



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de
Ciencias de la Salud
de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

**Galcanezumab, un anticuerpo monoclonal para el
tratamiento preventivo de la migraña. Revisión
sistemática**

Inés Clemente Mena

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro

Soria, 25 de mayo de 2021

“Demasiado a menudo subestimamos el poder de una caricia, una sonrisa, una palabra amable, un oído que escucha, un logro honesto o el más pequeño acto de cuidado. Todos ellos tienen el potencial de dar un giro a la vida.”- Leo Buscaglia

RESUMEN

Introducción: La migraña es una enfermedad neurológica discapacitante, que constituye el motivo neurológico de consulta más frecuente. Pese a ello, sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada y poco tratada. Los tratamientos convencionales para tratarla eran inespecíficos y no eran lo suficientemente eficaces en la mayoría de los pacientes. Recientemente se han desarrollado los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina, una diana desencadenante de las crisis de migraña.

Objetivo: Analizar la literatura científica mediante una revisión crítica de los ensayos clínicos en fase III publicados sobre el anticuerpo monoclonal Galcanezumab.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo las normas Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA), a partir de una búsqueda en las bases de datos electrónicas Medline (Pubmed) y Cochrane Library Plus. Los artículos obtenidos se evaluaron mediante el formulario de revisión crítica de McMaster para determinar su calidad metodológica.

Resultados: Se obtuvieron cuatro ensayos clínicos en fase III que evaluaban Galcanezumab como tratamiento profiláctico de las crisis de migraña. Galcanezumab se ha mostrado eficaz y seguro como tratamiento preventivo de la migraña, reduciendo el número de días con dolor de cabeza de los pacientes, así como el uso de medicación aguda para tratar las crisis, y mejorando la calidad de vida, el deterioro funcional y la discapacidad que presentaban los pacientes al principio del estudio. Además, se ha determinado que la dosis de 120 mg presenta el mismo perfil de seguridad y eficacia que la de 240 mg.

Conclusiones: Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando al péptido relacionado con el gen de la calcitonina, y cuya administración se realiza por vía subcutánea, con una dosis de 120 mg, una vez al mes. Ha demostrado ser un tratamiento eficaz, seguro y cuyo efecto se ha producido con gran rapidez tras iniciar con la pauta. Además, las bajas tasas de abandono de los estudios demuestran una alta tolerabilidad del fármaco.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales; Galcanezumab; Migraña; Tratamiento.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Concepto de migraña.....	1
1.2.	Fisiopatología	1
1.3.	Fases de la migraña	2
1.4.	Tipos de migraña	3
1.5.	Epidemiología.....	5
1.6.	Tratamiento.....	6
1.6.1.	Tratamiento de la migraña episódica (ME)	6
1.6.2.	Tratamiento de la migraña crónica (MC)	8
1.7.	Anticuerpos monoclonales frente al CGRP	10
1.7.1.	Galcanezumab (EMGALITY®)	10
2.	JUSTIFICACIÓN	11
3.	OBJETIVOS	12
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
5.	RESULTADOS.....	15
6.	DISCUSIÓN	20
7.	APLICACIÓN ENFERMERA	22
8.	CONCLUSIONES.....	22
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	23
10.	ANEXOS.....	I
	Anexo I. Permiso de reproducción de la Figura 1: Esquema de la fisiopatología de la migraña	I
	Anexo II. Formulario de Revisión Crítica de McMaster	II
	Anexo III. Tabla 1. Efectos adversos manifestados en los estudios por grupos.	V

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la migraña.....	2
Figura 2. Migraña crónica: tratamiento preventivo.....	9
Figura 3. Diagrama de flujo y selección de estudios.	14

Tablas

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la migraña sin aura.....	3
Tabla 2. Criterios diagnósticos de la migraña con aura.	4
Tabla 3. Criterios diagnósticos de la migraña crónica.....	5
Tabla 4. Principales factores desencadenantes de las crisis de migraña.	7
Tabla 5. Factores de riesgo relacionados con la cronificación de la migraña.	8
Tabla 6. Principales características de los anticuerpos monoclonales frente al CGRP.	10
Tabla 7. Bases de datos, términos de búsqueda, artículos seleccionados.....	13
Tabla 8. Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática	15
Tabla 9. Resultados de los estudios incluidos en la revisión	16

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AINE: Antiinflamatorios No Esteroides
- AMC: Anticuerpos Monoclonales
- AP: Atención Primaria
- CGRP: Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
- DDFP: Discapacidad y Deterioro Funcional del Paciente
- EA: Efectos Adversos
- ECG: Electrocardiograma
- Et al.: Y otros autores
- FTV: Fibras Trigeminovasculares
- G120: Galcanezumab 120mg
- G240: Galcanezumab 240mg
- GPb: Grupo Placebo
- ICDH-III: International Headache Society III
- IGE: Impresión Global de la Enfermedad
- ITRS: Infección del Tracto Respiratorio Superior
- ITU: Infección del Tracto Urinario
- IV: Intravenoso
- KG: Peso
- LI: Lugar de la Inyección
- MAM: Medicación Aguda para la Migraña
- MC: Migraña Crónica
- MCR: Migraña Crónica Refractaria
- ME: Migraña Episódica
- MHD: Migraine Headache Days (días de dolor de cabeza)
- NKA: Neurokina A
- SC: Subcutánea
- SEN: Sociedad Española de Neurología
- SP: Sustancia P
- STV: Sistema Trigeminovascular
- SV: Signos Vitales
- VL: Valores de Laboratorio

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto de migraña

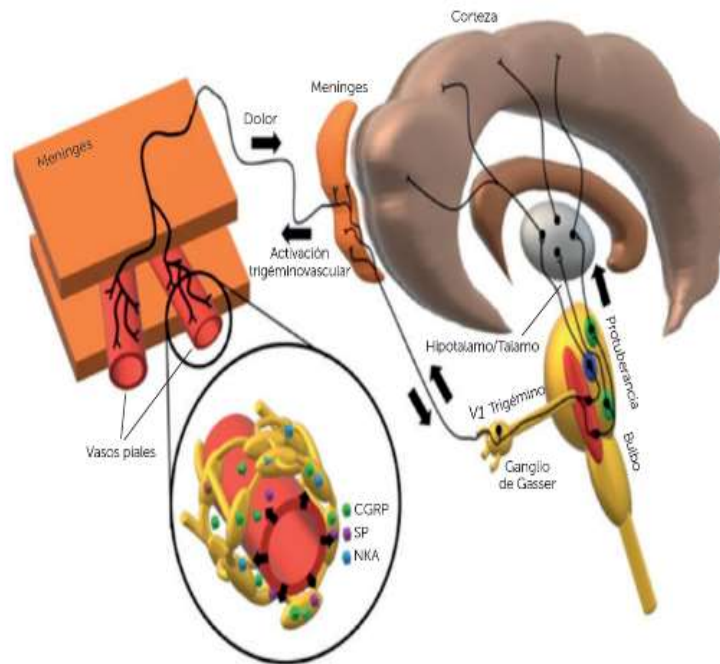
La migraña es una enfermedad neurológica limitante, caracterizada por episodios frecuentes de dolor de cabeza de intensidad moderada a grave, pulsátil, generalmente de localización unilateral y que puede ir acompañada por náuseas, vómitos, sensibilidad a la luz, a los olores y a los sonidos (1). Se engloba dentro de las cefaleas primarias (2), siendo el motivo neurológico de consulta más frecuente (3).

Los pacientes que padezcan cefaleas pueden evolucionar de formas diferentes: que se produzca la remisión de los ataques, que siga presente de forma estable o que progrese a una forma crónica (3).

1.2. Fisiopatología

El sistema trigeminovascular (STV), el hipotálamo, los núcleos del tronco del encéfalo y la corteza cerebral están directamente relacionados en la producción de la cefalea migrañosa (4). Una serie de desencadenantes externos como, por ejemplo, alteraciones del sueño, alimentos y estrés (3–5) pueden provocar un desequilibrio en las estructuras neuronales, generando una onda de despolarización neuronal desde la corteza, siendo ésta la responsable del aura (3,4,6). A este proceso se le conoce como depresión cortical propagada, que provoca una hipofunción momentánea de la corteza cerebral perjudicada (3,4,6). Durante este fenómeno se producen modificaciones en la vascularización cortical, caracterizada por una perfusión elevada inicial seguida de una perfusión reducida mantenida (3,4,6). Debido a ello, se activan las fibras trigeminovasculares (FTV) y sus aferencias meníngeas (4). Las FTV, más específicamente las C y Ad, liberan factores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P (SP), neuroquina A (NKA), glutamato y prostaglandinas, que provocan una inflamación meníngea aséptica (3,4,6). A su vez, dicha inflamación genera vasodilatación, agregación plaquetaria y extravasación de proteínas, activándose los nociceptores a través del nervio trigémino y después se activarían los núcleos del tronco (locus coeruleus y núcleo dorsal del rafe (6)), que son los causantes de la sensación nociceptiva (4). La activación anterógrada del STV se produce gracias a la activación del locus coeruleus y núcleo dorsal del rafe, que se encuentran conectados con el núcleo caudal del trigémino. Por otro lado, la activación retrógrada consistiría en que el núcleo caudal del trigémino, el locus coeruleus, los núcleos del rafe y la sustancia gris periacueductal enviarían aferencias al tálamo, y éste a las estructuras corticales, produciéndose así la sensación de dolor (4) (Figura 1). Se podría concluir con que la activación del STV es bidireccional (4,6), liberándose péptidos inflamatorios a través de sus fibras de circulación meníngea (4).

En esta patología se realiza un fenómeno de sensibilización neuronal que se produce tras todas las activaciones en las que los umbrales de despolarización se reducen, provocando respuestas exageradas al dolor (4). La sensibilización periférica (respuestas dolorosas ante maniobras de presión interna, movimientos bruscos de cabeza o pulsatilidad del dolor) se genera en las neuronas del STV, mientras que la sensibilización central (hiperalgesia, alodinia e hiperpatía) en el núcleo caudal del trigémino (3,4).



CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; SP: sustancia P; NKA: neuroquinina A

Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la migraña. Extraída con permiso del Grupo de estudio de cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (4). Anexo I.

Se ha podido observar como durante los ataques de migraña y en la migraña crónica (MC) el CGRP se encontraba elevado en sitios como en el líquido cefalorraquídeo y en el suero, pero cuando se producía su reducción farmacológica había una mejoría en la migraña de los pacientes (6). El CGRP es la molécula que mayor implicación tiene en la activación del STV. Posee una gran acción vasodilatadora y posibilitadora de la nocicepción, participa en la sensibilización central y por ello en la hiperalgesia y en la alodinia (6).

El CGRP es un neuropéptido formado por 37 aminoácidos, que posee funciones en los sistemas cardiovascular, entérico, central y periférico (7). Su importancia en la migraña viene dada por los siguientes aspectos: se encuentra elevado en muestras sanguíneas de pacientes con migraña; aumenta el nivel durante un ataque y vuelve a la normalidad administrando sumatriptán; los niveles en pacientes con MC están constantemente elevados en comparación con pacientes con migraña episódica (ME); realizar una transfusión de CGRP puede provocar un ataque de migraña en pacientes predisuestos (7,8).

1.3. Fases de la migraña

Dentro un ataque de migraña se pueden distinguir varias fases, teniendo en cuenta que en múltiples ocasiones pueden solaparse y ser variables (8):

- Fase **premonitoria**, que precede a la cefalea, y puede producirse horas o días antes de ésta. Los síntomas más comunes son ansiedad, irritabilidad, sensibilidad a los sonidos, tristeza y bostezos. Algunos menos frecuentes engloban el letargo mental, alteraciones gastrointestinales, hiperfagia o modificaciones en el ritmo urinario (4,8).

- Fase del **aura**, que precede o acompaña a la cefalea. Consiste en déficits neurológicos que se desarrollan entre 5-60 min antes de la cefalea. El tipo más frecuente es el aura visual, observándose en el 99% de los pacientes con aura (4,8).
- Fase de **cefalea** o de **migraña**. Suele tener una duración de entre 4 y 72 horas, presentándose una cefalea intensa de características migrañosas (4,8).
- Fase **postdromo** o de **resolución**. Se produce tras haberse originado la cefalea o tras haber desaparecido el dolor, aunque en algunas ocasiones se puede dar tras dormirse o vomitar (4,8).

1.4. Tipos de migraña

Según la clasificación de la International Headache Society (ICHD-III), la migraña se divide en 2 tipos principales: con aura y sin aura (2). Además, también se puede clasificar dependiendo de los síntomas que presenten los pacientes (con aura o sin aura) o según la frecuencia con la que se produzcan los dolores de cabeza (MC o ME) (9).

El fenómeno del aura consiste en una deficiencia neurológica focal pasajera, que suele ser visual, aunque también puede ser sensitiva o mostrarse con alteraciones en la expresión-comprensión del lenguaje (9).

La MC se da en aquellos pacientes que refieran tener cefalea 15 o más días al mes durante más de tres meses. Por el contrario, la ME es aquella que provoca menos de 15 días al mes de cefalea (3). La migraña con aura y la migraña sin aura pueden aparecer de forma episódica (≤ 14 días/mes de cefalea) o de forma crónica (≥ 15 días/mes de cefalea), aunque también existe la ME de baja frecuencia (< 10 días/mes) y de alta frecuencia (10-14 días/mes), siendo esta última la que más cosas en común comparte con la MC (3).

En nuestro país, 1,5 millones de personas padecen MC y, cada año, alrededor del 3% de los que padecen ME evolucionan a MC (9).

Migraña sin aura:

La migraña sin aura se define como una “cefalea recurrente con crisis de 4 a 72 horas, de localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o grave, que empeora con la realización de actividad física rutinaria y que se asocia con náuseas y/o fotofobia y fonofobia” (2). En la Tabla 1, encontramos los criterios diagnósticos de la migraña sin aura.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la migraña sin aura. Fuente: III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (2):

A. Al menos 5 crisis que cumplen los criterios B-D.
B. Episodios de cefalea de 4-72 horas de duración (sin tratar o sin éxito).
C. La cefalea presenta al menos 2 de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Localización unilateral. 2. Carácter pulsátil. 3. Dolor intensidad media o grave. 4. Empeora con o dificulta realizar ejercicio físico habitual.

D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:

1. Náuseas y/o vómitos.
2. Fotofobia y fonofobia.

E. No se puede asignar a otro diagnóstico de la ICHD-III.

Migraña con aura:

La migraña con aura se define como una serie de “crisis recurrentes de varios minutos de duración con síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central de localización unilateral y reversibles que suelen desarrollarse de manera progresiva y que anteceden a una cefalea y a síntomas asociados a la migraña” (2). Sus criterios diagnósticos se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la migraña con aura. Fuente: III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (2):

A. Al menos 5 crisis que cumplen los criterios B y C.

B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles:

1. Visuales.
2. Sensitivos.
3. De habla o lenguaje.
4. Motores.
5. Troncoencefálicos.
6. Retinianos.

C. Al menos 3 de las siguientes características:

1. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min.
2. Se suceden dos o más síntomas de aura.
3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos.
4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
5. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo.
6. El aura va acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea.

D. No se puede asignar a otro diagnóstico de la ICHD-III

Migraña crónica:

La MC consiste en una “cefalea que aparece durante 15 o más días/mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días/mes, presenta características de cefalea migrañosa” (2). Los criterios diagnósticos se encuentran recogidos en la Tabla 3.

Una proporción de los pacientes que padecen MC no generan una respuesta adecuada a ninguno de los tratamientos preventivos que se les ha pautado y, por ello, sus cefaleas se

clasifican denominándolas migraña refractaria (3). Aunque la migraña crónica refractaria (MCR) no se encuentra incluida en la clasificación de la ICHD-III, para realizar su correcto diagnóstico los pacientes tienen que presentar una cefalea que se corresponda con los criterios de MC y que, además, genere una disfunción funcional y en la calidad de vida aun habiendo modificado el estilo de vida, los factores desencadenantes y haber realizado los tratamientos preventivos (4). También se deben retirar los fármacos para el tratamiento agudo que se consuman en elevada cantidad (4).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la migraña crónica. Fuente: III edición de la Clasificación Internacional de las cefaleas (2):

A. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) durante ≥ 15 días/mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C.

B. Cursa en pacientes que han sufrido al menos 5 crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.

C. Durante ≥ 8 días/mes durante más de 3 meses que cumple cualquiera de los siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Los criterios C y D para la migraña sin aura.2. Los criterios B y C para la migraña con aura.3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.

D. No se puede asignar a otro diagnóstico de la ICHD-III

1.5. Epidemiología

La migraña se considera el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de incapacidad mundial (la segunda en las enfermedades neurológicas, siendo la primera el ictus) (3). En España la padece alrededor del 12-13% de la población, de las que el 80% son mujeres de entre 20-40 años (1). Además, a partir de los 50 años la prevalencia de esta patología va en decadencia (10).

La causa por la que las mujeres son más propensas a sufrir esta enfermedad se corresponde a factores hormonales y genéticos, asociados al cromosoma X (10). También se ha comprobado que la migraña posee un gran componente hereditario, ya que más del 50% de las personas con migraña tienen antecedentes familiares (10).

Realizar un diagnóstico precoz es muy importante para mejorar la situación funcional, reducir las comorbilidades y reducir la pérdida de calidad de vida en estas personas (9). Aun así, existe un retraso en el diagnóstico de la migraña, siendo de 6,4 años en ME y de 7,3 años en MC (1).

La Sociedad Española de Neurología (SEN) (9) afirma que hasta un 25% de los pacientes que sufren migraña nunca ha consultado sobre ello con su médico y un 50% deja el seguimiento tras las primeras visitas. La mayoría de estos pacientes se automedican con analgésicos sin receta, lo que puede desencadenar la cronificación de la enfermedad (9).

La calidad de vida de las personas que padecen este trastorno se ve muy afectada, habiéndose observado que más del 50% de las personas migrañosas manifestaba una discapacidad grave o muy grave, alcanzando el 69,7% en las personas con MC (1). El rango de edad en el que se produce una mayor discapacidad es entre los 16-47 años (1). Además, la migraña es una enfermedad en la que es muy común presentar comorbilidades como la ansiedad, la depresión y el dolor crónico (9).

Cabe destacar el gran impacto económico que supone esta enfermedad por paciente/año, siendo aproximadamente de unos 12970,08 € en MC y de 5041,41€ en ME (1).

1.6. Tratamiento

Realizar un buen tratamiento para la migraña requiere englobar una serie de aspectos como, por ejemplo, medidas generales, hábitos saludables de vida, descansar bien, ejercicio físico, tratamiento agudo y, en algunas ocasiones, tratamiento preventivo (5).

1.6.1. Tratamiento de la migraña episódica (ME)

Medidas generales:

Tras haber sido diagnosticado de ME es necesario proporcionar una explicación adecuada del proceso al paciente. Ha de saber que se trata de una enfermedad recurrente, episódica y que no tiene cura, pero que se puede controlar para tener una buena calidad de vida. Además, se debe explicar la diferencia entre el tratamiento de las crisis agudas (tratamiento sintomático) y el tratamiento preventivo (3,10).

Otro factor muy importante es saber identificar los posibles factores desencadenantes de las crisis de migraña (Tabla 4) y que el paciente conozca la repercusión de sus hábitos de vida en la enfermedad (3,4). Los factores desencadenantes más comunes son el estrés, el ayuno, los cambios atmosféricos, factores asociados al sueño, fármacos y, en el caso de las mujeres, los cambios hormonales (3,4). Mantener unos hábitos de vida regulares, realizar ejercicio físico y evitar el ayuno, los desencadenantes alimenticios (vino tinto, cerveza, cafeína, queso curado, conservas ricas en nitratos y nitritos, glutamato monosódico y edulcorantes artificiales como el aspartamo (5)) y algunas medicaciones son recomendaciones aceptadas, pero no por ello se debe pensar que es posible controlar las crisis de migraña solo realizando estas intervenciones (3).

Algunos de los tratamientos no convencionales, como pueden ser la crioterapia, la manipulación cervical, la acupuntura o la homeopatía no han demostrado ningún beneficio según estudios bien diseñados (3). Sin embargo, el biofeedback, las técnicas de relajación y las terapias cognitivo-conductuales se podrían combinar con tratamientos preventivos para conseguir una mejoría añadida (3,4).

Tabla 4. Principales factores desencadenantes de las crisis de migraña. Fuente: Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (3):

Psicológicos	Estrés, ansiedad, depresión
Hormonales	Menstruación, ovulación, anovulatorios
Alimenticios	Alcohol, chocolate, queso, ayuno, nitritos, glutamato monosódico, aspartamo, cafeína
Ambientales	Estímulos visuales, olores, cambios atmosféricos, grandes altitudes
Descanso	Mala higiene del sueño
Fármacos	Nitroglicerina, reserpina, estrógenos
Otros	Traumatismo craneal, falta o exceso de actividad física, fatiga, cervicalgia

Tratamiento agudo o sintomático:

Este tratamiento es fundamental para abordar las crisis de migraña, siendo obligatorio en todos los pacientes con esta patología (3,4,10). Para que el tratamiento sea el óptimo se debe adaptar a las características individuales de cada paciente, de sus crisis y al grado de discapacidad que presente, debiendo realizarse de manera gradual escogiéndose el fármaco con el menor número de contraindicaciones (3,4).

Existen tres tipos distintos de medicación para el tratamiento de las crisis de migraña, dividiéndose en inespecífica (analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)), específica (ergóticos y triptanes) y adyuvante (antieméticos/procinéticos como la domperidona y la metoclopramida, para aquellos pacientes con náuseas y/o vómitos) (3,10).

Es necesario informar a los pacientes sobre el uso adecuado de los medicamentos para el tratamiento agudo, ya que se debe evitar utilizar AINE y paracetamol más de 14-15 días/mes y los triptanes, ergotamina, opioides, analgésicos o su combinación más de 9-10 días/mes (3,4).

Tratamiento preventivo:

El objetivo clave de este tratamiento consiste en reducir la frecuencia con la que se producen las crisis, el número de días con cefalea y su severidad, tratando de mejorar la calidad de vida del paciente y el impacto que produce la enfermedad en su funcionalidad (3,4). No solo se debe tener en cuenta las características de la migraña, sino que el tratamiento se debe de realizar de forma individualizada y tener en cuenta las preferencias del paciente y las situaciones comórbidas (3,4). Existen una serie de herramientas, como las escalas de calidad de vida e incapacidad por la migraña y una entrevista estructurada, que pueden ser útiles a la hora de tomar una decisión clínica (3).

Aproximadamente un 25% de los pacientes atendidos por un especialista precisa tratamiento preventivo y, solo lo recibe alrededor del 15% de los pacientes atendidos por un médico de Atención Primaria (AP) (3).

Es importante aclarar que no todos los pacientes con migraña necesitan tratamiento preventivo (3,4). Está indicado en los siguientes casos: pacientes con 3 o más crisis de migraña/mes; pacientes con menos de una crisis a la semana con varios días de duración de forma intensa y con baja respuesta o intolerancia a la medicación aguda; pacientes que consumen medicación sintomática 2 o más días/semana (riesgo de evolución a MC); pacientes con auras prolongadas, auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco; y, por último, pacientes que sufran crisis epilépticas en una crisis de migraña (3).

Existen distintos tratamientos preventivos como, por ejemplo, los fármacos orales, bloqueos anestésicos, Onabotulinumtoxina tipo A (ME de alta frecuencia), dispositivos neuromoduladores y los anticuerpos monoclonales frente al CGRP (3,4).

1.6.2. Tratamiento de la migraña crónica (MC)

Medidas generales:

Para realizar un buen tratamiento en los pacientes con MC se debe realizar de forma conjunta una serie de acciones: intentar cambiar o eliminar los factores de riesgo modificables para la cronificación de la enfermedad expuestos en la tabla 5, reducir el uso desmesurado de analgésicos y llevar a cabo el tratamiento sintomático y preventivo de forma correcta (3,4). Además, el paciente debe ser consciente de su situación y de la complejidad de la enfermedad, y se debe comprometer a realizar un correcto seguimiento de las medidas farmacológicas y no farmacológicas que se le pauten (3,4).

Tabla 5. Factores de riesgo relacionados con la cronificación de la migraña. Fuente: Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (3):

No modificables	Modificables
<ul style="list-style-type: none"> - Estrés - Náuseas durante los ataques de migraña - Alodinia - Asma - Enfermedades con dolor crónico - Traumatismos craneocervicales 	<ul style="list-style-type: none"> - Muchas crisis de migraña - Depresión - Bajos ingresos económicos - Excesiva medicación sintomática - Tratamiento ineficaz - Obesidad - Cafeína - Trastornos del sueño

Tratamiento sintomático:

Como ya hemos comentado en el apartado de la ME, es fundamental realizar una individualización del tratamiento agudo teniendo en cuenta las características de cada paciente (3).

Las recomendaciones que se siguen para tratar los ataques de dolor son las mismas que para la ME, utilizando AINES y triptanes (no más de 2-3 días/semana (4)), y tratando de evitar un uso demasiado alto de analgésicos (3,4). Se debe realizar una buena educación al paciente en cuanto al uso de la medicación sintomática, ya que se puede ver incrementado el riesgo de

sufrir cefalea de rebote y síntomas asociados a la eliminación del fármaco como, por ejemplo, náuseas, hipotensión, ansiedad y problemas de sueño (4).

En el caso de los pacientes que utilizan demasiada medicación sintomática es de gran importancia reducir las tomas (3,4). Proporcionar una adecuada información a los pacientes sobre los efectos perjudiciales de tomar tantos analgésicos y consejos para evitarlo, produce la misma respuesta que la desintoxicación ambulatoria con fármacos (prednisona oral y tratamiento preventivo) o la desintoxicación mediante ingreso en el hospital (hidratación y antieméticos intravenosos, además de la pauta ambulatoria) (3).

Tratamiento preventivo:

Se realiza de igual forma que en la ME y, algunos tratamientos como, por ejemplo, el topiromato, onabotulinumtoxinA (Onabot A) y los anticuerpos monoclonales (AMC) anti-CGRP o su receptor, han sido eficaces y seguros en estudios de fase III realizados en pacientes con MC (3). En la Figura 2 podemos observar un breve esquema del proceso a seguir tras el diagnóstico de MC.

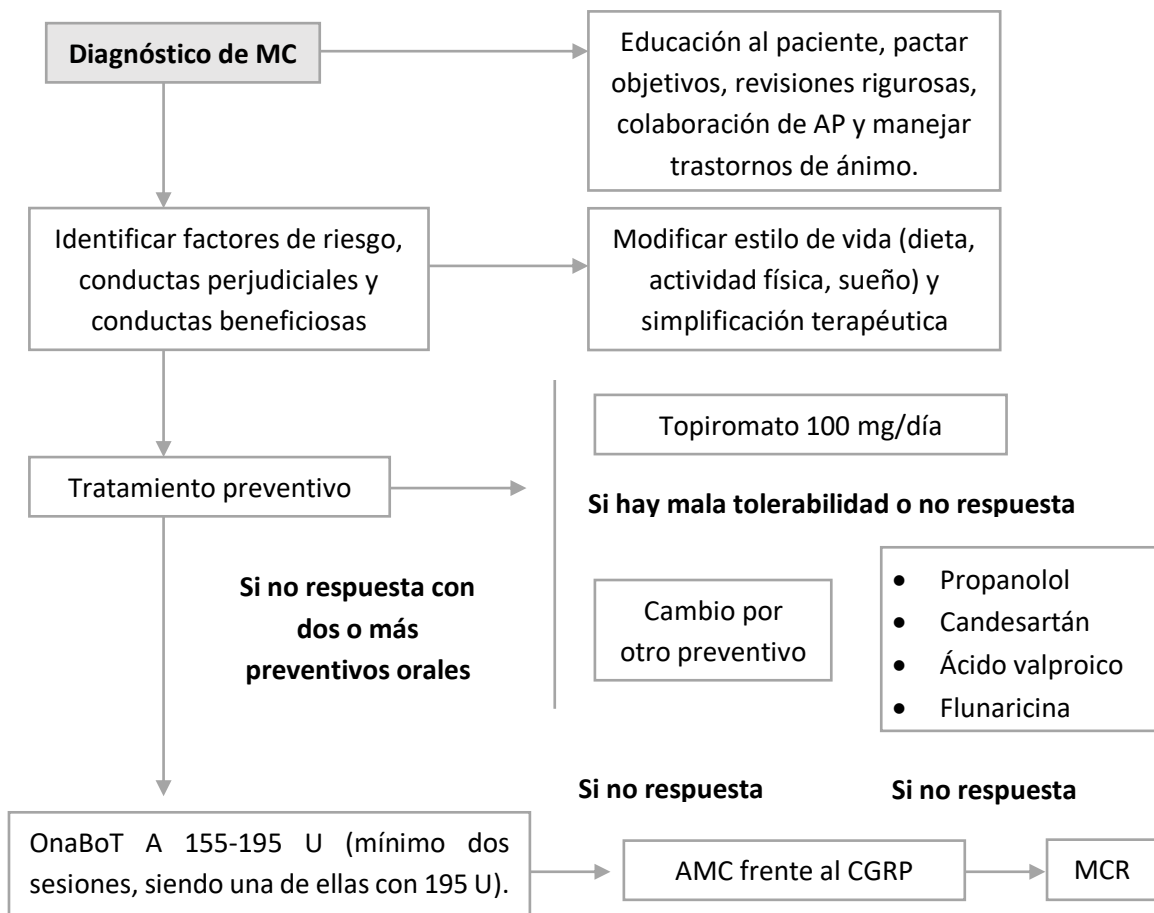


Figura 2. Migraña crónica: tratamiento preventivo. Fuente: Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (3)

1.7. Anticuerpos monoclonales frente al CGRP

Este TFG se va a centrar en los AMC anti-CGRP, más concretamente en Galcanezumab.

En los últimos años se han desarrollado de forma específica para el tratamiento preventivo de la migraña los AMC, cuyo objetivo es bloquear al CGRP o a su receptor (3,4). A día de hoy, son cuatro los anticuerpos monoclonales que se han diseñado: eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab y erenumab (3,4,6). Solo tres de ellos están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (fremanezumab, galcanezumab y erenumab), estando disponibles en nuestro país (3). En la Tabla 6 se detallan las principales características de cada uno de ellos.

Tabla 6. Principales características de los anticuerpos monoclonales frente al CGRP.
Fuente: Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (3):

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Vía administración	SC	SC	SC	IV
Frecuencia	Mensual	Mensual/trimestral	Mensual	Trimestral
Dosis mg	70/140	675/trimestre 225/mes	240 inicio/120 mes	100-300
Anticuerpo	Humano	Humanizado	Humanizado	Humanizado
Diana	Receptor CGRP	CGRP ligando	CGRP ligando	CGRP ligando
Receptor amilina	No	Si	Si	Si
Tipo de IgG	IgG2	IgG2	IgG4	IgG1

IV: intravenosa; SC: subcutánea

Los AMC no interactúan con las enzimas hepáticas de gran tamaño, por lo que se evita su paso a través de la barrera hematoencefálica y se consigue que tengan una gran especificidad (6).

1.7.1. Galcanezumab (EMGALITY®)

Galcanezumab (Emgality®) consiste en un AMC humanizado (IgG4) cuyo propósito es unirse al CGRP, con el objetivo de impedir que pueda desarrollar su función. Su receptor se encuentra localizado en sitios clave para la fisiopatología de la migraña, como el ganglio del trigémino. El CGRP además de ser un neuropéptido, se encarga de regular las señales nociceptivas y de ser un vasodilatador importante en esta patología (11).

Este AMC ha sido diseñado específicamente para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes adultos que refieran 4 días/mes de migraña (11,12). La dosis que se

recomienda es de 120 mg vía subcutánea (SC) (abdomen, muslo, parte posterior del brazo o región glútea (12)) una vez por mes, con una dosis inicial de 240 mg (11,12). Al tercer mes de tratamiento se debe evaluar el beneficio terapéutico y, más adelante, se debe plantear su continuación (11,12). Siempre que el profesional sanitario lo considere oportuno, el paciente podrá autoadministrarse el fármaco una vez se le haya proporcionado una buena formación (12).

En nuestro país está financiado para personas que tengan 8 o más días de migraña al mes y que hayan fracasado en 3 o más tratamientos preventivos con las dosis necesarias durante mínimo 3 meses, encontrándose entre ellos la toxina botulínica en el caso de MC (11).

Actualmente, son cuatro los ensayos clínicos aleatorios controlados en fase III que se han publicado (13–16), a partir de los cuales se ha aprobado el uso de Galcanezumab en nuestro país. De ellos, dos están dirigidos a ME (13,14), uno a MC (16) y el restante a pacientes con MC o ME que hayan fracasado a 2-4 tratamientos preventivos (15).

2. JUSTIFICACIÓN

La migraña es una enfermedad neurológica con una alta prevalencia a nivel mundial, muy incapacitante y con un gran impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen. Pese a ello, sigue siendo una de las patologías peor diagnosticadas debido a que no se dispone de ningún parámetro concreto, siendo su diagnóstico puramente clínico. Además, a nivel social sigue existiendo un estigma que asocia esta enfermedad a tan solo un dolor de cabeza. Es necesario darle el reconocimiento y la importancia que necesita, ya que la mayoría de las personas que la padecen ni siquiera lo saben.

Se ha comprobado la baja adherencia a los tratamientos preventivos convencionales de la migraña debido a la vía de administración (generalmente por vía oral y diaria), a la gran cantidad de efectos adversos y al extenso periodo de tiempo que debe transcurrir desde que se inicia el tratamiento hasta que se observan los posibles beneficios. Por ello, los AMC suponen un gran avance en esta patología al tratarse de un enfoque totalmente diferente al que existía hasta ahora y a la rapidez con la que se observan los resultados en la mayoría de los pacientes.

La administración de Galcanezumab, al realizarse por vía subcutánea una vez al mes, va a depender directamente de los profesionales de enfermería. En caso de que se administre de forma ambulatoria, será el personal de enfermería el que se encargue de suministrarlo, mientras que si es el propio paciente el que se lo inyecte, previamente deberá haber recibido una estricta educación de la forma correcta en la que se lo deberá administrar y de cómo lo deberá conservar. Además de todo lo mencionado anteriormente, y teniendo en cuenta que una de las principales funciones enfermeras es la docente, enfermería también será la encargada de hacer que el paciente sea consciente de su enfermedad y de los factores que le pueden ayudar a sobrellevarla de la mejor manera posible.

En este trabajo fin de grado, analizaremos los ensayos clínicos en fase III publicados sobre el AMC Galcanezumab y de qué manera influye en la vida de las personas que lo reciben. Además, este TFG adquiere las competencias transversales fundamentales de farmacología, ya que es de vital importancia conocer el mecanismo de acción del fármaco a administrar y, sobre todo, el efecto y las reacciones adversas que puede desencadenar para advertir al paciente.

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Analizar la literatura científica mediante una revisión crítica de los ensayos clínicos en fase III publicados sobre el AMC Galcanezumab.

Objetivos específicos:

- Determinar la eficacia (reducción de los días con dolor de cabeza, uso de medicación aguda para la migraña, rapidez con la que actúa el fármaco) y la seguridad de Galcanezumab en los pacientes con migraña.
- Identificar cómo evoluciona la calidad de vida de los participantes durante los ensayos, así como su discapacidad y deterioro funcional.
- Conocer los efectos adversos más frecuentes que pueden darse en el tratamiento con Galcanezumab.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente Trabajo de Fin de Grado consiste en una revisión sistemática que se centra en el anticuerpo monoclonal Galcanezumab como tratamiento preventivo de la migraña. Para su realización se siguieron las pautas metodológicas específicas *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (17) y para definir los criterios de inclusión se utilizó el modelo de preguntas PICOS (18): P (población): “pacientes con migraña”, I (intervención): “tratamiento con el anticuerpo monoclonal Galcanezumab en pacientes con migraña”, C (comparación): “mismas condiciones con/sin Galcanezumab”, O (outcomes): “reducción del número de crisis de migraña, mejora de la calidad de vida de los pacientes, seguridad y eficacia del fármaco, buena tolerabilidad”, S (diseño de estudio): “diseño aleatorio controlado”.

4.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda se efectuó de forma estructurada en las bases de datos electrónicas Medline (Pubmed) y Cochrane Library Plus entre los meses de noviembre y febrero de 2021, sin aplicar ninguna restricción de fecha de publicación de los estudios debido a la actualidad del anticuerpo monoclonal.

Los términos de búsqueda contenían una mezcla de títulos MeSH y palabras clave relacionadas con Galcanezumab y la migraña: *Galcanezumab*, *migraine* (migraña), *chronic migraine* (migraña crónica), *episodic migraine* (migraña episódica), *LY2951742* (Galcanezumab) y *monoclonal antibody* (anticuerpo monoclonal), todas ellas unidas mediante el operador booleano de nexos *AND* (Tabla 7). Posteriormente, con el fin de acotar más la búsqueda se aplicaron una serie de filtros en las bases de datos, tales como *Randomized Controlled Trial* o *Clinical Trial*.

Los estudios obtenidos en la búsqueda se seleccionaron aplicando una serie de criterios de inclusión, que fueron: 1) ensayos en pacientes humanos mayores de 18 años; 2) representar

un experimento bien diseñado que incluía Galcanezumab en pacientes con migraña sin distinción de sexos, que hayan sido diagnosticados de migraña crónica o episódica antes de los 50 años de edad; 3) una situación idéntica de los participantes dentro del estudio en todos sus brazos; 4) ensayos clínicos aleatorios controlados en fase III; 5) sin limitación de idiomas.

Asimismo, también se aplicaron unos criterios de exclusión: 1) estudios llevados a cabo en animales; 2) estudios en pacientes no diagnosticados de migraña; 3) publicaciones no relacionadas con el AMC Galcanezumab en pacientes diagnosticados de migraña; 4) estudios que no sean en fase III; 5) revisiones narrativas, sistemáticas o editoriales; 6) estudios con calidad metodológica ≤ 8 puntos según el formulario de revisión crítica de McMaster para estudios cuantitativos.

Tabla 7. Bases de datos, términos de búsqueda, artículos seleccionados. Fuente: Elaboración propia.

Número de búsqueda	Bases de datos empleadas	Términos de búsqueda	Número de artículos	Número de artículos tras la aplicación de filtros en las bases de datos	Número de artículos seleccionados tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión
1	Medline (PubMed)	(Galcanezumab) AND (migraine)	147	25	4
2	Medline (PubMed)	(galcanezumab) AND (chronic migraine)	66	14	3
3	Medline (PubMed)	(galcanezumab) AND (episodic migraine)	83	20	3
4	Medline (PubMed)	(LY2951742) AND (migraine)	156	26	4
5	Medline (PubMed)	(monoclonal antibody) AND (migraine)	501	70	4
6	Cochrane	(galcanezumab) AND (migraine) - in Trials	182	182	4

4.2. Selección de los estudios

La búsqueda realizada nos proporcionó 1135 artículos en total. Tras la eliminación de duplicados ($n = 182$) y tras la aplicación de los filtros en las bases de datos, el número de artículos fue de 337, que fueron examinados por título y resumen. De los 337, 332 fueron eliminados (76 por tratarse de artículos no relacionados con el AMC Galcanezumab y 256 por no ser el tipo de artículo adecuado). Los textos completos de los 5 artículos restantes fueron evaluados según los criterios de inclusión y exclusión, de los que finalmente solo 4 fueron escogidos para realizar esta revisión sistemática debido a que el restante no tenía el diseño de estudio adecuado (Figura 3).

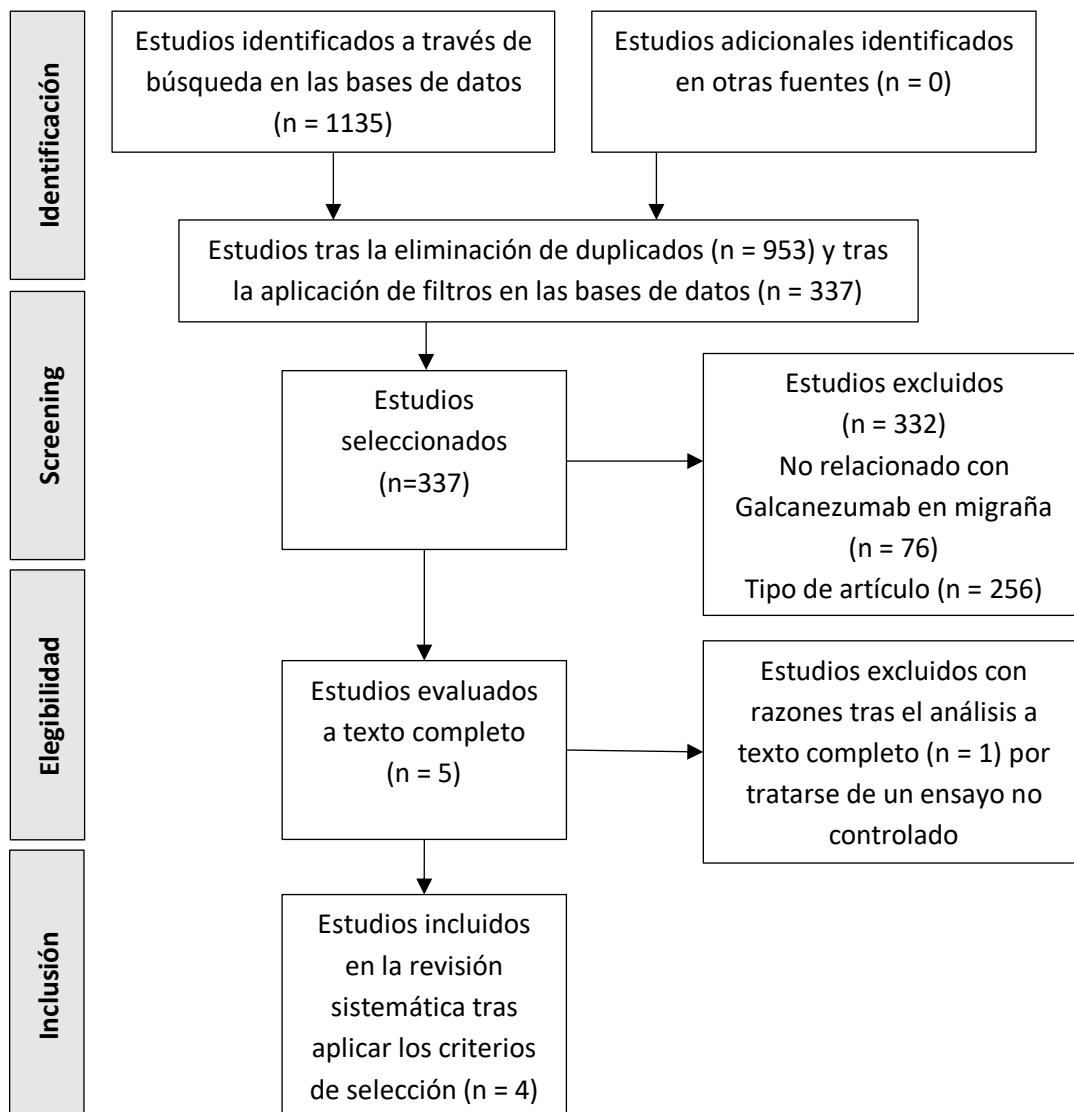


Figura 3. Diagrama de flujo y selección de estudios. Fuente: Elaboración propia.

4.3. Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los ensayos clínicos escogidos se valoró mediante el Formulario de Revisión Crítica de McMaster para estudios Cuantitativos (19), con la intención de poder determinar los posibles sesgos metodológicos que pudiera haber y, por ello, poder comparar su calidad. El formulario está formado por 16 ítems que valoran una serie de criterios (Anexo II). Dichos ítems admiten una respuesta de SI (1 punto) o NO (0 puntos). Además, existen 5 categorías de calidad metodológica: pobre (≤ 8 puntos); aceptable (de 9 a 10 puntos); buena (de 11 a 12 puntos); muy buena (de 13 a 14 puntos); y excelente (≥ 15 puntos) (19).

La calidad metodológica de los estudios evaluados alcanzó puntuaciones que oscilaron entre los 15 y los 16 puntos, por lo que la calidad metodológica mínima fue de 93,75% y la máxima del 100%. Dos de los estudios obtuvieron una calidad “Muy buena” (15,16), mientras que para los otros dos restantes fue “Excelente” (13,14). En la Tabla 8 se detallan los resultados de los criterios evaluados.

Tabla 8. Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.
Fuente: Elaboración propia.

Referencia	Ítems																T	%	CM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Stauffer et al. 2018 (13)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100	E
Skljarevski et al. 2018 (14)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100	E
Detke et al. 2018 (16)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	15	93,75	MB
Mulleners et al. 2020 (15)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	15	93,75	MB
T	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	4			

CM: Calidad metodológica; E: excelente; MB: muy buena; T: total de ítems cumplidos.

5. RESULTADOS

La Tabla 9 incluye información acerca de los datos de la fuente del estudio (autores y fecha de publicación), situación y características de los pacientes con migraña, tipo de estudio, intervención realizada, variables analizadas, resultados y conclusiones. Los efectos adversos se han recogido en el Anexo III. A pesar de haber recibido el mismo fármaco, las dosis utilizadas son diferentes (120-240mg) y la variabilidad interindividual de los pacientes hace que tengan diversos efectos secundarios.

Tabla 9. Resultados de los estudios incluidos en la revisión. Fuente: Elaboración propia.

Autor/es - año	Situación del paciente	Tipo de estudio	Intervención	Variables analizadas	Resultados		Conclusiones
					G120 vs.GPb	G240 vs.GPb	
Detke et al. 2018 (16)	♀ 18-65 años diagnosticados de MC y aparición de la migraña antes de los 50 años. • n (GPb) = 558 • n(G120) = 278 • n (G240) = 277	Estudio fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Nombre del estudio: REGAIN	3 grupos aleatorizados 2:1:1 para recibir inyecciones SC mensuales de placebo, G120 (con dosis de carga inicial de 240 mg) o G240 durante periodo doble ciego de 3 meses. Todos recibieron dos inyecciones de 1 ml en cada visita mensual (2 placebo; 1 placebo y 1 G120; o 2 de G120).	MHD	G120 ↓ media vs. GPb	G240 ↓ media vs. GPb	Ambas dosis de Galcanezumab ↓ MHD, MAM para tratar las crisis y la discapacidad que presentaban los pacientes, mejorando así su funcionamiento, Por ello, Galcanezumab es eficaz, seguro y bien tolerado, sin haberse observado diferencias significativas entre las diferentes dosis.
				MAM	G120 ↓	G240 ↓	
				Rapidez efecto	Desde 1er mes hasta el tercero en G120-240.		
				DDFP e IGE	G120 ↓	G240 ↓	
				Seguridad	No muertes		
				EA	50% GPb; 58% G120. El más notificado en GPb fue la nasofaringitis (5%) y en G120 dolor LI y nasofaringitis (6%). Gravedad leve- moderada.	50% GPb; 57% G240. El más notificado en GPb fue la nasofaringitis (5%) y en G240 dolor LI (7%). Gravedad leve- moderada.	
				VL, SV, KG, ECG	No diferencias significativas.		
				Inmunogenicidad	22 pacientes/total. 1,5% GPb; 2,7% G120; 2,6% G240.		

↓: reducción; ♀: hombres y mujeres; DDFP: discapacidad y deterioro funcional del paciente; EA: efectos adversos; ECG: electrocardiograma; G120: Galcanezumab 120mg; G240: Galcanezumab 240mg; GPb: grupo placebo; IGE: impresión global de la enfermedad; KG: peso; LI: lugar inyección; MAM: medicación aguda migraña; MC: migraña crónica; MHD: migraine headache days (días de dolor de cabeza); SC: subcutáneas; SV: signos vitales; VL: valores laboratorio.

Continuación Tabla 9. Resultados de los estudios incluidos en la revisión. Fuente: Elaboración propia.

Autor/es - año	Situación del paciente	Tipo de estudio	Intervención	Variables analizadas	Resultados		Conclusiones
					G120 vs. GPb	G240 vs. GPb	
Stauffer et al. 2018 (13)	♀ 18-65 años diagnosticados de ME durante al menos 1 año antes del estudio y que el inicio de la migraña fuese antes de los 50 años. • n (GPb) = 433 • n(G120) = 213 • n(G240) = 212	Estudio fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Nombre del estudio: ENVOLVE 1	3 grupos aleatorizados 2:1:1 para recibir inyecciones SC mensuales de placebo, G120 (con dosis de carga inicial 240mg) o G240 durante periodo doble ciego de 6 meses. Todos recibieron dos inyecciones en cada visita mensual (2 placebo; 1 placebo y 1 G120; o 2 de G120).	MHD	G120 ↓ media de 4,7 días en G120 a 2,8 en GPb. 62,3% G120 ↓ al menos 50%.	G240 ↓ media de 4,6 días en G240 a 2,8 en GPb. 60,9% G240 ↓ al menos 50%.	Ambas dosis de Galcanzumab fueron superiores a placebo en ↓ MHD desde el 1er mes. Ayuda a ↓ la frecuencia de la migraña y su discapacidad, mejorando el funcionamiento del paciente. Los escasos abandonos demuestran un buen perfil de seguridad y tolerabilidad del fármaco.
				MAM	G120 ↓	G240 ↓	
				Rapidez efecto	Desde 1er mes hasta el 6º en G120- G240.		
				DDFP e IGE	G120 ↓	G240 ↓	
				EA	Dolor en LI fue el más notificado en todos los grupos (17,4% GPb, 16% G120, 20,5% G240). Gravedad leve- moderada.		
				VL, SV, ECG	No diferencias significativas.		
				Inmunogenicidad	1,7% GPb; 3,5% G120.	1,7% GPb; 5,2% G240.	

↓: reducción; ♀: hombres y mujeres; DDFP: discapacidad y deterioro funcional del paciente; EA: efectos adversos; ECG: electrocardiograma; G120: Galcanzumab 120mg; G240: Galcanzumab 240mg; GPb: grupo placebo; IGE: impresión global enfermedad; LI: lugar inyección; MAM: medicación aguda migrañas; ME: migraña episódica; MHD: migraine headache days (días de dolor de cabeza); SC: subcutáneas; SV: signos vitales; VL: valores laboratorio.

Continuación Tabla 9. Resultados de los estudios incluidos en la revisión. Fuente: Elaboración propia.

Autor/es - año	Situación del paciente	Tipo de estudio	Intervención	Variables analizadas	Resultados		Conclusiones
					G120 vs. GPb	G240 vs. GPb	
Skljarevski et al. 2018 (14)	♂ 18-65 años diagnosticados de ME durante al menos 1 año antes de la inscripción y el inicio de la migraña antes de los 50 años. <ul style="list-style-type: none"> • n (GPb) = 461 • n (G120) = 231 • n (G240) = 223 	Estudio fase III, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado. Nombre del estudio: ENVOLVE 2	3 grupos aleatorizados 2:1:1 para recibir inyecciones SC mensuales de placebo, G120 (con dosis de carga inicial de 240 mg) o G240 durante periodo doble ciego de 6 meses. Todos recibieron dos inyecciones de 1 ml en cada visita mensual (2 placebo; 1 placebo y 1 G120; o 2 de G120).	MHD	59% G120, ↓ al menos 50% vs. 36% GPb.	57% G240, ↓ al menos 50% vs. 36% GPb.	Ambas dosis de Galcanezumab ↓ MHD y la medicación aguda para tratar las crisis, ↓ deterioro funcional y discapacidad. El tratamiento fue seguro y bien tolerado, sin observarse ninguna diferencia significativa entre las dosis.
				MAM	G120 ↓	G240 ↓	
				Rapidez efecto	Desde 1er mes hasta el 6º en G120- G240.		
				DDFP e IGE	G120 ↓	G240 ↓	
				Seguridad	No muertes		
				EA	Nasofaringitis + notificado en GPb (8,9%). En G120 fue el dolor en LI (9,3%). Gravedad leve-moderada.	Nasofaringitis + notificado en GPb (8,9%). En G240 fue el dolor en LI (8,8%). Gravedad leve-moderada.	
				SV, KG	No diferencias significativas		
				Inmunogenicidad	0,5% GPb; 8,6% G120.	0,5% GPb; 5,1% G240.	

↓: reducción; ♂: hombres y mujeres; DDFP: discapacidad y deterioro funcional del paciente; EA: efectos adversos; G120: Galcanezumab 120mg; G240: Galcanezumab 240mg; GPb: grupo placebo; IGE: impresión global enfermedad; KG: peso; LI: lugar inyección; MAM: medicación aguda migrañas; ME: migraña episódica; MHD: migraine headache days (días de dolor de cabeza); SC: subcutáneas; SV: signos vitales.

Continuación Tabla 9. Resultados de los estudios incluidos en la revisión. Fuente: Elaboración propia.

Autor/es - año	Situación del paciente	Tipo de estudio	Intervención	Variables analizadas	Resultados	Conclusiones
					G120 vs. GPb	
Mulleners et al. 2020 (15)	♀ 18-75 años diagnosticados de ME o MC, con antecedentes de dolores de cabeza de al menos 1 año antes de la detección, aparición de migraña antes de los 50 y que hubieran fracasado de dos a cuatro categorías de medicación preventiva en los últimos 10 años. <ul style="list-style-type: none"> • n (GPb) = 230 • n (G120) = 232 	Estudio fase 3b multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo. Nombre del estudio: CONQUER	2 grupos aleatorizados 1:1 para recibir inyecciones SC mensuales de placebo o G120 (con dosis de carga inicial de 240 mg) durante periodo doble ciego de 3 meses. Ambos grupos recibieron dos inyecciones en la primera visita (2 placebo; 1 placebo y 1 G120).	MHD	↓ G120 de 13,4 a 4,1 días. Diferencia con GPb de 3,1 días.	Galcanezumab es un tratamiento seguro y eficaz en este tipo de pacientes. ↓ MHD y MAM para tratar las crisis observándose desde el 1er mes de tratamiento, mejoró el funcionamiento de los pacientes, ↓ la discapacidad y fue bien tolerado.
				MAM	↓ G120	
				Rapidez efecto	Desde 1er mes en el grupo G120.	
				DDFP	↓ G120	
				Seguridad	No muertes	
				EA	Similares en G120 y GPb. 53% GPb, 51% G120. Gravedad leve-moderada. Nasofaringitis la más notificada.	
VL, SV, KG, ECG	No diferencias significativas					

↓: reducción; ♀: hombres y mujeres; DDFP: discapacidad y deterioro funcional del paciente; EA: efectos adversos; ECG: electrocardiograma; G120: Galcanezumab 120mg; GPb: grupo placebo; KG: peso; MAM: medicación aguda migrañas; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica; MHD: migraine headache days (días de dolor de cabeza); SC: subcutáneas; SV: signos vitales; VL: valores laboratorio.

6. DISCUSIÓN

La migraña, al tratarse de una enfermedad con una fisiopatología bastante compleja, necesitaba tener un tratamiento centrado en los mecanismos propios que la producen (6). Los tratamientos convencionales existentes no eran lo bastante específicos para tratarla de la forma correcta en algunos pacientes, por lo que se diseñaron los AMC frente al CGRP, que se centran específicamente en inhibir/bloquear al péptido o a su receptor (3,6). En esta revisión sistemática los objetivos son determinar la eficacia y la seguridad de Galcanezumab en los pacientes con migraña, identificar su calidad de vida, discapacidad y deterioro funcional, y conocer los EA más frecuentes que pueden darse en el tratamiento con Galcanezumab. Las ventajas que trae este AMC son la alta adherencia que tiene al tratarse de una inyección subcutánea mensual, su seguridad y tolerabilidad, las mejoras en la calidad de vida de los pacientes que la han recibido y la gran rapidez con la que se observaban los resultados al iniciar con la pauta (13–16).

Esta revisión sistemática se ha realizado utilizando cuatro ensayos clínicos aleatorios controlados en fase III (13–16), en los que en 3 de ellos se comparan dosis de Galcanezumab de 120 y 240 mg frente a un grupo placebo (13,14,16), mientras que en el restante solo se utiliza una dosis de 120 mg de Galcanezumab frente a placebo (15). El tiempo de administración del fármaco osciló entre los 3 (15,16) y los 6 meses (13,14). Todos los estudios seleccionaron a pacientes diagnosticados de migraña, además de que la aparición de sus ataques se hubiera producido antes de los 50 años (13–16). Concretamente, dos estudios se realizaron en pacientes con ME (13,14), otro en pacientes con MC (16) y otro en pacientes con MC o ME que hubieran fracasado de dos a cuatro categorías de medicación preventiva en los últimos 10 años (15). El rango de edad varió entre los 18 y los 75 años. Al tratarse de estudios en fase III los tamaños muestrales fueron elevados, oscilando entre los 462 y los 1113 pacientes (13–16). Como ya hemos mencionado anteriormente, las dosis empleadas fueron entre 120-240 mg, muy probablemente porque al tratarse de ensayos en fase III, se quería comprobar el coste-beneficio de las diferentes dosis del fármaco.

Seguridad:

El uso de AMC no está exento de EA. Algunos de los EA que se pueden observar en otros AMC para el tratamiento preventivo de la migraña son mareo, infección respiratoria, infección urinaria, fatiga, náuseas, sinusitis, dolor en el lugar de la inyección, estreñimiento, prurito, espasmos y eritema (6). En esta misma línea, los estudios descritos en esta revisión han mantenido los EA (Anexo III). No hubo una diferencia significativa entre la cantidad y los tipos de efectos adversos observados entre los diferentes grupos de estudio de los ensayos (13–16). El EA más notificado en 3 estudios en los grupos de Galcanezumab (13,14,16) fue el dolor en el lugar de la inyección, mientras que en el restante (15) lo fue la nasofaringitis. Todos los efectos adversos descritos en todos los ensayos fueron de gravedad leve- moderada (13–16).

Las tasas de abandono del tratamiento fueron bajas en todos los estudios (13–16), principalmente si las comparamos con otros tratamientos para la migraña como el topiramato (20). Además, cabe destacar que en ninguno de los cuatro estudios se observó ningún cambio significativo entre los grupos placebo y Galcanezumab en las constantes vitales, peso o valores de laboratorio (13–16). Estas tasas tan bajas de abandono se podrían deber a que, ya que Galcanezumab es un AMC creado específicamente para tratar esta patología, el fármaco ataca

a los propios mecanismos que la producen y además posee una semivida mayor en el organismo (25-30 días), por lo que esto permite que solo se tenga que administrar una vez por mes (20).

Pese a tener EA, que fueron similares al resto de AMC (6), no se reportó ningún exitus por la administración de este fármaco en tres de estos estudios (14-16).

Calidad de vida:

La calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad se ve muy afectada tanto a nivel personal, social o laboral, debido a que las crisis que produce les impide llevar a cabo su vida con normalidad (1).

En los cuatro ensayos seleccionados (13-16) se ha evaluado la calidad de vida y el deterioro de los participantes a través de escalas de medición, tales como la escala MIDAS (para evaluar la discapacidad por migraña), MSQ (consiste en un cuestionario de calidad de vida) y PGI-S (mide la impresión global de la gravedad de los pacientes sobre su enfermedad), que también han sido utilizadas en otros estudios de otros AMC para el tratamiento preventivo de la migraña (21,22). En tres de los estudios (13,14,16) se realizaron las escalas MSQ, PGI-S y MIDAS, mientras que en el estudio restante (15) solo se realizaron las escalas MSQ y MIDAS. En todos ellos, se ha observado una mejoría en los grupos en los que se ha administrado Galcanezumab frente a los valores obtenidos al principio de los estudios (13-16). Se ha comprobado como los pacientes presentaban una mejoría funcional (13-16), una mejor impresión sobre la gravedad de la enfermedad (13,14,16) y que su calidad de vida se veía mejorada (13-16), como se ha podido observar en otros estudios de AMC para el tratamiento preventivo de la migraña (21,22). Además, los valores obtenidos en todas las escalas fueron significativos en los grupos de Galcanezumab frente a los obtenidos en grupos placebo (13-16).

Recurrencia de las crisis de migraña, uso de mediación aguda y rapidez del efecto:

Uno de los principales problemas que sufren las personas con migraña son la gran cantidad de días que sufren de dolor de cabeza al mes y que, por ello, deben tomar medicación para tratar de aliviar el dolor generado (3).

Todos los estudios seleccionados (13-16) han reportado resultados que indican una disminución significativa de los días de dolor de cabeza en los grupos de Galcanezumab, y que, por consiguiente, ha provocado una disminución en el uso de medicación aguda para los ataques. Además, en todos ellos (13-16), se ha podido observar como estos resultados estaban presentes desde el primer mes de tratamiento, extendiéndose hasta la finalización de los estudios, por lo que el inicio del efecto del fármaco era muy rápido. También cabe destacar, que los cálculos de ganancia de días sin dolor de cabeza de dos de los estudios (13,14) serían de unas 7-8 semanas al año. Estos resultados son de verdadera importancia porque, como ya hemos comentado en la introducción de este trabajo, realizar un uso excesivo de medicación aguda para tratar las crisis de migraña, puede desencadenar una cronificación del dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos (3). De esta manera, como se reduce el uso de esta medicación será más difícil poder desarrollarla. Además, estos resultados son comparables con otros publicados de AMC (21,22), observándose así la efectividad de éstos.

Todos los resultados que hemos ido reportando, son especialmente alentadores ya que se ha comprobado que hasta dos tercios de las personas que han usado tratamientos

preventivos de otra índole los han abandonado porque no los toleraban bien o por una baja eficacia durante un periodo de seis meses (14).

7. APLICACIÓN ENFERMERA

Los profesionales de enfermería tienen un papel fundamental en la educación para la salud de los pacientes que atienden, encargándose de proporcionar información actualizada y fiable sobre su patología. En este caso, la migraña es una enfermedad en la que es muy importante explicar a los pacientes cuales son las recomendaciones a seguir para tratar de evitar que se produzca una crisis, además de la forma idónea en la que tienen que realizar su tratamiento. Los AMC son el futuro del tratamiento de muchas enfermedades, por lo que enfermería debe formarse para conocer cuáles son sus mecanismos de acción y la manera en la que actúan, para que, posteriormente, puedan orientar a los pacientes en su tratamiento.

Por otro lado, la prescripción terapéutica enfermera se está haciendo más evidente desde los últimos años, mostrando la importancia de que los profesionales de enfermería tienen que estar en continua formación para poder proporcionar a sus pacientes unos cuidados con unos estándares mínimos de calidad. Este TFG se ha realizado desde la perspectiva enfermera, por lo que los profesionales enfermeros se pueden beneficiar de él, formándose en este ámbito y adquiriendo unas líneas de base sobre las dosis del fármaco, mecanismo de acción, vía de administración, los posibles efectos adversos que pueden aparecer y, de qué manera influye en la vida de los propios pacientes.

8. CONCLUSIONES

- Galcanezumab es un tratamiento eficaz en la profilaxis de las crisis de migraña.
- Galcanezumab reduce la frecuencia recurrente de las crisis de migraña.
- Galcanezumab es un fármaco seguro no exento de efectos secundarios, como el dolor en el lugar de la inyección y la nasofaringitis.
- Los escasos efectos adversos de Galcanezumab se deben a que el anticuerpo monoclonal tiene una diana terapéutica individual de acción (péptido relacionado con el gen de la calcitonina).
- Galcanezumab mejora la calidad de vida y disminuye el deterioro funcional y la discapacidad de las personas que sufren migraña.
- Las altas tasas de adherencia se traducen por los buenos perfiles de seguridad y tolerabilidad de Galcanezumab.
- La dosificación mensual vía subcutánea representa una mejor adherencia al tratamiento.
- El inicio del efecto de Galcanezumab se produce con gran rapidez.

- La dosis de Galcanezumab de 120 mg es la indicada respecto a los parámetros de riesgo y beneficio.
- Los profesionales enfermeros van a ser los responsables de administrar y/o educar a los pacientes en realizar de forma adecuada la inyección del fármaco, así como de informarles de las posibles complicaciones y efectos adversos que pueden surgir.
- Con los contenidos reportados en este trabajo el profesional de enfermería será capaz de conocer el mecanismo de acción, eficacia, vía de administración y efectos secundarios de Galcanezumab, y de esta forma poder ofrecer una mejor atención sanitaria al paciente.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Garrido Cumbreira M, Gálvez Ruiz D, Braçe O, Nieblas Rosado MI, Delgado Domínguez CJ, Colomina I, et al. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018 [Internet]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2018. 3–179 p. Available from: https://www.dolordecabeza.net/wp-content/uploads/2018/11/3302.-Libro-Atlas-Migraña_baja.pdf
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia [Internet]. 2018;38(1):1–211. Available from: <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
3. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020 [Internet]. 4th ed. Santos Lasasa S, Pozo Rosich P, editors. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2020. 3–469 p. Available from: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>
4. Grupo de estudio de cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología. GUÍA OFICIAL DE CEFALEAS 2019 [Internet]. González Oria C, Jurado Cobo CM, Viguera Romero J, editors. Madrid: Medea, Medical Education Agency S.L.; 2019. 4–301 p. Available from: http://www.saneurologia.org/wp-content/uploads/2019/03/Guia_Cefaleas_san-2019.pdf
5. Solano Mora A, Ramírez Vargas X, Solano Castillo A. Actualización de la migraña. Rev Médica Sinerg [Internet]. 2020;5(4):e447. Available from: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i4.447>
6. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. Neurología [Internet]. 2019;1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>
7. Chan C, Wei DY, Goadsby PJ. Biochemical Modulation and Pathophysiology of Migraine. J Neuro-Ophthalmol [Internet]. 2019;39(4):470–9. Available from: <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000875>
8. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Lancet Neurol [Internet]. 2018;17(2):174–82. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)
9. Sociedad Española de Neurología. 12 de septiembre: Día Mundial de Acción contra la Migraña [Internet]. 2019. Available from: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link278.pdf>
10. Pascual J. Cefalea y migraña. Medicine [Internet]. 2019;12(71):4145–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.01.010>

11. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality) en la profilaxis de migraña [Internet]. 2019 p. 1-11. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x99050>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TÉCNICA EMGALITY 120 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181330001/FT_1181330001.html#5-propiedades-farmacologicas
13. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 2018;75(9):1080–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>
14. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* [Internet]. 2018;38(8):1442–54. Available from: <https://doi.org/10.1177/0333102418779543>
15. 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* [Internet]. 2020;19(10):814–25. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30279-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30279-9)
16. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine. The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* [Internet]. 2018 Dec 11;91(24):e2211–21. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med* [Internet]. 2009;6(7):e1000100. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
18. Martínez Díaz JD, Ortega Chacón V, Muñoz Ronda FJ. El diseño de preguntas clínicas en la práctica basada en la evidencia. Modelos de formulación. *Enferm Global* [Internet]. 2016;15(3):431–8. Available from: <https://doi.org/10.6018/eglobal.15.3.239221>
19. Law M, Stewart D, Pollock N, Letts L, Bosch J, Westmorland M. McMaster Critical Review Form-Quantitative Studies [Internet]. Hamilton, Ontario: McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group; 1998. 1–3 p. Available from: https://healthsci.mcmaster.ca/docs/librariesprovider130/default-document-library/critical-review-form-quantitative-studies-english6b5cae38a17849c8abad24efed28e4a8.pdf?sfvrsn=952932a2_2
20. Gklinos P, Mitsikostas DD. Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2020;13:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1177/1756286420918088>
21. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine. A randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2018;319(19):1999–2008. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>

22. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* [Internet]. 2018;38(6):1026–37. Available from: <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>

10. ANEXOS

Anexo I. Permiso de reproducción de la Figura 1: Esquema de la fisiopatología de la migraña.

Figura fisiopatología de la migraña de la GUÍA OFICIAL DE CEFALEAS 2019

Recibidos X



Inés Clemente <inesejea@gmail.com>

para secretaria

mié, 31 mar 12:04



Buenos días, mi nombre es Inés Clemente Mena, soy alumna de 4º de enfermería y estoy realizando mi TFG sobre las migrañas. Me gustaría saber si me concedéis permiso para utilizar la "Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la migraña" que se encuentra en la Guía oficial de cefaleas de 2019 para mi TFG.
Gracias de antemano, un saludo



Sociedad Andaluza de Neurología

para mí

lun, 5 abr 12:10



Buenos días Inés,

Le concedemos permiso para usar la figura 1 que ha indicado.

Atentamente,



Secretaría Sociedad Andaluza de Neurología

Luis F. Alonso

Noelia Pérez

Tfno: 644.53.35.64

secretaria@saneurologia.org

"De acuerdo a la Ley 15/1999 sobre Protección de Datos personales y la Ley 34/2002 de Servicios de la Sociedad de la Información y Comercio Electrónico, informamos que su dirección e-mail forma parte de los ficheros de la Sociedad Andaluza de Neurología, para el envío de información que consideramos de su interés. Si no desea recibir más información, puede darse de baja a través del correo electrónico secretaria@saneurologia.org. Para cualquier aclaración puede dirigirse por escrito a Secretaría Técnica SAN, C/ Carmen de Burgos Colombine nº 20. 41020 - San Juan de Aznalfarache - Sevilla, o a la dirección de correo electrónico antes indicada."

Anexo II. Formulario de Revisión Crítica de McMaster.

Critical Review Form - Quantitative Studies

© Law, M., Stewart, D., Pollock, N., Letts, L., Bosch, J., & Westmorland, M., 1998
McMaster University

CITATION:

Comments

<p>STUDY PURPOSE: Was the purpose stated clearly? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No</p>	<p>Outline the purpose of the study. How does the study apply to occupational therapy and/or your research question?</p>
<p>LITERATURE: Was relevant background literature reviewed? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No</p>	<p>Describe the justification of the need for this study.</p>
<p>DESIGN: <input type="radio"/> randomized (RCT) <input type="radio"/> cohort <input type="radio"/> single case design <input type="radio"/> before and after <input type="radio"/> case-control <input type="radio"/> cross-sectional <input type="radio"/> case study</p>	<p>Describe the study design. Was the design appropriate for the study question? (e.g., for knowledge level about this issue, outcomes, ethical issues, etc.)</p> <p>Specify any biases that may have been operating and the direction of their influence on the results.</p>

Continuación Anexo II. Formulario de Revisión Crítica de McMaster.

<p>SAMPLE: N =</p> <p>Was the sample described in detail? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No</p> <p>Was sample size justified? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> N/A</p>	<p>Sampling (who; characteristics; how many; how was sampling done?) If more than one group, was there similarity between the groups?</p> <p>Describe ethics procedures. Was informed consent obtained?</p>			
<p>OUTCOMES:</p> <p>Were the outcome measures reliable? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not addressed</p> <p>Were the outcome measures valid? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not addressed</p>	<p>Specify the frequency of outcome measurement (i.e., pre, post, follow-up)</p> <table border="1" data-bbox="437 846 1423 1189"> <tr> <td data-bbox="437 846 967 1189">Outcome areas (e.g., self-care, productivity, leisure).</td> <td data-bbox="967 846 1423 1189">List measures used.</td> </tr> </table>		Outcome areas (e.g., self-care, productivity, leisure).	List measures used.
Outcome areas (e.g., self-care, productivity, leisure).	List measures used.			
<p>INTERVENTION: Intervention was described in detail? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not addressed</p> <p>Contamination was avoided? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not addressed <input type="radio"/> N/A</p> <p>Cointervention was avoided? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not addressed <input type="radio"/> N/A</p>	<p>Provide a short description of the intervention (focus, who delivered it, how often, setting). Could the intervention be replicated in occupational therapy practice?</p>			

Continuación Anexo II. Formulario de Revisión Crítica de McMaster.

<p>RESULTS: Results were reported in terms of statistical significance? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> N/A <input type="radio"/> Not addressed</p> <p>Were the analysis method(s) appropriate? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not addressed</p> <p>Clinical importance was reported? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not addressed</p>	<p>What were the results? Were they statistically significant (i.e., $p < 0.05$)? If not statistically significant, was study big enough to show an important difference if it should occur? If there were multiple outcomes, was that taken into account for the statistical analysis?</p> <p>What was the clinical importance of the results? Were differences between groups clinically meaningful (if applicable)?</p>
<p>Drop-outs were reported? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No</p>	<p>Did any participants drop out from the study? Why? (Were reasons given and were drop-outs handled appropriately?)</p>
<p>CONCLUSIONS AND CLINICAL IMPLICATIONS:</p> <p>Conclusions were appropriate given study methods and results <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No</p>	<p>What did the study conclude? What are the implications of these results for occupational therapy practice? What were the main limitations or biases in the study?</p>

Anexo III. Tabla 1. Efectos adversos manifestados en los estudios por grupos. Fuente: Elaboración propia.

ENVOLVE 1 (13)	ENVOLVE 2 (14)	REGAIN (16)	CONQUER (15)
GPb	GPb	GPb	GPb
<ul style="list-style-type: none"> - Dolor LI (17,4%) - Nasofaringitis (6,3%) - ITU, nauseas (3,5%) - Sinusitis (3%) - Eritema LI, mareo (2,6%) - Tos (1,6%) - Dolor espalda, aumento peso, bronquitis, hematoma LI (1,4%) - Influenza, contusión (1,2%) - Migraña, dolor cuello, congestión nasal (0,9%) - Dolor orofaríngeo (0,7%) - Dismenorrea (0,6%) - Vértigo (0,5%) - Prurito LI, prurito (0,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nasofaringitis (8,9%) - Dolor LI (8,5%) - ITRS (3,5%) - Influenza (3%) - Fatiga (2,6%) - Diarrea (2,4%) - Mareo (2,2%) - Eritema LI (0,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nasofaringitis (5%) - Dolor LI (4%) - Dolor espalda (3%) - ITRS, reacción LI, fatiga, dolor abdominal, diarrea (2%) - Eritema LI, ITU, migraña, influenza, dolor cuello, dolor orofaríngeo, sinusitis, artralgia (1%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nasofaringitis (9%) - Dolor LI (6%) - Eritema LI, reacción LI, influenza, dolor espalda (3%) - Endurecimiento LI, migraña, moretón LI, insomnio, estreñimiento, vértigo, ITRS, náuseas, ITU (2%) - Parestesias, bronquitis, gastroenteritis, dolor orofaríngeo (1%) - Decoloración LI, hematoma LI, prurito, urticaria, fatiga (<1%)

GPb: Grupo placebo; ITRS: infección del tracto respiratorio superior; ITU: infección del tracto urinario; LI: lugar de la inyección.

Continuación Anexo III. Tabla1. Efectos adversos manifestados en los estudios por grupos. Fuente: Elaboración propia.

ENVOLVE 1 (13)	ENVOLVE 2 (14)	REGAIN (16)	CONQUER (15)
G120	G120	G120	G120
<ul style="list-style-type: none"> - Dolor LI (16%) - Nasofaringitis (7,8%) - Eritema LI, sinusitis (4,9%) - Prurito LI (4,4%) - ITU (3,9%) - Reacción LI (3,4%) - Mareo (2,9%) - Nauseas, dolor espalda, influenza, contusión (2,4%) - Tos, dolor orofaríngeo, aumento de peso (1,9%) - Dolor cuello, bronquitis (1,5%) - Prurito, migraña, hematoma LI, vértigo (1%) - Dismenorrea (0,6%) - Congestión nasal (0,5) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor LI (9,3%) - Nasofaringitis (8,4%) - ITRS (5,8%) - Mareo (3,5%) - Diarrea, reacción LI (3,1%) - Eritema LI, prurito LI, fatiga (2,7%) - Hinchazón LI (2,2%) - Influenza (1,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor LI, nasofaringitis (6%) - ITRS, reacción LI, dolor espalda, dolor cuello (3%) - Fatiga, ITU, dolor abdominal, migraña, influenza, pirexia (2%) - Eritema LI, diarrea, dolor orofaríngeo, sinusitis (1%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nasofaringitis (7%) - Influenza (5%) - Eritema LI (3%) - Dolor LI, sinusitis, estreñimiento, ITRS, dolor espalda, bronquitis, fatiga, gastroenteritis, dolor orofaríngeo, nauseas (2%) - Prurito LI, edema LI, ITU (1%) - Decoloración LI, hipersensibilidad LI, endurecimiento LI, parestesia, hinchazón LI, migraña, vértigo, prurito (<1%)

G120: Galcanezumab 120 mg; ITRS: infección del tracto respiratorio superior; ITU: infección del tracto urinario; LI: lugar de la inyección.

Continuación Anexo III. Tabla 1. Efectos adversos manifestados en los estudios por grupos. Fuente: Elaboración propia.

ENVOLVE 1 (13)	ENVOLVE 2 (14)	REGAIN (16)
G240	G240	G240
<ul style="list-style-type: none"> - Dolor LI (20,5%) - ITU (5,9%) - Reacción LI (5,5%) - Prurito LI (4,6%) - Eritema LI (4,1%) - Sinusitis, náuseas (3,6%) - Dolor espalda, bronquitis (3,2%) - Tos, prurito, nasofaringitis (2,7%) - Mareo, migraña, congestión nasal (2,3%) - Dismenorrea (2,2%) - Influenza, dolor cuello, hematoma LI, vértigo (1,8%) - Dolor orofaríngeo (1,4%) - Aumento de peso (0,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor LI (8,8%) - Reacción LI (7,9%) - Nasofaringitis (7%) - ITRS (5,3%) - Influenza (4,4%) - Eritema LI, prurito LI, mareo (3,1%) - Fatiga (2,2%) - Diarrea (1,3%) - Hinchazón LI (0,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor LI (7%) - Reacción LI, eritema LI (5%) - Nasofaringitis, ITRS, sinusitis (3%) - Fatiga, diarrea, prurito LI, dolor orofaríngeo, artralgia (2%) - Dolor espalda, ITU, dolor abdominal, migraña, influenza (1%)

G240: Galcanezumab 240 mg; ITRS: infección del tracto respiratorio superior; ITU: infección del tracto urinario; LI: lugar de la inyección.