; kd: kilodalton (*reproducida con permiso*<sup>5,6</sup>).

la migraña. Esta evidencia está basada en estudios de fases II y III, además de en estudios *post-hoc* y publicaciones recientes de las experiencias de varios centros. Las figuras 1 y 2 muestran un resumen de los resultados de los estudios de prevención en la migraña tanto episódica como crónica.

Los AMC son moléculas grandes, con un peso molecular de unos 150 kD. No pueden atravesar la barrera hematoencefálica intacta, por lo que su mecanismo de acción pivota probablemente en el sistema trigeminovascular periférico. Por su proceso de desarrollo, los AMC que son recombinantes 100% humanos llevan el sufijo «umab», y aquellos que tienen componentes murinos, el sufijo «zumab». Estos dos tipos de AMC son muy específicos y prácticamente no generan autoanticuerpos. Gracias a sus propiedades biológicas, apenas tienen efectos secundarios y se toleran muy bien (Tabla 2). Esto se explica por su especificidad y porque ape-

nas cruzan la barrera hematoencefálica, lo que evita efectos secundarios centrales indeseables.

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos y los estudios de extensión son muy buenos, tanto por la escasez de eventos graves como por la baja frecuencia de eventos adversos clínicamente significativos. La mayoría de estos últimos están relacionados con la vía de administración y el estreñimiento. En relación con el estreñimiento, se trata de un evento adverso más frecuente en la vida real que lo notificado en los ensayos, pero es excepcional retirar la medicación por este motivo si hay buena respuesta clínica.

Otra ventaja de los AMC es que se degradan en aminoácidos y no interactúan con otros fármacos, evitando el metabolismo hepático y renal.

Se administran de manera subcutánea o intravenosa con una pauta mensual o trimestral (Tabla 2). No precisan escalada de dosis y son eficaces

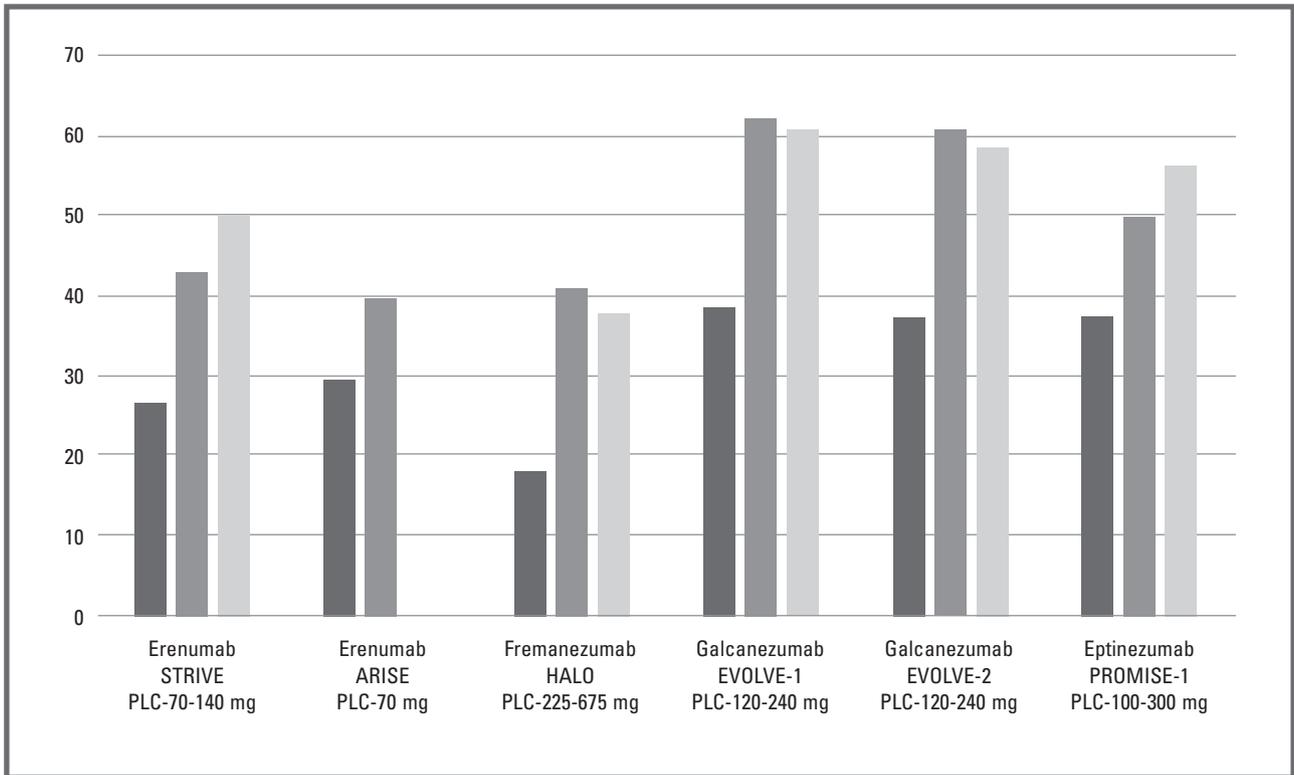


FIGURA 1. Respuesta del 50% en la migraña episódica. PLC: placebo.

desde la primera semana. Todo esto les hace muy fáciles de manejar y producen una gran adhesión terapéutica, con escasos abandonos.

## ASPECTOS PRÁCTICOS Y RECOMENDACIONES

### ¿Son eficaces los AMC en la migraña episódica?

Los tres AMC son superiores al placebo (Fig. 1) en el tratamiento de la migraña episódica<sup>14,15</sup>. La reducción de los días de migraña al mes está en un rango de 2,9 a 4,7 días. La tasa de respuesta del 50% después de 3 a 6 meses está entre un 30% y un 62%, mientras que con placebo se sitúa entre el 17% y el 38%. Aunque la efectividad puede apreciarse en muchos casos entre las semanas 4 y 8, la diferencia frente al placebo se observa ya desde la primera semana. Estudios como el FOCUS con fremanezumab<sup>16</sup>, el CONQUER con galcanezumab<sup>17</sup> y el LIBERTY con erenumab<sup>18</sup> han demostrado su eficacia en pacientes con fallos de tratamientos previos, escenarios más cercanos a la práctica clínica real.

Se echan en falta estudios comparativos frente a los tratamientos preventivos tradicionales, y

hasta la fecha no hay estudios comparativos directos entre AMC.

### ¿Son eficaces los AMC en la migraña crónica?

Los tres AMC aprobados en España han demostrado ser superiores al placebo en los ensayos controlados llevados a cabo en pacientes con migraña crónica. Los ensayos considerados para su aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos se muestran en la figura 2. Los tres han demostrado reducir entre 4,3 y 6,6 días de migraña al mes. La tasa de respuesta del 50% a los 3 meses, que es la que se utiliza generalmente para demostrar su efectividad, se sitúa entre el 27 y el 57%, frente al 15 y el 40% con placebo.

En estos ensayos se reclutaron pacientes que habían sido tratados con pocos preventivos antimigrañosos, lo que los alejaba un poco de los pacientes de la vida real. Sin embargo, ensayos como el FOCUS con fremanezumab<sup>16</sup> y el CONQUER con galcanezumab<sup>17</sup> han demostrado que son eficaces en este tipo de pacientes con o sin sobreuso de medicación.

No hay estudios comparativos entre los diferentes AMC, pero sí existen diferencias sensibles en

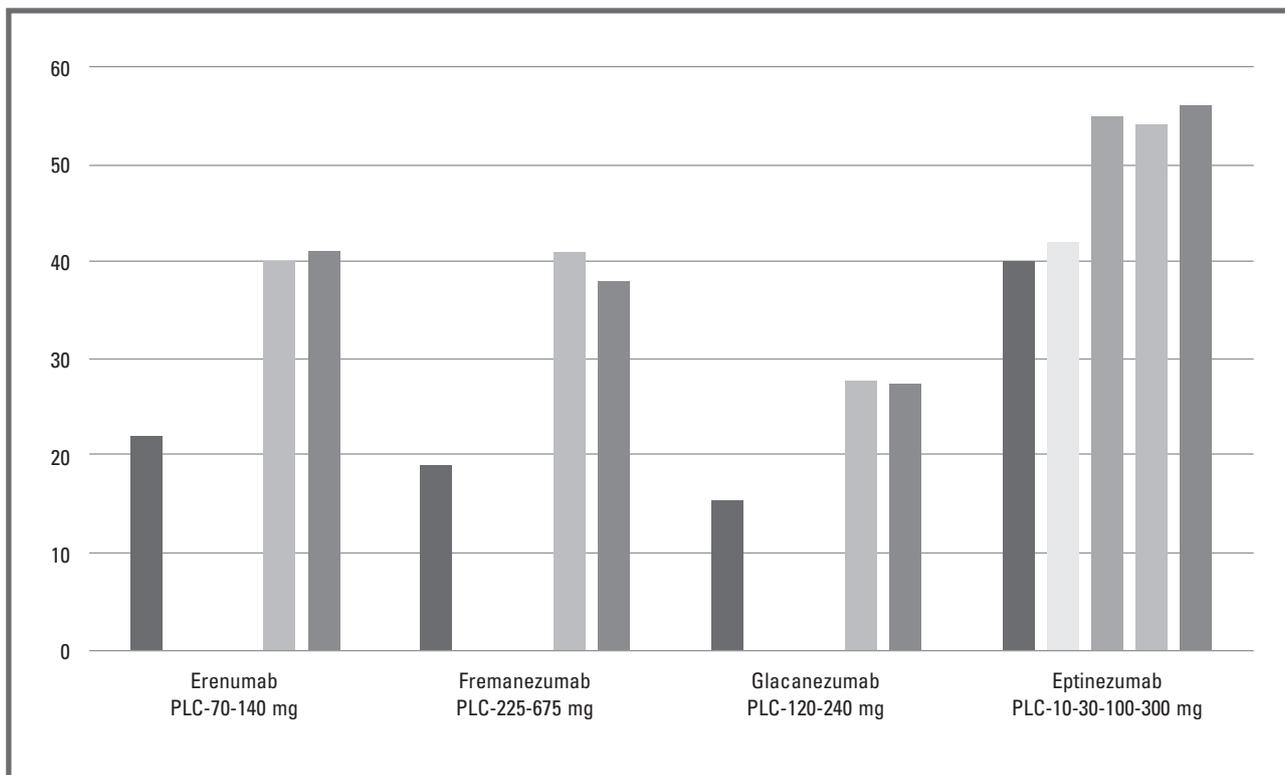


FIGURA 2. Respuesta del 50% en la migraña crónica. PLC: placebo.

cuanto a efectos secundarios, tipo de pluma o frecuencia de administración. En relación con esto último, el fremanezumab ofrece una clara ventaja al poder administrarse de forma trimestral.

### ¿Qué pacientes deberían recibir AMC para la prevención de la migraña?

Los AMC están aprobados en España para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes con al menos cuatro episodios de migraña al mes. El Sistema Nacional de Salud solo financia los AMC en los casos diagnosticados de migraña episódica frecuente (más de 8 episodios de cefalea al mes) o migraña crónica (más de 15 días de cefalea al mes, durante 3 meses, 8 de los cuales cumplen criterios de migraña) que no hayan respondido al menos a 3 fármacos preventivos previamente. En el caso de la migraña crónica, uno de estos preventivos tiene que haber sido toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxin A).

### ¿Como se evalúa la eficacia de los AMC?

Las consultas y las unidades de cefaleas sufren la presión de los servicios de farmacia hospitalaria, que quieren a toda costa controlar el gasto, como

es lógico en un sistema de financiación limitada. Sin embargo, es importante hacerles conscientes de que quienes prescriben y son responsables del paciente somos los médicos. Nuestra prioridad es mejorar la salud del paciente. No somos gestores, aunque sí responsables de la gestión del gasto.

Los beneficios observados en estos pacientes, con frecuencia refractarios o que no han tolerado gran cantidad de tratamientos preventivos, hay que atribuirlos principalmente al fármaco, no a su efecto placebo. Algunos pacientes tardan más de 3 meses en mejorar de manera objetiva y es su única opción, por lo que en algunos centros el tratamiento se mantiene hasta 6 meses antes de darlo por ineficaz.

La eficacia se valora, en general, por la reducción del 50% de los episodios de migraña a los 3 meses desde el inicio de la medicación. Es vital registrar las cefaleas en un calendario mensual valorando la frecuencia, la intensidad y el consumo de medicación, ya que es muy frecuente encontrar respuestas iniciales de bajada de intensidad que acaban reflejándose en un menor consumo de fármacos y una mejora en las escalas de discapacidad. La respuesta también puede medirse por una reducción del 30% en la escala MIDAS o de al menos 5 puntos en la escala HIT 6.

## ¿Cuánto tiempo hay que mantener los AMC?

Si no hay respuesta (menos del 30% de reducción en los episodios de migraña al mes), el tratamiento debe suspenderse a los 3 meses. Si el tratamiento es eficaz, las guías recomiendan mantenerlo 1 año<sup>14,15</sup>. En la vida real, los centros de referencia lo amplían a 1 año y medio. La experiencia es fundamental en el manejo de estos fármacos. Muchos pacientes que han mejorado tras muchos intentos fallidos previos serán reacios a terminar el tratamiento con AMC si no les podemos garantizar que no volverán a la situación de partida. A menos que se demuestre que estos tratamientos modulan el proceso migrañoso, es probable que vuelvan a recidivar, como ocurre en todo cuadro crónico.

## Contraindicaciones de los AMC

No deben usarse en mujeres embarazadas ni durante la lactancia. Hay que asegurarse de que las mujeres en edad fértil usan métodos anticonceptivos y esperar al menos 5 meses tras la última dosis. Como precaución, deben evitarse en pacientes con enfermedad coronaria, ictus isquémico, hemorragia subaracnoidea o enfermedad arterial periférica oclusiva. No hay información suficiente sobre tolerabilidad y seguridad en niños y adolescentes. Deben evitarse en pacientes con enfermedades inflamatorias vesicales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, síndrome de Raynaud, trastornos de la cicatrización o receptores de trasplantes. Deben usarse con precaución en los pacientes con importante comorbilidad crónica, pues los ensayos de seguridad no incluyeron este tipo de pacientes.

## ¿Tiene sentido probar con otro AMC en pacientes que no han respondido a un primero (*switching*)?

Aunque la evidencia hasta la fecha es baja<sup>19</sup>, cambiar entre AMC con distinta diana (CGRP, receptor de CGRP) es farmacológicamente correcto y tiene todo el sentido. El cambio entre AMC con la misma diana podría funcionar, como sucede con los triptanes, pero tampoco hay evidencia sólida<sup>20</sup>.

## ¿Se debe retirar la onabotulinumtoxin A al empezar con un AMC?

Hay que individualizar, pero la teoría avala su asociación<sup>21</sup>. En casos de mala respuesta a la toxi-

na (menos de un 30% de reducción de días de migraña al mes), habría que suspenderla. Si la respuesta es parcial, a falta de mayor evidencia, la tendencia es mantenerla y añadir el AMC. Si a los 3 meses la respuesta al AMC es muy buena, se podría probar a retirar la toxina.

## CONCLUSIONES

Los AMC han sido una revolución en el manejo preventivo de la migraña. No se exagera al afirmar que estos fármacos han supuesto un auténtico milagro para muchos pacientes crónicos refractarios a 5, 10, 15 o más tratamientos preventivos previos, quienes han visto abrirse un camino de esperanza en sus vidas. Y esto no es casualidad.

Se trata de los primeros tratamientos farmacológicos preventivos específicos frente a la migraña, investigados para y por la migraña. Su facilidad de uso y su baja tasa de efectos secundarios hacen que los pacientes los toleren muy bien y no los suspendan. No son caros si se comparan con el gasto evitado. El futuro que se nos presenta es científicamente apasionante al comprender un poco más la migraña, y clínicamente reconfortante al saber que podemos dar otra oportunidad a nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545-602. Erratum in: *Lancet*. 2017;389:e1.
2. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71:559-66.
3. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553-622.
4. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of Migraine Via Intravenous ALD403 Safety And Efficacy-2) study. *J Headache Pain*. 2020;21:120.
5. Santos Lasasa S, Irimia P. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del grupo de consenso de Navarra y Aragón. *An Sist Sanit Navar*. 2019;42:235-8.
6. Santos Lasasa S, Marín Gracia M. Presente y futuro del tratamiento de la migraña: del conocimiento al paciente. *Kranion*. 2019;14:60-6.
7. Goadsby PJ, Edvinsson L. Sumatriptan reverses the changes in calcitonin gene-related peptide seen in the headache phase of migraine. *Cephalalgia*. 1991;11(11\_Suppl):3-4.
8. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33:48-56.
9. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2010;169:683-96. Erratum in: *Neuroscience*. 2010;170:1346.
10. Edvinsson L, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther*. 2012;136:319-33.
11. Edvinsson L, Goadsby PJ, Olesen IL, Uddman R. CGRP, CGRP mRNA and CGRP1 receptor mRNA and release from the human trigeminovascular system. En: Poyner D, Marshall I, Brain S, editores. *The CGRP family: calcitonin gene-related peptide (CGRP), amylin, and adrenomedullin*. Georgetown: Landes Bioscience; 2000. p. 167-71.

12. McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide: functional role in cerebrovascular regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83:5731-5.
13. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U et al.; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350:1104-10.
14. Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, Giese F, Hamann T, Holle-Lee D, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract*. 2020;2:11.
15. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikosta DD, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20:6. Erratum in: *J Headache Pain*. 2019;20:58.
16. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1030-40. Erratum in: *Lancet*. 2019 Oct 29;S0140-6736(19)32643-1. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32643-1. Online ahead of print.
17. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:814-25.
18. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392:2280-7.
19. Ziegeler C, May A. Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. *Headache*. 2020;60:469-70.
20. Porta-Etessam J, González-García N, Guerrero AL, García-Azorín D. Failure to monoclonal antibodies against CGRP or its receptor does not preclude lack of efficacy to other drugs from the same therapeutic class. *Neurologia*. 2020 Nov 8;S0213-4853(20)30312-1. doi: 10.1016/j.nrl.2020.10.009. Online ahead of print.
21. Pellesi L, Do TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache*. 2020;60:1056-65.

# Tratamiento de la cefalea en racimos

Germán Latorre González

## Resumen

La cefalea en racimos es un trastorno neurológico crónico de causa desconocida que predispone a ataques de cefalea unilateral e intensa asociados a disfunción autonómica. En la actualidad no se conoce un tratamiento plenamente curativo y tan solo se dispone de terapias que mejoran los síntomas y cuyo nivel de evidencia es moderado. Los tratamientos abortivos más eficaces son el oxígeno y el sumatriptán subcutáneo. Como terapia de transición se suelen utilizar corticoides orales o bloqueos anestésicos de los nervios occipitales. El tratamiento preventivo a largo plazo con mayor nivel de evidencia es el verapamilo, aunque también se utilizan otros, como litio, topiramato, ácido valproico, gabapentina y melatonina. En los pacientes refractarios se puede plantear el uso de una terapia de neuromodulación, aunque su grado de evidencia es limitado.

**Palabras clave:** Cefalea en racimos. Cefaleas trigémino-autonómicas. Cefaleas primarias. Tratamiento. Neuromodulación.

## Abstract

*Cluster headache is a chronic neurological disorder of unknown aetiology that causes unilateral and severe headache attacks with autonomic features. There is no curative treatment for this condition, but a few symptomatic therapies may be useful even when the evidence level is, in most cases, poor. The most effective abortive treatments are oxygen and subcutaneous sumatriptan. Oral corticosteroids and blockades of the major occipital nerve are used as transitional therapies. Verapamil is the preventive drug of choice for the prophylaxis of cluster headache, but lithium, topiramate, valproic acid, gabapentin or melatonin may be used. In refractory patients, neuromodulation is an option even when more studies are still required.*

**Key words:** Cluster headache. Trigeminal autonomic cephalalgias. Primary headaches. Treatment. Neuromodulation.

## INTRODUCCIÓN

La cefalea en racimos (CR) es una condición neurológica crónica altamente incapacitante, englobada en la Clasificación Internacional de Cefaleas en su tercera edición (CIC-3, 2018) dentro de las cefaleas primarias, más concretamente en el apartado 3.1, el de las cefaleas trigémino-autonómicas<sup>1</sup>. Dentro de estas, la CR es la más frecuente y se caracteriza por episodios de dolor de cabeza homolateral de lado constante (aunque en algunos pacientes puede cambiar entre brotes y, más raramente, dentro de un mismo racimo), muy intensa,

generalmente localizada en la zona anterior (orbitaria, supraorbitaria o temporal). Está considerada como uno de los tipos de dolor más graves que puede padecerse y su aparición se asocia con la presencia de síntomas de disfunción autonómica del mismo lado que el dolor, tales como lagrimeo, inyección conjuntival, rinorrea, congestión nasal, hiperhidrosis, edema palpebral y a veces síndrome de Horner<sup>2</sup>. Otra de las características relevantes para su fenotipificación es la inquietud psicomotriz, que suele ser muy prominente y acompañarse en ocasiones de alteraciones de la conducta. Tal es su

**TABLA 1.** Criterios diagnósticos de la cefalea en racimos

<b>A</b>	Al menos 5 crisis que cumplan los criterios B-D.		
<b>B</b>	Dolor intenso o muy intenso, estrictamente unilateral, orbitario, supraorbitario y/o temporal, de 15 a 180 minutos (sin tratamiento o con tratamiento no eficaz).		
<b>C</b>	Cualquiera de las siguientes características:	Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, homolaterales al dolor:	Inyección conjuntival y/o lagrimeo.
			Congestión nasal y/o rinorrea.
			Edema palpebral.
			Sudoración frontal o facial.
			Miosis y/o ptosis.
		Sensación de intranquilidad o agitación.	
<b>D</b>	La frecuencia de las crisis oscila entre 1 cada 2 días y 8 al día.		
<b>E</b>	El cuadro clínico no se puede atribuir a otro proceso de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, 3.ª edición.		

importancia que en los actuales criterios se puede diagnosticar una CR en ausencia de clínica disautonómica, siempre que se den las otras características y se pueda documentar en la anamnesis la inquietud.

Los ataques suelen durar de 15 a 180 minutos sin un tratamiento eficaz y poseen dos características diferenciadoras: tienen un predominio horario a lo largo del día (muchas veces nocturno, despertando al paciente) y tienden a agruparse en brotes (racimos, *clusters*). Durante un racimo activo, el paciente puede tener de una a ocho crisis diarias, y la duración de los brotes suele oscilar entre 7 días y varias semanas consecutivas<sup>3</sup>. Con frecuencia los brotes ceden de forma espontánea y el paciente queda en muchas ocasiones libre total o casi totalmente de dolor hasta el siguiente brote. La heterogeneidad clínica del proceso es muy amplia entre pacientes e incluso en un mismo paciente, y en ocasiones los brotes pueden tener un predominio estacional, sobre todo en primavera y otoño.

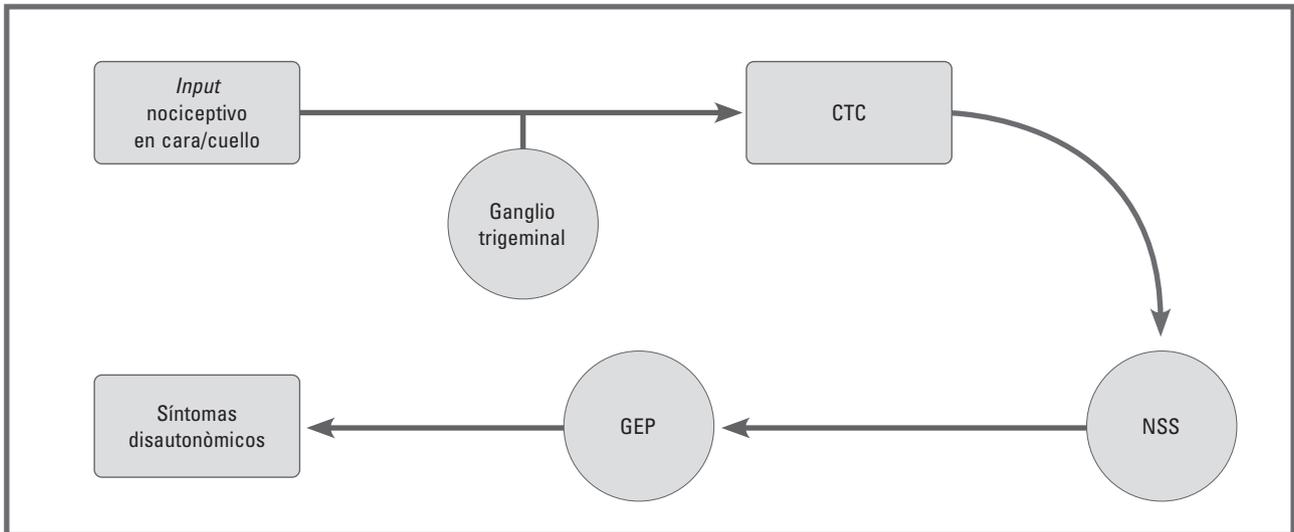
La frecuencia de aparición de los racimos permite distinguir dos subtipos de CR: la forma episódica (en la que el paciente tiene al menos dos brotes y estos duran de 7 a 365 días, separados por periodos libres de al menos 3 meses) y la crónica (en la que el *cluster* dura más de 1 año sin periodos de remisión o con remisiones menores de 3 meses). La forma episódica supone el 80-90% de los casos<sup>4</sup>. No existe una prueba diagnóstica objetiva para la CR, basándose su clasificación en las características clínicas. Los criterios diagnósticos establecidos por la CIC-3 pueden consultarse en la tabla 1.

En general, las guías recomiendan la realización de pruebas de imagen en estos subtipos de cefaleas (preferiblemente una resonancia magnética craneal), ya que existe un porcentaje no desdeñable

de casos en los que una alteración estructural, como un tumor hipofisiario, una anomalía vascular u otras, simula la enfermedad<sup>5</sup>. A pesar del cuadro clínico relativamente característico, su baja prevalencia y su aparición en brotes hacen que con frecuencia exista una importante demora diagnóstica, que según las series ronda entre 4 y 11 años<sup>6</sup>. Esto hace que en muchas ocasiones se retrase también el inicio de un tratamiento adecuado.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA CEFALEA EN RACIMOS

Sin ser el objeto de la presente revisión, es oportuno dar unas pinceladas sobre los aspectos fisiopatológicos más importantes de la CR, pues explican muchas de sus características clínicas y aclaran el mecanismo de acción de algunos fármacos o dianas terapéuticas futuras. Aunque no se entienden por completo todos los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, se sabe que existe una participación periférica y central con una activación del sistema trigémino-vascular probablemente mediada por neuropéptidos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria o el péptido intestinal vasoactivo, entre otros, el sistema parasimpático craneal y el hipotálamo<sup>7</sup>. La activación del reflejo trigémino-parasimpático (Fig. 1) explicaría gran parte de los aspectos clínicos del dolor y de la activación autonómica, mientras que la hipótesis hipotálamica explicaría la conectividad central y su interacción con componentes del sistema trigémino-vascular y límbico. El hipotálamo también justificaría en parte la aparición circadiana y circunannual de la cefalea, pero probablemente haya más estructuras centrales implicadas, como la amígdala, el tálamo,



**FIGURA 1.** Reflejo trigémino-parasimpático. CTC: complejo trigémino cervical; GEP: ganglio esfenopalatino; NSS: núcleo salival superior.

el núcleo del trigémino o la corteza prefrontal, entre otras, que también explicarían síntomas como los cambios conductuales y la inquietud psicomotriz<sup>8</sup>.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La CR es una enfermedad infrecuente, cuya incidencia se ha cifrado en aproximadamente 53 casos/100.000 habitantes/año y su prevalencia en unos 124/100.000 habitantes<sup>9</sup>. Sin embargo, es un motivo de consulta importante tanto en neurología general como en las unidades y consultas monográficas de cefaleas. Predomina en los varones y la edad de debut es alrededor de los 30 años<sup>10</sup>. Se asocia a diferentes condiciones de comorbilidad, sobre todo al tabaquismo, que aparece en el 70-90% de los pacientes con la enfermedad<sup>11</sup>. Algunos estudios han mostrado también un aumento del consumo de alcohol o el uso de drogas ilícitas, aunque los resultados al respecto son confusos<sup>12,13</sup>. El consumo de alcohol es un desencadenante típico de los ataques, sobre todo en los periodos sintomáticos. La depresión y la ansiedad también son frecuentes, y algunos trabajos han evidenciado ideaciones autolíticas en un porcentaje muy elevado<sup>14</sup>. Los trastornos del sueño aparecen asociados a menudo, en especial la apnea del sueño y la mala calidad global del sueño<sup>15</sup>.

## MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA CEFALEA EN RACIMOS

No existe un tratamiento curativo para la CR. Los tratamientos se basan en el control de los síntomas y en la reducción del impacto y la carga de la cefalea para, finalmente, tratar de lograr el obje-

tivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de las terapias basan su indicación casi exclusivamente en datos empíricos y en un puñado de ensayos clínicos<sup>16</sup>. Normalmente solo se instauran durante la fase activa del proceso, aunque los pacientes con formas crónicas pueden requerir tratamientos prolongados en el tiempo. Dado el carácter impredecible de los brotes, se justifica que estos pacientes tengan, en general, una manera de comunicar incidencias a los facultativos responsables.

El diseño del tratamiento se debe individualizar en todos los casos, teniendo en cuenta respuestas previas, preferencias y comorbilidad del paciente. Las medidas higiénico-dietéticas, que pueden ser útiles en el tratamiento de otras cefaleas primarias, como la migraña, también se deben recomendar en este caso, aunque su eficacia probablemente sea baja. Se deben evitar los posibles desencadenantes, como el consumo de tabaco y, sobre todo, de alcohol en las fases activas, mantener una buena higiene del sueño y tratar eventualmente la posible comorbilidad asociada, como la apnea del sueño o la depresión, si es preciso<sup>17</sup>. La terapia farmacológica puede dividirse en tratamientos para abortar el ataque agudo y tratamientos profilácticos, que muchos autores subdividen en tratamientos de transición y tratamientos preventivos de efecto retardado.

## Tratamiento sintomático agudo

Como ya se ha mencionado, estos tratamientos tienen como objetivo reducir la duración y la intensidad de cada ataque individual de CR, e idealmente abortarlos por completo en un plazo de tiempo breve. Muchos analgésicos y tratamientos convencionales han probado ser ineficaces en este contexto, dado

que los ataques pueden tener una duración limitada en el tiempo y cuando ejercen su efecto farmacológico el ataque puede haber cedido ya de forma espontánea. Dado que en los periodos activos los brotes pueden ser duraderos (a veces semanas o meses) y que el paciente puede tener varios ataques a lo largo de un mismo día, se debe monitorizar el posible uso excesivo de medicación analgésica<sup>18</sup>.

### Oxígeno

La respiración de oxígeno normobárico a máxima concentración (100% si es posible) parece eficaz como tratamiento agudo en la mayoría de los pacientes con CR. Casi el 70% de ellos responden con una reducción sustancial del dolor en los primeros 30 minutos<sup>19</sup>. La inhalación debe comenzar lo antes posible, aunque parece que si se inicia en los primeros 15 minutos del ataque puede mantener su eficacia. El paciente debe estar sentado y erguido. Se debe usar un caudal de 7-15 litros por minuto durante al menos 15 minutos, y si es posible, utilizar una mascarilla con reservorio<sup>20</sup>.

En general, se considera que la oxigenoterapia debería ser el tratamiento de elección para el ataque agudo, por las ventajas que supone, como su bajo coste, ausencia de efectos adversos o contraindicaciones (salvo la insuficiencia cardíaca grave por el riesgo de hipercapnia), y reducción del consumo de triptanes. El uso continuado no se recomienda porque parece que puede aumentar la frecuencia de las crisis. Su mecanismo de acción es desconocido. Todavía existen algunos problemas para su prescripción relacionados con la logística, la distribución, la cobertura y el tamaño de los dispensadores, que en general hacen poco práctico su uso para crisis que ocurran fuera del domicilio del paciente.

### Triptanes

Se trata de fármacos agonistas de los receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1</sub>, diversos subtipos) con probada eficacia en el tratamiento agudo de muchas cefaleas, sobre todo de la migraña.

En la mayoría de los pacientes los triptanes no producen efectos adversos y parece que su uso a largo plazo no conlleva riesgos especiales, ni se reduce su eficacia con el tiempo<sup>21</sup>. Se deben usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular y con factores de riesgo vascular, sobre todo hipertensión arterial mal controlada, aunque en general no se han asociado a problemas cardiovasculares relevantes. Los efectos adversos más comunes no suelen ser demasiado intensos e incluyen molestias en el punto de inyección, náuseas, picor, fatiga, parestesias o disgeusia. Se debe advertir sobre la posibilidad de que

aparezca opresión torácica o cervical (10%), ya que, aunque su causa no se ha aclarado, no se asocia a problemas cardiovasculares y así se puede evitar el rechazo a su uso que podría generar.

Los triptanes indicados como tratamiento sintomático de las crisis de CR son el sumatriptán por vía subcutánea y el zolmitriptán por vía nasal.

### SUMATRIPTÁN

La administración subcutánea (6 mg) de este fármaco se considera el tratamiento farmacológico de elección, pudiendo abortar la crisis en porcentajes que oscilan entre el 75% y el 95%, normalmente en un plazo de 15-20 minutos. Puede administrarse en cualquier momento del ataque y existen formas con autoinyectores que son cómodas y útiles para su uso ambulatorio<sup>22</sup>. Se ha observado que dosis más bajas (2-3 mg) también pueden ser eficaces, por lo que podrían recomendarse en pacientes con una gran frecuencia diaria de ataques<sup>23</sup>, puesto que en general se recomienda no superar dos inyecciones cada 24 horas. La forma intranasal (20 mg) es más lenta y menos efectiva, y se dispone de menos estudios con ella<sup>24</sup>.

### ZOLMITRIPTÁN

La forma nasal de 5 mg tiene una eficacia comparable o ligeramente superior al sumatriptán nasal. Hay dos ensayos clínicos controlados con placebo que avalan su uso<sup>25</sup>. Los triptanes nasales deberían usarse en la narina contralateral al dolor, para mejorar su absorción al haber menor reacción autonómica en la mucosa nasal. Debe explicarse su correcta utilización para evitar perder las dosis. La forma oral (bucodispersable de absorción rápida) también ha mostrado eficacia en los primeros 30 minutos, pero al igual que con el sumatriptán nasal solo se dispone de estudios abiertos y limitados<sup>26</sup>.

### Ergotamina

Los derivados ergotamínicos fueron los primeros en utilizarse y probablemente sean eficaces para abortar el dolor en los primeros 15 minutos, pero solo si se administran de manera precoz en la crisis. No existen estudios controlados y su eficacia global parece ser algo menor que la de los triptanes. Su forma más eficaz posiblemente sea la intravenosa, pero no está disponible en España, presenta dificultades logísticas importantes y solo hay dos estudios abiertos<sup>27,28</sup>. La forma nasal no parece superior al placebo<sup>29</sup>. La profilaxis con ergotamínicos no se recomienda, ni tampoco su uso a largo plazo, por el riesgo de efectos adversos como vasoconstricción, necrosis de tejidos blandos, úlceras distales o fibro-

sis, entre otros. Hoy en día podrían considerarse de forma muy controlada en pacientes que no toleren los triptanes o en los que estos no sean eficaces.

### **Lidocaína**

Su instilación nasal parece eficaz al menos en un tercio de los pacientes en los primeros 10-15 minutos, pero su efecto parece más moderado, por lo que en general se recomienda como terapia adyuvante y su acceso no suele resultar sencillo en nuestro medio<sup>30</sup>. Además, la técnica de instilación es algo compleja, por lo que en la práctica no suele utilizarse. Su uso parece seguro, pero se ha asociado a molestias nasales relevantes.

### **Octreotida y somatostatina**

Se administran por vía subcutánea. Su uso parece prometedor en algunos ensayos controlados con pocos pacientes, aunque en general su utilización es controvertida y carece de gran aceptación<sup>31,32</sup>.

### **Tratamiento preventivo**

En general se va a asociar a la terapia aguda y, aunque no hay pautas fijas, normalmente debe considerarse en pacientes con más de dos ataques diarios o con racimos prolongados en el tiempo, predecibles o repetidos a lo largo del año. En casos refractarios puede ser necesario realizar una terapia combinada, aunque el tipo y las dosis no están establecidos con exactitud. Tampoco se sabe con total certeza la duración de estos tratamientos; en general, se deberían utilizar todo el tiempo que se estime que pueda durar el brote, pero esto es muy variable entre pacientes e incluso a veces en un mismo paciente. Se deben mantener hasta al menos 2 semanas después de finalizar el brote, y reiniciarlos en el siguiente ciclo sintomático. En la forma crónica se podría plantear su suspensión tras al menos 6 meses con el paciente libre de síntomas, y reanudarlos si estos reapareciesen<sup>33</sup>.

Algunos fármacos preventivos tienen un inicio de efecto rápido y se les denomina tratamientos de transición, mientras que otros pueden tener una demora de 2 semanas o más en iniciar su acción terapéutica, por lo que se les conoce como preventivos retardados. Habitualmente se recomienda utilizar ambas estrategias profilácticas de forma simultánea.

### **Tratamientos preventivos de transición**

Suelen tener un inicio de acción rápido, por lo que son muy útiles y deberían iniciarse en cuanto comience el brote.

## **CORTICOIDES**

A pesar de ser uno de los tratamientos con mayor extensión de uso, la evidencia para recomendar corticoides orales en la CR episódica es muy escasa<sup>34</sup>. Solo existen algunos estudios abiertos y casos de series en los que la eficacia suele considerarse como significativa, sin que se haya establecido un régimen de uso que sea superior a otros. En global, se considera que el 70-80% de los pacientes responde a dosis altas.

Se deberían iniciar precozmente para lograr el objetivo de control rápido de los síntomas, y se recomiendan en ciclos cortos, normalmente de no más de 3 semanas<sup>35</sup>.

Tampoco deberían realizarse más de dos ciclos anuales, por el riesgo de efectos adversos a largo plazo.

El corticoide más utilizado es la prednisona, comenzando con 60 mg al día durante 3-5 días y reduciendo luego 10 mg cada 3-5 días hasta su suspensión<sup>33</sup>.

En general se recomienda su administración matutina para mantener el ritmo de secreción circadiana fisiológico, y suele asociarse un gastroprotector, como el omeprazol. En la CR episódica muy refractaria se puede considerar su uso parenteral a dosis altas (metilprednisolona 250 mg/24 h por vía intravenosa) seguido de pautas de descenso oral que pueden asemejarse a la antedicha<sup>33</sup>.

Los corticoides deben usarse con precaución en diabéticos, hipertensos y pacientes con enfermedad péptica o infecciones activas. Se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones oportunistas con el uso a medio plazo.

## **TARTRATO DE ERGOTAMINA**

Su nivel de evidencia también es bajo, pero se puede utilizar a dosis de 1-4 mg al día (por vía oral o rectal), en dos tomas o en una única dosis nocturna de 1-2 mg si el paciente solo tiene crisis nocturnas.

Algunos pacientes no lo toleran bien por dispepsia y, en cualquier caso, únicamente se debe usar durante periodos cortos por el riesgo de desarrollar ergotismo. Debe evitarse, asimismo, en embarazadas y pacientes con riesgo vascular<sup>33</sup>.

## **TRIPTANES**

Su nivel de evidencia es bajo, similar al de los ergóticos. Los más usados en esta indicación son los triptanes de vida media larga, como el naratriptán (2,5 mg/12 h), el eletriptán (40 mg/12 h) y el frovatriptán (2,5-5 mg/24 h). Se deben usar en periodos cortos<sup>33</sup>.

### **BLOQUEO ANESTÉSICO DEL NERVIU OCCIPITAL MAYOR**

Existen ensayos clínicos controlados que avalan su uso y le otorgan un elevado nivel de evidencia<sup>36,37</sup>. Normalmente se utiliza un corticoide de acción *depot* (betametasona, triamcinolona) combinado con un anestésico local (lidocaína, levobupivacaína, mepivacaína). No se han encontrado diferencias importantes entre las distintas concentraciones o medicaciones utilizadas<sup>38</sup>. Se trata de un procedimiento sencillo, seguro y en general bien tolerado. Existe controversia sobre si se debe realizar homolateral al dolor o bilateral, dado que se ha descrito la aparición de crisis contralaterales cuando se hace el bloqueo solo en el lado del dolor.

Se puede repetir cada 2-3 días, si no hay respuesta, hasta un máximo de tres intentos<sup>33</sup>. Comparado con otros tratamientos, sus efectos secundarios son escasos y en general locales (dolor o infección local, alopecia o atrofia cutánea en el área infiltrada, hematoma, lesión del nervio periférico). No se han encontrado diferencias entre la infiltración ciega (con referencias anatómicas) y la ecoguiada. Está contraindicado en personas con una solución de continuidad craneal (neurocirugía, traumatismo, etc.) por el riesgo de difusión al sistema nervioso central. En las embarazadas solo debería utilizarse lidocaína, si bien la mayoría de los autores fijan la eficacia del bloqueo en el corticoide local.

### **Tratamientos preventivos retardados o de largo plazo**

Se trata de fármacos con una latencia de inicio de efecto mayor y una duración más prolongada. Se pueden utilizar en ciclos más largos y su indicación y duración deben individualizarse en cada caso. En general, se inician a la par que el resto de las terapias antedichas. Siempre que sea posible se prefiere la monoterapia y a la menor dosis posible, para mejorar la adherencia y reducir el riesgo de efectos adversos. En casos refractarios se puede plantear un tratamiento combinado, si bien esta cuestión nunca ha sido abordada en estudios específicos y no existe evidencia de que esta estrategia sea superior.

### **VERAPAMILO**

Se considera el fármaco de elección, debido a su nivel de evidencia, seguridad y bajo potencial de interacciones. Se trata de un bloqueador de los canales de calcio dependientes de voltaje. Aunque tampoco existen demasiados ensayos controlados, casi todos han demostrado una eficacia que ronda el 70%, tanto en la CR episódica como en su forma crónica<sup>39</sup>. Se administra por vía oral, con rangos de

dosis de 200-900 mg al día en dos o tres tomas. Normalmente se inicia con 240 mg al día en dos tomas, si bien ningún estudio ha demostrado que alguna pauta de inicio o escalado sea superior a otra<sup>33</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son estreñimiento, bradicardia, hipotensión, cefalea y edemas. A largo plazo se ha descrito hiperplasia gingival. Está contraindicado en caso de insuficiencia cardíaca o bloqueos (haz de His o auriculoventriculares). No está clara la necesidad de controles electrocardiográficos. En general se considera que no es preciso antes de su inicio, salvo que se plantee utilizar más de 480 mg al día. En ese caso, se monitoriza a partir de esa dosis y en cada incremento de dosis<sup>40</sup>.

### **LITIO**

El carbonato de litio oral es eficaz en el tratamiento preventivo de la CR y se considera una terapia de segunda línea. Iniciado al principio del periodo de *cluster*, existen numerosos estudios abiertos que han reportado una eficacia de alrededor del 78% en la CR crónica y sobre el 63% en la CR episódica (reducción de la frecuencia de los ataques del 50% o más)<sup>41,42</sup>. Un estudio controlado con placebo no demostró eficacia en la forma episódica y parece que el verapamilo es mejor tolerado y tiene un inicio de acción más rápido<sup>43</sup>. Sus numerosas interacciones y efectos adversos, así como la necesidad de monitorizar con analítica la función hepática, los electrolitos y las funciones tiroidea y renal durante el tratamiento, son claras limitaciones. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, temblor y poliuria.

En caso de intoxicación suelen aparecer náuseas, vómitos, diarrea, confusión, nistagmo, diplopía, ataxia y crisis convulsivas. Pueden producirse hipotiroidismo e insuficiencia renal. Se suele iniciar con 200 mg/12 h y titular 200 mg a la semana hasta lograr el alivio sintomático o bien litemias en rangos altos del margen terapéutico. La dosis media habitual es de 600-900 mg/día, para litemias de 0,4-0,8 mEq/l<sup>33,34</sup>.

### **ANTICONVULSIVANTES**

El topiramato (50-200 mg/24 h) y la gabapentina (800-3600 mg/24 h) se consideran fármacos posiblemente eficaces como tratamiento preventivo de la CR. En general se usan como segunda o tercera línea cuando han fracasado otras opciones, y muchas veces en regímenes de politerapia<sup>44,45</sup>. Dos estudios abiertos han sugerido que el ácido valproico podría ser eficaz, aunque un estudio controlado posterior no obtuvo una diferencia significativa con respecto al placebo<sup>46</sup>.

## OTROS TRATAMIENTOS

El baclofeno (10-30 mg/24 h) y la clonidina (5-75 mg/24 h) tienen unos niveles de eficacia mucho más reducidos obtenidos en estudios abiertos<sup>47</sup>. La clonidina transdérmica no ha mostrado eficacia<sup>48</sup>. La metisergida es un antagonista de receptores 5-HT que ha resultado eficaz en la prevención de la CR. Sin embargo, no está comercializada en nuestro medio y ha presentado complicaciones fibróticas a largo plazo. La melatonina oral a dosis altas (9-10 mg/24 h en toma nocturna) fue eficaz para reducir la frecuencia de ataques en un estudio controlado en pacientes con CR episódica, si bien no mostró una eficacia clara en los pacientes refractarios<sup>49</sup>. En la CR crónica se considera una terapia adyuvante. La warfarina mostró eficacia en un pequeño estudio controlado y alguna evidencia moderada en estudios abiertos, pero en general se desaconseja su uso por el riesgo de efectos adversos mayores, como sangrado<sup>50</sup>. La aplicación repetida de capsaicina o civamida (cis-capsaicina) intranasal homolateral al dolor mostró eficacia (aproximadamente dos tercios de los pacientes con CR episódica alcanzaron los objetivos) en estudios tanto controlados como abiertos. Sin embargo, aunque estos estudios se catalogaron como ciegos, la importante irritación de la mucosa nasal en el grupo de tratamiento activo pone en cuestión este carácter<sup>51,52</sup>.

## TOXINA BOTULÍNICA

La evidencia como tratamiento preventivo de la CR es muy débil (incluso algunos estudios apuntan a que probablemente sea ineficaz, al menos en la forma episódica), pero algunos autores abogan por su uso en pacientes crónicos y muy refractarios antes de plantear medidas invasivas como algunas terapias de neuromodulación<sup>53</sup>. No hay consenso sobre la dosis ni los puntos de inyección, pero se deben inyectar al menos 50 UI e incluir regiones frontales de forma bilateral y temporal, occipital y cervical homolateral al dolor. Algunos grupos optan por usar el protocolo PREEMT empleado para el tratamiento preventivo de la migraña crónica<sup>54</sup>. Sí hay evidencia sobre un posible efecto profiláctico beneficioso en los pacientes con CR crónica si se administra toxina botulínica tipo A en el ganglio esfenopalatino<sup>55</sup>.

## TRATAMIENTOS INEFICACES O CON EFICACIA MUY DISCUTIDA

El candesartán resultó ineficaz en estudios controlados<sup>56</sup>, así como el oxígeno hiperbárico<sup>57</sup>. El cannabis y los derivados cannabinoides, y otras drogas psicotrópicas (psilocibina, ácido lisérgico, etc.), no tienen estudios controlados para avalar su uso, a pesar de que son utilizados con frecuencia por

estos pacientes. Tales sustancias muestran eficacias bajas incluso en escalas autorreportadas, y sus otros riesgos para la salud hacen poco aconsejable su utilización<sup>58</sup>.

## ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL CGRP

A fecha de hoy, solo el galcanezumab a dosis de 300 mg al mes por vía subcutánea dispone de estudios controlados que mostraron su eficacia en la prevención de la CR episódica, pero no se lograron los objetivos marcados para la forma crónica<sup>59</sup>. Las autoridades sanitarias en nuestro medio no han avalado por ahora su indicación, pero se podría plantear un uso compasivo en pacientes refractarios y muy seleccionados. Una ventaja relevante es el perfil de seguridad y tolerabilidad de este grupo de fármacos, que sí han mostrado eficacia en la prevención de la migraña.

El fremanezumab no ha resultado eficaz en la forma episódica ni en la crónica, y por ahora no se dispone de estudios para el erenumab y el eptinezumab. Sería interesante conocer datos sobre la reducción no solo de la frecuencia, sino también de la intensidad de los ataques<sup>60</sup>. El diseño de estudios clínicos en la CR episódica es complejo debido a la gran variabilidad interindividual e intraindividual de la evolución de la enfermedad.

## NEUROMODULACIÓN EN LA CEFALEA EN RACIMOS

En general está indicada en pacientes refractarios, especialmente aquellas técnicas que supongan un abordaje invasivo y preferiblemente en pacientes con un perfil psicológico estable y sin adicciones ni comorbilidad<sup>33</sup>. Aunque se han producido avances sustanciales en este campo, los estudios con control *sham* (estímulo falso) suelen tener muestras pequeñas y los datos de los estudios abiertos necesitan confirmación. El principio subyacente del tratamiento neuromodulador es el bloqueo o la modificación controlada y reversible del sistema nociceptivo mediante la estimulación de los nervios periféricos, el nervio vago, la médula espinal cervical o el cerebro a nivel cortical o profundo. En los últimos años se han desarrollado varios dispositivos de neuromodulación que actúan a nivel central o periférico en el tratamiento de las cefaleas y las neuralgias craneofaciales refractarias al tratamiento farmacológico<sup>61</sup>. Algunos requieren implantación quirúrgica (invasivos) y otros son de aplicación externa (no invasivos).

## Estimulación del ganglio esfenopalatino

La base fisiopatológica de abordar esta estructura radica en la intensa reacción autonómica ho-

molateral al dolor que acompaña a las crisis. Actualmente se utiliza un estimulador homolateral que se implanta en la fosa pterigopalatina por vía gingival y se activa mediante un mando externo que controla el paciente<sup>61</sup>. Se ha estudiado de forma controlada tanto para el tratamiento abortivo de las crisis como para el tratamiento preventivo con un uso diario programado. Como tratamiento abortivo obtiene tasas similares a las del sumatriptán subcutáneo, mientras que como tratamiento preventivo obtiene unos resultados aceptables, pero probablemente requiera estudios de seguimiento a largo plazo mejor diseñados<sup>62</sup>. Sus efectos adversos son frecuentes, aunque en general leves (parestias en la zona malar, dolor facial, epistaxis), y es raro la necesidad de reimplantarlo.

### Estimulación invasiva de los nervios occipitales

Esta técnica se ha ensayado para diversas cefaleas y se dispone de varios estudios abiertos en la CR, así como seguimientos a largo plazo, pero no se han realizado estudios con estimulación *sham* (probablemente por la dificultad técnica, dado que la estimulación activa produce una parestesia local que desenmascara el ciego). Su base se sustenta en las conexiones anatómicas de la *pars caudalis* del núcleo trigeminal con las primeras raíces cervicales, que explicarían también el efecto positivo del bloqueo anestésico del nervio occipital<sup>63</sup>. Parece que además produce una modulación central a largo plazo, motivo por el cual no se plantea esta técnica como tratamiento abortivo. Consiste en colocar un estimulador bilateral en la zona suboccipital y llevar el cableado hasta una unidad central que se implanta en un bolsillo subcutáneo (normalmente glúteo). Las tasas de respuesta rondan el 60-80% y se ha estudiado en formas episódicas y crónicas<sup>64</sup>. Se han reportado pasos de formas crónicas a episódicas, así como una reducción de la necesidad de abortivos o corticoides. Una de sus principales limitaciones es la tasa de complicaciones, que ronda el 11%, y entre ellas se incluyen migración del electrodo, fractura del cable, parestias dolorosas, contracturas musculares, rigidez cervical, dolor cutáneo e infección, que muchas veces requieren una reintervención.

### Estimulación cerebral profunda hipotalámica

Se trata de implantar un electrodo en el hipotálamo posterior homolateral, llevando el cableado a un estimulador paraumbilical o infraclavicular. Hasta la fecha se han descrito unos 100 pacientes tratados con diversas metodologías, incluyendo la

comparación con el estimulador encendido-apagado y estudios de seguimiento a largo plazo<sup>65</sup>. En general, las tasas de respuesta son aceptablemente buenas (50-70%), teniendo en cuenta que se trata de pacientes muy refractarios. Sin embargo, se han descrito efectos adversos muy graves, como hemorragia intracraneal e incluso el fallecimiento intraoperatorio de un paciente, por lo que su indicación debe ser en casos muy graves, refractarios y siguiendo un estricto protocolo de selección<sup>66</sup>.

### Estimulación no invasiva del nervio vago

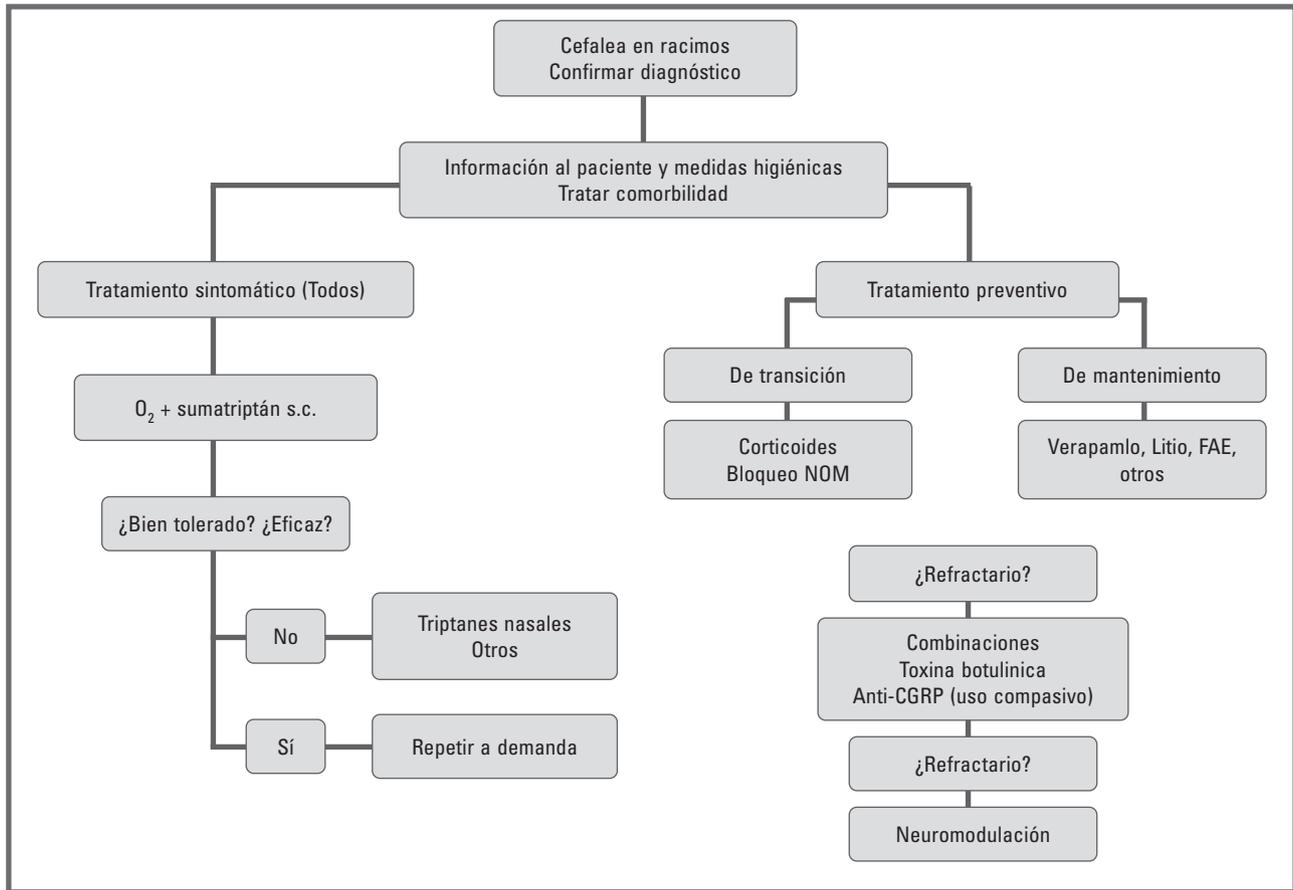
Se trata de un dispositivo externo que se aplica en la zona laterocervical por el propio paciente. No se conoce el mecanismo de acción con precisión, aunque se postula una acción sobre el complejo trigeminocervical y una inhibición parasimpática. Es la única técnica de neuromodulación no invasiva que ha sido utilizada en la CR. Se ha evaluado de manera aleatorizada frente a la estimulación placebo para el tratamiento de la crisis aguda, con resultados favorables en los primeros 15 minutos y buena tolerabilidad, aunque solo en los pacientes con formas episódicas<sup>67</sup>. Como tratamiento preventivo se ha evaluado en dos estudios abiertos aleatorizados con resultados prometedores, sobre todo en el subgrupo de pacientes con CR crónica, aunque las conclusiones deberían ser confirmadas con estudios de diseño más ambicioso<sup>68</sup>. En general, la tolerabilidad al tratamiento es excelente, pero se debe evitar en portadores de marcapasos, pacientes con arteriosclerosis carotídea y personas sometidas a cirugía cervical previa.

### Otras técnicas

La neuromodulación medular cervical ha sido evaluada y reportada en la literatura en casos aislados de CR. No hay estudios específicos y la técnica tiene riesgos evidentes<sup>61</sup>. Una situación similar es la de los métodos quirúrgicos lesivos sobre la vía del trigémino (ablación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser, rizotomía trigeminal, *gamma-knife* sobre la raíz trigeminal o descompresión microvascular). Aunque las tasas de respuesta bruta no son del todo malas, se trata de estudios de casos, la probabilidad de recurrencia es moderada (alrededor del 20%) y las posibles complicaciones no son nada desdeñables<sup>69,70</sup>.

### CONCLUSIONES

La CR es una cefalea primaria relativamente poco frecuente, aunque debe considerarse en todos los pacientes con episodios de dolor intenso en la primera rama trigeminal. Se debe preguntar por



**FIGURA 2.** Propuesta de algoritmo terapéutico en la cefalea en racimos. El tratamiento de transición no se plantea en pacientes crónicos a menos que tengan brotes definidos en el tiempo. Otros preventivos son melatonina, baclofeno y clonidina. El tratamiento de mantenimiento es obligado en los pacientes crónicos y se limita en los episódicos. No hay jerarquía clara para la neuromodulación; probablemente se deba comenzar por no invasivas (estimulación del nervio vago), seguir con técnicas periféricas (estimuladores de esfenopalatino/nervios occipitales) y plantear como último recurso la estimulación cerebral profunda o las técnicas ablativas. CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; FAE: fármacos antiepilépticos (topiramato, valproato, gabapentina); NOM: nervio occipital mayor; O<sub>2</sub>: oxigenoterapia.

síntomas de disfunción autonómica, inquietud psicomotriz y las características asociaciones en racimos con predominio horario. Deben excluirse causas secundarias, en especial en pacientes con clínica atípica, debut tardío, aparición de inicio como forma crónica o anomalías en la exploración neurológica. A pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y diagnóstico, sigue habiendo una demora considerable en el diagnóstico que retrasa el inicio del tratamiento adecuado.

Las terapias disponibles tienen en general niveles de evidencia pobres. Para el tratamiento agudo de los ataques, el oxígeno y el sumatriptán subcutáneo son los tratamientos más rápidos y eficaces, y se postulan como primera línea. El tratamiento preventivo se debe considerar en los pacientes con brotes prolongados y frecuentes, y de entrada en todos los pacientes con la forma crónica de la enfermedad. Existen terapias de transición, cuyo inicio

de acción es más rápido, y otros tratamientos de mantenimiento de acción más retardada. Dentro de los primeros, los corticoides orales y los bloqueos anestésicos del nervio occipital son los más eficaces, aunque los corticoides tienen grados de evidencia muy moderados y se deben utilizar con ciertas precauciones por la posibilidad de efectos a medio-largo plazo. Entre los tratamientos preventivos de mantenimiento, el verapamilo es de primera elección. En segunda línea se encuentran el litio (fármaco que debe ser manejado con precauciones y controles analíticos) y posiblemente el topiramato. El ácido valproico, la gabapentina, la melatonina a dosis altas, la clonidina y el baclofeno tienen un menor nivel de evidencia. En pacientes muy refractarios, algunos autores abogan por el uso de toxina botulínica antes de plantearse tratamientos invasivos. La figura 2 recoge un posible algoritmo terapéutico.

En neuromodulación ha habido avances significativos, pero los niveles de evidencia siguen siendo limitados en la mayoría de los casos. Salvo la estimulación del nervio vago, se trata de técnicas invasivas. La estimulación del ganglio esfenopalatino y la estimulación de los nervios occipitales son probablemente las técnicas con más evidencia, junto con la estimulación cerebral profunda hipotalámica, si bien esta última tiene potenciales complicaciones graves que la relegan a un segundo plano.

## BIBLIOGRAFÍA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
- Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2018;17:75-83.
- May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18006.
- Sjaastad O, Shen JM. Cluster headache. Our current concepts. *Acta Neurol (Napoli)*. 1991;13:500-5.
- Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, Haan J. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalgias: when, how, and of what? *Curr Opin Neurol*. 2009;22:247-53.
- Burish M. Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(4, Headache):1137-56.
- Ljubisavljevic S, Zidverc Trajkovic J. Cluster headache: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Neurol*. 2019;266:1059-66.
- Yang FC, Chou KH, Kuo CY, Lin YY, Lin CP, Wang SJ. The pathophysiology of episodic cluster headache: insights from recent neuroimaging research. *Cephalalgia*. 2018;38:970-83.
- Fischer M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008;28:614-8.
- Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*. 2002;58:354-61.
- Rozen TD. Linking cigarette smoking/tobacco exposure and cluster headache: a pathogenesis theory. *Headache*. 2018;58:1096-112.
- Manzoni GC. Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia*. 1999;19:88-94.
- Di Lorenzo C, Coppola G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Rossi P, Pierelli F. The use of illicit drugs as self-medication in the treatment of cluster headache: results from an Italian online survey. *Cephalalgia*. 2016;36:194-8.
- Louter MA, Wilbrink LA, Haan J, van Zwet EW, van Oosterhout WPJ, Zitman FG, et al. Cluster headache and depression. *Neurology*. 2016;87:1899-906.
- Barloese MC. Neurobiology and sleep disorders in cluster headache. *J Headache Pain*. 2015;16:562.
- Lademann V, Jansen JP, Evers S, Frese A. Evaluation of guideline-adherent treatment in cluster headache. *Cephalalgia*. 2016;36:760-4.
- Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalgias: diagnosis and management. En: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, editores. *Wolff's headache and other head pain*. 8th ed. New York: Oxford University Press; 2008; p. 379-430.
- Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology*. 2006;67:109-13.
- Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:2451-7.
- Rozen TD. High oxygen flow rates for cluster headache. *Neurology*. 2004;63:593.
- Verslegers WR, Leone M, Proietti Cecchini A. Long-term use of daily sumatriptan injections in severe drug-resistant chronic cluster headache. *Neurology*. 2016;87:1522-3.
- Gobel H, Lindner V, Heinza A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology*. 1998;51:908-11.
- Gregor N, Schlesiger C, Akova-Ozturk E, Kraemer C, Husstedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache*. 2005;45:1069-72.
- van Vliet JA, Bahra A, Martin V, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 2003;60:630-3.
- Hedlund C, Rapoport AM, Dodick DW, Goadsby PJ. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a meta-analysis of two studies. *Headache*. 2009;49:1315-23.
- Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology*. 2000;54:1832-9.
- Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache*. 2004;44:249-55.
- Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R, Goadsby PJ. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology*. 2011;77:1827-32.
- Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. *Cephalalgia*. 1986;6:51-4.
- Mills TM, Scoggins JA. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. *Ann Pharmacother*. 1997;31:914-5.
- Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol*. 2004;56:488-94.
- Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. *Pain*. 1984;18:359-65.
- Santos Lasasa S, Pozo Rosich P, editores. *Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020*. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2020. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>
- May A, Leone M, Áfra J, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006;13:1066-77.
- Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K. *The headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Alof J, Sauli E, Pierelli F, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005;118:92-6.
- Leroux E, Valade D, Taifas I, Chagnon M, Roos R, Ducros A, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:891-7.
- Santos-Lasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, Huerta Villanueva M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Guía de consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017;32:316-30.
- Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology*. 2000;54:1382-5.
- Koppen H, Stolwijk J, Wilms EB, van Driel V, Ferrari MD, Haan J. Cardiac monitoring of high-dose verapamil in cluster headache: an international Delphi study. *Cephalalgia*. 2016;36:1385-8.
- Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache*. 1981;21:132-9.
- Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia*. 1997;17:673-5.
- Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache*. 1990;30:411-7.
- Pascual J, Lainez MJ, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache. A review. *Headache*. 2007;47:81-9.
- Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, Reuter U, Arnold G. The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy. *Eur J Neurol*. 2007;14:694-6.
- Gallagher RM, Mueller LL, Freitag FG. Divalproex sodium in the treatment of migraine and cluster headaches. *J Am Osteopath Assoc*. 2002;102:92-4.
- Hering-Hanit S, Gadoth N. Baclofen in cluster headache. *Headache*. 2000;40:48-51.
- Leone M, Attanasio A, Grazi L, Libro G, D'Amico D, Moschiano F, et al. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study. *Headache*. 1997;37:559-60.
- Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2001;21:993-5.
- Hakim SM. Warfarin for refractory chronic cluster headache: a randomized pilot study. *Headache*. 2011;51:713-25.
- Marks DR, Rapoport A, Padla D, Weeks R, Rosum R, Sheftell F, et al. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia*. 1993;13:114-6.
- Saper JR, Klapper J, Mathew NT, Rapoport A, Phillips SB, Bernstein JE. Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. *Arch Neurol*. 2002;59:990-4.
- Sostak P, Krause P, Förderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain*. 2007;8:236-41.
- Santos-Lasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Gago Veiga A, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2020;35:568-78.
- Bratbak DF, Nordgård S, Stovner LJ, Linde M, Folvik M, Bugten V, et al. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2016;36:503-9.
- Tronvik E, Wienecke T, Monstad I, Dahlöf C, Geir Bøe M, Bolette Tjensvoll A, et al. Randomised trial on episodic cluster headache with an angiotensin II receptor blocker. *Cephalalgia*. 2013;33:1026-34.

57. Nilsson Remahl AI, Ansjön R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia*. 2002;22:730-9.
58. Andersson M, Persson M, Kjellgren A. Psychoactive substances as a last resort — a qualitative study of self-treatment of migraine and cluster headaches. *Harm Reduct J*. 2017;14:60.
59. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med*. 2019;11:132-41.
60. Carmine Belin A, Ran C, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and cluster headache. *Brain Sci*. 2020;10:30.
61. Belvis R, Irimia P, Seijo-Fernández F, Paz J, García-March G, Santos-Lasaosa S, et al. Neuromodulation in headache and craniofacial neuralgia: guidelines from the Spanish Society of Neurology and the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurologia*. 2021;36:61-79.
62. Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, Steiner CP, Stump J, Stanton-Hicks M, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010;50:1164-74.
63. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, et al; European Headache Federation. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2013;14:86.
64. Mueller O, Diener HC, Dammann P, Rabe K, Hagel V, Sure U, et al. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: a critical analysis of direct treatment costs and complications. *Cephalalgia*. 2013;33:1283-91.
65. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia*. 2008;28:285-95.
66. Leone N, Proietti CA, Franzini A, Cortelli P, Montagna P, May A, et al. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulations in cluster headache. *Cephalalgia*. 2008;28:787-97.
67. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, Calhoun AH, McClure C, Saper JR, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study. *Headache*. 2016;56:1317-32.
68. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al.; ACT2 Study Group. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: a randomized double blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia*. 2018;38:959-69.
69. Mathew NT, Hurt W. Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache. *Headache*. 1988;28:328-31.
70. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology*. 2003;60:1360-2.

# Tratamiento de las neuralgias

Ane Mínguez-Olaondo

## Resumen

Las neuralgias craneales son dolencias que afectan a la calidad de vida de quienes las padecen. Para el tratamiento acertado es indispensable conocer sus características, la evidencia científica actual y las recomendaciones en su manejo terapéutico. A pesar de la limitación por falta de estudios de calidad, en general las guías actuales recomiendan la monoterapia como abordaje inicial, debiendo valorar la combinación de fármacos en casos refractarios, así como otras terapias entre las que se incluye el abordaje quirúrgico.

**Palabras clave:** Neuralgia del trigémino. Neuralgia occipital. Neuralgia del glossofaríngeo. Neuromoduladores. Bloqueo anestésico.

## Abstract

*Cranial neuralgia affects the quality of life of those who suffer from it. For successful treatment, it is essential to know the characteristics and, above all, the current scientific evidence and the recommendations for their therapeutic management. Despite the limitation due to lack of quality studies, in general, current guidelines recommend pharmacological monotherapy first, although in refractory cases the combination of drugs as well as therapies that also include the surgical approach are recommended.*

**Key words:** Trigeminal neuralgia. Occipital neuralgia. Glossopharyngeal neuralgia. Neuromodulators. Anesthetic block.

## INTRODUCCIÓN

Las neuralgias se caracterizan por ser un dolor con una distribución de un par craneal o nervio cervical. La International Association for the Study of Pain (IASP) lo describe como aquel dolor sentido en el territorio de distribución de un nervio<sup>1</sup>. Las neuralgias craneofaciales están englobadas en el epígrafe 13 de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3)<sup>2</sup>. Normalmente se caracterizan por un dolor de características neuropáticas, breve, de gran intensidad, paroxístico o continuo. Los más habituales suelen afectar a los nervios trigémino, glossofaríngeo y occipital.

Otras neuralgias menos habituales ocurren en la región periorbitaria, auricular, etc. La mayoría son formas primarias o idiopáticas, aunque en un porcentaje menor pueden ser secundarias.

El desencadenante del dolor suele ser un estímulo en principio banal que ejerce el papel de gatillo.

El curso clínico puede ser concomitante continuo, aquel en el que hay un dolor constante con picos más intensos y paroxístico, en el cual suelen predominar episodios de dolor intenso seguidos de periodos libres de dolor. Suele ser habitual la hipersensibilidad en la región del nervio afecto.

---

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Donostia  
Athenea Neuroclinics, Policlínica Gipuzkoa  
Grupo Quirónsalud Donostia  
Neuroscience Area, Biodonostia Health Institute  
Donostia, Gipuzkoa

---

**Dirección para correspondencia:**  
Ane Mínguez-Olaondo  
E-mail: aneminola@gmail.com

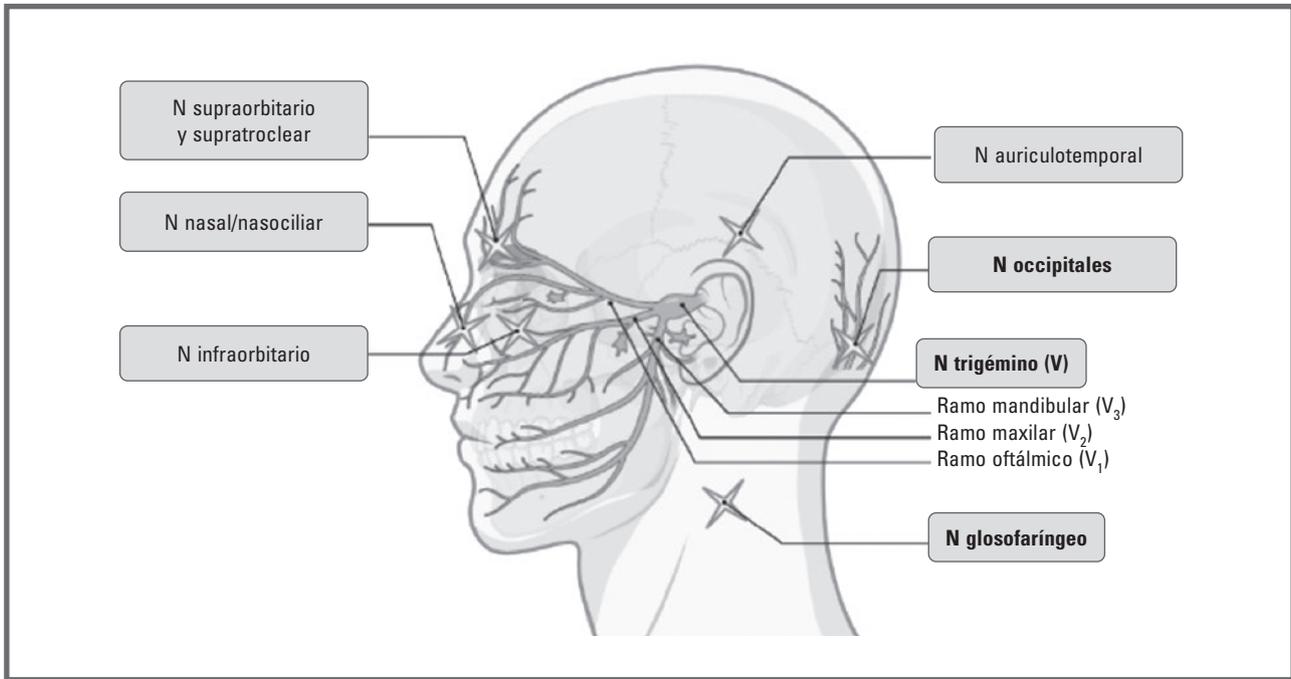


FIGURA 1. Neuralgias craneofaciales más frecuentes. N: nervio.

La figura 1 refleja de forma gráfica las neuralgias craneofaciales más frecuentes.

## V NERVIO CRANEAL

### Neuralgia del nervio trigémino

La neuralgia del trigémino (NT), aunque variable según los estudios, tiene una incidencia aproximada de 4-13/100.000<sup>3</sup>. Generalmente es algo más común en las mujeres y aumenta con la edad, en especial a partir de la sexta década de la vida. En los casos secundarios, la edad de comienzo suele ser más precoz y el curso clínico es gradual y progresivo<sup>4</sup>. A pesar de su baja incidencia, la NT constituye la forma más común de los síndromes de dolor facial.

Según la nueva clasificación de la International Headache Society (IHS)<sup>2</sup>, la NT se define por la presencia de al menos tres ataques de dolor facial unilateral que afecten a una o más divisiones del nervio trigémino sin irradiación a otras zonas, de carácter lancinante, punzante o «eléctrico», con inicio y fin abruptos, de algunos segundos de duración, que ocurre en crisis de menos de 2 minutos, de gran intensidad, y que se precipita por estímulos exteroceptivos aplicados en el territorio doloroso o a veces también en territorios trigeminales adyacentes.

La limitación terapéutica en la NT, y en general en el resto de las neuralgias, reside en la falta de ensayos de calidad, ya que al tratarse de un dolor tan grave, el placebo puede ser considerado contrario a la ética<sup>5</sup>.

### Tratamiento farmacológico

Se considera que el tratamiento de la NT debe iniciarse en monoterapia y que la terapia combinada con diferentes fármacos se reservará para aquellas situaciones en las que la eficacia lograda con la monoterapia sea baja<sup>6</sup>. A pesar de esta tendencia en el manejo terapéutico, a día de hoy no hay muchos datos basados en la evidencia para el uso y la recomendación de estas combinaciones<sup>7</sup>. Se recomienda instruir al paciente para capacitarlo a ajustar las dosis del segundo fármaco según la intensidad del dolor y los efectos secundarios<sup>8</sup>.

En relación con las indicaciones de las guías, la primera opción sería la carbamazepina. Constituye la única terapia aprobada en ficha técnica, con un 70-80% de efectividad en la reducción del dolor<sup>9</sup>. El motivo principal de su retirada suelen ser sus efectos adversos, siendo los más habituales la alteración en las enzimas hepáticas (por ser un potente inductor del citocromo P450), la hiponatremia y la pancitopenia. Por todo ello, se aconseja realizar controles analíticos sanguíneos con perfil hepático, ionograma y hemograma.

Según la última guía de NT de la Academia Europea de Neurología, con una calidad de evidencia moderada, para el tratamiento a largo plazo de la NT se recomienda el uso de carbamazepina<sup>8</sup>. A continuación se sitúa la oxcarbazepina<sup>8,10</sup>, que presenta un mejor perfil de efectos adversos al tratarse de un inductor débil del citocromo P450, pero tiene una menor flexibilidad para titularla<sup>11</sup>.

Ambos fármacos estarían contraindicados en pacientes con bloqueo auriculoventricular, por el peligro de agravarse.

El tercer fármaco de este grupo es la eslicarbazepina. Su eficacia y su seguridad en los pacientes con NT se evaluó por primera vez en 2018<sup>12,13</sup>. Se ha demostrado su eficacia en la neuralgia posherpética y en la polineuropatía diabética<sup>14,15</sup>. Aunque la evidencia actual se considera insuficiente como para recomendar la eslicarbazepina como tratamiento de la NT<sup>16</sup>, debe tenerse en consideración<sup>17</sup>. Su beneficio clínico podría explicarse por la similitud estructural con la carbamazepina, pero tiene una menor tasa de efectos adversos y una mayor vida media, lo que permite una posología más cómoda<sup>18</sup>. Por todo ello, podría ser una opción a tener en cuenta en los casos en que se haya obtenido beneficio con carbamazepina u oxcarbazepina, pero se hayan tenido que retirar por efectos adversos.

En cuanto a la gabapentina, no hay evidencia suficiente y tiene una recomendación débil tanto en monoterapia<sup>19</sup> como en adyuvancia para el tratamiento a largo plazo de la NT<sup>8</sup>. Existe un ensayo aleatorizado y simple ciego que muestra una ventaja adicional del uso de gabapentina con inyecciones de ropivacaína en los puntos gatillo<sup>20,21</sup>.

La pregabalina ha mostrado tener eficacia en el tratamiento de la neuralgia posherpética, la neuropatía diabética, la fibromialgia y el dolor neuropático paraneoplásico<sup>17</sup>. Tanto la experiencia clínica acumulada como los resultados de un estudio observacional muestran que puede tener un efecto beneficioso en la NT<sup>8,22</sup>. En los pacientes con esclerosis múltiple, combinada con lamotrigina, parece mejorar significativamente el control del dolor<sup>23</sup>.

La lamotrigina se considera como opción cuando ha habido mala tolerabilidad a la carbamazepina o la oxcarbazepina. Ha mostrado cierta eficacia como adyuvante junto con carbamazepina o fenitoína<sup>24</sup>, con la limitación de que requiere una titulación lenta para evitar la aparición de lesiones cutáneas<sup>8</sup>, por lo que no parece una opción apropiada en el tratamiento de las exacerbaciones.

Aunque se trata de un estudio antiguo, el baclofeno ha mostrado su mayor utilidad en los pacientes con NT y esclerosis múltiple<sup>25</sup>. Utilizado tanto en monoterapia como en adyuvancia, se considera que cuando un bloqueador de los canales de calcio a dosis plenas no ha obtenido el beneficio esperado se debería valorar añadir lamotrigina o baclofeno<sup>26</sup>.

A pesar de que se menciona también la pimozida como posible tratamiento, tanto en monoterapia como en tratamiento adyuvante, su uso en nuestro medio no se ha extendido debido a su potencial toxicidad cardiaca y neurológica<sup>27</sup>.

Otros fármacos, como la fenitoína, el clonazepam, el valproato sódico, la amitriptilina y la clomipramina, han mostrado cierta eficacia como tratamiento de la NT, pero en estudios observacionales no controlados<sup>17,28</sup>.

La toxina botulínica<sup>29</sup> se ha utilizado principalmente como terapia adicional<sup>8</sup> en pacientes refractarios, logrando un beneficio mantenido durante varios meses y reportando como efecto adverso principal debilidad facial en la zona de administración<sup>29,30</sup>.

El bloqueo anestésico con lidocaína se ha estudiado como adyuvante en pacientes en tratamiento con carbamazepina. Se han referido como efectos adversos principales hipoestesia, parestesias y ptosis<sup>31</sup>. Se reserva para aquellos pacientes que, siendo refractarios al tratamiento oral, no son candidatos a cirugía<sup>31-33</sup>.

La tabla 1 recoge los niveles de evidencia, los grados de recomendación y las dosis de todos estos fármacos.

Como terapias emergentes destacan los bloqueantes de los receptores de N-metil-D-aspartato, la duloxetina, la venlafaxina, los parches de lidocaína tópica y la estimulación magnética transcraneal si la intervención quirúrgica ha sido ineficaz<sup>4</sup>. Para las reagudizaciones en el área de urgencias se han estudiado la lidocaína intravenosa<sup>8,34</sup> y la lacosamida intravenosa<sup>35,36</sup>.

## Tratamiento quirúrgico

### TÉCNICAS ABLATIVAS/DESTRUCTIVAS

- Termocoagulación por radiofrecuencia de fibras retroganglionares que conducen la sensibilidad dolorosa.
- Compresión percutánea con balón del ganglio de Gasser.
- Gangliólisis percutánea con glicerol inyectado en el *cavum* de Meckel.
- Radiocirugía estereotáxica (con bisturí de rayos gamma).

A pesar de no haber estudios que comparen las cuatro intervenciones, sí hay una revisión sistemática de cada una de las técnicas<sup>37</sup>, de la cual se extrae que, a pesar de la similitud entre ellas, parece que la termocoagulación podría obtener las tasas más altas de alivio completo del dolor, aunque también el mayor número de complicaciones posoperatorias.

### DESCOMPRESIÓN MICROVASCULAR

En caso de contacto neurovascular, consigue el alivio inmediato preservando generalmente la función trigeminal, así como mejores resultados que las técnicas ablativas<sup>38</sup>.

**TABLA 1.** Evidencia y recomendaciones actualizadas de cada fármaco en la neuralgia del trigémino

Fármaco	Guía SEN 2020		Guía EAN		Dosis recomendada
	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	
Carbamazepina	I	A	M	Fuerte	200-1.200 mg/24 h
Lamotrigina	II	B	MB	Débil mono/ <i>add-on</i>	150-400 mg/24 h
Baclofeno	II	B	Mala	Experiencia clínica	30-80 mg/24 h
Sumatriptán s.c.	II	B			
Oxcarbazepina	IV	C	MB	Fuerte	600-1800 mg/24 h
Gabapentina	IV	C	B	Débil mono/ <i>add-on</i>	900-3200 mg/24 h
Amitriptilina, clomipramina	IV	C			
Valproato sódico	IV	C			
Lidocaína	IV	C			5 ml de lidocaína al 2% durante 5 semanas (6 inyecciones)
Clonazepam	IV	C			1,5-8 mg/24 h
Lacosamida					Hasta 200 mg/24 h i.v.
Fenitoína	IV	C	Mala	Experiencia clínica	300-500 mg/24 h
Toxina botulínica			MB	Débil mono/ <i>add-on</i>	25-100 U, administrando 2,5-5 U por punto con una distancia de 15 mm
Pregabalina	Neuralgia posherpética		Mala	Experiencia clínica	150-600 mg/24 h
Eslicarbazepina	Neuralgia posherpética				400-1.200 mg/24 h
Pimozida	II	B			4-12 mg/24 h

*Add-on*: adyuvante; B: baja; EAN: *European Academy of Neurology*; i.v.: vía intravenosa; M: moderada; MB: muy baja; Mono: monoterapia; s.c.: vía subcutánea; SEN: Sociedad Española de Neurología.

## Neuralgias de los ramos terminales del nervio trigémino

Los ramos terminales del nervio trigémino se listan en la tabla 2, y sus respectivas neuralgias se exponen a continuación.

### Neuralgia supraorbitaria

Se prefiere utilizar el término neuralgia supraorbitaria porque a menudo es difícil determinar si el dolor procede del nervio supraorbitario o del nervio supratroclear. Se afecta sobre todo por traumatismos o por presión continua en la zona. De predominio femenino, el dolor puede ser remitente recurrente o continuo. Suele remitir en uno o varios años en la mayoría de los casos, aunque la hipoestesia puede persistir. En los casos idiopáticos, la evolución suele ser normalmente crónica<sup>39</sup>. Aunque no suele haber estímulos gatillo, en general se observa hipersensibilidad en la zona de la escotadura supraorbitaria o en el trayecto del nervio desde la órbita a la cara<sup>11</sup>.

Fármacos como la gabapentina, la pregabalina, la amitriptilina y la capsicina tópica han mostrado eficacia<sup>40</sup>. El lugar donde se bloquea el nervio es inmediatamente superior a su salida, inyectando 0,5-1 ml en cada nervio<sup>41</sup>. Si hay fracaso farmacológico, puede probarse con la liberación quirúrgica del nervio a nivel de la escotadura supraorbitaria, la criodeneriación o la ablación del nervio, e incluso también la estimulación periférica del nervio supraorbitario<sup>42</sup> o con radiofrecuencia pulsada<sup>43</sup>.

### Neuralgia del nervio nasal o nasociliar

El dolor se localiza en la cara lateral de la nariz y se irradia hacia la región frontomedial, y puede aparecer tanto de forma espontánea como desencadenado por un estímulo táctil homolateral. El tratamiento consiste en amitriptilina o pregabalina, así como en bloqueo anestésico en el punto de salida del nervio nasociliar con 0,5 ml de solución anestésica<sup>41</sup>, o del ganglio esfenopalatino, o en ablación con radiofrecuencia<sup>4,44</sup>.

**TABLA 2.** Distribución de los ramos principales, secundarios y terminales del nervio trigémino

Ramos del nervio trigémino	Ramo secundario	Ramos terminales
Ramo oftálmico (V1)	N frontal	<i>N supraorbitario</i> <i>N supratroclear</i>
	N nasociliar	<i>N infratroclear</i> <i>N nasal externo</i> <i>N lagrimal</i>
Ramo maxilar (V2)		<i>N cigomaticotemporal</i> <i>N cigomaticofacial</i> <i>N infraorbitario</i>
Ramo mandibular (V3)		<i>N mentoniano</i> <i>N bucal</i> <i>N auriculotemporal</i> <i>N lingual</i>

N: nervio. En la columna de la derecha, en cursiva, los nervios afectados con más frecuencia.

### Neuralgia del nervio infraorbitario

Se llama también síndrome del pómulo entumecido, ya que abarca desde la región malar hasta la zona de los dientes incisivos y caninos<sup>45</sup>. El nervio es de localización superficial y propenso a afectarse por traumatismos. Descartadas causas secundarias, el diagnóstico se suele confirmar con el bloqueo del nervio infraorbitario<sup>46</sup>, que se realiza en su salida por el agujero infraorbitario inyectando 0,5-1 ml de solución anestésica<sup>41</sup>, aunque se puede probar también el tratamiento médico habitual de otras neuralgias<sup>4</sup>. La cirugía se ha descrito en casos concretos secundarios a fractura del macizo facial<sup>47</sup>.

### Neuralgia auriculotemporal

No es muy común y suele ser un dolor paroxístico que se localiza en el área preauricular. Puede acompañarse de sudoración y rubefacción facial. Puede ser secundario a una intervención quirúrgica o un trauma, y se ha documentado tras la paratiroidectomía o en relación con la presencia de un quiste sinovial dependiente de la articulación temporomandibular<sup>11</sup>. Aunque se han probado fármacos como la gabapentina, las consideraciones terapéuticas son similares a las del resto de las neuralgias, incluyendo el bloqueo del nervio con 0,5-1 ml de solución anestésica justo delante del trago<sup>41,48</sup>.

### NEURALGIA GLOsofaríngea

También llamada neuralgia vagoglosofaríngea, es menos frecuente que la NT, pero a veces coexisten. La mayoría de las veces suele ser idiopática, aunque en ocasiones se observa una compresión neurovascular. Se caracteriza por ataques de dolor paroxístico, recurrente, unilateral, en la distribución

del nervio glosofaríngeo, de unos pocos segundos de duración, pudiendo prolongarse hasta 2 minutos, de intensidad grave, tipo descarga eléctrica o dolor fulgurante, punzante o agudo, desencadenado por la deglución, la tos, el habla y los bostezos<sup>4</sup>.

El tratamiento se basa en el arsenal terapéutico disponible para la NT<sup>11</sup>, y también existe la posibilidad de realizar un bloqueo anestésico preferiblemente extraoral más que intraoral. Otra opción es la radiofrecuencia en los casos que precisen bloqueos recurrentes o cuando existan contraindicaciones para la cirugía, informando de los posibles efectos adversos, entre los que destacan la disfagia, el entumecimiento lingual, de faringe o de laringe, la ronquera y el sentido anormal del gusto.

Dentro de las opciones quirúrgicas se encuentran la rizotomía del glosofaríngeo y de la raíz superior del vago, la radiocirugía y la descompresión microvascular (esta última sería la primera elección si existiera compresión vascular)<sup>4</sup>.

### NEURALGIAS OCCIPITALES

La neuralgia del nervio occipital está más relacionada con la afectación cervical que con la craneal. El dolor es unilateral o bilateral, continuo o paroxístico, lancinante o punzante, agudo, en la distribución del nervio occipital (nervio de Arnold, nervio occipital mayor, nervio occipital menor o nervio tercero), en la parte posterior del cuero cabelludo, asociado frecuentemente a disestesias y alodinia. El dolor puede llegar al área fronto-orbitaria y se puede asociar con mareos, acúfenos o congestión nasal.

En cuanto al tratamiento, se puede probar el bloqueo anestésico, con el que se obtendría una mejoría limitada en el tiempo o de más larga duración mientras se inicia el tratamiento farmacológico

utilizado en el resto de las neuralgias, como los neuromoduladores (carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina), el baclofeno, los antidepresivos tricíclicos y los bloqueos nerviosos percutáneos con anestésico local, solo o combinado con corticoide, que además tienen un valor diagnóstico añadido. Dentro de las medidas locales pueden emplearse calor, fisioterapia y reposo<sup>4</sup>. Si el tratamiento conservador es ineficaz, se podrían considerar otras opciones, como la ablación por radiofrecuencia pulsada, la estimulación del nervio occipital o el ensayo con toxina botulínica<sup>11</sup>. La sección quirúrgica del nervio o la descompresión de las raíces nerviosas cervicales constituirían opciones terapéuticas en casos seleccionados y sin respuesta a los tratamientos previos<sup>4</sup>.

## CONCLUSIONES

Las neuralgias son dolencias craneales que ocurren en un dermatoma nervioso específico. Estos trastornos pueden reconocerse por sus presentaciones clínicas, incluido el dolor y las características en la topografía del nervio afecto. A pesar de la falta de evidencia por la ausencia de estudios bien diseñados, actualmente los tratamientos farmacológicos orales, en su mayoría neuromoduladores, siguen siendo de primera línea para la mayoría de las neuralgias, y puede recurrirse a los bloqueos nerviosos, las intervenciones quirúrgicas y otros procedimientos en los pacientes refractarios. En todo caso, y a pesar de la evidencia reducida, los neurólogos tendemos a hacer uso de fármacos fuera de ficha técnica para el tratamiento de la NT, por lo que sería interesante dar respaldo científico, mediante estudios bien diseñados, al manejo que realizamos en la consulta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain. Seattle: Elsevier; 1994.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
3. Jones MR, Urits I, Ehrhardt KP, et al. A comprehensive review of trigeminal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23:74.
4. Santos Lasasaosa S, Pozo Rosich P, editores. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2020. Disponible en: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>.
5. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid*. 2009;2009.
6. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia — diagnosis and treatment. *Cephalalgia*. 2017;37:648-57.
7. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 2002;18:22-7.
8. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019;26:831-49.
9. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20:107-14.
10. Tai AX, Nayar VV. Update on trigeminal neuralgia. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:42.
11. Gadjert PM, Smith JH. The neuralgias: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:459.
12. Sánchez-Larsen A, Sopolana D, Díaz-Maroto I, Perona-Moratalla AB, Gracia-Gil J, García-Muñozguren S, et al. Assessment of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate for the treatment of trigeminal neuralgia. *Curr J Pain*. 2018;22:1080-7.
13. Villanueva V, Serratosa JM, Guillamon E, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: results of the 1-year ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy Res*. 2014;108:1243-52.
14. García-Escrivá A, López-Herandez N, Lezcano M, Berenguer L. Experience with eslicarbazepine acetate as treatment for painful diabetic neuropathy. *Neurología*. 2016;31:639-40.

15. Tomic MA, Pecikoz UB, Micov AM, Stepanovic-Petrovic RM. The efficacy of eslicarbazepine acetate in models of trigeminal, neuropathic, and visceral pain: the involvement of 5-HT1B/1D serotonergic and CB1/CB2 cannabinoid receptors. *Anesth Analg*. 2015;121:1632-9.
16. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Eslicarbazepine acetate for neuropathic pain, headache, and cranial neuralgia: evidence and experience. *Neurología*. 2019;34:386-95.
17. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162-73.
18. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: an overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain*. 2020;16:1744806920901890.
19. Ta PCP, Dinh HQ, Nguyen K, Lin S, Ong YL, Ariyawardana A. Efficacy of gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Investig Clin Dent*. 2019;10:e12448.
20. Lemos L, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Gabapentin supplemented with ropivacaine block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. *Clin J Pain*. 2008;24:64-75.
21. Lemos L, Fontes R, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Pain Res*. 2010;3:201-12.
22. Obermann M, Yoon MS, Sensen K, Maschke M, Diener HC, Katsarava Z. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2008;28:174-81.
23. Solaro GM, Ferriero G. Refractory trigeminal neuralgia successfully treated by combination therapy (pregabalin plus lamotrigine). *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:165-6.
24. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens LE. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*. 1997;73:223-30.
25. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1984;15:240-4.
26. Di Stefano G, Truini A, Cruccu G. Current and innovative pharmacological options to treat typical and atypical trigeminal neuralgia. *Drugs*. 2018;78:1433-42.
27. He L, Wu B, Zhou M. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004029.
28. Zakrzewska JM. Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:1239-54.
29. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga AB, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidence of and experience with the use of onabotulinumtoxinA in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine. *Neurología*. 2020;35:568-78.
30. Bohluli B, Motamedi MH, Bagheri SC, Bagheri SC, Bayat M, Lassemi E, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111:47-50.
31. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AMA, Le-Huy Vu T, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin A therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2016;17:63.
32. Cruccu G. Trigeminal neuralgia. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):396-420.
33. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2012;32:443-50.
34. Moore D, Chong MS, Shetty A, Zakrzewska JM. A systematic review of rescue analgesic strategies in acute exacerbations of primary trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth*. 2019;123:e385-e396.
35. Gómez-Arguelles JM, Bermejo PE, Lara M, Almajano J, Aragón E, García del Carrizo F, et al. [Effectiveness of lacosamide in the treatment of refractory neuropathic pain: an open observational trial]. *Rev Neurol*. 2014;59:289-93.
36. García-Escrivá A, López-Hernández N, Gil-Cortes C. [Treatment of neuropathic pain with lacosamide]. *Rev Neurol*. 2012;54:167-72.
37. López BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2004;54:973-82; discussion 82-3.
38. Tronnier VM, Rasche D, Hamer J, Kienle AL, Kunze S. Treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: comparison of long-term outcome after radiofrequency rhizotomy and microvascular decompression. *Neurosurgery*. 2001;48:1261-7; discussion 7-8.
39. Penas-Prado M, Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, et al. [Post-traumatic supraorbital neuralgia: a benign condition]. *Rev Neurol*. 2007;44:89-91.
40. Pareja JA, Caminer AB. Supraorbital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10:302-5.
41. Santos Lasasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, Huerta Villanueva M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Consensus recommendations for anaesthetic peripheral nerve block. *Neurología*. 2017;32:316-30.
42. Amin S, Buvanendran A, Park KS, Kroin JS, Moric M. Peripheral nerve stimulator for the treatment of supraorbital neuralgia: a retrospective case series. *Cephalalgia*. 2008;28:355-9.
43. Luo F, Lu J, Ji N. Treatment of refractory idiopathic supraorbital neuralgia using percutaneous pulsed radiofrequency. *Pain Pract*. 2018;18:871-8.
44. Nierenburg H, Morris MS. External nasal neuralgia: an update. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:44.
45. Campbell WW, Jr. The numb cheek syndrome: a sign of infraorbital neuropathy. *Neurology*. 1986;36:421-3.
46. López Mesonero L, Pedraza Hueso MI, Herrero Velázquez S, Guerrero Peral AL. Infraorbital neuralgia: a diagnostic possibility in patients with zygomatic arch pain. *Neurología*. 2014;29:381-2.
47. Beigi B, Beigi M, Niyadurupola N, Saldana M, El-Hindy N, Gupta D. Infraorbital nerve decompression for infraorbital neuralgia/causalgia following blowout orbital fractures: a case series. *Craniofacial Trauma Reconstr*. 2017;10:22-8.
48. Ruiz M, Porta-Etessam J, García-Ptacek S, de la Cruz C, Cuadrado ML, Guerrero AL. Auriculotemporal neuralgia: eight new cases report. *Pain Med*. 2016;17:1744-8.

# Manejo de la cefalea en urgencias

David García Azorín

## Resumen

La cefalea es uno de los motivos de consulta principales en urgencias. En este medio, la prioridad es detectar aquellos pacientes con una cefalea de alto riesgo, que pueda implicar una elevada morbimortalidad. Ante la presencia de datos de alarma se deberán realizar las pruebas complementarias adecuadas. Dadas las modestas sensibilidad y especificidad de estas, en ausencia de sospecha específica se deberá completar el estudio antes de considerar el alta hospitalaria. Una vez descartada una causa secundaria, habrá que tratar de manera enérgica y específica la cefalea del paciente.

**Palabras clave:** Cefaleas primarias. Cefaleas secundarias. Diagnóstico. Tratamiento. Urgencias.

## Abstract

*Headache disorders are within the main reasons for visiting the emergency department. In this setting, the main priority is detecting those patients with a high-risk headache, with a potential morbimortality. In the presence of red flags, the appropriate ancillary exams will be done. Given the modest sensitivity and specificity of most ancillary exams, in the absence of a specific suspicion, the study must be completed prior to discharging the patient from hospital. Once secondary headaches are ruled out, patients should be treated promptly and with specific drugs.*

**Key words:** Headache disorders, primary. Headache disorders, secondary. Diagnosis. Treatment. Emergency medicine.

## INTRODUCCIÓN

La cefalea es un síntoma común en la experiencia humana. A lo largo de la vida, la mayoría de las personas la padecerán<sup>1</sup>, e incluso durante un año cuatro de cada cinco personas tendrán cefalea en algún momento<sup>2</sup>. Por ser un síntoma discapacitante, será necesario su pronto alivio, pero más importante todavía será aclarar su causa y tratarla antes de que tenga consecuencias negativas.

## CLASIFICACIÓN

La Sociedad Internacional de Cefaleas, en su Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC), las divide en tres grandes grupos: cefaleas primarias,

cefaleas secundarias y neuralgias craneales<sup>3</sup>. Las cefaleas primarias, aquellas sin una causa que las justifique, se subdividen en cuatro tipos: migraña, cefalea tipo tensión, cefaleas trigeminoautónomas y otras cefaleas primarias. Las cefaleas secundarias se subdividen según su causa en ocho tipos: traumática, vascular, intracraneal no vascular, por sustancias o por abstinencia de estas, por infección, por trastornos de la homeostasis, por problemas de estructuras craneales, faciales o cervicales, y secundaria a un trastorno psiquiátrico. Por último, el tercer grupo incluye las lesiones dolorosas de nervios craneales y otras causas de dolor facial, así como otras cefaleas no clasificables en los grupos anteriores<sup>3</sup>.

Unidad de Cefaleas  
Servicio de Neurología  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Valladolid

**Dirección para correspondencia:**  
David García Azorín  
E-mail: davidlink@hotmail.com

## Problemas asociados a la clasificación en urgencias

Como ser eminentemente observador, el neurólogo tiende a clasificar a sus pacientes en función de su fenotipo clínico. Esta clasificación en ejes, grupos, subgrupos y subtipos es poco práctica en el saturado ámbito de urgencias. Además, la utilidad práctica de la dicotomía entre secundaria y no secundaria es limitada, ya que no todas las causas de cefalea secundaria son igualmente peligrosas<sup>4</sup>. La prioridad debe ser detectar las cefaleas secundarias de alto riesgo (CESAR), definidas como aquellas que pueden poner en peligro la vida del paciente, originar secuelas a largo plazo o bien, siendo una cefalea primaria, tener un fenotipo clínico específico de cefaleas secundarias asociadas a los dos problemas anteriores, como es el caso de la cefalea en trueno o la migraña hemipléjica<sup>5</sup>. En la CIC, el número total de causas de CESAR asciende a 118<sup>3</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

### Epidemiología de la cefalea como síntoma

La cefalea es consistentemente uno de los motivos de consulta más frecuentes en urgencias. Según datos de los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos, es el cuarto motivo global en frecuencia<sup>6,7</sup>. En los últimos 5 años, el número de visitas ha aumentado un 14%<sup>8</sup>. Entre los motivos de consulta neurológicos, es de lejos el más frecuente; no obstante, como motivo de interconsulta al neurólogo de guardia se ve superada por el ictus y las crisis comiciales<sup>9,10</sup>. Se ha estimado que solo un 23-28% de los pacientes con cefalea son evaluados por el neurólogo durante su estancia en urgencias<sup>11</sup>, y de ahí la importancia de una adecuada formación del personal sanitario.

### Epidemiología de las distintas cefaleas

En cuanto a la epidemiología de cada tipo de cefalea, la urgencia hospitalaria es el lugar donde la prevalencia de cefaleas secundarias es máxima. En contraposición con series realizadas en consultas y unidades de cefalea, el porcentaje de pacientes con cefalea primaria es menor<sup>12</sup> y el de aquellos con cefalea secundaria varía entre el 2% y el 30%<sup>5,12,13</sup>. En los pocos estudios que han evaluado el porcentaje de pacientes con diagnóstico final de CESAR, este se estima en un 5,4%<sup>5</sup>.

Un hecho que merece ser subrayado es que el diagnóstico de los pacientes puede no ser factible durante la estancia en urgencias, por no cumplir los

criterios diagnósticos o por falta de evidencia. Por ello, en aquellos casos de diagnóstico incierto debe emitirse un diagnóstico inespecífico que no asuma una naturaleza benigna de la cefalea<sup>14</sup>. En numerosos estudios, este es el diagnóstico al alta más frecuente<sup>12,13</sup>.

Una cefalea que merece especial consideración es la cefalea tipo tensión. Pese a ser la segunda enfermedad más prevalente en el mundo<sup>15</sup>, su menor gravedad y su mejor respuesta al tratamiento sintomático respecto de la migraña hacen infrecuente que los pacientes con cefalea tipo tensión necesiten acudir a urgencias. Por su fenotipo inespecífico y el hecho de que muchas cefaleas secundarias puedan «disfrazarse» de cefalea tipo tensión<sup>16</sup>, su diagnóstico es especialmente delicado. En un estudio en el que se evaluaron 211 pacientes que fueron dados de alta de urgencias con diagnóstico de «cefalea tipo tensión», se halló que solo el 10% cumplían los criterios diagnósticos y se detectaron numerosos pacientes con cefalea secundaria y CESAR<sup>17</sup>. Por ello, en aquellos pacientes en quienes no exista suficiente seguridad diagnóstica, el diagnóstico al alta debe ser inespecífico y dejar claro que el proceso sigue abierto.

## DIAGNÓSTICO

No existe ninguna prueba que descarte de forma suficientemente sensible y exhaustiva las causas de CESAR<sup>18</sup>. Las pruebas deben solicitarse de acuerdo con la sospecha clínica, ya que su sensibilidad y especificidad dependerán de que se escoja la modalidad adecuada en el momento oportuno. Por este motivo, la máxima de Claude Bernard, «el que no sabe lo que busca, no entiende lo que encuentra», alcanza su pleno significado.

El manejo de este síndrome doloroso es especialmente complejo en el ámbito de urgencias. El primer problema radica en que el número de causas de cefalea es muy superior al de causas de dolor torácico o dolor abdominal, careciendo además de biomarcadores específicos como ocurre en estos campos<sup>19,20</sup>. En segundo lugar, una misma afección puede tener una presentación clínica muy heterogénea, ya que la presentación clínica en neurología no depende de la enfermedad, sino de la topografía de la lesión<sup>21</sup>.

Muchas enfermedades son dinámicas y sus manifestaciones clínicas pueden reflejar distintas fases de su fisiopatogenia, como en el caso de la trombosis de senos venosos cerebrales<sup>22</sup>. La tabla 1 resume *grosso modo* la sensibilidad de las principales modalidades diagnósticas en algunas de las CESAR más frecuentes.

**TABLA 1.** Sensibilidad de las distintas modalidades de imagen en el diagnóstico de las principales cefaleas secundarias

Causas de cefalea	TC	Ecografía Doppler	TC con estudio vascular +/- perfusión	Punción lumbar con presión de apertura	RM cerebral	Arteriografía
Traumatismo craneoencefálico	+	-	-	-	++	-
Ictus isquémico	+	+	++	-	+++	++
Hemorragia intracraneal	+++	-	+	-	+++	-
Hemorragia subaracnoidea	++	+	++	++	+++	++
Vasculitis y arteritis Vasoconstricción cerebral reversible	+/-	++	++	++	++	+++
Diseccción arterial	+/-	++	++	-	+++	+++
Trombosis de senos venosos	+/-	-	++	-	+++	+++
Apoplejía hipofisaria	+	-	-	-	++	-
Hiperpresión o hipopresión intracraneal	+	-	-	+++	++	-
Neoplasia intracraneal	++	-	+	-	+++	-
Meningitis carcinomatosa	+/-	-	-	++	++	-
Meningoencefalitis infecciosa	-	-	-	+++	+	-
Empiema o absceso cerebral	+	-	-	++	+++	-
Cefalea asociada a PRES	+	++	+	-	+++	-
Síndrome de Tolosa-Hunt	-	-	-	-	+++	-

-: nula; +++: óptima.

PRES: *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* (síndrome de encefalopatía posterior reversible); RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

## Datos de alarma

Dado que el *quid* de la cuestión es saber cuándo sospechar una causa secundaria, se deberá bajar una posible cefalea secundaria ante la presencia de datos de alarma<sup>23,24</sup>. Los datos de alarma, o *red flags* en la terminología inglesa, son aquellos elementos relacionados con los antecedentes personales del paciente, la anamnesis o la exploración física que se asocian con una o varias cefaleas secundarias<sup>23</sup>. La tabla 2 enumera los principales datos de alarma. Algunos pueden ser tanto síntoma como signo, en función de si se relatan en la anamnesis o se objetivan en la exploración.

La presencia de datos de alarma no es sinónimo de que el paciente padezca una cefalea secundaria, sino que se deben integrar todos los datos disponibles e individualizar la sospecha. No todos los datos de alarma se asocian con igual frecuencia a cefaleas secundarias<sup>25</sup>, siendo la especificidad de los datos de alarma relativamente baja<sup>24</sup>. Por ello, en aquellos casos en los que se sospeche una causa secundaria, pero no se considere una única afección, el abordaje diagnóstico deberá ser sistemático, generalmente comenzando con la evaluación del parénquima cerebral. La figura 1 esquematiza los

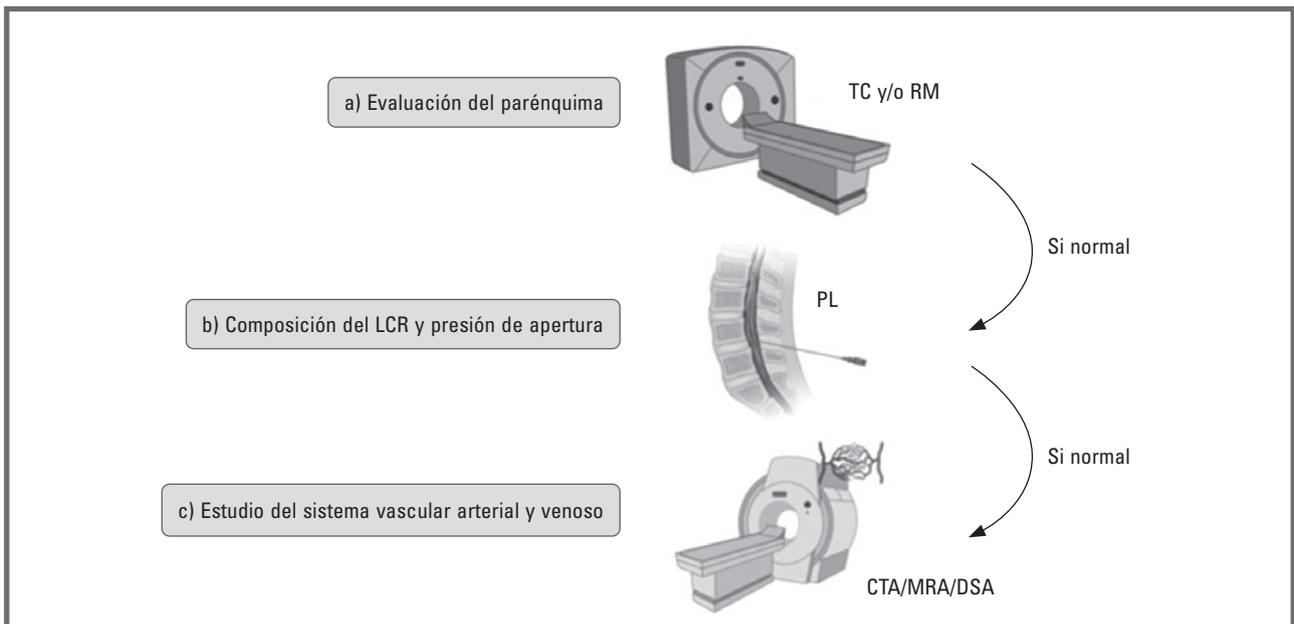
pasos para el diagnóstico del paciente con sospecha de CESAR. A continuación, se deben evaluar la composición y la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo, y estudiar específicamente el sistema vascular cerebral, no solo el arterial, sino también el venoso en caso de normalidad del anterior. No hay consenso en cuanto al orden de la segunda y tercera pruebas que deben realizarse, pero sí en que, si las anteriores son normales, estas deben realizarse para culminar con pruebas de mayor sensibilidad y generalmente menor disponibilidad en urgencias, como la resonancia magnética cerebral y la arteriografía<sup>3</sup>. Si los resultados son inconcluyentes, en especial si el paciente sigue sintomático, es recomendable la hospitalización para completar el estudio y la observación del paciente<sup>26</sup>.

## MANEJO DE LOS PACIENTES CON CEFALEA PRIMARIA

El antecedente personal de cefalea primaria no implica que la cefalea actual sea una cefalea primaria. Dada la elevada prevalencia de estas, pueden existir numerosas causas comórbidas, siendo la ausencia de datos de alarma y la presencia de

**TABLA 2.** Principales datos de alarma asociados a la presencia de cefaleas secundarias

Datos de alarma relacionados con los antecedentes personales	Datos de alarma relacionados con la cefalea
Antecedentes de cáncer	Inicio en trueno (intensidad > 7/10 alcanzada en < 60 segundos y duración ≥ 5 minutos)
Inmunosupresión congénita, adquirida o tratamientos con efecto sobre el sistema inmunitario	Componente posicional: precipitación por el paso de bipedestación a decúbito o viceversa
Traumatismos craneales o cervicales	Interrumpe el descanso nocturno
Uso de drogas ilícitas o de determinados fármacos	Cambio en el fenotipo de una cefalea preexistente o resistencia al tratamiento
Edad avanzada	Inicio reciente o empeoramiento progresivo
Patologías hematológicas con riesgo aumentado de trombosis o hemorragia, anticoagulación	Precipitación por toser, estornudar o actividad física
Embarazo o lactancia	Unilateralidad estricta
Datos de alarma relacionados con la presencia de síntomas asociados	Datos de alarma relacionados con la presencia de signos exploratorios
Fiebre, síndrome constitucional	Alteración en las constantes vitales
Alteración del nivel de conciencia	Signos trigeminoautonómicos: lagrimeo, hiperemia ocular, rinorrea, ptosis, miosis
Alteración del comportamiento	Signos en la exploración sistémica: cutánea, cardiorrespiratoria, vascular
Movimientos anormales	Rigidez de nuca, signos meníngeos
Vómitos inexplicables	Ausencia de pulso temporal
Síntomas neurooftalmológicos: alteración visual, diplopía, etc.	Edema de papila
Síntomas neurológicos focales: debilidad, alteración sensitiva, alteración de la marcha, etc.	Signos focales en la exploración neurológica


**FIGURA 1.** Manejo diagnóstico del paciente con sospecha de cefalea secundaria de alto riesgo. CTA: angiografía mediante TC; DSA: angiografía de sustracción digital; LCR: líquido cefalorraquídeo; MRA: angiografía mediante RM; PL: punción lumbar; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

**TABLA 3.** Principales fármacos empleados en el tratamiento de la migraña y el estatus migrañoso en urgencias

Fármacos	Dosis	N.º de ampollas	Consideraciones	Advertencias
Paracetamol	1 g	1	Generalmente ineficaz	Puede usarse en embarazadas Hepatopatía
Ketorolaco	30 mg	1	Gastropatía	Patología digestiva
Dexketoprofeno	50 mg	1	Riesgo de sangrado	Posibilidad de sangrado
Diclofenaco	75 mg	1		
Metamizol	2000 mg	1	Eficacia moderada	Agranulocitosis, asma, hipotensión, embarazo
Sumatriptán s.c.	6 mg	1	No emplear si ya ha tomado triptanes	No si vasculopatía, cardiopatía, hipertensión de difícil control, aura hemipléjica
Metilprednisolona	20 mg	1	Necesidad de gastroprotección	Puede causar hipertensión arterial e insomnio
Sulfato de magnesio	1,5 mg	1	Precaución si motilidad gastrointestinal reducida	Patología cardíaca, insuficiencia renal
Ácido valproico	400-800 mg i.v.	1-2	Contraindicado en embarazo	Hepatopatía, insuficiencia renal, patología hematológica, porfiria, patología mitocondrial
Lidocaína 2% Bupivacaína 2%	2,5 ml en cada NOM	0,5	Contraindicado en fractura o cirugía craneal	Anticoagulación y antiagregantes
Clorpromazina	12,5 mg, repetible	0,5	Reservar para casos refractarios	Hipotensión arterial marcada, riesgo de síncope
Metoclopramida	10-20 mg	1-2	Considerar si náuseas o como coadyuvante	Discinesias

i.v.: vía intravenosa; NOM: nervio occipital mayor; s.c.: vía subcutánea.

datos que refuerzan esta hipótesis las llamadas *green flags*. Este concepto, antagónico al de *red flags*, es jerárquicamente menor, y la presencia de un solo dato de alarma siempre debe poner en duda el diagnóstico<sup>27</sup>. Es preferible realizar pruebas y aumentar la seguridad diagnóstica en un paciente con cefalea primaria que dar de alta a un paciente con una CESAR sin haber realizado ninguna prueba.

Los datos de tranquilidad que gozan de mayor consenso son el inicio de la cefalea en la infancia, la relación temporal con el ciclo menstrual, la presencia de días libres de cefalea, los antecedentes familiares de cefalea similar y que la cefalea cesase hace más de 1 semana<sup>28</sup>. Por el contrario, pese a la creencia popular, la respuesta al tratamiento específico de las cefaleas primarias, como puede ocurrir con el caso de los triptanes, no presupone el diagnóstico de una cefalea primaria<sup>29</sup>.

### Tratamiento de los pacientes con cefalea primaria

El tratamiento debe ser específico, precoz y enérgico. Es un error volver a emplear aquellos fármacos que el paciente ya ha utilizado sin mejoría<sup>30</sup>. En caso

de no haber usado triptanes, se puede emplear sumatriptán subcutáneo en pacientes con migraña<sup>31</sup>. Pese a la dificultad que entraña este medio, el paciente con cefalea debe estar en un entorno tranquilo, asegurándose una adecuada hidratación y fármacos adicionales de mayor eficacia en caso de que los recibidos hasta el momento no sean suficientemente eficaces<sup>32</sup>. La tabla 3 resume los principales fármacos empleados en el tratamiento de la migraña y el estatus migrañoso en urgencias.

### CONSIDERACIONES PREVIAS AL ALTA

Como ya se ha comentado, si el diagnóstico en el momento del alta no está cerrado hay que instruir al paciente en cuanto a los motivos por los que debe volver a consultar. Si el diagnóstico es incierto, así debe figurar en el informe de alta<sup>4</sup>. Si el tratamiento sintomático previo del paciente era inapropiado, es un excelente momento para modificar dicha prescripción. En caso necesario, se derivará al paciente a la consulta de neurología o a la consulta monográfica de cefalea, incluso valorando el inicio de un tratamiento preventivo en los casos en que esté claramente indicado<sup>33</sup>.

## CONCLUSIONES

La cefalea es una afección frecuente en urgencias y todo médico debe estar preparado para su manejo. La detección de pacientes con cefaleas de alto riesgo es prioritaria, y para ello hay que evaluar sistemáticamente la presencia de datos de alarma. En los pacientes con cefalea primaria, deberá realizarse un tratamiento precoz, enérgico y específico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Boardman HF, Thomas E, Croft PR, Millson DS. Epidemiology of headache in an English district. *Cephalalgia*. 2003;23:129-37.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014;15:31.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018; 38:1-211.
- Davenport R. Acute headache in the emergency department. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(Suppl II):ii33-7.
- García-Azorín D, Abelaira-Freire J, Rodríguez-Adrada E, González-García N, Guerrero AL, Porta-Etessam J, Martín-Sánchez FJ, et al. Estudio sobre el subtriage del Sistema de Triage de Manchester en pacientes que acuden a urgencias por cefalea. *Neurología*. 2020 Oct 22;S0213-4853(20)30275-9. doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.019. Online ahead of print.
- Burch RC, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and Impact of migraine and severe headache in the United States: figures and trends from government health studies. *Headache*. 2018;58:496-505.
- Godwin SA, Cherkas DS, Panagos PD, Shih RD, Bynny R, Wolf SJ. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute headache. *Ann Emerg Med*. 2019;74:e41-74.
- National Health System (NHS), England. Improved NHS migraine care to save thousands of hospital stays. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/2020/01/improved-nhs-migraine-care/2020>.
- Ramírez-Moreno JM, Ollero-Ortiz A, Gómez-Barquero MJ, Roa-Montero A, Constantino Silva AB, Hernández Ramos FJ. Longitudinal study of in-hospital consultations with neurology in a tertiary hospital. A health care activity on the increase. *Neurología*. 2013;28:9-14.
- Rodríguez Cruz PM, Pérez Sánchez JR, Cuello JP, Sobrino García P, Vicente Peracho G, García Arratibel A, et al. Workload of on-call emergency room neurologists in a Spanish tertiary care centre. A one-year prospective study. *Neurología*. 2014;29:193-9.
- Matias-Guiu JA, Porta-Etessam J, García-Azorín D, Martín-Sánchez FJ. Analysis of in-hospital consultations between the emergency department and the on-call neurologist due to headaches. *Neurología*. 2016;31:577.
- Doretti A, Shestareitc I, Ungaro D, Lee J, Lymeropoulos L, Kokoti L, et al. School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Headaches in the emergency department — a survey of patients' characteristics, facts and needs. *J Headache Pain*. 2019;20:100.
- Chu KH, Howell TE, Keijzers G, Fury JS, Eley RM, Kinnear FB, et al. Acute headache presentations to the emergency department: a statewide cross-sectional study. *Acad Emerg Med*. 2017;24:53-62.
- Dermitzakis EV, Georgiadis G, Rudolf J, Nikiiforidou D, Kyriakidis P, Gravas I, et al. Headache patients in the emergency department of a Greek tertiary care hospital. *J Headache Pain*. 2010;11:123-8.
- Global Burden of Disease 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789-858.
- Crystal SC, Robbins MS. Tension-type headache mimics. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:459-66.
- García-Azorín D, Farid-Zahrán M, Gutiérrez-Sánchez M, González-García MN, Guerrero AL, Porta-Etessam J. Tension-type headache in the emergency department diagnosis and misdiagnosis: the TEDDi study. *Sci Rep*. 2020;10:2446.
- Schytz HW, Olesen J. Laboratory tests of headache disorders — dawn of a new era? *Cephalalgia*. 2016;36:1268-90.
- Azzopardi E, Lloyd C, Teixeira SR, Conlan RS, Whitaker IS. Clinical applications of amylose: novel perspectives. *Surgery*. 2016;160:26-37.
- Andruchow JE, Kavsak PA, McRae AD. Contemporary emergency department management of patients with chest pain: a concise review and guide for the high-sensitivity troponin era. *Can J Cardiol*. 2018;34:98-108.
- Zarranz Imitrizaldu JJ, editor. *Neurología*. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
- Singh RJ, Saini J, Varadharajan S, Baburao Kulkarni G, Veerendrakumar M. Headache in cerebral venous sinus thrombosis revisited: exploring the role of vascular congestion and cortical vein thrombosis. *Cephalalgia* 2018;38:503-10.
- Sánchez del Río González M, Medrano Martínez V, Pozo Rosich P, Ruiz Álvarez L, Torres Ferrús M. Fisiopatología, métodos diagnósticos, criterios de derivación y criterios de hospitalización. En: Santos Lasasa S, Pozo Rosich P, editores. *Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020*. Madrid: Luzán 5. p. 58.
- Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNN00P10 list. *Neurology*. 2019;92:134-44.
- Friedman BW, Lipton RB. Headache in the emergency department. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:302-7.
- Gago-Veiga AB, García-Azorín D, Mas-Sala N, Ordás CM, Ruiz-Piñero M, Torres-Ferrús M, et al. How and when to refer patients diagnosed with primary headache and craniofacial neuralgia in the emergency department or primary care: recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurología*. 2020;35:176-84.
- Muñoz-Cerón J, Marín-Careaga V, Peña L, Mutis J, Ortiz G. Headache at the emergency room: etiologies, diagnostic usefulness of the ICHD 3 criteria, red and green flags. *PLoS One*. 2019;14:e0208728.
- Pohl H, Do TP, García-Azorín D, Møller Hansen J, Kristoffersen ES, Nelson SE, et al. Green flags and headache. A concept study using the Delphi method. *Headache*. 2021;61:300-9.
- Pfadenhauer K, Schönsteiner T, Keller H. The risks of sumatriptan administration in patients with unrecognized subarachnoid haemorrhage (SAH). *Cephalalgia*. 2006;26:320-3.
- Rozen TD. Emergency department and inpatient management of status migrainosus and intractable headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(4 Headache):1004-17.
- Ijazi A, Chua A, Rich-Fiondella R, Veronesi M, Melo-Carrillo A, Ashina S, et al. Unrecognized challenges of treating status migrainosus: an observational study. *Cephalalgia*. 2020;40:818-27.
- Godwin SA, Cherkas DS, Panagos PD, Shih RD, Bynny R, Wolf SJ. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute headache. *Ann Emerg Med*. 2019;74:e41-e74.
- Evans RW, Friedman BW. Headache in the emergency department. *Headache*. 2011;51:1276-8.

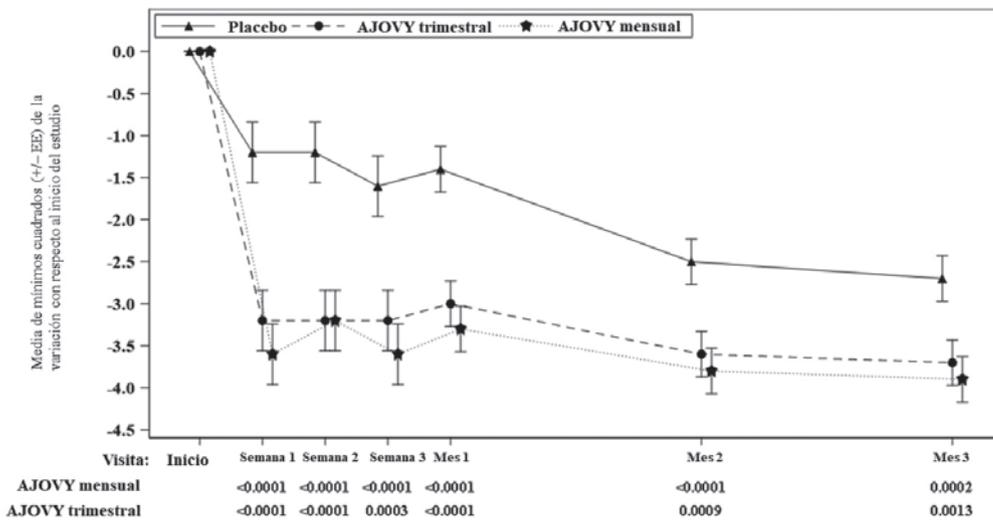
▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** AJOVY 225 mg solución inyectable en jeringa precargada. AJOVY 225 mg solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una jeringa precargada contiene 225 mg de fremanezumab. Una pluma precargada contiene 225 mg de fremanezumab. Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable (inyectable) Solución entre transparente y opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla con un pH de 5,5 y una osmolaridad de 300 450 mOsm/kg. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** AJOVY está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes. **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la migraña. **Posología** El tratamiento está indicado en pacientes con al menos cuatro días de migraña al mes al inicio del tratamiento con fremanezumab. Se dispone de dos opciones de pauta posológica: • 225 mg una vez al mes (pauta posológica mensual), o • 675 mg cada tres meses (pauta posológica trimestral). Al cambiar de pauta posológica, la primera dosis de la nueva pauta debe administrarse en la siguiente fecha de administración prevista de la pauta anterior. Cuando se inicie el tratamiento con fremanezumab, se puede continuar el tratamiento concomitante para la prevención de la migraña si el prescriptor lo considera necesario (ver sección 5.1). El beneficio terapéutico debe evaluarse en un plazo de tres meses desde el inicio del tratamiento. La eventual decisión de continuar con el tratamiento se debe tomar de forma individualizada en cada paciente. Se recomienda evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento de forma periódica a partir de entonces. **Dosis olvidada** Si se olvida administrar una inyección de fremanezumab en la fecha prevista, la administración debe reanudarse lo antes posible con la dosis y la pauta indicadas. No se debe administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. **Poblaciones especiales Pacientes de edad avanzada** Se dispone de datos limitados sobre el uso de fremanezumab en pacientes  $\geq 65$  años. Teniendo en cuenta los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal o hepática** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática (ver sección 5.2). **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AJOVY en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración** Vía subcutánea. AJOVY se administra únicamente mediante inyección subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular. AJOVY puede inyectarse en áreas del abdomen, del muslo o del brazo que no sean dolorosas a la palpación ni presenten hematomas, enrojecimiento o induración. En caso de inyecciones múltiples, debe alternarse el lugar de inyección. Los pacientes pueden autoadministrarse la inyección si un profesional sanitario les enseña la técnica de autoinyección subcutánea. Para más instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** **Trazabilidad** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Hipersensibilidad** Se han notificado con poca frecuencia reacciones de hipersensibilidad tales como exantema, prurito, urticaria y tumefacción con fremanezumab (ver sección 4.8). La mayoría de las reacciones se notificaron entre varias horas y un mes después de la administración y fueron leves o moderadas, pero algunas dieron lugar a la interrupción de la administración o requirieron tratamiento con corticosteroides. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, debe considerarse la interrupción de la administración de fremanezumab e iniciarse el tratamiento apropiado. **Enfermedades cardiovasculares importantes** Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que padecían ciertas enfermedades cardiovasculares importantes (ver sección 5.1). No se dispone de datos de seguridad en estos pacientes. **Excipientes** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas con AJOVY. No se esperan interacciones farmacocinéticas debido a las características de fremanezumab. Además, el uso concomitante de tratamientos agudos para la migraña (en concreto, analgésicos, derivados ergotamínicos y triptanes) y medicamentos preventivos para la migraña durante los estudios clínicos no afectó a la farmacocinética de fremanezumab. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** Hay datos limitados relativos al uso de AJOVY en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de AJOVY durante el embarazo. **Lactancia** Se desconoce si fremanezumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento, para disminuir a concentraciones bajas poco después; por lo tanto, no se puede excluir el riesgo en niños lactantes durante este breve periodo. Posteriormente, podría considerarse el uso de fremanezumab durante la lactancia solo si es clínicamente necesario. **Fertilidad** No hay datos de fertilidad en seres humanos. Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de AJOVY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad** Se ha tratado a un total de más de 2.500 pacientes (más de 1.900 pacientes-años) con AJOVY en estudios de registro. Más de 1.400 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas de forma frecuente fueron reacciones locales en el lugar de inyección (induración [17 %], eritema [16 %] y prurito [2 %]). **Tabla de reacciones adversas** Se presentan las RAM registradas en los estudios clínicos en función de la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de la clasificación del sistema de órganos, las RAM están ordenadas según su frecuencia, apareciendo primero las reacciones más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAM se presentan en orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia se basan en la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las siguientes RAM se han identificado en el programa de desarrollo clínico de AJOVY (Tabla 1).

**Tabla 1: Reacciones adversas en los estudios clínicos**

Clasificación por órganos, aparatos o sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección
		Induración en el lugar de inyección
		Eritema en el lugar de inyección
	Frecuentes	Prurito en el lugar de inyección
Poco frecuentes	Exantema en el lugar de inyección	

**Descripción de determinadas reacciones adversas** **Reacciones en el lugar de inyección** Las reacciones locales observadas con mayor frecuencia en el lugar de inyección fueron dolor, induración y eritema. Todas las reacciones locales en el lugar de inyección fueron transitorias y generalmente de intensidad de leve a moderada. El dolor, la induración y el eritema se observaron generalmente justo después de la inyección, mientras que el prurito y el exantema aparecieron dentro de un plazo de una mediana de 24 y 48 horas, respectivamente. Todas las reacciones en el lugar de inyección se resolvieron, generalmente en un plazo de horas o días. Las reacciones en el lugar de inyección generalmente no requirieron la interrupción de la administración del medicamento. **Inmunogenicidad** En los estudios controlados con placebo, el 0,4 % de los pacientes (6 de 1.701) tratados con fremanezumab desarrollaron anticuerpos anti fármaco (AAF). Las respuestas de anticuerpos presentaron títulos bajos. Uno de estos 6 pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes. Durante 12 meses de tratamiento, se detectaron AAF en el 2,3 % de los pacientes (43 de 1.888) y el 0,95% de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes. La seguridad y la eficacia de fremanezumab no se vieron afectadas por el desarrollo de AAF. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el **Apéndice V**. **4.9 Sobredosis** Se han administrado dosis de hasta 2.000 mg por vía intravenosa en ensayos clínicos sin que se haya producido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado en caso necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: no se ha asignado aún. Código ATC: no se ha asignado aún. **Mecanismo de acción** Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 $\Delta$ a/kappa humanizado derivado de un precursor murino. Fremanezumab se une selectivamente al ligando péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y bloquea la unión de las dos isoformas del CGRP ( $\alpha$ -CGRP y  $\beta$ -CGRP) al receptor del CGRP. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto por el que fremanezumab previene las crisis migrañosas, se cree que la prevención de la migraña se consigue gracias a su efecto modulador del sistema trigeminal. Se ha constatado que los niveles de CGRP aumentan significativamente durante la migraña y se normalizan con el alivio de la cefalea. Fremanezumab presenta una alta especificidad por el CGRP y no se une a miembros de su familia estrechamente relacionados (por ejemplo, amilina, calcitonina, intermedia y adrenomedulina). **Eficacia clínica y seguridad** La eficacia de fremanezumab se evaluó en dos estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes adultos con migraña episódica (estudio 1) y migraña crónica (estudio 2). Los pacientes incluidos tenían antecedentes de al menos 12 meses de migraña (con y sin aura) conforme a los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III). Se excluyó a los pacientes de edad avanzada ( $> 70$  años), a los pacientes que usaban opioides o barbitúricos más de cuatro días al mes y a los pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o episodios tromboembólicos preexistentes. **Estudio de la migraña episódica (estudio 1)** Se evaluó la eficacia de fremanezumab en la migraña episódica en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración (estudio 1). Se incluyó en el estudio a adultos con antecedentes de migraña episódica (menos de 15 días con cefalea al mes). Se aleatorizaron un total de 875 pacientes (742 mujeres, 133 hombres) a uno de los tres grupos: 675 mg de fremanezumab cada tres meses (trimestral, n = 291), 225 mg de fremanezumab una vez al mes (mensual, n = 290) o administración mensual de un placebo (n = 294) mediante inyección subcutánea. Las características demográficas y basales estaban equilibradas y eran similares entre los grupos del estudio. Los pacientes tenían una mediana de edad de 42 años (intervalo: de 18 a 70 años), el 85 % eran mujeres y el 80 % de raza blanca. La frecuencia media de las migrañas al inicio del estudio era de aproximadamente 9 días con migraña al mes. Se permitió a los pacientes usar tratamientos agudos para la cefalea durante el estudio. También se permitió a una subpoblación de pacientes (21 %) usar de forma concomitante un medicamento preventivo de uso habitual (betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio/benzociclohepteno, antidepresivos, antiépilépticos). En conjunto, el 19 % de los pacientes había usado previamente topiramato. Un total de 791 pacientes completaron la fase de tratamiento doble ciego de 12 semanas. La variable principal de la eficacia fue la variación media con respecto al inicio del estudio en el promedio de días con migraña al mes durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Las variables secundarias fundamentales fueron la consecución de una reducción de al menos el 50 % con respecto al inicio del estudio en el número de días con migraña al mes (tasa de respuesta del 50 %), la variación media con respecto al inicio del estudio en la puntuación MIDAS comunicada por el paciente y la variación con respecto al inicio del estudio en el promedio de días de uso al mes de medicamentos para la cefalea aguda. Tanto la pauta posológica mensual como la pauta posológica trimestral de fremanezumab demostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante con respecto al inicio del estudio en comparación con el placebo en las variables fundamentales (ver Tabla 2). El efecto también se produjo ya desde el primer mes y se mantuvo durante el periodo de tratamiento (ver Figura 1).

Figura 1: Variación media con respecto al inicio del estudio en el número promedio de días con migraña al mes en el estudio 1



Media al inicio del estudio (número promedio de días con migraña al mes): placebo: 9,1; AJOVY trimestral: 9,2; AJOVY mensual: 8,9.

Tabla 2: Resultados de eficacia fundamentales en el estudio 1 de la migraña episódica

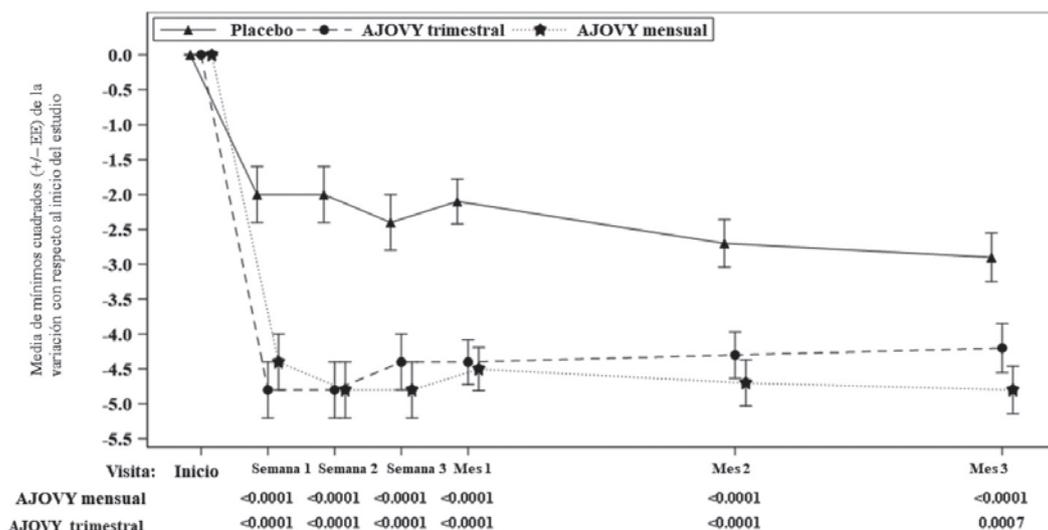
Variables de la eficacia	Placebo (n = 290)	Fremanezumab 675 mg cada tres meses (n = 288)	Fremanezumab 225 mg una vez al mes (n = 287)
<b>DMM</b>			
Variación media <sup>a</sup> (IC del 95 %)	-2,2 (-2,68, -1,71)	-3,4 (-3,94, -2,96)	-3,7 (-4,15, -3,18)
DT (IC del 95 %) <sup>b</sup>	-	-1,2 (-1,74, -0,69)	-1,4 (-1,96, -0,90)
Valor inicial (DE)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
Valor de p (frente al placebo) <sup>c</sup>	-	p < 0,0001	p < 0,0001
<b>DCM</b>			
Variación media <sup>a</sup> (IC del 95 %)	-1,5 (-1,88, -1,06)	-3,0 (-3,39, -2,55)	-2,9 (-3,34, -2,51)
DT (IC del 95 %) <sup>b</sup>	-	-1,5 (-1,95, -1,02)	-1,5 (-1,92, -0,99)
Valor inicial (DE)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
Valor de p (frente al placebo) <sup>c</sup>	-	p < 0,0001	p < 0,0001
<b>Tasa de respuesta del 50 %, DMM</b>			
Porcentaje (%)	27,9 %	44,4 %	47,7 %
Valor de p (frente al placebo) <sup>c</sup>	-	p < 0,0001	p < 0,0001
<b>Tasa de respuesta del 75 %, DMM</b>			
Porcentaje (%)	9,7%	18,4 %	18,5 %
Valor de p (frente al placebo) <sup>c</sup>	-	p = 0,0025	p = 0,0023
<b>Puntuación MIDAS total</b>			
Variación media <sup>a</sup> (IC del 95 %)	-17,5 (-20,62, -14,47)	-23,0 (-26,10, -19,82)	-24,6 (-27,68, -21,45)
Valor inicial (DE)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
Valor de p (frente al placebo) <sup>c</sup>	-	p = 0,0023	p < 0,0001
<b>DMACM</b>			
Variación media <sup>a</sup> (IC del 95 %)	-1,6 (-2,04, -1,20)	-2,9 (-3,34, -2,48)	-3,0 (-3,41, -2,56)
DT (IC del 95 %) <sup>b</sup>	-	-1,3 (-1,73, -0,78)	-1,3 (-1,81, -0,86)
Valor inicial (DE)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
Valor de p (frente al placebo) <sup>c</sup>	-	p < 0,0001	p < 0,0001

DCM = días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada; DE = desviación estándar; DMACM = días de medicación al mes para la cefalea aguda; DMM = días con migraña al mes; DT = diferencia entre tratamientos; IC = intervalo de confianza; MIDAS = Evaluación de la discapacidad relacionada con la migraña (por sus siglas en inglés). <sup>a</sup>Para todas las variables, la variación media y los IC se basan en el modelo ANCOVA que incluyó el tratamiento, el sexo, la región y el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no) como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables. <sup>b</sup>La diferencia entre tratamientos se basa en el análisis mediante el modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) que incluyó el tratamiento, el sexo, la región, el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no), el mes y el mes de tratamiento como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables.

En los pacientes que estaban recibiendo otro medicamento concomitante para la prevención de la migraña, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con migraña al mes (DMM) fue de -1,8 días (IC del 95 %: -2,95, -0,55) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,0 días (IC del 95 %: -3,21, -0,86) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes y placebo. En los pacientes que habían usado previamente topiramato, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con migraña al mes (DMM) fue de -2,3 días (IC del 95 %: -3,64, -1,00) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,4 días (IC del 95 %: -3,61, -1,13) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes y placebo. *Estudio de la migraña crónica (estudio 2)* Se evaluó fremanezumab en la migraña crónica en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración (estudio 2). La población del estudio incluyó a adultos con antecedentes de migraña crónica (15 días con cefalea o más al mes). Se aleatorizaron un total de 1.130 pacientes (991 mujeres, 139 hombres) a uno de los tres grupos: dosis inicial de 675 mg de fremanezumab seguida de 225 mg de fremanezumab una vez al mes (mensual, n = 379), 675 mg de fremanezumab cada tres meses (trimestral, n = 376) o administración mensual de un placebo (n = 375) mediante inyección subcutánea. Las características demográficas y basales estaban equilibradas y eran similares entre los grupos del estudio. Los pacientes tenían una mediana de edad de 41 años (intervalo: de 18 a 70 años), el 88 % eran mujeres y el 79 % de raza blanca. La frecuencia media de las cefaleas al inicio del estudio era de aproximadamente 21 días con cefalea al mes (de los cuales 13 días con cefalea eran de intensidad al menos moderada). Se permitió a los pacientes usar tratamientos para la cefalea aguda durante el estudio. También se permitió a una subpoblación de pacientes (21 %) usar de forma concomitante un medicamento preventivo de uso habitual (betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio/benzociclohepteno, antidepresivos, antiepilépticos). En conjunto, el 30 % de los pacientes había usado previamente topiramato y el 15 %, onabotulinumtoxina A. Un total de 1.034 pacientes completaron la fase de tratamiento doble ciego de 12 semanas. La variable principal de la eficacia fue la variación media con respecto al inicio del estudio en el promedio de días con cefalea

al mes de intensidad al menos moderada durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Las variables secundarias fundamentales fueron la consecución de una reducción de al menos el 50 % con respecto al inicio del estudio en el número de días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada (tasa de respuesta del 50 %), la variación media con respecto al inicio del estudio en la puntuación HIT 6 comunicada por el paciente y la variación con respecto al inicio del estudio en el número promedio de días de uso al mes de medicamentos para la cefalea aguda. Tanto la pauta posológica mensual como la pauta posológica trimestral de fremanezumab demostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante con respecto al inicio del estudio en comparación con el placebo en las variables fundamentales (ver la Tabla 3). El efecto también se produjo ya desde el primer mes y se mantuvo durante el periodo de tratamiento (ver la Figura 2).

**Figura 2: Variación media con respecto al inicio del estudio en el número promedio de días con cefalea de intensidad al menos moderada al mes en el estudio 2**



Media al inicio del estudio (número promedio de días con cefalea de intensidad al menos moderada al mes): placebo: 13,3; AJOVY trimestral: 13,2; AJOVY mensual: 12,8.

**Tabla 3: Resultados de eficacia fundamentales en el estudio 2 de la migraña crónica**

VARIABLES DE LA EFICACIA	Placebo (n = 371)	Fremanezumab 675 mg cada tres meses (n = 375)	Fremanezumab 225 mg una vez al mes con dosis inicial de 675 mg (n = 375)
<b>DCM</b> Variación media <sup>a</sup> (IC del 95 %) DT (IC del 95 %) <sup>b</sup> Valor inicial (DE)	-2,5 (-3,06, -1,85) - 13,3 (5,80)	-4,3 (-4,87, -3,66) -1,8 (-2,45, -1,13) 13,2 (5,45)	-4,6 (-5,16, -3,97) -2,1 (-2,77, -1,46) 12,8 (5,79)
Valor de p (frente al placebo) <sup>a</sup>	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
<b>DMM</b> Variación media <sup>a</sup> (IC del 95 %) DT (IC del 95 %) <sup>b</sup> Valor inicial (DE)	-3,2 (-3,86, -2,47) - 16,3 (5,13)	-4,9 (-5,59, -4,20) -1,7 (-2,44, -0,92) 16,2 (4,87)	-5,0 (-5,70, -4,33) -1,9 (-2,61, -1,09) 16,0 (5,20)
Valor de p (frente al placebo) <sup>a</sup>	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
<b>Tasa de respuesta del 50 %, DCM</b> Porcentaje (%)	18,1 %	37,6 %	40,8 %
Valor de p (frente al placebo) <sup>a</sup>	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
<b>Tasa de respuesta del 75 %, DCM</b> Porcentaje (%)	7,0 %	14,7 %	15,2 %
Valor de p (frente al placebo) <sup>a</sup>	-	$p = 0,0008$	$p = 0,0003$
<b>Puntuación HIT-6 total</b> Variación media <sup>a</sup> (IC del 95 %) Valor inicial (DE)	-4,5 (-5,38, -3,60) 64,1 (4,79)	-6,4 (-7,31, -5,52) 64,3 (4,75)	-6,7 (-7,71, -5,97) 64,6 (4,43)
Valor de p (frente al placebo) <sup>a</sup>	-	$p = 0,0001$	$p < 0,0001$
<b>DMACM</b> Variación media <sup>a</sup> (IC del 95 %) DT (IC del 95 %) <sup>b</sup> Valor inicial (DE)	-1,9 (-2,48, -1,28) - 13,0 (6,89)	-3,7 (-4,25, -3,06) -1,7 (-2,40, -1,09) 13,1 (6,79)	-4,2 (-4,79, -3,61) -2,3 (-2,95, -1,64) 13,1 (7,22)
Valor de p (frente al placebo) <sup>a</sup>	-	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

DCM = días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada; DE = desviación estándar; DMACM = días de medicación al mes para la cefalea aguda; DMM = días con migraña al mes; DT = diferencia entre tratamientos; HIT 6 = prueba del impacto de la cefalea (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza. <sup>a</sup> Para todas las variables, la variación media y los IC se basan en el modelo ANCOVA que incluyó el tratamiento, el sexo, la región y el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no) como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables. <sup>b</sup> La diferencia entre tratamientos se basa en el análisis mediante el modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) que incluyó el tratamiento, el sexo, la región, el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no), el mes y el mes de tratamiento como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables.

En los pacientes que estaban recibiendo otro medicamento concomitante para la prevención de la migraña, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con cefalea al mes (DCM) de intensidad al menos moderada fue de -1,3 días (IC del 95 %: -2,66, 0,03) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,0 días (IC del 95 %: -3,27, -0,67) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes con una dosis inicial de 675 mg y placebo. En los pacientes que habían usado previamente topiramato, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con cefalea al mes (DCM) de intensidad al menos moderada fue de -2,7 días (IC del 95 %: -3,88, -1,51) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,9 días (IC del 95 %: -4,10, -1,78) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes con una dosis inicial de 675 mg y placebo. En los pacientes que habían usado previamente onabotulinumtoxina A, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con cefalea al mes (DCM) de intensidad al menos moderada fue de -1,3 días (IC del 95 %: -3,01,

-0,37) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,0 días (IC del 95 %: -3,84, -0,22) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes con una dosis inicial de 675 mg y placebo. Aproximadamente el 52 % de los pacientes del estudio presentaba un uso excesivo de medicación para la cefalea aguda. La diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con cefalea al mes (DCM) de intensidad al menos moderada en estos pacientes fue de -2,2 días (IC del 95 %: -3,14, -1,22) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,7 días (IC del 95 %: -3,71, -1,78) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes con una dosis inicial de 675 mg y placebo. **Estudio a largo plazo (estudio 3)** Para todos los pacientes con migraña episódica y crónica, la eficacia se mantuvo durante hasta 12 meses más en el estudio a largo plazo (estudio 3), en el que los pacientes recibieron 225 mg de fremanezumab una vez al mes o 675 mg cada tres meses. El 79 % de los pacientes completó el período de tratamiento de 12 meses del estudio 3. Combinando los datos de las dos pautas posológicas, se observó una reducción de 6,6 días con migraña al mes después de 15 meses en comparación con el valor inicial en los estudios 1 y 2. El 61 % de los pacientes que completaron el estudio 3 alcanzó una respuesta del 50 % en el último mes del estudio. No se observaron signos relacionados con la seguridad durante el período de tratamiento combinado de 15 meses. **Factores intrínsecos y extrínsecos** Se demostró la eficacia y seguridad de fremanezumab con independencia de la edad, el sexo, la raza, el uso de medicamentos preventivos concomitantes (betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio/benzociclohepteno, antidepresivos, antiépilépticos), el uso de topiramato u onabotulinumtoxina A para la migraña en el pasado y el uso excesivo de medicación para la cefalea aguda. Se dispone de datos limitados sobre el uso de fremanezumab en pacientes  $\geq$  65 años (2 % de los pacientes). **Población pediátrica** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con AJOVY en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención de las cefaleas migrañosas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas** **Absorción** Después de administraciones únicas por vía subcutánea de 225 mg y 675 mg de fremanezumab, la mediana del tiempo transcurrido hasta la concentración máxima ( $t_{max}$ ) en sujetos sanos fue de 5 a 7 días. La biodisponibilidad absoluta de fremanezumab tras la administración por vía subcutánea de 225 mg y 900 mg en sujetos sanos fue de aproximadamente el 55 % ( $\pm$  DE del 23 %) al 66 % ( $\pm$  DE del 26 %). Se observó proporcionalidad de dosis, basada en la farmacocinética poblacional, entre las dosis de 225 mg y 675 mg. El equilibrio estacionario se alcanzó después de aproximadamente 168 días (unos 6 meses) con las pautas posológicas de 225 mg una vez al mes y 675 mg cada tres meses. La mediana del índice de acumulación, basada en las pautas posológicas de una vez al mes y una vez cada tres meses, es de aproximadamente 2,4 y 1,2, respectivamente. **Distribución** Asumiendo que la biodisponibilidad del 66 % ( $\pm$  DE del 26 %) estimada a partir de modelos sea aplicable a la población de pacientes, el volumen de distribución en un paciente típico es de 3,6 l (CV 35,1 %) tras la administración por vía subcutánea de 225 mg, 675 mg y 900 mg de fremanezumab. **Biotransformación** Al igual que otros anticuerpos monoclonales, se espera que fremanezumab se degrade por proteólisis enzimática en péptidos pequeños y aminoácidos. **Eliminación** Asumiendo que la biodisponibilidad del 66 % ( $\pm$  DE del 26 %) estimada a partir de modelos sea aplicable a la población de pacientes, el aclaramiento central en un paciente típico es de 0,09 l/día (CV 23,4 %) tras la administración por vía subcutánea de 225 mg, 675 mg y 900 mg de fremanezumab. Los péptidos pequeños y los aminoácidos formados pueden reutilizarse en el organismo para la síntesis de *ново* de proteínas o excretarse por los riñones. Fremanezumab tiene una semivida estimada de 30 días. **Poblaciones especiales** Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional que estudió la edad, la raza, el sexo y el peso con los datos de 2.546 sujetos. Se prevé una exposición aproximadamente dos veces mayor en el cuartil de peso corporal más bajo (de 43,5 kg a 60,5 kg) en comparación con el cuartil de peso corporal más alto (de 84,4 kg a 131,8 kg). Sin embargo, no se observó un efecto del peso corporal en la eficacia clínica según los análisis de exposición respuesta en pacientes con migraña episódica y crónica. No es necesario ajustar la dosis de fremanezumab. No se dispone de datos sobre la relación exposición eficacia en sujetos con peso corporal  $>$  132 kg. **Insuficiencia renal o hepática** Dado que se desconoce que los anticuerpos monoclonales se eliminen por vía renal o se metabolicen en el hígado, no se prevé que la insuficiencia renal y hepática afecte a la farmacocinética de fremanezumab. No se ha estudiado a pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). El análisis de farmacocinética poblacional de los datos integrados de los estudios clínicos con AJOVY no reveló una diferencia en la farmacocinética de fremanezumab entre los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática y los pacientes que tenían una función renal o hepática normal (ver sección 4.2). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Debido a que fremanezumab es un anticuerpo monoclonal, no se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad. **6 . DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** L-histidina. Hidrocloruro de L-histidina monohidrato. Sacarosa. Ácido etilendiaminotetracético (EDTA) de sodio dihidrato. Polisorbato 80 (E 433). Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar la(s) jeringa(s) precargada(s) o la(s) pluma(s) precargada(s) en el embalaje exterior para protegerlas de la luz. AJOVY puede conservarse sin refrigerar durante un máximo de 24 horas a una temperatura de hasta 25 °C. AJOVY se debe desechar si ha permanecido más de 24 horas fuera de la nevera. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Jeringa precargada 1,5 ml de solución en una jeringa de vidrio de tipo I de 2,25 ml con tapón del émbolo (caucho de bromobutilo) y aguja. Tamaños de envases de 1 o 3 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** **Instrucciones de uso** Deben seguirse paso a paso y cuidadosamente las instrucciones de uso pormenorizadas que se incluyen al final del prospecto. La jeringa precargada y la pluma precargada son para un solo uso. AJOVY no debe usarse si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas. AJOVY no debe usarse si se ha congelado la solución. No se debe agitar la jeringa precargada ni la pluma precargada. **Eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Jeringa precargada EU/1/19/1358/001 – 1 Jeringa precargada. EU/1/19/1358/002 – 3 Jeringas precargadas. Pluma precargada EU/1/19/1358/003 – 1 pluma precargada. EU/1/19/1358/004 – 3 plumas precargadas. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 28/marzo/2019. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por la Seguridad Social. **11. PRECIOS** AJOVY 225 mg solución inyectable en jeringa precargada - 1 jeringa precargada de 1,5 ml – PVP IVA NOTIFICADO 570,87 €. AJOVY 225 mg solución inyectable en jeringa precargada - 3 jeringas precargadas de 1,5 ml – PVP IVA NOTIFICADO 1.611,91 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.