

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Utilidad de los niveles del Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP) en plasma como biomarcador de cefalea en el ámbito de urgencias. Estudio observacional.

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

Curso 2021-2022

Autora:

Sandra Álvarez Lara

Tutores:

David García Azorín

Ángel L. Guerrero Peral

1 RESUMEN

Introducción y objetivos: La cefalea es uno de los motivos de consulta más frecuente en el ámbito de urgencias, y puede ser síntoma de enfermedad grave. En la actualidad, no existe ningún biomarcador analítico útil en el diagnóstico diferencial entre cefalea primaria y secundaria en Urgencias. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) se postula como posible biomarcador de cefaleas primarias, aunque su comportamiento en cefaleas secundarias es desconocido. El Covid-19 tiene con frecuencia a la cefalea como síntoma en ocasiones invalidante, y los resultados acerca de la relación de esta cefalea con algún biomarcador no son concluyentes. En este estudio se pretende evaluar si existen diferencias en los niveles plasmáticos de CGRP en pacientes que consultan en urgencias por una cefalea primaria respecto de los que consultan por una cefalea secundaria, así como evaluar la posible asociación de variables clínicas o demográficas con dichos niveles y la rentabilidad diagnóstica de los niveles plasmáticos de dicho marcador.

Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico, unicéntrico, con registro de los niveles de biomarcadores entre marzo de 2021 y marzo de 2022, y evaluación retrospectiva de los resultados, realizado según las guías STARD 2015. La población de estudio fue pacientes que acudieron al servicio de urgencias refiriendo cefalea como motivo de consulta o síntoma principal. El diagnóstico de cefalea se realizó empleando la Clasificación Internacional de Cefaleas, versión actualmente vigente. Se evaluó la asociación entre el diagnóstico, comprobado tras la entrevista clínica al alta de urgencias y los niveles plasmáticos de CGRP en cada paciente. Establecimos 3 grupos de pacientes que acudieron a urgencias por a) Cefalea primaria sin Covid-19, b) Covid-19 sin cefalea, y c) Covid-19 con cefalea secundaria.

Resultados: 73 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, siendo el 50,7% mujeres y el 49,3% varones. La edad media fue $56,9 \pm 12,1$ años. En el grupo de Cefaleas Primarias sin Covid-19 hubo más pacientes con sintomatología relacionada con la cefalea, con un 36% con mareo o inestabilidad y un 16% con vómitos, siendo 12% y 8% respectivamente en el grupo Covid-19 con cefalea; en ambos grupos se observó más frecuencia de esta clínica que en el grupo Covid-19 sin cefalea. Dentro de las cefaleas primarias, la más frecuentemente diagnosticada en el departamento de Urgencias fue la migraña con un 36%, seguida de la cefalea en racimos (4%). Los niveles plasmáticos de CGRP fueron similares en los 3 grupos, resultando la comparación entre ellos no significativa.

Conclusiones: En nuestro estudio, los niveles de CGRP en plasma no mostraron diferencias en las 3 poblaciones estudiadas. Son necesarios más estudios para determinar la utilidad y fiabilidad de la medición de CGRP en sangre periférica en el diagnóstico de Cefaleas Primarias por una parte, y para predecir el pronóstico de la infección por Covid-19 o la presencia de cefalea acompañante.

Palabras clave: CGRP; Covid-19; Cefalea Primaria; Cefalea Secundaria.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE CEFALEA PRIMARIA Y SECUNDARIA EN URGENCIAS

La cefalea es uno de los motivos de consulta más frecuente en el ámbito de urgencias, constituyendo alrededor del 5% del total de consultas(1). Esto da lugar a una importante utilización de recursos, entre los que se incluyen pruebas complementarias como análisis de sangre y neuroimagen(2).

Dentro de la clasificación de las cefaleas, la distinción entre cefaleas primarias y secundarias representa la primera codificación. En la actualidad, las herramientas fundamentales para el diagnóstico diferencial entre cefalea primaria y secundaria en Urgencias son la anamnesis y la exploración física, de forma que el diagnóstico al que se llega es inicialmente clínico. Para obtener dicho diagnóstico, se aplican los criterios establecidos por la Edición actualmente vigente de la Clasificación Internacional de Cefaleas(CIC) (3).

Las cefaleas primarias engloban todas aquellas patologías en las cuales el síntoma principal lo constituye la cefalea, y no existe una patología subyacente objetivable responsable de la aparición de dicho síntoma. Es decir, que la cefalea es a la vez síntoma y enfermedad. Dentro de las cefaleas primarias se clasifican 4 grandes grupos: migraña, cefalea tipo tensión, cefaleas trigémico autonómicas, y otras cefaleas primarias(3).

La migraña, tanto por alta prevalencia como por la enorme discapacidad que provoca, supone un enorme impacto socioeconómico y personal(3). Según el Estudio del *Global Burden of Disease* del 2019, la migraña es la segunda causa de discapacidad a nivel mundial al juntar ambos sexos y todas las edades, y es la primera causa de años vividos con discapacidad y la principal pérdida de años de vida ajustados a la discapacidad en el caso de las mujeres de entre 15 y 49 años(4).

La cefalea tipo tensión es la más prevalente de las cefaleas (entre el 30% y el 80% según series), y su impacto socioeconómico es también importante. Distinguimos entre episódica, que a su vez puede ser frecuente o infrecuente, y crónica. La cefalea tipo tensional episódica frecuente suele resultar incapacitante para el individuo afectado, mientras que la infrecuente aparece en algún momento de la vida de prácticamente todo individuo y apenas tiene impacto sobre el mismo. La cefalea tipo tensional crónica, en cambio, es una patología grave e incapacitante que disminuye de manera importante la calidad de vida de los pacientes(3).

La cefalea en racimos es la más característica de las cefaleas trigémico-autonómicas. Se trata de una cefalea muy discapacitante, con mayor incidencia en hombres que en mujeres, y que se caracteriza por un dolor unilateral de gran intensidad que se acompaña de síntomas autonómicos y que suele tener ritmo circadiano. Los ataques de la cefalea en racimos ocurren con una frecuencia de entre 1 cada 2 días hasta 8 diarios(3).

Por todo lo comentado, las cefaleas primarias, aunque pueden llegar a tener un gran impacto en la vida de los pacientes, no suponen un riesgo vital para ellos. Tanto el diagnóstico como el seguimiento de estas cefaleas se suele llevar a cabo de forma ambulatoria(5), aunque los pacientes pueden acudir a urgencias buscando atención médica por el malestar que determinados ataques de dolor pueden ocasionarles.

Las cefaleas secundarias son causadas por una patología subyacente. Aun siendo menos frecuentes que las cefaleas primarias, las cefaleas secundarias pueden implicar gravedad con, en ocasiones, riesgo vital o de discapacidad. Dentro de las patologías que pueden ocasionar cefalea secundaria se encuentran los tumores cerebrales, alteraciones vasculares, meningitis, traumatismos, etc.

Debido a la gran diversidad etiológica de los posibles diagnósticos que engloban las cefaleas secundarias, debemos en ocasiones recurrir a pruebas complementarias, tales como las de neuroimagen o el estudio del líquido cefalorraquídeo, para llegar al diagnóstico final(6).

En la actualidad, para valorar si el paciente precisa de la realización de pruebas complementarias nos basamos en la clínica, en concreto en lo que se conoce como los signos de alarma frente a la cefalea.

Dentro de los síntomas de alarma de la cefalea en adultos en el servicio de Urgencias, se engloban algunos relacionados con la anamnesis como el patrón de la cefalea (cefalea desencadenada por Valsalva o esfuerzo físico, aumento del dolor por cambios posturales, cefalea unilateral estricta), la edad de aparición (sería de alarma un inicio de la cefalea en mayores de 50 años), forma del inicio del dolor (brusco o cefalea en trueno), o características del dolor (cefaleas no clasificables o poco características)(7).

Hasta ahora han sido pocos los esfuerzos de investigación que han buscado marcadores bioquímicos de la cefalea en urgencias. Se ha descrito que la presencia en sangre de copeptina, hormona secretada en el hipotálamo y relacionada con los niveles de estrés del individuo, determinada a la llegada del paciente al servicio de urgencias, podría ayudar a discernir si se trata de una cefalea secundaria no traumática y, por lo tanto, con potencialmente alta morbimortalidad(8). Sin embargo, las limitaciones y la soledad de este artículo hacen necesarios más estudios para avalar o descartar estos resultados.

2.2 PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA (CGRP) EN CEFALEA PRIMARIA

La vasculatura meníngea, a diferencia del parénquima cerebral, se encuentra altamente inervada principalmente por fibras primarias aferentes nociceptivas amielínicas de tipo C y por fibras mielinizadas tipo A-δ que provienen de la rama oftálmica del nervio trigémino, aunque también presenta parcialmente inervación proveniente de las ramas mandibular y maxilar del nervio trigémino.

Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que las fibras amielínicas tipo C que inervan a la vasculatura meníngea expresan el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (conocido por su acrónimo en inglés CGRP), por medio del que activan a los terminales sinápticos de las fibras mielinizadas tipo A-δ a través de los receptores CLR y RAMP1(9).

La presencia de receptores para CGRP en las terminales nerviosas que llegan a la vascularización meníngea explica el efecto vasodilatador de CGRP, que actúa de forma independiente respecto a la vasodilatación que ocurre debido a la función endotelial(10). Tanto la arteria carótida como sus ramas reciben señales sinápticas de neuronas procedentes del ganglio trigeminal, que también lleva fibras nerviosas a la duramadre.

La actuación de CGRP en terminaciones nerviosas periféricas meníngeas genera dolor si bien a través de un mecanismo no del todo conocido.

En los años 90, se observó que CGRP aislado sangre recogida de vena yugular se encontraba elevado durante un ataque de migraña(11). Más adelante, otros estudios mostraron la normalización de dichos niveles tras el tratamiento del ataque de migraña con triptanes como el sumatriptán (12) o rizatriptán(13).

Algunos años más tarde, un estudio nos mostraba que al inyectar en vía venosa periférica CGRP se desencadenaba una cefalea de características migrañosas en pacientes que previamente habían sido diagnosticados de migraña(14). Sin embargo, los niveles de CGRP no se encuentran elevados exclusivamente en los ataques de migraña: se ha observado un aumento de CGRP en sangre en pacientes migrañosos, sobre todo aquellos con migraña crónica, en periodos intercríticos(15).

Varios estudios demuestran que la secreción de CGRP por parte de las neuronas del ganglio del trigémino pueden desencadenar un estado de sensibilización e incrementar el dolor a través de la producción de citocinas tanto en estas neuronas del ganglio del trigémino como en células gliales satélite(16,17).

Se piensa por tanto que los pacientes que padecen de migraña tienen mayor sensibilidad a CGRP, lo que daría lugar a los ataques de cefalea.

Sin embargo, los niveles de CGRP solo se elevan en aproximadamente dos tercios de los pacientes con migraña. Esto plantea la necesidad de otros biomarcadores como el Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) o el polipéptido activador de la adenilatociclasa de la pituitaria 38 (PACAP-38) (11).

La investigación en torno al CGRP ha dado lugar a 2 familias de fármacos de utilidad en migraña y cefalea en acúmulos. Por un lado los anticuerpos monoclonales frente al CGRP (Erenumab, Fremanezumab y Galcanezumab aprobados en España y Eptinezumab en Estados Unidos) son eficaces como tratamiento preventivo en migraña y, en el caso de Galcanezumab, como tratamiento de la cefalea en acúmulos episódica. Y por otro, los gepantes, antagonistas del CGRP, han mostrado eficacia como tratamiento preventivo (Atogepante y Rimegepante) y como tratamiento sintomático (Ubrogepante y Rimegepante) en migraña(18–20). Se espera que a lo largo del 2023 varios o todos estos fármacos estén disponibles en España.

2.3 CEFALEA SECUNDARIA A COVID-19

En un metaanálisis llevado a cabo en 2021 en el que se estudió la incidencia de los síntomas más comúnmente presentes en la infección por Covid-19, siendo la cefalea considerada en 123 estudios, se determinó la presencia de cefalea en un 29% de los pacientes con Covid-19, no encontrando diferencias significativas entre la presencia de cefalea en los distintos grupos de gravedad de esta infección.(21)

La cefalea en el contexto de Covid-19 puede ser discapacitante, con intensidad de moderada a grave, y con características fenotípicas que, o bien recuerdan a la migraña, o tienen una localización holocraneal o bifrontal y carácter opresivo como ocurre con la cefalea tipo tensión. Es común su asociación a anosmia y ageusia (22,23). En nuestro grupo hemos descrito que la presencia de cefalea es un predictor independiente de riesgo bajo de mortalidad en pacientes Covid-19 hospitalizados (24).

En diversos estudios se cuestiona la causalidad de la aparición de la cefalea en el contexto de una infección vírica como es la infección por Covid-19. Lo cierto es que los pacientes no relacionan esta cefalea a la que anteriormente pudieran haber sufrido en otros cuadros febriles, de forma que es previsible que haya unas características fisiopatológicas específicas de la cefalea relacionada con Covid-19(25).

La cefalea en el Covid-19 podría relacionarse con la tormenta de citoquinas de la que es responsable. Especialmente importante es la elevación de la interleucina-6 (IL-6), que también se ha relacionado con neuroinflamación y cuya acción se ha demostrado en la patogénesis de la migraña, encontrándose sus niveles elevados en crisis migrañosas(26).

En un estudio realizado en 2021 por nuestro grupo, se observó un incremento en los niveles de interleucina-10 (IL-10) en pacientes con Covid-19 y cefalea, en comparación a aquellos pacientes con Covid-19 pero sin cefalea. La presencia de esta citoquina anti-inflamatoria, junto a la asociación comúnmente descrita entre cefalea y anosmia, puede llevar a pensar en una respuesta inmune local pero no generalizada en la génesis de la cefalea relacionada con Covid-19.(27)

2.4 CGRP EN INFECCIÓN POR COVID

El CGRP actúa como neurotransmisor vasodilatador, angiogénico e inmunomodulador, localizándose principalmente, aunque no solo, en el sistema nervioso central y periférico. El CGRP está involucrado no solo en la patogénesis de la migraña, como ya explicamos anteriormente, sino también en patologías respiratorias y enfermedades inmunológicas o la sepsis. Se cree que tiene funciones fundamentales en procesos anti-inflamatorios y anti-apoptóticos, así como en la reparación de tejidos (se produce una elevación de CGRP tras la respuesta inflamatoria generada ante la lesión de los tejidos)(28).

En un estudio llevado a cabo por Ochoa et al en el año 2018, se estudió el comportamiento de CGRP en 57 pacientes con síndrome respiratorio agudo grave en pacientes con Covid-19. En este estudio se concluyó que los niveles de CGRP se encontraban significativamente disminuidos en comparación a los controles independientemente de factores como el sexo, la edad o la gravedad clínica que presentaran. Asimismo, encontraron disminuidos los niveles de RAMP1, una subunidad del receptor del CGRP(29).

Con niveles bajos de CGRP, se ha postulado que se produciría vasoconstricción, una angiogénesis inadecuada o insuficiente, una disminución en la reparación del tejido y una respuesta inmune deficitaria, lo que supondría un impacto negativo en la evolución de los pacientes con Covid-19(29). A partir de esto, se ha propuesto el uso de fármacos frente al CGRP para reducir la incidencia de síntomas potencialmente graves de Covid-19 como son la inflamación pulmonar grave y síndrome de distrés respiratorio agudo con necesidad de ventilación artificial, entre otros(30).

3 HIPÓTESIS

1. Los valores serológicos del marcador CGRP podrían ser útiles en el diagnóstico diferencial de la cefalea primaria y cefalea secundaria en urgencias.
2. Los valores serológicos del marcador CGRP podrían ser útiles en la diferenciación entre pacientes con infección Covid-19 con o sin cefalea.

4 OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Evaluar si existen diferencias en los niveles plasmáticos de CGRP en pacientes que consultan en urgencias por una cefalea primaria respecto de aquellos pacientes que consultan por una cefalea secundaria.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar si existen diferencias en los niveles plasmáticos de CGRP en pacientes con infección COVID-19 con y sin cefalea.
2. Evaluar la posible asociación de variables clínicas o demográficas con los niveles plasmáticos del CGRP.

5 MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio unicéntrico, prospectivo, observacional analítico, realizado según las guías STARD 2015. La pregunta que nos planteamos fue si el biomarcador CGRP medido en plasma permite en la práctica clínica habitual el diagnóstico diferencial entre cefaleas primarias y cefaleas secundarias en el servicio de Urgencias.

La población a estudio fueron un total de 73 pacientes que acudieron al servicio de urgencias, los cuales agrupamos en tres grupos para el estudio:

- Grupo Covid-19 con cefalea: 25 pacientes presentaban cefalea y fueron diagnosticados de infección por Covid-19.
- Grupo Covid-19 sin cefalea: 23 pacientes que acudieron al servicio de urgencias sin presentar cefalea, siendo diagnosticados de infección por Covid-19.
- Grupo Cefaleas Primarias sin Covid-19: 25 pacientes acudieron al servicio de urgencias como consecuencia de una cefalea primaria como motivo de consulta o síntoma principal, no presentando infección por Covid-19.

Se evaluó específicamente la epidemiología en el género femenino debido a que presenta una mayor prevalencia de cefalea primaria.

5.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes que acudan a urgencias por cefalea, o siendo la cefalea el síntoma principal del cuadro clínico que motivó la consulta a urgencias.
3. Pacientes con capacidad para otorgar consentimiento informado.
4. Pacientes con compromiso para realizar seguimiento tras el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que consulten en una segunda ocasión por el mismo proceso por el cual ya participaron en el presente estudio.
2. Toma de triptanes en las 24 horas previas.
3. Enfermedad psiquiátrica grave.
4. Consumo recreativo de drogas.
5. Cirugía mayor en la semana previa.
6. No firma de consentimiento informado (Anexo I).

5.2 RECOGIDA DE DATOS

Reclutamiento y muestreo:

El muestreo fue no probabilístico, siendo el método de elección por conveniencia de forma que se reclutaron a pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se informó a los pacientes de la ausencia de riesgos más allá de la venopunción convencional.

Tras la llegada del paciente y la evaluación en el triaje de urgencias, se informó a cada paciente sobre el estudio y se les propuso la participación. Una vez que los pacientes aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado (ANEXO I), se llevó a cabo la extracción de la muestra sanguínea, realizándose dicha extracción antes de la administración de ningún tratamiento endovenoso. Este momento de extracción se justifica por la mimetización de la práctica clínica habitual, buscando evitar la interferencia de posibles tratamientos y el hecho de que el pico plasmático en la cinética del CGRP ocurre 2 horas tras el inicio de la cefalea, tendiendo posteriormente al descenso a la vez que mejora el episodio de cefalea.

Se obtuvieron 6 ml de sangre en tubos refrigerados con EDTA 12 mg y se mantuvieron a 4°C hasta la centrifugación, anotándose la hora de la extracción y enviándose la muestra inmediatamente para su procesamiento, siendo el tiempo desde la extracción de la muestra hasta su centrifugación inferior a 5 minutos.

Se separó el plasma mediante centrifugación a 4°C durante 10 minutos a 2000 revoluciones por minuto. Las alícuotas fueron almacenadas a -80°C, con monitorización de la temperatura del congelador.

La determinación del CGRP se llevó a cabo en el laboratorio de investigación sito en el Edificio Rondilla del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se analizaron las muestras mediante un kit comercial ELISA para CGRP (Ref: CSB-E08210h-96T) para evaluar los niveles de CGRP. Para la realización de este ensayo se utilizó la técnica de inmunoensayo enzimático tipo sándwich cuantitativo, recubriendo previamente una microplaca con el anticuerpo específico para CGRP de forma que cualquier CGRP presente en las muestras estándar y las pipeteadas en los pocillos se une al anticuerpo inmovilizado.

Tras eliminar cualquier sustancia no unida, se agregó a los pocillos un anticuerpo conjugado con biotina específico para CGRP, añadiendo a continuación peroxidasa de rábano picante (HRP) conjugada con avidina a los pocillos. Se volvió a lavar para eliminar cualquier reactivo enzimático de avidina no unido y se agregó una solución de sustrato a los pocillos, de forma que se genera un color en proporción a la cantidad de CGRP unido previamente. Finalmente se mide la intensidad de dicho color mediante un espectrofotómetro BMG Labtech SPECTROStar Nano.

El límite de detección (o concentración de proteína más baja que diferencia de 0) establecidos para el biomarcador CGRP en el kit utilizado fue 1,56 pg/ml, siendo el rango de detección de 1,56 - 100 pg/ml, con una sensibilidad mínima de 0,39 pg/ml.

Tras la confirmación del alta hospitalaria, la investigadora principal, con la supervisión de los neurólogos de la unidad de cefaleas, contactó con los pacientes telefónicamente para completar los datos y completar el diagnóstico, convocándoles presencialmente en los casos que por diferentes circunstancias se consideró necesario.

La entrevista fue estandarizada y se clasificó la cefalea de acuerdo a la 3ª Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas(3), que constituye el criterio diagnóstico de referencia. Tanto la

investigadora principal como los directores supervisores fueron ciegos al resultado de la determinación analítica.

5.3 PERIODO DE ESTUDIO

Los pacientes que se incluyeron fueron atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el periodo comprendido entre Abril de 2021 y Febrero de 2022.

Posteriormente, y en la Unidad de Cefaleas del mismo centro, se realizaron las entrevistas telefónicas o presenciales a los pacientes que se fueron incorporando al estudio.

5.4 VARIABLES

Se recogieron las siguientes variables:

VARIABLES demográficas	<ul style="list-style-type: none">• Sexo.• Edad.
VARIABLES clínicas	<ul style="list-style-type: none">• Antecedentes personales.• Comorbilidades.• Puntuación de Rankin modificada.• Antecedentes de cefalea.• Diagnóstico en Urgencias.• Diagnóstico final.• Visita previa neurología.• Visita previa Unidad Cefaleas.• Edad de inicio de la cefalea.• Patrón circadiano.• Nº de meses al año con cefalea.• Nº días de cefalea al mes (en meses con cefalea).• Tiempo duración de cada episodio de cefalea (minutos).• Presencia de Aura.• Desencadenantes de empeoramiento.• Precipitantes de cefalea.• Aparición al pasar de decúbito a bipedestación.• Aparición al pasar de bipedestación a decúbito.• Factores que mejoren la cefalea.• Factores que empeoren la cefalea.• Presencia de signos de alarma(7).

- Presencia de síntomas trigémino-autonómicos: Lagrimeo / Enrojecimiento conjuntival / Rinorrea o congestión nasal / Plenitud ótica / Ninguno.
- Localización: Frontal / Temporal / Parietal / Occipital / Vértex / Facial / Ocular / Cervical / Hemicraneal / Holocraneal / No recuerda o no refiere.
- Lateralidad: Derecha / Izquierda / Parasagital o central / Bilateral / Parcheado.
- Carácter del dolor: Opresivo / Pulsátil / Punzante / Eléctrico / Quemante / Tirante / Otros.
- Intensidad basal (0-10 ENV*).
- Limitación para realizar actividades diarias (Sí/No).
- Presencia de síntomas acompañantes: Fotofobia / Fonofobia / Osmofobia / Náuseas / Vómitos / Intranquilidad / Ninguno.
- Presencia de alodinia (Sí/No).
- Presencia de disestesia (Sí/No).
- Presencia de hipoestesia (Sí/No).
- Presencia de ataxia (Sí/No).
- Presencia de vértigo (Sí/No).
- Alteración del habla (Sí/No).
 - Tipo de alteración del habla.
- Presencia de debilidad (Sí/No).
 - Focal.
 - Generalizada.
- Presencia de alteraciones visuales.
- Presencia de remisiones (Sí/No).
 - Nº remisiones al año.
 - Duración de las remisiones en días.
- Presencia de exacerbaciones.
 - Duración de las exacerbaciones en horas.
 - Intensidad de las exacerbaciones (0-10 ENV).
 - Días con exacerbaciones por meses con cefalea.
 - Carácter de las exacerbaciones.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
- Exploraciones complementarias realizadas.

	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de alteraciones en neuroimagen. • Visitas a urgencias en los 3 meses previos por cefalea. • Tiempo de evolución de cefalea pre-urgencias en horas. • Intensidad cefalea a la extracción de sangre (0-10 ENV). • Interconsulta en Urgencias con neurología. • Alteración exploración neurológica en urgencias.
Variables tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático previamente utilizado. • Presencia de uso excesivo de medicación sintomática. • Tratamiento preventivo en el momento de la inclusión. • Tratamiento preventivo actual. • Otros tratamientos.

**En la clasificación ENV (escala numérica verbal del dolor) se puntúa el dolor del 0 al 10, siendo 0 nada de dolor, 1-3 dolor leve, 4-6 dolor moderado y 7-10 dolor intenso.*

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

Se obtuvo el Consentimiento Informado (ANEXO I) previo a la extracción de la muestra de sangre en urgencias y a la inclusión en el estudio, recibiendo los pacientes información acerca de la naturaleza del estudio previamente a la firma del Consentimiento Informado. Asimismo, se obtuvo el permiso de los pacientes para contactarles por teléfono para la continuación de su participación en el estudio mediante la realización de la entrevista.

Toda la información personal con la que se trabajó se obtuvo de manera confidencial de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018.

Para el análisis de datos de este estudio se creó una base de datos anonimizada en plataforma web cifrada REDCap® (versión 12.2.2, Vanderbilt University). En ella se incluyeron todas las variables y no figuraba ninguna información identificativa de los participantes en el estudio. Dicha base de datos se empleó para realizar el análisis estadístico del estudio, manteniéndose sometida a los controles de los sistemas del Hospital Clínico Universitario del Hospital. Este estudio se realizó mediante la revisión de historias clínicas y/o bases de datos del hospital, sin introducir, modificar o suprimir dato alguno en los sistemas de información.

Previo a la realización del estudio, se obtuvo la aprobación del Comité Ético del área de salud de Valladolid Este (PI 21-2422 como código específico para este Trabajo Fin de Grado).

5.6 ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Empleamos la prueba o test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar qué variables cuantitativas presentaban una distribución normal ($P > 0,05$) y cuáles no ($P < 0,05$). Con las variables cuantitativas

que presentaban una distribución normal, estudiamos la media y la desviación estándar. Con las variables cuantitativas que no presentaban una distribución normal calculamos la mediana y el rango intercuartílico.

Para el análisis de los niveles de CGRP medidos en el laboratorio se emplearon los test de Kruskal-Wallis para evaluar si el grupo de datos proviene de la misma población y de Johckheere-Terpstra , así como la mediana y Chi cuadrado.

En cuanto a las variables cualitativas (sexo, antecedentes, respuestas de sí/no, entre otros) trabajamos con frecuencias absolutas y porcentajes, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

6 RESULTADOS

Durante el periodo de estudio fueron evaluados un total de 80 pacientes, de los cuales 73 (91.2%) cumplían los criterios de inclusión. De los 73 pacientes, 25 (34.2%) pertenecían al grupo de Covid-19 con cefalea, 23 (31.5%) pertenecían al grupo Covid-19 sin cefalea, y 25 (34.2%) pertenecían al grupo de Cefaleas Primarias sin Covid-19.

6.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

En el grupo de COVID-19 con cefalea, el 48% eran mujeres y el 52% varones, con una media de edad de 60,2 (DE: 11,59). En el grupo de COVID-19 sin cefalea, el 34,8% eran mujeres y el 65,2% eran varones, con una edad media de 57,78 (DE: 7,05). En el grupo de Cefaleas Primarias sin COVID-19, 17 (68%) eran mujeres y 8 (32%) fueron varones, con una edad media de 53 (DE: 15,3). Del total de 73 pacientes, 37 (50.7%) de ellos eran mujeres, y 36 (49.3%) de ellos eran varones. La media de la edad de este grupo era de 56,986 años (DE: 12,14).

	Grupo COVID-19 con Cefalea (n=25)	Grupo COVID- 19 sin Cefalea (n=23)	Grupo Cefaleas Primarias sin COVID-19 (n=25)	Total de la Muestra
Mujeres	48%	34,8%	68%	50,7%
Varones	52%	65,2%	32%	49,3%
Edad media	60,20 (DE: 11,59)	57,78 (DE: 7,05)	53 (DE: 15,30)	56,98 (DE: 12,14)
Valor de P	0,2	0,2	0,2	0,2

Tabla 1. Variables demográficas. DE: Desviación Estándar. N: tamaño muestral.

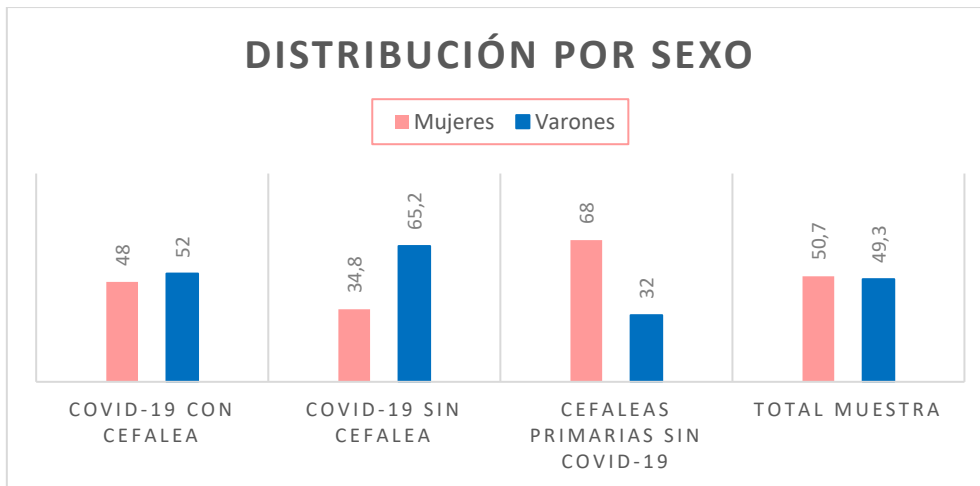


Gráfico 1. Distribución de la variable "sexo" en los grupos a estudio. En el eje vertical o de valores se encuentra el porcentaje de la muestra.

6.2 ASPECTOS CLÍNICOS

En el grupo COVID-19 con Cefalea, 9 (36%) padecían HTA, 5 (20%) DM, 4 (16%) eran fumadores, 5 (20%) presentaban comorbilidades neumológicas, 5 (20%) presentaban comorbilidades cardiológicas y 1 (4%) presentaba inmunosupresión. En el grupo COVID-19 sin Cefalea, 9 (39,1%) padecían HTA, 2 (8,7%) padecían DM, 5 (21,7%) eran fumadores, 3 (13%) presentaban comorbilidades cardiológicas y 3 (13%) presentaban comorbilidades neumológicas. En el grupo Cefaleas Primarias sin COVID-19, 7 (28%) padecían HTA, 1 (4%) padecía DM, 5 (20%) eran fumadores, 3 (12%) padecían comorbilidades cardiológicas, 1 (4%) comorbilidades neumológicas, y 1 (4%) presentaba inmunosupresión.

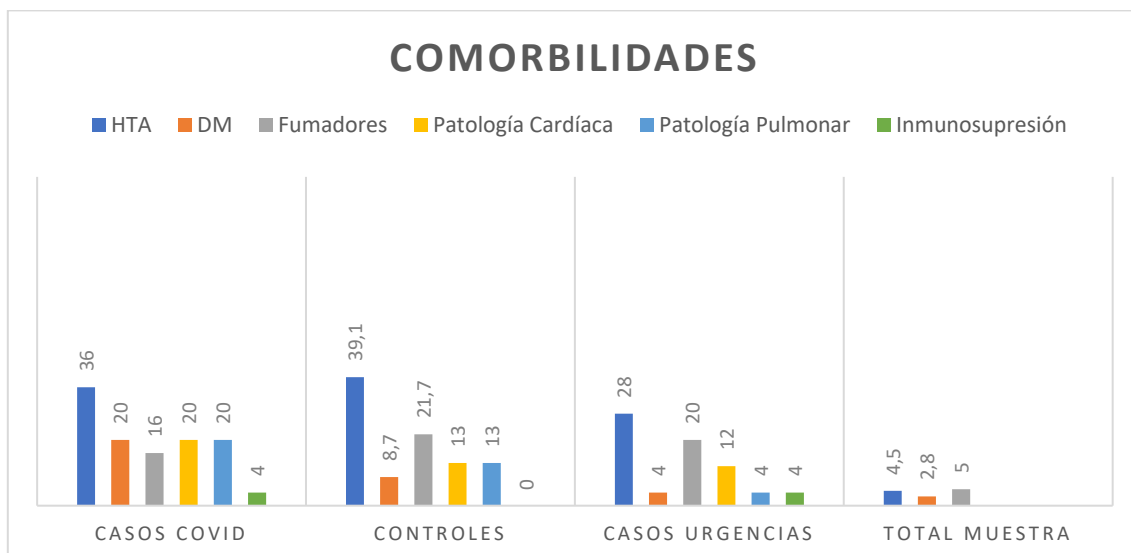


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes con comorbilidades.

En el grupo Cefaleas Primarias sin COVID-19, la media de la edad de inicio de la cefalea fue 37,88 años (DE: 23.22), y el número de años con cefalea presenta una mediana de 1 (RIQ: 0-12).

CEFALEAS PRIMARIAS SIN COVID-19	
CLÍNICA	
Dolor extracraneal	3 (12%)
Alteraciones del sueño	2 (8%)
Cefalea tensional	2 (8%)
CARACTERÍSTICAS CEFALEA	
Opresivo	16 (64%)
Pulsátil	4 (16%)
Punzante	4 (16%)
Eléctrico	2 (8%)
Quemante	1 (4%)
Tirante	1 (4%)
CLÍNICA ACOMPAÑANTE	
Aura	4 (16%)
Síntomas Trigémico-autonómicos	4 (16%)
Fotofobia	9 (36%)
Osmofobia	5 (20%)
Náuseas	12 (48%)
Vómitos	4 (16%)
Vértigo	9 (36%)
CEFALEA COMO ÚNICO SÍNTOMA	11 (44%)

Tabla 2. Características Clínicas del grupo Cefaleas Primarias sin Covid-19 expresadas en número de pacientes y porcentaje del total de pacientes de dicho grupo.

En cuanto a la intensidad basal de la cefalea, el grupo de Cefaleas Primarias sin Covid-19 presentaba una media de 6,62 (DE: 1,83). La mediana del tiempo de evolución de la cefalea en horas previo a la llegada a urgencias es de 24 (RIQ: 6-144). En lo referente a la intensidad de la cefalea en el momento de la extracción de sangre en urgencias, la mediana es 8,5 (RIQ: 7-9) en una escala del 0 al 10.

6.3 ASPECTOS ANALÍTICOS

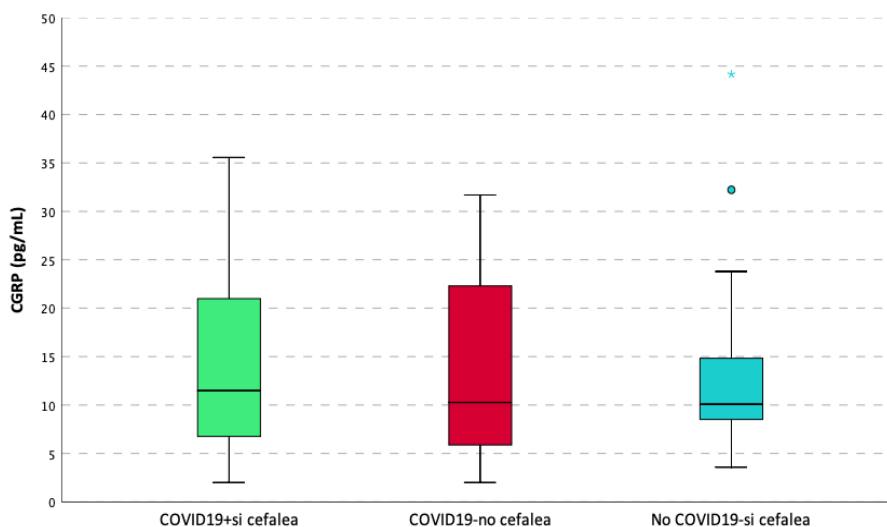
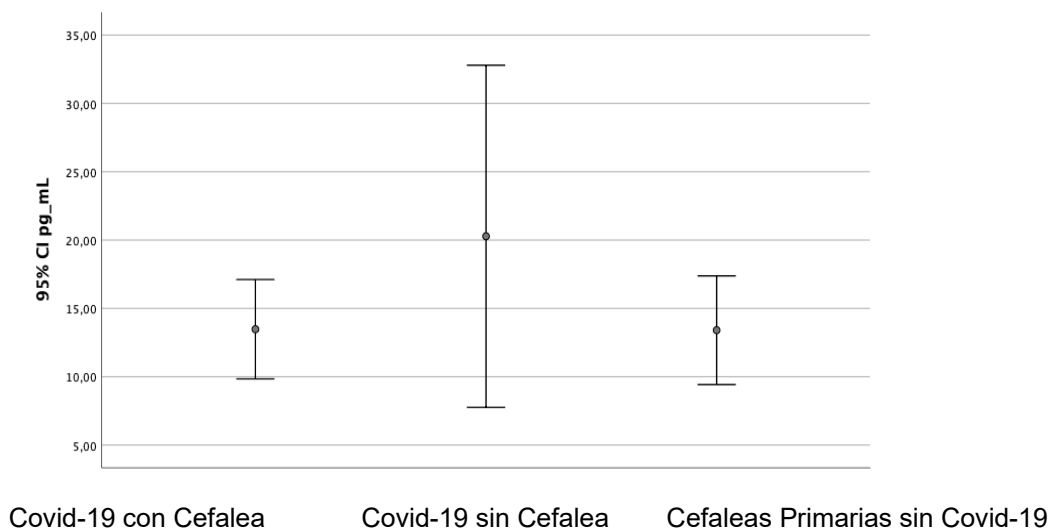


Gráfico 4. Distribución de los valores de CGRP en pg/ml.

En el total de la muestra, la media del valor de CGRP es de 15,59 pg/ml (DE: 17,97). En el grupo COVID-19 con cefalea, la media es de 13,47 pg/ml (DE: 8,8); en el grupo COVID-19 sin cefalea, la media es de 20,27 pg/ml (DE: 28,95); en el grupo Cefaleas Primarias sin COVID-19, la media es 13,40 pg/ml (DE: 9,6).

Los valores de CGRP salen superior a la mediana en 13 (52%) pacientes del grupo Covid-19 con cefalea, 12 (48%) del grupo Cefaleas Primarias sin Covid-19, y 11 (47,8%) del grupo Covid-19 sin cefalea.



Gráfica 5. Valores de CGRP en pg/ml con un Intervalo de Confianza del 95% en los grupos Covid-19 con cefalea, Covid-19 sin cefalea, y Cefaleas Primarias sin Covid-19, respectivamente.

Con un Intervalo de Confianza del 95%, la diferencia al comparar los niveles de CGRP entre los grupos Covid-19 con cefalea, Covid-19 sin cefalea y Cefaleas primarias Covid-19, no es significativa (p: 0,324).

7 DISCUSIÓN

En el presente trabajo se estudiaron los niveles de CGRP en plasma de pacientes que acudieron a Urgencias clasificados en 3 grupos (Covid-19 con Cefalea, Covid-19 sin Cefalea, Cefaleas Primarias sin Covid-19), valorando la relación de dichos niveles de CGRP con las características de dicha cefalea. No observamos cambios en los niveles de CGRP entre las 3 poblaciones estudiadas.

En la literatura hay estudios que muestran una posible relación entre la elevación de los niveles de CGRP con los ataques de migraña(11) y con presencia tanto de migraña como de su forma más discapacitante, la migraña crónica(14,15). También se han identificado estos cambios en relación con la cefalea en racimos, y se ha visto que pueden ser predictores de la respuesta al tratamiento preventivo (12,13). Sin embargo, la dificultad de la reproducibilidad de estos estudios y la variedad de kits comerciales disponibles, supone un problema a la hora de validar los resultados comentados anteriormente y de disponer en cualquier centro de un biomarcador válido.

Los resultados demográficos de nuestro estudio muestran una distribución equitativa de la muestra tanto en sexo como en edad en los 3 grupos a estudio. Las diferencias, no significativas, entre los 3 grupos tanto en edad como en sexo pueden ser debidas al pequeño tamaño muestral.

Dentro del grupo de Cefaleas Primarias sin Covid-19, la mayoría (36%) fueron diagnosticados de migraña, que es la cefalea primaria más estudiada hasta el momento en relación con los niveles de CGRP tanto en la fase aguda de los ataques de migraña(11,14) como en la migraña crónica(15).

En nuestro estudio, la segunda Cefalea Primaria más diagnosticada fue la cefalea en racimos con una frecuencia del 4%. A pesar de la existencia de estudios en relación con CGRP en la cefalea en racimos y que, por tanto, la evidencia de la que disponemos es mucho más escasa, esta sugiere que sí existe una relación entre los niveles de CGRP y los ataques de la cefalea en racimos(31).

Con respecto a los niveles de CGRP en los pacientes con Covid-19, la evidencia de la que disponemos hasta el momento parece indicar que niveles elevados de CGRP en estos pacientes estén relacionados con peor pronóstico de la infección(29). Nuestro estudio se centró en la presencia o no de cefalea y no disponemos de los datos referidos a la infección Covid-19 de estos pacientes. Nuestros resultados no han podido verificar si el CGRP puede ser un biomarcador de cefalea primaria en urgencias o que determine la presencia de un Covid-19.

Si bien es cierto que hay estudios acerca de la relación entre este péptido y las cefaleas primarias, también es cierto que no es el único péptido que se ha estudiado en este contexto. De hecho, se sabe que otros biomarcadores como PACAP-38 o VIP forman parte de la fisiopatología de las

cefaleas (11), aunque aún nos falta por determinar exactamente la función de cada uno de estos marcadores en relación con la aparición de cefaleas primarias.

En la interpretación de los resultados de nuestro estudio al ponerlos en contexto con los estudios publicados hasta la fecha, nos planteamos la problemática de la reproducibilidad derivada de los diferentes test ELISA para medir CGRP existentes en el mercado, así como los diferentes valores en los que trabaja cada uno y la diferente metodología empleada. Por otra parte, a la hora de contrastar los estudios realizados sobre este tema nos encontramos con dificultades para encontrar publicaciones sobre resultados no significativos sobre los niveles de CGRP tanto en la cefalea primaria (migraña principalmente, ya que es la más estudiada en asociación con este péptido) como en los pacientes con Covid-19. Esto nos plantea la duda de un posible sesgo de publicación a la hora de debatir estos resultados.

En un artículo de consenso del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología se planteaban las posibles dudas acerca de si el CGRP medido en sangre periférica se corresponde realmente con la activación trigeminal asociada a la cefalea, y si la corta vida media de estos péptidos podría afectar a los resultados obtenidos en diferentes estudios y laboratorios (26).

Teniendo todo esto en cuenta, y a pesar de la evidencia prometedora de la que disponemos con respecto tanto de CGRP en el diagnóstico de la cefalea primaria como del CGRP en la valoración del riesgo en los pacientes con Covid-19 (siendo todo ello particularmente importante en el servicio de Urgencias), consideramos que es necesario realizar más estudios acerca de la utilidad y fiabilidad de la medición de los niveles de CGRP en estas situaciones clínicas.

7.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En lo referente a las limitaciones de estudio, es necesario tener en cuenta la variabilidad en los niveles de CGRP, así como el hecho de que la técnica mediante la que obtenemos los valores de CGRP es complicada de llevar a cabo y varía en función del kit comercial que se emplee.

Además, se presentaron dificultades a la hora de reclutar pacientes en relación de la sobrecarga asistencial que ha supuesto la pandemia, por lo que la muestra fue más pequeña de lo que pretendíamos en un principio.

A pesar de que se planificó el manejo de las muestras en las mejores condiciones de traslado y conservación, la sobrecarga asistencial en urgencias y los diferentes momentos y profesionales implicados en su recogida pueden plantear dudas acerca de su realización en todos los casos de la manera óptima.

Por último, este estudio es unicéntrico, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones o localizaciones.

8 CONCLUSIÓN

- No encontramos diferencias en los niveles plasmáticos de CGRP en los pacientes que acuden al servicio de Urgencias presentando una cefalea primaria con respecto a aquellos que lo hacen como consecuencia de una cefalea relacionada con Covid-19.
- No encontramos diferencias en los niveles plasmáticos de CGRP en los pacientes que acuden al servicio de Urgencias con infección por Covid-19 con o sin cefalea.
- La medición de los niveles de CGRP en sangre periférica podría ser un biomarcador poco útil en el diagnóstico diferencial entre cefaleas primarias y secundarias en el servicio de Urgencias, aunque son necesarios más estudios al respecto.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Gardinali M, Bernareggi M, Magni S. Headache in the emergency department. *Neurol Sci.* 2004;25 Suppl 3:S192-195.
2. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Acute Headache: Godwin SA, Cherkas DS, Panagos PD, Shih RD, Byyny R, et al. 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(4):e41-74.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
4. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z, on behalf of Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J. Headache Pain.* 2020; 21(1):137.
5. Edlow JA, Panagos PD, Godwin SA, Thomas TL, Decker WW. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Headache. *Ann Emerg Med.* 2008;52(4):407-36.
6. Douglas AC, Wippold FJ, Broderick DF, Aiken AH, Amin-Hanjani S, Brown DC, et al. ACR Appropriateness Criteria Headache. *Journal of the American College of Radiology.* 2014; 11(7):657-67.
7. Macaya Ruiz A, Pozo-Rosich P. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la cefalea del adulto y el niño en urgencias. Madrid: Luzán 5; 2016.
8. Blum CA, Winzeler B, Nigro N, Schuetz P, Biethahn S, Kahles T, et al. Copeptin for risk stratification in non-traumatic headache in the emergency setting: a prospective multicenter observational cohort study. *J Headache Pain.* 2017;18(1):21.

9. Eftekhari S, Warfvinge K, Blixt FW, Edvinsson L. Differentiation of Nerve Fibers Storing CGRP and CGRP Receptors in the Peripheral Trigeminovascular System. *The Journal of Pain*. 2013;14(11):1289–303.
10. Edvinsson L, Ahnstedt H, Larsen R, Sheykhzade M. Differential localization and characterization of functional calcitonin gene-related peptide receptors in human subcutaneous arteries. *Acta Physiol*. 2014;210(4):811–22.
11. Edvinsson L, Goadsby P. Neuropeptides in Migraine and Cluster Headache. *Cephalalgia*. 1994;14(5):320–7.
12. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183–7.
13. Sarchielli P, Pini L, Zanchin G, Alberti A, Maggioni F, Rossi C, et al. Clinical-Biochemical Correlates of Migraine Attacks in Rizatriptan Responders and Non-Responders. *Cephalalgia*. 2006;26(3):257–65.
14. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1179–86.
15. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191–6.
16. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019;59(5):659–81.
17. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017;57(S2):47–55.
18. Tepper SJ. CGRP and headache: a brief review. *Neurol Sci*. 2019;40(1):99–105.
19. 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*. 2022;37(5):390–402.
20. Tepper SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache: Pain*. 2018;58(S3):238–75.
21. He Y, Bai X, Zhu T, Huang J, Zhang H. What can the neurological manifestations of COVID-19 tell us: a meta-analysis. *J Transl Med*. 2021;19:363.
22. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2020;10.1111/head.13967.
23. Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1443–51.
24. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain*. 2020; 21(1):94.

25. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1410–21.
26. Yan J, Melemedjian OK, Price TJ, Dussor G. Sensitization of dural afferents underlies migraine-related behavior following meningeal application of interleukin-6 (IL-6). *Mol Pain*. 2012; 8:6.
27. Trigo J, García-Azorín D, Sierra-Mencia Á, Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Tamayo E, et al. Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: A pilot, CASE-control, study on 104 patients. *J Headache Pain*. 2021;22(1):51.
28. Kee Z, Kodji X, Brain SD. The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects. *Front Physiol*. 2018;9:1249.
29. Ochoa-Callejero L, García-Sanmartín J, Villoslada-Blanco P, Íñiguez M, Pérez-Matute P, Pujadas E, et al. Circulating Levels of Calcitonin Gene-Related Peptide Are Lower in COVID-19 Patients. *J Endocr Soc*. 2021;5(3):bvaa199.
30. Skaria T, Wälchli T, Vogel J. CGRP Receptor Antagonism in COVID-19: Potential Cardiopulmonary Adverse Effects. *Trends Mol Med*. 2021;27(1):7–10.
31. Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, Guo S, Hoffmann J, Jensen RH, et al. Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks. *JAMA Neurol*. 2018;75(10):1187–97.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

Estudio observacional sobre la utilidad de CGRP, PACAP y VIP en plasma como biomarcadores en el ámbito de Urgencias

Yo, _____

(nombre y apellidos del paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con _____

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para:

- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales según lo recogido en la hoja de información al paciente que me ha sido entregada.

- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis muestras / datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL
FECHA

NOMBRE Y APELLIDOS

EN CALIDAD DE (Parentesco, tutor legal, etc.)

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo _____ revoco el
consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha

Firma:

Utilidad de los niveles de CGRP en plasma como biomarcador de cefalea en el ámbito de Urgencias. Estudio observacional

Sandra Álvarez Lara

Tutores: David García Azorín, Ángel L. Guerrero Peral

Introducción y Objetivos

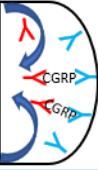
La cefalea es motivo de consulta frecuente en Urgencias. El CGRP se postula como posible biomarcador de cefaleas primarias (1,2)

Objetivo: Evaluar diferencias en los niveles de CGRP en plasma en pacientes con cefalea primaria y con cefalea secundaria a Covid-19 (3).

Materiales y Métodos

- Estudio observacional analítico unicéntrico.
- Inclusión entre Marzo 2021 y Marzo 2022
- Muestra: Pacientes que acuden a urgencias por cefalea
- Determinación de CGRP mediante kit ELISA (*imagen 1*).
- 3 grupos de pacientes: a) Cefalea asociada a Covid-19.
b) Covid-19 sin cefalea.
c) Cefalea primaria sin Covid-19.

Imagen 1. ELISA.



Resultados

Tabla 1. Variables demográficas, tamaño de la muestra, y valor de CGRP (pg/ml).
DE: Desviación estándar.

	COVID-19 con Cefalea	COVID-19 sin Cefalea	Cefaleas Primarias sin COVID-19	Total de la muestra
Edad media	60,2 (DE:11,59)	57,78 (DE: 7,05)	53 (DE: 15,3)	56,98 (DE: 12,14)
P	0,2	0,2	0,2	0,2
Media CGRP	13,47 (DE: 8,8)	20,27 (DE: 28,95)	13,40 (DE: 9,60)	15,59 (DE: 17,97)
n	25	23	25	73

P > 0,05 con un CI del 95%

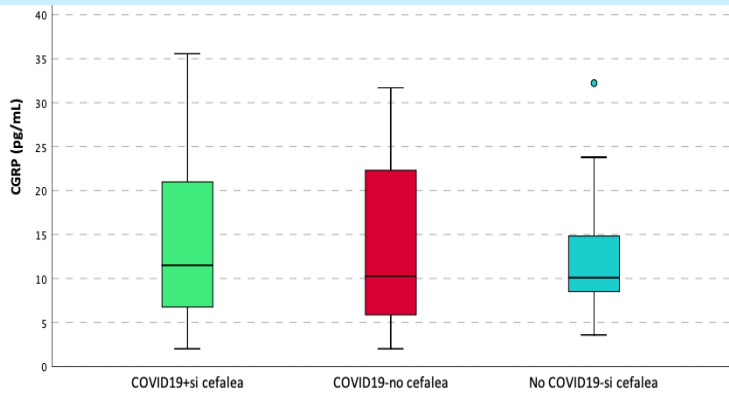


Gráfico 2. Distribución de los valores de CGRP en pg/ml.

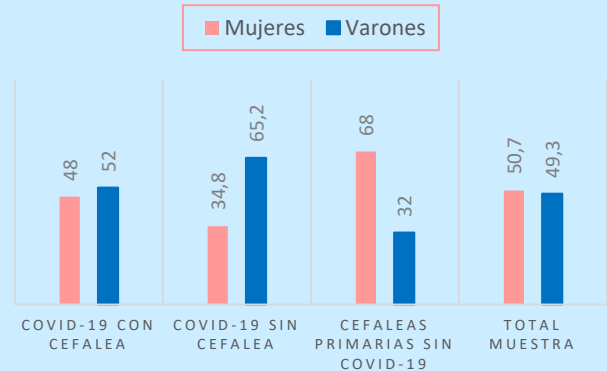


Gráfico 1. Distribución de la variable "sexo".

Conclusiones

- No encontramos diferencias en los niveles plasmáticos de CGRP en los pacientes que acuden a Urgencias con cefalea primaria y los que presentan cefalea asociada a Covid-19.
- No encontramos diferencias en los niveles plasmáticos de CGRP en los pacientes que acuden a Urgencias con Covid-19 con o sin cefaleas.
- La medición de los niveles de CGRP podría ser poco útil en el diagnóstico diferencial entre cefalea primaria y secundaria en Urgencias, aunque son necesarios más estudios al respecto.

Bibliografía

1. Gardinali M, Bernareggi M, Magni S. Headache in the emergency department. *Neurol Sci.* 2004;25 Suppl 3:S192-195.
2. 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.* 2022;37(5):390–402.
3. Ochoa-Callejero L, García-Sanmartín J, Villoslada-Blanco P, Íñiguez M, Pérez-Matute P, Pujadas E, et al. Circulating Levels of Calcitonin Gene-Related Peptide Are Lower in COVID-19 Patients. *J Endocr Soc.* 2021;5(3):bvaa199