



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO 2023/2024

**“UN ESTUDIO PROSPECTIVO DE RESONANCIA  
MAGNÉTICA ESTRUCTURAL, DE DIFUSIÓN Y  
CONECTÓMICA EN PACIENTES CON MIGRAÑA  
TRATADOS CON FREMANEZUMAB:  
EL ESTUDIO FREMRI”**

**Autor:**

Andrea González Valencia

**Tutores:**

David García Azorín

Ángel L. Guerrero Peral.

*Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología HCUV*

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	3
<b>ABSTRACT</b> .....	4
<b>1. INTRODUCCION</b> .....	5
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	8
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	8
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
4.1. Diseño del estudio.....	8
4.2. Pacientes.....	9
4.3. Adquisición de resonancia magnética nuclear.....	11
4.4. Variables	
4.4.1. Variables demográficas y clínicas.....	11
4.4.2. Variables de eficacia.....	12
4.4.3. Variables de seguridad .....	12
4.5. Análisis estadístico.....	13
4.6. Aspectos éticos.....	13
<b>5. RESULTADOS</b> .....	13
5.1. Demografía e historia clínica.....	14
5.2. Tratamiento sintomático y preventivo de MC.....	16
5.3. Cuestionarios de calidad de vida.....	17
5.4. Tratamiento con Fremanezumab.....	18
5.5. Efectos secundarios.....	20
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	21
<b>7. LIMITACIONES</b> .....	22
<b>8. CONCLUSIÓN</b> .....	22
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	23
<b>10. ANEXO</b> .....	25

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal que se une al ligando del péptido relacionado con el gen de la Calcitonina (CGRP) impidiendo la unión del CGRP a su receptor. El CGRP es un neuropéptido que activa el sistema trigeminovascular, implicado en los mecanismos del dolor de la migraña. Tanto el CGRP como su ligando se expresan en diversas áreas cerebrales relacionadas con la fisiopatología de la migraña. El objetivo del estudio es evaluar mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) los cambios cerebrales tras la administración de Fremanezumab durante 12 semanas y la correlación de estos cambios con la respuesta clínica del paciente.

**Materiales y métodos:** Ensayo abierto, controlado, simple ciego. Inicialmente se incluyeron 33 pacientes con migraña crónica de al menos un año de evolución, de los cuales 4 abandonaron el estudio, siendo la muestra final de 29 pacientes, a los que se les realizó una primera RMN. Posteriormente se les administraron tres dosis de Fremanezumab, una cada 4 semanas. En la semana 12+1 día se les realizó la segunda RMN. Se recogieron variables demográficas y clínicas: basales previamente al inicio del tratamiento y cada 4 semanas durante el tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes que completaron el tratamiento de 12 semanas con Fremanezumab y se realizaron la segunda RMN, de los cuales 26 eran mujeres, de edad media  $40,4 \pm 14,52$  años, diagnosticadas de migraña crónica hace  $8,8 \pm 10,2$  años. Previamente al tratamiento monoclonal presentaban  $20,4 \pm 6,8$  días de cefalea de intensidad de  $72,9 \pm 11,9$  sobre 100,  $14,5 \pm 6,0$  días de migraña, con una toma de  $12,0 \pm 9,4$  días de antiinflamatorios al mes y  $9,2 \pm 9,5$  días de triptanes al mes. Tras la tercera dosis de Fremanezumab los pacientes presentaron una reducción de  $7,9 \pm 6,7$  (38,7%) días de cefalea y de  $5,8 \pm 6,3$  (40,0%) días de migraña, una reducción de la intensidad de 1,35 puntos (13,5%), así como una reducción de  $4,4 \pm 7,6$  (36,6%) días de necesidad de tratamiento con analgésicos y de  $4,5 \pm 4,9$  (48,9%) días de tratamiento con triptanes. Los principales efectos adversos encontrados durante las 12 semanas de tratamiento fueron estreñimiento y reacción en el punto de inyección.

**Conclusiones:** El tratamiento con Fremanezumab durante 12 semanas consigue una mejoría clínica significativa de los pacientes con migraña crónica reduciendo significativamente el número de días de cefalea, días de migraña, intensidad de la cefalea y número de días de necesidad de medicación sintomática, tanto antiinflamatorios como triptanes. Durante las 12 semanas de tratamiento este fármaco no se observó ningún efecto secundario grave.

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Fremanezumab is a monoclonal antibody that binds to the ligand of the Calcitonin gene-related peptide (CGRP) preventing the union of CGRP to its receptor. CGRP is a neuropeptide that activates the trigeminovascular system, involved in the pain mechanisms of migraine. Both CGRP and its ligand are expressed in different brain areas related to the pathophysiology of migraine. The aim of this study was to evaluate by Nuclear Magnetic Resonance Imaging (MRI) brain changes after the administration of Fremanezumab for 12 weeks and the correlation of these changes with the clinical response of the patient.

**Materials and methods:** Open, controlled, single-blind trial. Initially, 33 patients with chronic migraine with at least one year of evolution were included, of which 4 abandoned the study, being the final sample of 29 patients, who underwent a first MRI. Patients received three doses of Fremanezumab, every 4 weeks. The second MRI was performed in the 12+1 week. Demographic and clinical variables were collected: baseline prior to the start of treatment and every 4 weeks during treatment.

**Results:** 29 patients who completed the 12-week treatment with Fremanezumab and performed the second MRI have been included, of whom 26 were women, with a mean age of  $40.4 \pm 14.52$  years, diagnosed with chronic migraine  $8.8 \pm 10.2$  years ago. Prior to the monoclonal treatment, they presented  $20.4 \pm 6.8$  days per month of headache, with an intensity of  $72.9 \pm 11.9$  over 100,  $14.5 \pm 6.0$  days of migraine, with  $12.0 \pm 9.4$  days of anti-inflammatory drugs per month and  $9.2 \pm 9.5$  days of triptans per month. After the third dose of Fremanezumab, patients had a reduction of  $7.9 \pm 6.7$  (38.7%) days of headache and  $5.8 \pm 6.3$  (40.0%) days of migraine, a reduction in intensity of 1,35 points (13.5%), as well as a reduction of  $4.4 \pm 7.6$  (36.6%) days of anti-inflammatory drugs and a reduction of  $4.5 \pm 4.9$  (48.9%) days of treatment with triptans. The main adverse effects found during the 12 weeks of treatment were constipation and injection site reaction.

**Conclusions:** Treatment with Fremanezumab for 12 weeks achieves a significant clinical improvement in patients with chronic migraine reducing the number of headache days, migraine days, intensity of headache and number of days of symptomatic medication need, both anti-inflammatory and triptans. During the 12 weeks of treatment this drug there were no serious adverse effects.

# 1. INTRODUCCIÓN

La migraña es una enfermedad muy invalidante con un gran impacto en la calidad de vida del paciente e interferencia en su esfera personal, social, laboral y familiar (1). Conforme al estudio Global Burden of Disease Survey 2021 (GBD2021) la migraña se considera la tercera causa de pérdida de años vividos con discapacidad (DALYs) (13). En España la migraña afecta al 12,6% de la población general (17,2% en las mujeres y 8% en los hombres) (1).

La migraña se describe como una cefalea recurrente que se manifiesta con crisis de 4-72 horas de duración, típicamente de localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o grave, que empeora con la actividad física rutinaria y suele asociarse con náuseas y/o fotofobia y fonofobia (2).

## **Crterios diagnósticos de migraña (CIC-3)**

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D
- B. Episodios de cefalea de 4-72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
  - 1. Localización unilateral.
  - 2. Carácter pulsátil.
  - 3. Dolor de intensidad moderada o grave.
  - 4. Empeora con o impide llevar a cabo la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).
- D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:
  - 1. Náuseas y/o vómitos.
  - 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3.

*Tabla 1. Headache classification committee of the international headache society (IHS) (2)*

La migraña se puede clasificar en dos tipos: migraña crónica y migraña episódica (3). El diagnóstico de migraña crónica, cuya prevalencia oscila entre el 0,5 y el 2,4% (4), se plantea ante una cefalea que aparece en 15 o más días/mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días/mes, presenta características de cefalea migrañosa (3).

### **Crterios diagnsticos migraa crnica (CIC-3)**

- A. Cefalea (tipo tensional o migraoso) durante un perodo de 15 o ms das al mes durante ms de 3 meses que cumple los criterios B y C
- B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D para la migraa sin aura y/o los criterios B y C de la migraa con aura
- C. Durante un perodo de 8 o ms das al mes por espacio de ms de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:
  - 1. Criterios C y D para la migraa sin aura
  - 2. Criterios B y C para la migraa con aura
  - 3. En el momento de la aparicin el paciente cree que es migraa, y se alivia con un triptn o derivados ergticos
- D. Sin mejor explicacin por otro diagnstico de la CIC-3

---

*Tabla 2. Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Manual de prctica clnica en cefaleas. (4)*

Su tratamiento engloba tres pilares que deben plantearse de una manera combinada: manejo de los factores que favorecen el paso a migraa crnica, tratamiento sintomtico y tratamiento preventivo (4).

El tratamiento preventivo ha de ser individualizado, dependiendo de las caractersticas y los factores de riesgo del paciente (5). Hay una gran variedad de frmacos aprobados para la prevencin de los episodios de migraa, concretamente topiramato, onabotulinumtoxinA y los anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor cuentan con un nivel de evidencia I, grado de recomendacin A (4).

El protagonista en la gnesis del dolor en el ataque de migraa es el sistema trigeminovascular (STV), compuesto por un brazo aferente a cargo del nervio trigmino y un brazo eferente a cargo de la porcin parasimptica del nervio facial. El CGRP es la molcula que se ha implicado con mayor consistencia en la activacin del STV (7).

El CGRP es uno de los seis ptidos que se han implicado en la activacin del STV (junto con sustancia P, VIP, endotelina-3, PACAP, neuropptido Y, ptido histidina metionina y neuroquinina A). Este ptido tiene una potente accin vasodilatadora y facilitadora de la nocicepcin. El CGRP y su receptor se expresan en diversas reas cerebrales relacionadas con la fisiopatologa de la migraa, como en el ganglio de Gasser, el ncleo caudal del trigmino, el cerebelo, la duramadre, la sustancia gris

periacueductal, el tálamo, el hipotálamo, el sistema límbico y el córtex. Se considera que el CGRP está implicado en los fenómenos de alodinia e hiperalgesia, así como en la sensibilidad a la luz (7).

Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de un precursor murino que se une selectivamente al ligando del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y bloquea la unión de las dos isoformas del CGRP ( $\alpha$ -CGRP y  $\beta$ -CGRP) a su receptor (6). La eficacia de Fremanezumab se evaluó en un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración en pacientes adultos con migraña crónica (6). Fremanezumab redujo el número de días de migraña al mes, el número de días de migraña con necesidad de tratamiento agudo y la puntuación en la escala Migraine Disability Assessment (MIDAS) de forma significativa frente a placebo (7). Posteriormente su eficacia y efectividad han sido ratificadas en otros ensayos clínicos y estudios en vida real (11, 12)

La neuroimagen, particularmente la resonancia magnética nuclear ha demostrado ser una herramienta muy poderosa para el estudio de la migraña (10). Varios estudios de imagen funcional, particularmente la resonancia magnética (RMN), han demostrado que durante los ataques de migraña existen cambios en el metabolismo en varias regiones corticales y subcorticales del cerebro, sugiriendo una disfunción del sistema del dolor (8). El hipotálamo es crucial para la patogénesis de los síndromes trigémino-autonómicos, por lo que la localización de cambios funcionales y estructurales en este pueden ser la causa del dolor (9, 14).

Un estudio realizado en nuestro medio demostró mediante RMN un aumento en la curvatura cortical, así como una disminución en el volumen de la sustancia gris, el grosor cortical, y el área de superficie cortical en pacientes migrañosos frente a sujetos sanos. En el caso de la curvatura cortical, el aumento de la circunvolución del cíngulo se ha relacionado con la génesis de la migraña. Además, la atrofia y descenso del volumen de la sustancia gris pueden servir como biomarcadores en primeros estadios de la migraña, siendo estos los primeros cambios que se ven en la RMN en estos pacientes. Además, se observó que la disminución del área de superficie cortical reflejaba progresión de migraña episódica a migraña crónica (8, 10).

## **2. HIPÓTESIS**

A pesar de que Fremanezumab actúa periféricamente, su administración podría conducir a cambios estructurales y funcionales cerebrales en pacientes con migraña. La RMN podría ser un marcador adecuado del efecto de Fremanezumab in vivo. Los pacientes con una respuesta más baja o ausente también pueden presentar cambios cerebrales, tal vez con un patrón diferente.

## **3. OBJETIVOS**

1. Determinar la presencia de cambios cerebrales con varias modalidades de RMN en pacientes con migraña después de la administración de Fremanezumab.
2. Determinar qué cambios cerebrales después de tres meses se asocian con una mayor reducción de los días de dolor de cabeza en comparación con la línea de base.
3. Determinar qué patrones anatómicos o de conectividad cerebral al inicio del estudio están asociados y podrían predecir una mayor reducción de los días de cefalea en comparación con el valor inicial.
4. Determinar posibles diferencias en los patrones de RMN entre respondedores y no respondedores.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio realizado ha sido un ensayo abierto, controlado, simple ciego que analizó los cambios cerebrales medidos por resonancia magnética estructural y funcional en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica tratados con Fremanezumab, 12 semanas después del tratamiento.

Dado que la eficacia de Fremanezumab se ha establecido en los ensayos pivotaes y debido a razones de tamaño de la muestra, se optó por un estudio abierto. Sin embargo, para evitar sesgos tanto como sea posible, los datos clínicos fueron cegados a los analistas de imágenes. Los pacientes, los médicos involucrados en la administración de Fremanezumab y los analistas de datos no pudieron ser ciegos a la información.

## 4.2. PACIENTES

Entre enero y diciembre de 2023 se incluyeron en este estudio 33 pacientes atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, evaluados por migraña. Durante el estudio 4 pacientes abandonaron el estudio por lo que finalmente la muestra utilizada ha sido de 29 pacientes.

La población a estudio fueron pacientes con migraña tratados con Fremanezumab.

Se incluyó en el estudio a pacientes que cumpliesen los siguientes criterios:

- Diagnóstico definitivo de migraña con aura o migraña sin aura según la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefaleas, 3ª versión (CIC-3).
- Edad entre 18 y 65 años.
- Que aceptasen participar y firmasen el consentimiento informado.
- Diagnóstico de migraña antes de los 50 años.
- Inicio de la migraña durante al menos 12 meses antes del estudio.
- Que tuviesen ocho o más días de migraña por mes en los últimos tres meses.
- Que hubieran fracasado a tres o más fármacos preventivos previos.

Se excluyó del estudio a pacientes que cumpliesen:

- Presencia de otros trastornos primarios de cefalea distintos de la cefalea tensional poco frecuente o la cefalea por uso excesivo de medicamentos (MOH). La participación de los pacientes con MOH se limitó a un máximo del 50% de la muestra total.
- Uso previo de Fremanezumab u otro anticuerpo monoclonal dirigido al receptor CGRP o CGRP.
- Uso previo de menos de dos o más de cuatro medicamentos preventivos con respuesta inadecuada después de dosis y tiempo suficientes o falta de tolerabilidad.
- Cualquier afección médica que pudiera impedir la finalización del estudio o interferir con la interpretación de los resultados.
- Antecedentes de cualquier afección neurológica o neuroquirúrgica que afecte el cerebro.
- Antecedentes de traumatismo craneal moderado-grave.
- Antecedentes de otro síndrome de dolor crónico con una frecuencia de cinco o más días de dolor por mes.
- Presencia de cefalea diaria.
- Mujeres embarazadas o lactantes.

- Uso actual o reciente de cualquier otro tratamiento profiláctico en las cinco vidas medias anteriores al inicio.
- Exposición a onabotulinumtoxinA en los cuatro meses anteriores.
- Previsión de someterse a un procedimiento quirúrgico durante el estudio.
- Uso de opioides o barbitúricos.
- Cualquier condición que contraindicase una adquisición de RMN.
- Completar menos del 80% del diario de dolor de cabeza durante el período de evaluación.

A los pacientes incluidos en el estudio acudieron a cuatro consultas, una primera presencial y tres posteriores de seguimiento telefónicas (semanas 4, 8 y 12). En la primera consulta se seleccionó a los pacientes del estudio aplicando los criterios de inclusión y exclusión y firmaron el consentimiento informado. Se les realizó una primera anamnesis y se les entregó un calendario donde deberían de anotar los días de cefalea, días de migraña, intensidad del dolor de cabeza y medicación sintomática utilizada para paliar este dolor durante los tres meses de tratamiento con Fremanezumab. Entre 0 y 14 días antes de la administración del fármaco se les realizó la primera RMN. Posteriormente se inició tratamiento con Fremanezumab. Se realizaron tres consultas telefónicas de seguimiento en las semanas 4, 8 y 12, donde entregaron la información contenida en el calendario y comentaron los efectos adversos durante el tratamiento. A los tres meses, en la semana 12+1 días de tratamiento se realizó la segunda resonancia magnética.

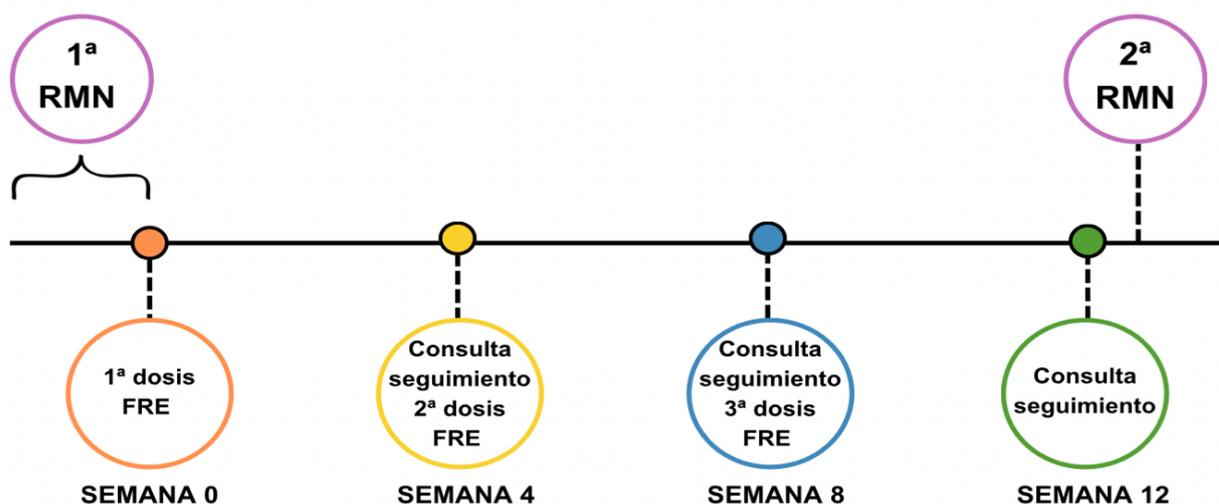


Gráfico 1: Cronología del estudio FreMRI.

### **4.3. ADQUISICIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

Los datos extraídos de las imágenes de RMN se obtuvieron ponderados en 3D T1, en secuencia de difusión y en estado de reposo de alta resolución (rs-fMRI). Todas las exploraciones fueron adquiridas durante la misma sesión, comenzando con la exploración ponderada en T1, seguida de la exploración ponderada por difusión y terminando con la exploración rs-fMRI.

Las imágenes de resonancia magnética se procesaron para obtener la curvatura cortical, el grosor cortical, el volumen de materia gris y el área superficial de las diferentes regiones de materia gris.

### **4.4. VARIABLES**

#### **4.4.1. Variables demográficas y clínicas:**

En la primera visita se recopilaron las variables demográficas (edad y sexo), así como una serie de variables clínicas relacionadas con la historia médica del paciente antes de comenzar con el tratamiento monoclonal:

- Antecedentes personales: comorbilidades cardiológicas, respiratorias, psiquiátricas, inmunológicas, oncológicas o neurológicas, así como la presencia de trastornos del sueño.
- Situación basal: índice de masa corporal (IMC), situación hormonal, fecha de la última menstruación, duración de la menstruación, fase folicular al inicio del monoclonal y hábitos tóxicos.

También se recogieron variables clínicas relacionadas directamente con su historia de migraña crónica:

- Tiempo con migraña en años
- Antecedentes familiares de migraña
- Duración de la cefalea en horas
- Presencia de náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia, empeoramiento con la actividad física o síntomas trigeminoautonómicos
- Presencia de alodinia
- Tratamientos preventivos previos y motivo del fallo de estos
- Tratamientos sintomáticos previos

En esta primera consulta además se entregaron a los pacientes una serie de cuestionarios para evaluar la percepción de los pacientes acerca de su calidad de vida

previa al inicio del tratamiento y como la enfermedad influía en su esfera psíquica y social.

- Cuestionario de impacto de la cefalea (HIT): evalúa el impacto que los dolores de cabeza tienen en la capacidad de los pacientes para funcionar en el trabajo, la casa, la escuela y en situaciones sociales
- Cuestionario MIDAS: valora el grado de discapacidad percibido por los pacientes con migraña, considerando alodinia a una puntuación del cuestionario superior o igual a 3 puntos.
- Escala de Ansiedad de Beck (BAI): valora los síntomas somáticos de ansiedad
- Escala de Depresión de Beck (BDI-2): evalúa la gravedad de la sintomatología depresiva.
- Índice de Gravedad del Insomnio (ISI): evalúa la gravedad y el impacto del insomnio en el paciente.
- Escala HADS: valora los síntomas de malestar psicológico en pacientes con patología física.

#### **4.4.2. Variables de eficacia:**

Se obtuvieron tanto previamente (semana 0) como en las semanas 4, 8 y 12 una serie de variables clínicas con las cuales evaluaríamos la respuesta de cada paciente al tratamiento con el fármaco monoclonal:

- Días de cefalea en el último mes.
- Días de migraña en el último mes.
- Intensidad de la migraña en el último mes (0-10)
- Número de días que ha necesitado tomar analgésicos para el dolor de cabeza.
- Número de días que ha necesitado tomar triptanes para el dolor de cabeza.

Estas variables se interrelacionaron entre sí para estudiar la reducción de cada una de las variables en los diferentes meses (4, 8 y 12 semanas) con respecto a la línea de base (semana 0).

#### **4.4.3. Variables de seguridad**

Se han estudiado los efectos adversos presentados en las diferentes semanas de tratamiento (semana 4, 8 y 12) como variables de seguridad.

#### **4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cualitativas se presentan como media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de si su distribución era normal o no normal, lo cual fue analizado mediante el método Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje.

Se consideran diferencias estadísticamente significativas valores  $p < 0,05$ .

#### **4.6. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Médica del área de salud Valladolid Este (PI 23-3330).

Todos los participantes recibieron y firmaron un consentimiento informado por escrito previo a su ingreso en el estudio, el cual podían revocar en cualquier fase de este sin necesidad de alegar la causa del abandono.

El tratamiento de datos personales se realizó respetando la confidencialidad de los pacientes de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018 de 5 diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. La base de datos utilizada durante el estudio fue REDCap, donde se disoció los datos clínicos del paciente de sus datos personales. La clave y el acceso a la base de datos estuvieron custodiados por los investigadores responsables.

La participación en este estudio no tuvo ningún coste económico para el paciente.

### **5. RESULTADOS**

Inicialmente se incluyeron en el estudio 33 pacientes diagnosticados con migraña crónica que cumplían los criterios de inclusión. Durante su desarrollo, 4 pacientes lo abandonaron, por lo que la muestra final fue de 29 pacientes.

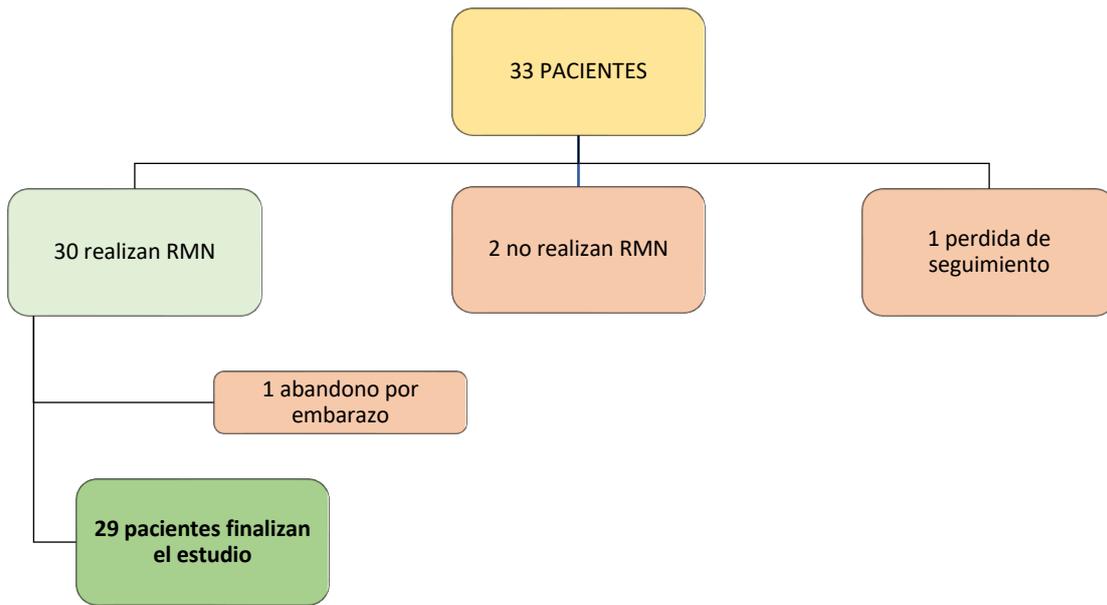


Gráfico 2: Diagrama de inclusión de los pacientes en el estudio FREMRI

## 5.1. DEMOGRAFÍA E HISTORIA CLÍNICA.

En primer lugar, se analizaron las variables demográficas y clínicas para estudiar las características de la población previo a la intervención con el fármaco.

<b>Características de la población previas al inicio del monoclonal</b>	
Sexo (varón/mujer)	3/26 (10/90)
Edad al inicio del estudio	40,4 ± 14,52
IMC	24,3 ± 5,5

Tabla 3. Demografía de los pacientes previo al inicio del tratamiento monoclonal.

<b>Comorbilidades</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Psiquiátrica	12/29 (41,4%)
Cardiológica	4/29 (13,8%)
Neurológica	2/29 (5,8%)

Otras	7/29 (24,1%)
-------	--------------

Tabla 4. Comorbilidades presentadas previamente al inicio del tratamiento monoclonal.

En cuanto a los antecedentes psiquiátricos, las dos patologías referidas fueron ansiedad (10/29) y depresión (6/29)

Un 27,6% (8/29) de los pacientes sufrían trastornos de sueño, siendo el insomnio el trastorno que aparece en el total de afectados.

Los pacientes presentaron un índice de masa corporal (IMC) medio de  $24,3 \pm 5,5$ .

<b>Historia de migraña crónica</b>	
Edad primer episodio de cefalea (años)	17,5 ± 10,3
Tiempo desde primer episodio de cefalea (años)	22,9 ± 13,7
Edad al diagnóstico de MC (años)	31,6 ± 14,0
Tiempo desde diagnóstico de MC (años)	8,8 ± 10,2
Presencia de aura (sí/no)	2/27 (7/93%)

Tabla 5. Historia de migraña crónica previa al inicio del tratamiento monoclonal.

<b>Características de la cefalea</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Topografía (hemicraneal/holocraneal)	23/6 (79,3/20,7)
Dolor periocular (sí/no)	22/7 (75,9/24,1)
Pulsátil (sí/no)	14/15 (48,3/51,7)
Opresiva (sí/no)	14/15 (48,3/51,7)
Punzante (sí/no)	5/24 (17,2/82,8)
Eléctrica (sí/no)	1/28 (2,9/97,1)

Tabla 6. Topografía y cualidades de la cefalea previamente al tratamiento con Fremanezumab.

En los pacientes que presentaron aura, todos ellos tenían sintomatología de predominio visual.

Previamente al inicio del tratamiento con Fremanezumab, la media de días de cefalea era de  $20,4 \pm 6,8$ , siendo la media de días de migraña  $14,5 \pm 6,0$ .

## 5.2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y PREVENTIVO DE MC.

La mayor parte de los pacientes estudiados tomaban como medicación sintomática para su dolor de cabeza antiinflamatorios (79,3%), seguido de triptanes (65,5%) y paracetamol (17,2%). Sin embargo, los fármacos más usados de manera excesiva fueron los triptanes, en un 37,9% de los pacientes, siendo considerado uso excesivo al consumo de más de 10 triptanes al mes.



Gráfico 3: Número de tratamientos preventivos utilizados antes del tratamiento con Fremanezumab

Tratamientos preventivos previos	Frecuencia (%)
Amitriptilina	18/29 (62,1%)
Betabloqueantes	13/29 (44,8%)
Bloqueos anestésicos	1/29 (3,4%)
Candesartán	3/29 (10,3%)
Flunaricina	16/29 (55,2%)
Lamotrigina	2/29 (6,9%)
Topiramato	23/29 (79,3%)
Toxina botulínica	19/29 (65,5%)
Valproato	1/29 (3,4%)
Zonisamida	4/29 (13,8%)
Otro	7/29 (24,1%)

Tabla 7. Frecuencia de tratamientos preventivos utilizados previos al inicio del monoclonal.

### 5.3. CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA.

El **Cuestionario de Impacto de la Cefalea** fue contestado por 26 de los 29 pacientes incluidos en el estudio, por lo que los resultados extrapolados se expresarán en función de estos 26 pacientes. Según este cuestionario, hasta un 76,9% (20/26) de los pacientes vieron reducida a la mitad su productividad en su trabajo o estudios en al menos un día de los tres meses previos al inicio del monoclonal debido a su migraña crónica, sufriendo un 11,5% de los pacientes esta reducción todos los días de esos tres meses previos. Así mismo, hasta un 92,3% (24/26) tuvieron que rechazar planes sociales en los tres meses previos al inicio del monoclonal a causa de su cefalea.

El **Cuestionario MIDAS** fue contestado por 27 de los 29 pacientes del estudio, por lo que igualmente sus resultados serán expresados en función de los pacientes que lo rellenaron. Según el cuestionario, un 77,8% (21/27) de los pacientes presentaron alodinia cutánea. Este resultado, sin embargo, difiere del recogido en la entrevista de la primera visita, considerándose que solo un 62,1% (18/27) presentaban alodinia.

## 5.4. TRATAMIENTO CON FREMANEZUMAB

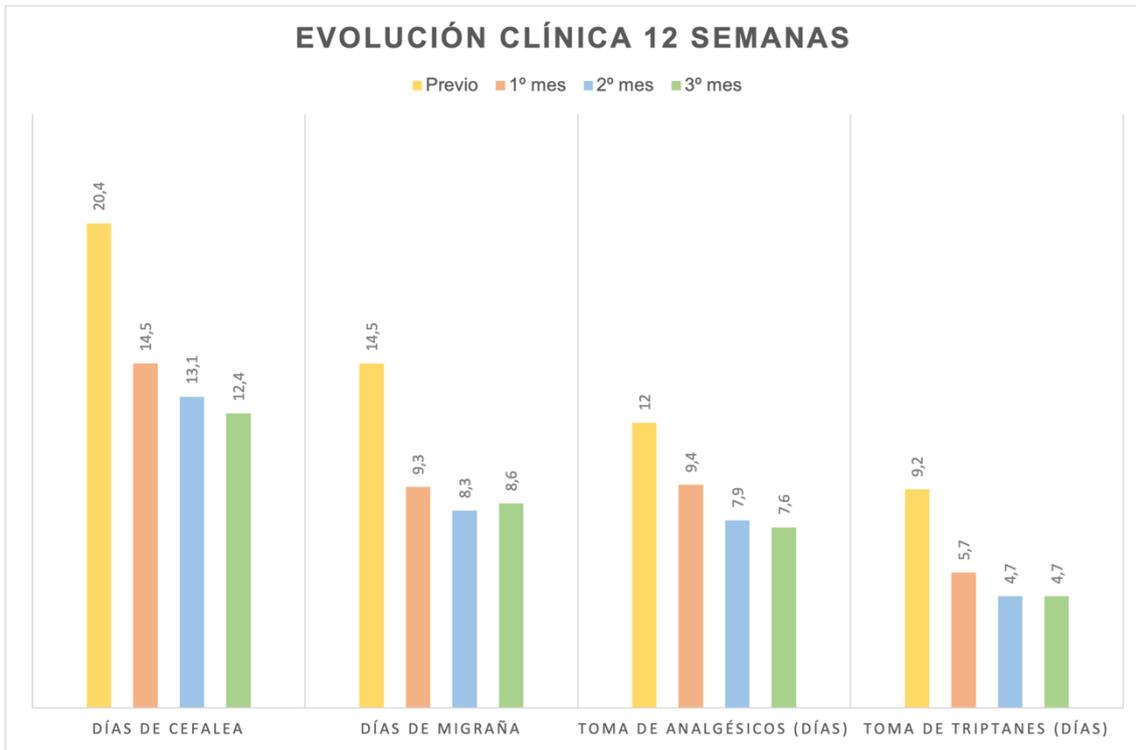


Gráfico 4. Evolución clínica de la migraña crónica de los pacientes durante el tratamiento con Fremanezumab

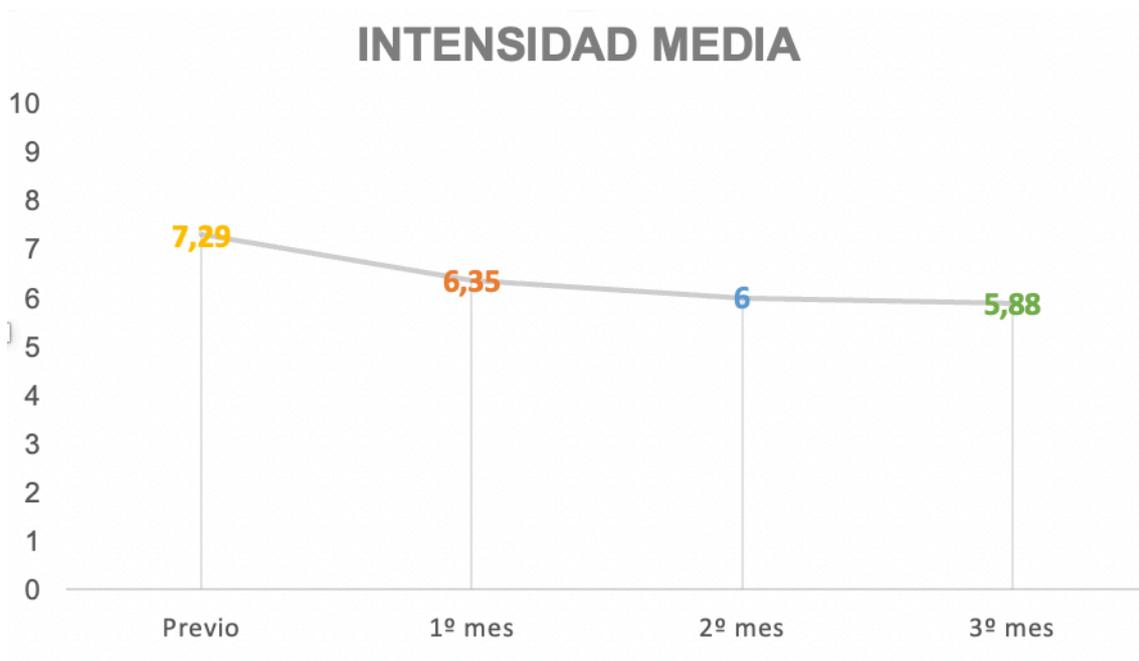


Gráfico 5. Evolución de la intensidad media de la cefalea durante el tratamiento con Fremanezumab

	Previo	1º mes	Reducción (%)	P valor
Días de cefalea	20,4 ± 6,8	14,5 ± 9,9	5,8 ± 6,8 (28,4%)	0,000
Días de migraña	14,5 ± 6,0	9,3 ± 7,7	5,2 ± 6,3 (35,9%)	0,000
Intensidad media (%)	7,29 ± 11,9	6,35 ± 15,4	0,87 (8,7%)	0,001
Toma de analgésicos (días)	12,0 ± 9,4	9,4 ± 9,3	2,6 ± 8,2 (21,7%)	0,099
Toma de triptanes (días)	9,2 ± 9,5	5,7 ± 8,1	3,4 ± 5,2 (37,0%)	0,001

Tabla 8. Evolución de las variables clínicas tras el primer mes de tratamiento con respecto a la situación basal.

	Previo	2º mes	Reducción (%)	P valor
Días de cefalea	20,4 ± 6,8	13,1 ± 10,0	7,3 ± 7,1 (35,8%)	0,000
Días de migraña	14,5 ± 6,0	8,3 ± 7,6	6,1 ± 6,5 (42,0%)	0,000
Intensidad media (%)	7,29 ± 11,9	6,00 ± 18,7	1,23 (12,3%)	0,002
Toma de analgésicos (días)	12,0 ± 9,4	7,9 ± 8,1	4,0 ± 8,4 (33,3%)	0,015
Toma de triptanes (días)	9,2 ± 9,5	4,7 ± 7,5	4,4 ± 4,9 (47,8%)	0,000

Tabla 9. Evolución de las variables clínicas tras el segundo mes de tratamiento con respecto a la situación basal.

	Previo	3º mes	Reducción (%)	P valor
Días de cefalea	20,4 ± 6,8	12,4 ± 9,4	7,9 ± 6,7 (38,7%)	0,000
Días de migraña	14,5 ± 6,0	8,6 ± 8,0	5,8 ± 6,3 (40,0%)	0,000
Intensidad media (%)	7,29 ± 11,9	5,88 ± 19,9	1,35 (13,5%)	0,001
Toma de analgésicos (días)	12,0 ± 9,4	7,6 ± 7,5	4,4 ± 7,6 (36,7%)	0,004
Toma de triptanes (días)	9,2 ± 9,5	4,7 ± 7,2	4,5 ± 4,9 (48,9%)	0,000

Tabla 10. Evolución de las variables clínicas tras el tercer mes de tratamiento con respecto a la situación basal.

## 5.5. EFECTOS SECUNDARIOS

Un 27,6% (8/29) los pacientes que los presentaron efectos secundarios durante el primer mes de tratamiento con Fremanezumab. En el segundo mes presentaron efectos secundarios un 20,7% (6/29) de los pacientes. Por último, en el tercer mes presentaron efectos secundarios un 17,2% (5/29). Ningún paciente presentó reacciones adversas graves durante el estudio.

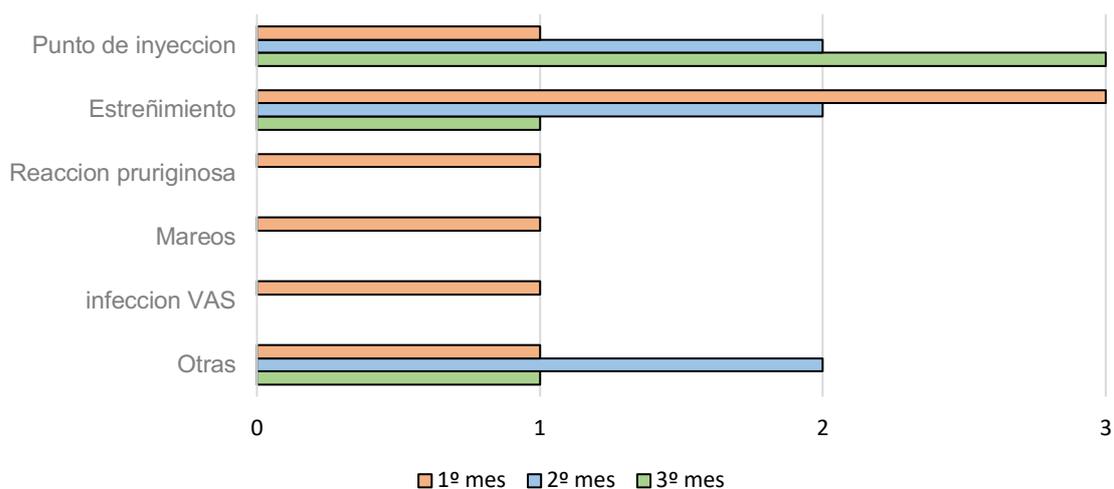


Gráfico 6. Distribución de los efectos adversos registrados en los tres meses de tratamiento. En el apartado "Otros" se describieron dolor de cabeza en la sien y somnolencia.

## 6. DISCUSIÓN

Tras el primer mes se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en la reducción de días de cefalea ( $5,8 \pm 6,8$  días), días de migraña ( $5,2 \pm 6,3$ ), disminución de la intensidad media ( $-8,7$  puntos) y reducción de días del uso de triptanes ( $3,4 \pm 5,2$  días), no encontrándose esta diferencia ( $p > 0,05$ ) en la reducción de días de toma de AINES ( $2,6 \pm 8,2$ ).

Sin embargo, tanto en el segundo como en el tercer mes se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) tanto en la reducción de días de cefalea ( $7,3 \pm 7,1$  y  $7,9 \pm 6,7$  días respectivamente), días de migraña ( $6,1 \pm 6,5$  y  $5,8 \pm 6,3$  días respectivamente), disminución de la intensidad de la cefalea ( $-1,23$  puntos y  $-1,35$  puntos respectivamente) y reducción de días de uso de triptanes ( $4,4 \pm 4,9$  y  $4,5 \pm 4,9$  días respectivamente), así como en la reducción de días de uso de AINES ( $4,0 \pm 8,4$  y  $4,4 \pm 7,6$  días respectivamente).

Tanto el estreñimiento como la reacción en el punto de inyección fueron los efectos secundarios más presentados (20,7%), siendo el primero más frecuente en el primer mes y el segundo más frecuente tras la tercera dosis, apareciendo en un 10,3% de los pacientes.

Un ensayo clínico realizado previamente que estudió también la eficacia del Fremanezumab administrado mensualmente durante 12 semanas frente a placebo (11) demostró una reducción estadísticamente significativa tanto de los días de cefalea ( $4,6 \pm 0,3$ ) así como en los días de migraña ( $5,0 \pm 0,4$ ). Describió la reacción en el punto de inyección como el efecto adverso más frecuente.

En otro ensayo clínico (12) que evaluó la reducción de días de migraña con tratamiento con Fremanezumab en pacientes con migraña crónica describió una reducción del 37% de días de migraña tras el primer mes, un 53,7% tras el tercer mes y una reducción del 68,7% tras el sexto mes de tratamiento, aumentando la proporción de pacientes con una disminución igual o mayor al 50% de días de migraña al mes a lo largo de los meses de tratamiento.

Un estudio observacional realizado en este mismo medio (3) observó que los pacientes diagnosticados de migraña crónica con mayor curvatura del cúneo izquierdo y área de la ínsula derecha tenían una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento preventivo con topiramato, y aquellos que presentaban mayor volumen de la corteza inferior parietal

derecha y área del giro temporal superior izquierdo tenían menor probabilidad de respuesta a este fármaco, por lo que sería esperable encontrar diferencias en RMN con el uso de otros tratamientos preventivos, en este caso el Fremanezumab.

## **7. LIMITACIONES**

A pesar de mantener un contacto estrecho con los pacientes, se han producido cuatro pérdidas durante el estudio, tres por imposibilidad de realización de la RMN y una pérdida de seguimiento, lo que ha hecho que la muestra final sea de n=29.

No se ha concluido el análisis de datos de RMN para establecer la comparativa entre la realizada antes de comenzar el tratamiento con Fremanezumab y la realizada a las 12 semanas, por lo que no se han podido incluir los datos radiológicos ni la relación entre la evolución clínica y la radiológica con el tratamiento monoclonal.

Los cuestionarios que evaluaban la calidad de vida no fueron respondidos por todos los pacientes, siendo el Cuestionario de Impacto de la Cefalea respondido por 26 pacientes y el Cuestionario MIDAS respondido por 27 pacientes.

## **8. CONCLUSIÓN**

El tratamiento con Fremanezumab durante 12 semanas consigue una mejoría clínica significativa de los pacientes con migraña crónica refractaria a varios tratamientos preventivos previos, reduciendo significativamente el número de días de cefalea, días de migraña, e intensidad de esta. Además, este tratamiento preventivo reduce el número de días que los pacientes necesitan medicación sintomática, tanto antiinflamatorios como triptanes. Durante las 12 semanas de tratamiento este no se observó ningún efecto secundario grave con este fármaco.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro-Pérez MP, Marín-Gracia M, Bellosta-Diago E, Santos-Lasaosa S. Epidemiología de la migraña en España y Latinoamérica. *Rev Neurol*. 2020;71(3):110–8.
2. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211.
3. Planchuelo Gómez Á, García Azorín D, Guerrero Peral ÁL, Aja Fernández S, Antón Juarros S, De Luis García R. Predicción de la respuesta al tratamiento preventivo en migraña crónica mediante la medición de la sustancia gris en resonancia magnética: estudio piloto. *Rev Neurol* 2020;71(11):399.
4. Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnosticoterapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid: SEN; 2020.
5. Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R, et al. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2007;207(4):190–3.
6. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: FICHA TECNICA AJOVY 225 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA Aemps.es.
7. 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.
8. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008;48(1):109–17.
9. Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage Clin* 2017; 14:130–40.

10. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, Rodríguez M, Aja-Fernández S, de Luis-García R. Gray matter structural alterations in chronic and episodic migraine: A morphometric magnetic resonance imaging study. *Pain Med* 2020;21(11):2997–3011.
11. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2113–22.
12. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF, Patterson-Lomba O, Seminerio MJ, Carr K, et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. *J Headache Pain* 2022;23(1).
13. Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N, Nichols E, Cao B, Servili C, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024;23(4):344–81.
14. Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology* 2017;88(21):2011–6.
15. Escalas de Cefaleas. Sen.es.  
<http://cefaleas.sen.es/index.php/es/recursos-cientificos/escalas-de-cefaleas>

# 10. ANEXOS

INICIALES — — —

<b>Escala HIT-6</b>	<b>Fecha:</b> <input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 20px;" type="text"/>
---------------------	---

**INSTRUCCIONES:** En cada pregunta debe marcar con una cruz la casilla que corresponda a su respuesta.

1. Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

2. ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como las tareas domésticas, el trabajo, los estudios o actividades sociales?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

3. Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

4. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansada/o para trabajar o realizar las actividades diarias debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

5. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harta/o o irritada/o debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

6. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

**Valoración** (a completar por el investigador):

Nunca	6 puntos x _____ (nº respuestas)		
Pocas veces	8 puntos x _____ (nº respuestas)		
A veces	10 puntos x _____ (nº respuestas)	Puntuación total:	
Muy a menudo	11 puntos x _____ (nº respuestas)		
Siempre	13 puntos x _____ (nº respuestas)		

Imagen 1. Escala HIT-6. Escalas de cefaleas, SEN (15)

<b>Escala MIDAS</b>	<b>Fecha:</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
---------------------	--

**ESTE CUESTIONARIO SE USA PARA DEFINIR LA PÉRDIDA DE DÍAS EN TODAS LAS ÁREAS: PERSONAL, PROFESIONAL Y FAMILIAR DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 MESES, POR HABER SUFRIDO CRISIS DE MIGRAÑA.**

**INSTRUCCIONES:** Por favor, conteste las siguientes preguntas respecto a todas las cefaleas que ha sufrido en los últimos 3 meses. Escriba su respuesta al lado de la pregunta. Escriba un "0" si la cefalea no ha afectado su actividad en los últimos 3 meses.

1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por su cefalea? \_\_\_\_\_
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo por sus cefaleas? (No incluya los días que ha incluido en la pregunta 1) \_\_\_\_\_
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus cefaleas?  
\_\_\_\_\_
4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en la realización de tareas domésticas por la presencia de cefalea? (No incluya los días mencionados en la pregunta 3) \_\_\_\_\_
5. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus cefaleas? \_\_\_\_\_

Puntuación total:

Puntuación	Grado Discapacidad MIDAS
0-5 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad nula o mínima
6-10 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad leve
11-20 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad moderada
>21 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad grave

- A. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses sufrió de cefalea? (Si el dolor ha durado más de un día, contabilizar días por separado) \_\_\_\_\_
- B. En una escala de 0-10, ¿cómo se podría puntuar el dolor sufrido con su cefalea? (Donde 0=sin dolor, y 10=dolor intenso) \_\_\_\_\_

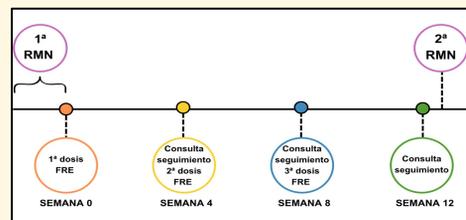
*Imagen 2. Escala MIDAS. Escalas de cefaleas, SEN (15)*

## OBJETIVOS

- Determinar la presencia de cambios cerebrales con varias modalidades de RM en pacientes con migraña después de la administración de Fremanezumab.
- Determinar qué cambios cerebrales después de tres meses se asocian con una mayor reducción de los días de dolor de cabeza en comparación con la línea de base.
- Determinar qué patrones anatómicos o de conectividad cerebral al inicio del estudio están asociados y podrían predecir una mayor reducción de los días de cefalea en comparación con el valor inicial.
- Determinar posibles diferencias en los patrones de RM entre respondedores y no respondedores.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo abierto, controlado, simple ciego. Inicialmente 33 pacientes diagnosticados de migraña crónica de al menos un año de evolución fueron incluidos en el estudio, de los cuales 4 abandonaron el estudio, siendo la muestra final de 29 pacientes. Se les realizó una primera RMN previa al inicio del tratamiento con el monoclonal. Posteriormente se les administraron 3 dosis de Fremanezumab, una cada 4 semanas. En la semana 12+1 día se les realizó la segunda RMN. Se recogieron variables demográficas y clínicas: basales previamente al inicio del tratamiento y cada 4 semanas durante el tratamiento.



Cronología del estudio FREMRI.

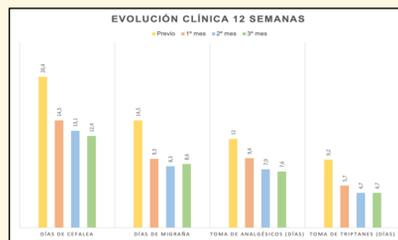
## RESULTADOS



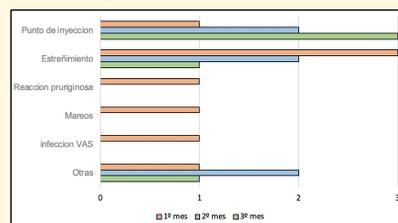
Diagrama de inclusión de los pacientes en el estudio FREMRI

Tratamientos preventivos previos	Frecuencia (%)
Amitriptilina	18/29 (62,1%)
Betabloqueantes	13/29 (44,8%)
Bloqueos anestésicos	1/29 (3,4%)
Candesartán	3/29 (10,3%)
Flunaricina	16/29 (55,2%)
Lamotrigina	2/29 (6,9%)
Topiramato	23/29 (79,3%)
Toxina botulínica	19/29 (65,5%)
Valproato	1/29 (3,4%)
Zonisamida	4/29 (13,8%)
Otro	7/29 (24,1%)

Frecuencia de tratamientos preventivos utilizados previos al inicio del monoclonal.



Evolución clínica de la migraña crónica de los pacientes durante el tratamiento con Fremanezumab



Distribución de los efectos adversos registrados en los tres meses de tratamiento

De los 29 pacientes que finalizaron el tratamiento 26 (90%) eran mujeres, de edad media  $40,4 \pm 14,52$  años, diagnosticadas de migraña crónica hace una media de  $8,8 \pm 10,2$  años. La cefalea era predominantemente hemisférica con dolor periorcular.

Todos los pacientes habían utilizado al menos un tratamiento preventivo previo, habiendo utilizado un 38% tres preventivos previos.

El Cuestionario de Impacto de la Cefalea revelaba que 76,9% de los pacientes vieron reducida a la mitad su productividad en su trabajo o estudios y 92,3% tuvieron que rechazar planes sociales en los tres meses previos al inicio del monoclonal a causa de su cefalea. Según el cuestionario MIDAS un 77,8% de los pacientes presentaron alodinia cutánea.

	Previo	1º mes	Reducción (%)	P valor
Días de cefalea	$20,4 \pm 6,8$	$14,5 \pm 9,9$	$5,8 \pm 6,8$ (28,4%)	0,000
Días de migraña	$14,5 \pm 6,0$	$9,3 \pm 7,7$	$5,2 \pm 6,3$ (35,9%)	0,000
Intensidad media (%)	$7,29 \pm 11,9$	$6,35 \pm 15,4$	$0,87$ (8,7%)	0,001
Toma de analgésicos (días)	$12,0 \pm 9,4$	$9,4 \pm 9,3$	$2,6 \pm 8,2$ (21,7%)	0,099
Toma de triptanes (días)	$9,2 \pm 9,5$	$5,7 \pm 8,1$	$3,4 \pm 5,2$ (37,0%)	0,001

	Previo	2º mes	Reducción (%)	P valor
Días de cefalea	$20,4 \pm 6,8$	$13,1 \pm 10,0$	$7,3 \pm 7,1$ (35,8%)	0,000
Días de migraña	$14,5 \pm 6,0$	$8,3 \pm 7,6$	$6,1 \pm 6,5$ (42,0%)	0,000
Intensidad media (%)	$7,29 \pm 11,9$	$6,00 \pm 18,7$	$1,23$ (12,3%)	0,002
Toma de analgésicos (días)	$12,0 \pm 9,4$	$7,9 \pm 8,1$	$4,0 \pm 8,4$ (33,3%)	0,015
Toma de triptanes (días)	$9,2 \pm 9,5$	$4,7 \pm 7,5$	$4,4 \pm 4,9$ (47,8%)	0,000

	Previo	3º mes	Reducción (%)	P valor
Días de cefalea	$20,4 \pm 6,8$	$12,4 \pm 9,4$	$7,9 \pm 6,7$ (38,7%)	0,000
Días de migraña	$14,5 \pm 6,0$	$8,6 \pm 8,0$	$5,8 \pm 6,3$ (40,0%)	0,000
Intensidad media (%)	$7,29 \pm 11,9$	$5,88 \pm 19,9$	$1,35$ (13,5%)	0,001
Toma de analgésicos (días)	$12,0 \pm 9,4$	$7,6 \pm 7,5$	$4,4 \pm 7,6$ (36,7%)	0,004
Toma de triptanes (días)	$9,2 \pm 9,5$	$4,7 \pm 7,2$	$4,5 \pm 4,9$ (48,9%)	0,000

Evolución de las variables clínicas tras el primer, segundo y tercer mes de tratamiento con respecto a la situación basal.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento con Fremanezumab durante 12 semanas consigue una mejoría clínica significativa de los pacientes con migraña crónica refractaria a varios tratamientos preventivos previos, reduciendo significativamente el número de días de cefalea, días de migraña, e intensidad de esta. Además, este tratamiento preventivo reduce el número de días que los pacientes necesitan medicación sintomática, tanto antiinflamatorios como triptanes. Durante las 12 semanas de tratamiento no se ha observado ningún efecto secundario grave con este fármaco.

## BIBLIOGRAFÍA

- Planchuelo Gómez Á, García Azorín D, Guerrero Peral ÁL, Aja Fernández S, Antón Juarros S, De Luis García R. Predicción de la respuesta al tratamiento preventivo en migraña crónica mediante la medición de la sustancia gris en resonancia magnética: estudio piloto. *Rev Neuro* 2020;71(11):399.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2113–22.