



Trabajo Fin de Grado

**ANTICUERPOS MONOCLONALES DEL PÉPTIDO
RELACIONADO CON EL GEN DE LA
CALCITONINA (CGRP): EFICACIA Y
SEGURIDAD**

Ana Bueno Carranza

Facultad de Farmacia

Junio 2023



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado
Grado en Farmacia

Anticuerpos monoclonales del Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP): eficacia y seguridad

Departamento de Farmacología
Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen Macarena
Tutor: Félix Jesús Gómez de Rueda
Trabajo de carácter experimental

Ana Bueno Carranza
Sevilla. Junio de 2023

GLOSARIO

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ALT/GPT	Alanina aminotransferasa
Anti-CGRP	Anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina
ARA-II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
AST/GOT	Aspartato aminotransferasa
CALCA	Calcitonin Related Polypeptide Alpha
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CLR	Calcitonin receptor-like
Cr	Creatinina
DMM	Días de migraña al mes
EMA	European Medicines Agency
FG	Filtración glomerular
HIT-6	Headache Impact Test
HUVM	Hospital Universitario Virgen Macarena
ICH	International Headache Society
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders 3rd edition
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
MC	Migraña crónica
ME	Migraña episódica
MEAF	Migraña episódica de alta frecuencia
MIDAS	Migraine Disability Assessment Score
PGIC	Patients' Global Impression of Change
PREEMPT	Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy
RAMP1	Receptor activity modifying protein type 1
RCP	Receptor component protein
SEN	Sociedad Española de Neurología
STV	Sistema Trigémico Vascular

RESUMEN

La migraña es una enfermedad inhabilitante que se presenta a modo de ataques de intensidad y frecuencia variables. Se manifiesta principalmente en forma de cefalea hemicraneal y pulsátil además de otros trastornos sensitivos. Puede ir acompañada de síntomas visuales denominados aura.

A pesar de que el origen de la sintomatología no está completamente clarificado, los últimos estudios apuntan al péptido relacionado con el gen de la calcitonina como protagonista en el inicio de la enfermedad. El bloqueo de este ligando y su receptor, resultó ser una diana farmacológica excelente para el desarrollo de nuevos fármacos antimigrañosos. Fue así como surgieron los anticuerpos monoclonales contra el gen de la calcitonina: Erenumab, Galcanezumab y Fremanezumab. Su utilización está restringida a aquellos casos en los que existe un previo fracaso terapéutico con otras opciones como la toxina botulínica u otros fármacos orales. Es decir, se trata de medicamentos de diagnóstico hospitalario utilizados en los escalones más elevados del tratamiento preventivo de la migraña.

El objetivo de este estudio es analizar la eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes diagnosticados de migraña crónica y migraña episódica de alta frecuencia en el Hospital Universitario Virgen Macarena. Con este fin, se elabora un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que se incluyen 156 pacientes en tratamiento con estos fármacos.

Los resultados de este trabajo muestran que son fármacos seguros y eficaces en la profilaxis de los ataques de migraña. Tras 12 meses de tratamiento la mayoría de los pacientes refería cierto grado de mejoría en el alivio de la sintomatología según la escala PGIC, además de una disminución en la frecuencia y/o intensidad de las crisis. Los datos del estudio apuntan a una eficacia ligeramente superior en los pacientes tratados con Galcanezumab.

PALABRAS CLAVE: migraña; eficacia; seguridad; CGRP; anticuerpo monoclonal.

ÍNDICE

Glosario	3
Resumen	4
Palabras clave	4
1. Introducción	7
1.1. Fisiopatología de la migraña.....	7
1.2. Fases de la migraña	8
1.3. Clasificación de la migraña.....	11
1.4. El Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP)	13
1.5. Factores desencadenantes de una crisis	14
1.6. Tratamiento de la migraña	15
1.6.1 Migraña episódica.....	15
1.6.2 Tratamiento preventivo de la migraña episódica.....	17
1.6.3 Migraña crónica.....	18
1.6.4 Tratamiento preventivo de la migraña crónica.....	18
1.7. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP	19
2. Objetivos.....	22
2.1. Objetivo principal.....	22
2.2. Objetivo secundario.....	22
3. Metodología	22
3.1. Diseño del estudio	22
3.2. Criterios de inclusión.....	23
3.3. Criterios de exclusión	23
3.4. Definición de variables.....	23
3.5. Análisis estadístico	24
3.6. Evaluación del impacto del tratamiento: la escala PGIC	24
4. Resultados y discusión	25
4.1. Características basales de los pacientes.....	25
4.2. Eficacia del tratamiento con anti-CGRP	26
4.3. Evaluación de la seguridad del tratamiento con anti-CGRP	31
4.3.1. Función renal.....	31
4.3.2. Función hepática.....	32
4.3.3. Sistema inmunológico	32

4.3.4. Efectos secundarios	34
4.4. Limitaciones.....	35
5. Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	37

1. Introducción

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por dolores de cabeza inhabilitantes y abundancia de trastornos motores transitorios y somatosensoriales (Gazerani, 2020). Se presenta en forma de ataques de intensidad moderada a severa de una duración de entre 4 a 72 horas (Castaño-Amores et al., 2022) (Caso-González et al., 2022), acompañados de un dolor de cabeza hemicraneal y pulsátil, náuseas y/o vómitos, así como de un aumento de la sensibilidad al movimiento, la luz (fotofobia), el sonido (fonofobia) y los olores (anosmia en el caso de no oler nada). Normalmente esta sintomatología también se ve agravada por la realización de ejercicio físico (Amin et al., 2018). Además, algunos pacientes pueden llegar o suelen experimentar síntomas autónomos, afectivos o cognitivos en las horas previas (fase premonitoria o predrómica) durante o después del dolor de cabeza (fase postdrómica).

Es considerada como una de las patologías más incapacitantes entre los desórdenes neurológicos y tiene una prevalencia de entre un 15-18% de la población mundial, siendo más prevalente entre las mujeres (Hoffmann et al., 2019). Resulta ser una de las principales causas de absentismo tanto laboral como social del paciente dado su curso incapacitante, lo que genera grandes pérdidas económicas en la sociedad, cifradas en unos 1.200 euros por persona anuales (Amin et al., 2018). Según el *Estudio de la Carga Global de las Enfermedades* de 2016, es considerada la sexta enfermedad más prevalente de entre todas las enfermedades y la segunda causa más frecuente de años vividos con discapacidad desde 2016 (Soriano et al., 2018).

1.1. Fisiopatología de la migraña

Aunque la etiopatogenia de la migraña no está completamente dilucidada, a raíz de los últimos estudios, se han postulado diferentes teorías como posibles causas responsables. Los expertos apuntan a alteraciones genéticas, anatómicas y fisiológicas (neurovasculares), como base de las numerosas teorías que intentan explicar las diferentes fases de esta condición neurológica (Sevivas, Fresco, 2022).

A través de las intervenciones cerebrales realizadas a determinados pacientes en estado de vigilia, se pudo observar que el dolor producido durante un ataque de migraña es percibido a través de estructuras meníngeas intracraneales (duramadre) o vasos intracraneales. (Andreou, Edvinsson, 2019).

Los avances de la última década posicionan como protagonista en la génesis de los ataques de cefalea al *Sistema Trigémico Vascular* (STV), una región anatómica-funcional constituida por los vasos meníngeos (durales y piales) y las fibras aferentes sensitivas (A δ y C) que proceden de la rama oftálmica del nervio trigémino (Santos-Lasaosa et al., 2022).

La teoría neurovascular postula que los vasos de la duramadre son inervados tanto por fibras del ganglio trigeminal como por neuropéptidos inflamatorios. Dentro de estos mediadores encontramos el *Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina* (CGRP) que desencadena la vasodilatación, inflamación e iniciación de la cefalea (Sevivas, Fresco, 2022).

El proceso de transmisión sensorial se inicia en las neuronas trigémico-vasculares de primer orden, que a través de sus fibras aferentes llegan a inervar las meninges y sus vasos sanguíneos, permitiendo la proyección hacia estructuras del sistema nervioso central. Todo ello promueve la sensibilización de neuronas de segundo orden del tronco encefálico y neuronas de tercer orden en el tálamo, para finalmente el impulso nociceptivo alcanzar otras áreas corticales que están implicadas en la percepción del dolor (Sevivas, Fresco, 2022). Este fenómeno nociceptivo es a lo que denominamos “activación trigeminovascular” (Andreou, Edvinsson, 2019)

Aunque aún existen aspectos poco definidos de la fisiopatología migrañosa, en los últimos años una gran cantidad de estudios han sido dirigidos para entender la complejidad de los procesos que la conforman. Motivado por ello se ha informado de nuevas dianas terapéuticas como el CGRP, involucrado en la activación y transmisión de la señal sensorial dentro del sistema trigémico vascular. Se trata de un nuevo enfoque terapéutico que ha sido validado como efectivo para el tratamiento de la migraña aguda y crónica (Dodick, 2018).

1.2. Fases de la migraña

Aunque en la mayoría de ocasiones identificamos una crisis de migraña como un simple dolor de cabeza, algunas de las recientes investigaciones muestran que ésta no debe ser reconocida solamente como una serie de ataques; sino como un desorden cerebral cíclico que, al menos, puede diferenciarse en 4 etapas: la fase *interictal*, *premonitoria*, *cefalea* y *postdrómica*.

Hasta en un tercio de los pacientes se presenta además una fase de aura entre la etapa premonitoria y el inicio de la cefalea. De todas ellas, la que acapara todos los focos de la investigación científica es la fase de cefalea, en la que se desarrolla el dolor. El resto de las etapas no se encuentran tan bien definidas, a pesar de presentar una amplia variedad de manifestaciones clínicas que aumentan de forma significativa la discapacidad del paciente (Gago-Veiga et al., 2021).

- **Fase interictal**

La fase interictal se define como el periodo entre dos ataques de migraña, en el cual el paciente se encuentra relativamente libre de sintomatología. Aunque aún no existe demasiada evidencia sobre cómo se produce la transición hacia el inicio del ataque, los neurólogos sugieren la existencia de cierta activación en algunas regiones del cerebro que preceden al dolor de cabeza (Peng, May, 2020).

- **Fase premonitoria**

La fase premonitoria de la migraña comprende el intermedio entre las alteraciones en la homeostasis y el comienzo de la migraña. Algunos de los síntomas que aparecen en esta etapa, también denominados *pródromos* son fatiga, cambios en el apetito, bostezos, antojos, sed, sensibilidad muscular, poliuria y fotofobia. Todos ellos apuntan a una posible intervención del hipotálamo, tronco encefálico, sistema límbico y ciertas áreas corticales (Dodick, 2018). El término de *pródromo* fue mencionado por primera vez en la segunda edición de la International Classification of Headache en 2004, pero no fue hasta su última revisión en 2018, cuando se definió que su comienzo albergaba hasta las 48 horas previas al dolor de cabeza. Esta nueva definición permite a algunos pacientes predecir correctamente el inicio de su próxima crisis (Peng, May, 2020).

Parece ser que el comienzo de la migraña sigue un ritmo circadiano. El ataque migrañoso tiende a ocurrir en patrones tanto diarios como mensuales, e incluso estacionales. Este hecho promueve la hipótesis del rol de las zonas hipotalámicas en el desarrollo de la enfermedad, puesto que esta zona también es responsable de las funciones del reloj biológico (Andreou, Edvinsson, 2019).

Fue por primera vez en 1980 cuando Blau et al. (Blau et al., 1980) propuso el aura de forma separada a los *pródromos* mencionados anteriormente, definiéndola como una etapa que se da entre los 15 y 30 minutos inmediatamente posteriores al *pródromo* y antes

de que se inicie la cefalea. Actualmente la ICH o *International Headache Society*, define el aura como un conjunto de síntomas neurológicos focales y reversibles normalmente visuales, que se desarrollan de forma gradual seguidos por dolor de cabeza y se asocian a los síntomas de la migraña. Algunos autores incluyen la fase de aura dentro de la premonitoria debido a que la mayoría de pacientes que presentan estas alteraciones también desarrollan, y en mayor número, ataques no precedidos por aura. Otros, alegan que no siempre se produce antes de la cefalea, sino que en algunos casos podría incluso mostrarse una vez el dolor de cabeza ha finalizado (Peng, May, 2020)

El aura es, por tanto, el resultado de lo que llamamos fenómeno de despolarización cortical, una onda de despolarizaciones neuronales que durante la migraña se expande desde el córtex occipital. La forma concreta en la que se activa este fenómeno en los pacientes con aura sigue siendo motivo de debate para los investigadores (Andreou, Edvinsson, 2019).

- **Fase de cefalea**

La etapa de cefalea es fácilmente reconocida por un característico dolor pulsátil resultado de la activación de las vías trigeminovasculares, (Dodick, 2018) que además se presenta de forma unilateral y se ve agravado por el ejercicio físico. Según la clasificación más reciente de la ICHD-3 (*The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*) tiene una duración de entre 4 y 72 horas y puede acompañarse de náuseas, fotofobia y fonofobia (Goadsby et al., 2017).

- **Fase postdrómica**

La fase postdrómica es de entre todas la menos estudiada, a pesar de que hasta un 80% de pacientes refieren experimentar al menos un síntoma no relacionado con la cefalea después de que haya finalizado este dolor (Andreou, Edvinsson, 2019). Los síntomas de esta fase postdrómica son similares a los denominados pródromos de la etapa premonitoria que ha sido comentada con anterioridad. Algunos de ellos son hiper e hipoactividad, depresión, antojos, bostezos, fatiga y rigidez o dolor en el cuello (Sevivas, Fresco, 2022).

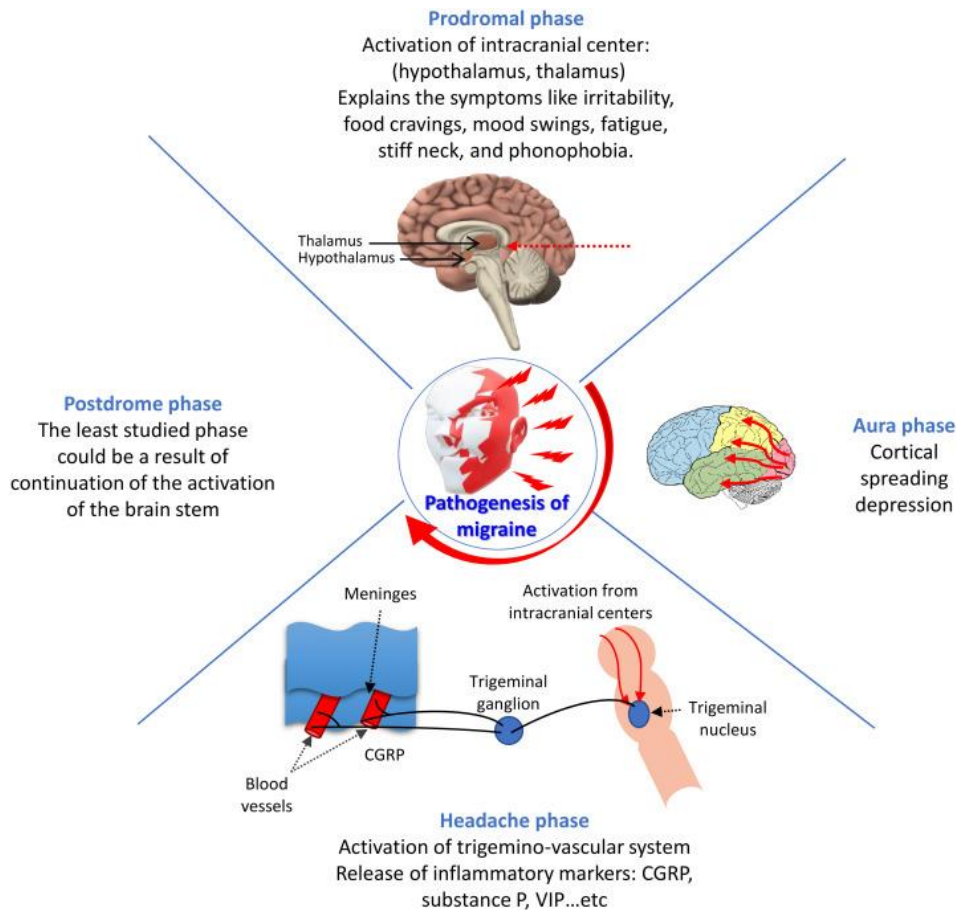


Ilustración 1: Mecanismos de las distintas fases de la migraña (Khan et al., 2021)

1.3. Clasificación de la migraña

En los últimos años la *Sociedad Internacional de las Cefaleas* (International Headache Society), ha elaborado una serie de guías para la correcta clasificación de estos desordenes neurológicos. La evolución observada desde 1988 en su primera clasificación, es paralela al creciente conocimiento de la patología, en sintonía con la evidencia científica.

La tercera y más reciente edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas fue publicada en 2018 y divide los trastornos del siguiente modo:

1. Migraña sin aura

Se trata de la presentación más común de la patología. Aparece en forma de crisis de unas 4–72 horas de duración con una localización unilateral, pulsátil, dolor de cabeza de moderado a grave y empeoramiento si se lleva a cabo actividad física. Como criterio diagnóstico deben aparecer al menos, náuseas y/o vómitos, o en su lugar, fotofobia y fonofobia, e incluso todos ellos.

2. Migraña con aura

Previamente había sido clasificada como migraña clásica u oftálmica. Se trata de crisis recurrentes de varios minutos de duración con síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central. Acostumbran a ser de localización unilateral y completamente reversibles, que suelen desarrollarse de manera gradual y preceder a una cefalea y a síntomas asociados a la migraña. Entre los síntomas que refieren pacientes con este tipo de migraña destacan los visuales, sensitivos, de habla o lenguaje, motores, troncoencefálicos y retinianos.

2.1. Migraña con aura típica

Aquellos trastornos que cumplen los criterios de la migraña con aura y no presentan síntomas motores, troncoencefálicos o retinianos. El aura puede ser con o sin cefalea asociada.

2.2. Migraña con aura del tronco encefálico

Anteriormente se designaba migraña de tipo basilar y se trata de la migraña con síntomas de aura que claramente se originan en el tronco encefálico, pero que no incluyen debilidad motora

2.3. Migraña hemipléjica

Es la migraña con aura que incluye debilidad motora.

Tanto la migraña con aura como sin aura que presentan menos de 15 ataques mensuales se engloban en *migraña episódica* (ME). Ésta a su vez se clasifica en migraña episódica de baja frecuencia; si se dan entre 0 y 7 crisis mensuales, y de alta frecuencia si aparecen entre 8 y 14 crisis al mes.

3. Migraña crónica (MC)

Se trata de la cefalea que aparece durante 15 o más días/mes y durante más de 3 meses, pudiendo verse acompañada o no por aura. La caracterización de este tipo de cefaleas suele precisar de la elaboración de un diario de migrañas en el que se recoge la información sobre los síntomas y la frecuencia de las crisis.

En ocasiones, la migraña crónica puede confundirse con la cefalea por abuso de medicamentos. Según la SIC, a la hora de distinguir entre ambas, la retirada de medicación habitual cobra valor como criterio diagnóstico, ya que, si tras la retirada de ésta aún persisten los síntomas, se confirma la variante o clasificación “crónica”.

Aunque la clasificación completa es mucho más extensa y compleja, dado el extenso espectro de trastornos neurológicos, los tipos mencionados anteriormente son los más representativos a nivel clínico para el desarrollo y la comprensión de este trabajo.

1.4. El Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP)

Los estudios de referencia llevados a cabo por Goadsby a finales de los años 80 y principios de los años 90, permitieron a la comunidad científica comprender la importancia de los neuropéptidos en la fisiopatología de la migraña (Hoffmann et al., 2019).

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), formado por 37 aminoácidos codificados por el gen de la calcitonina (CALCA) (Dodick, 2018), se expresa por todo el cuerpo, pero principalmente tanto en el sistema nervioso central y periférico, como en los sistemas cardiovascular y gastrointestinal. Se trata de un neuropéptido vasodilatador que se libera en las terminales neuronales nociceptivas. En los humanos se describen dos isoformas de este péptido: α -CGRP y β -CGRP. La primera de ellas se encuentra en las neuronas aferentes de los ganglios espinales, mientras que la isoforma β se halla en el sistema nervioso entérico (Goicoechea, Bonamico, 2021).

El CGRP se almacena en las vesículas del núcleo denso en el interior de los nervios sensoriales terminales y es liberado mediante exocitosis durante la activación neuronal. El receptor del CGRP está formado por 3 proteínas: CLR, (*calcitonin receptor-like*); RAMP1 (*receptor activity modifying protein type 1*) y RCP (*receptor component protein*). En humanos se trata del neuropéptido con mayor actividad vasodilatadora conocido, por lo que su papel en la regulación de la circulación sanguínea es esencial. Además, también participa en procesos inflamatorios reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias (Hoffmann et al., 2019).

La evidencia científica posiciona al CGRP como protagonista en el inicio de la migraña debido a:

- CGRP es un potente vasodilatador y está presente en los nervios aferentes que inervan los vasos sanguíneos meníngeos.
- CGRP es un neurotransmisor que puede mejorar la transmisión sináptica medida por la señal glutamatérgica.

- Durante los ataques de migraña se pueden encontrar elevaciones de CGRP en sangre venosa yugular.
- Infusiones intravenosas del CGRP generan migraña en pacientes, pero no en voluntarios sanos.

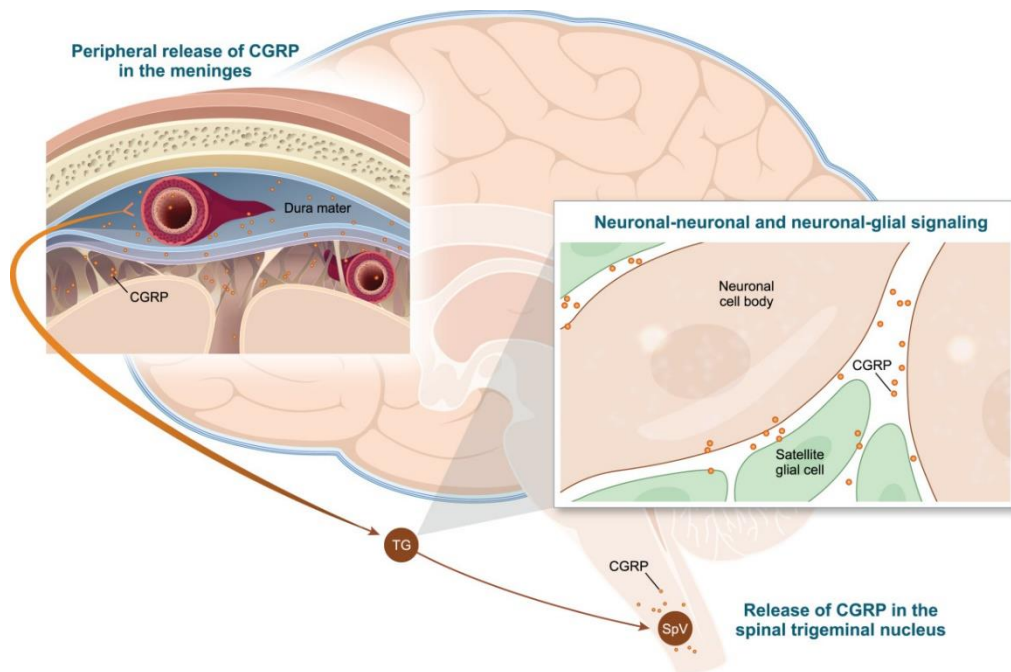


Ilustración 2: Señalización del Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina en el Sistema Trigéminovascular (Dodick, 2018).

Estos eventos neurovasculares, muestran la relación del CGRP en la fisiopatología de la migraña, y postulan al CGRP y sus receptores como diana farmacológica para el desarrollo de antimigrañosos (de Vries et al., 2020).

1.5. Factores desencadenantes de una crisis

Uno de los puntos claves a la hora de abordar el tratamiento de la migraña se basa en los factores de riesgo desencadenantes de una crisis, tanto a fin de evitar un ataque agudo como para intentar prevenir el paso de migraña episódica a crónica.

Los factores de riesgo se categorizan en aquellos modificables y otros que no lo son. Dentro de los no modificables encontramos edad, sexo femenino, bajo nivel tanto académico como socioeconómico y factores genéticos. Debido a su invariabilidad, estos últimos resultan de mayor utilidad a la hora de eludir ataques que aquellos que si son modificables.

En la Tabla 1 se recogen los principales factores desencadenantes de la migraña según la *Sociedad Española de Neurología* (Sevivas, Fresco, 2022).

Psicológicos	Estrés, periodo posestrés, ansiedad, depresión
Hormonales	(Pre)Menstruación, ovulación, anovulatorios
Alimentarios	Alcohol, chocolate, quesos, ayuno, comidas ricas en nitritos, glutamato monosódico, aspartamo, exceso o abstinencia de cafeína
Ambientales	Estímulos visuales, olores, cambios atmosféricos, altitud elevada
Sueño	Exceso o déficit de sueño
Fármacos	Nitroglicerina, reserpina, estrógenos
Otros	Traumatismo craneal, ejercicio físico, fatiga, cervicalgia, falta de ejercicio

Tabla 1: Principales factores desencadenantes de las crisis de migraña (SEN,2020)

De entre los mencionados, Kelman L. apunta como aquellos más comunes a la hora de desarrollar un ataque de migraña el ayuno, el estrés, los cambios atmosféricos, los factores relacionados con el sueño y en las mujeres, los cambios hormonales. De la misma manera, como medidas generales, algunos autores recomiendan mantener hábitos de vida saludable, realizar ejercicio físico y evitar el ayuno (Kelman, 2007).

A pesar de la importancia de los factores de riesgo, en cuanto al manejo de la migraña, la mayoría de pacientes refieren la necesidad de acudir a un tratamiento a base de fármacos. Por consiguiente, las terapias que se basan exclusivamente en el control de los factores de riesgo suelen ser de poco interés debido a su efecto terapéutico marginal.

1.6. Tratamiento de la migraña

El objetivo principal del tratamiento de esta enfermedad es reducir el número, la intensidad y duración de las crisis que sufren los pacientes, con el fin de poder mejorar su vida diaria.

1.6.1. Migraña episódica

En la migraña episódica, una vez identificados los posibles factores desencadenantes, el siguiente paso a la hora del abordaje del paciente es la administración de un tratamiento agudo o sintomático. Se divide en medicación no específica, donde encontramos los

analgésicos y *antiinflamatorios no esteroideos* (AINES), y medicación específica, que incluye los ergóticos y agonistas de los receptores del 5-HT_{1B/D} también conocidos como triptanes. Además, en el tratamiento agudo se recogen también los antieméticos/procinéticos como coadyuvantes para el manejo de náuseas y vómitos en aquellos pacientes en los que sea necesario.

Cada paciente debe tener un tratamiento sintomático individualizado según el número de crisis y la intensidad de las mismas, pero existen una serie de consideraciones comunes que deben cumplirse en todos ellos. Una de estas máximas se refiere al uso excesivo de medicamentos. Se debe educar al paciente para que no recurra, tanto a AINES y paracetamol durante más de 14 días al mes; como a triptanes, ergotamina, opioides, analgésicos o su combinación, más de 9 días al mes. En la práctica todos los pacientes requieren tratamiento agudo.

Para las crisis leves-moderadas los principales AINES indicados en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña son: ácido acetilsalicílico, naproxeno sódico, ibuprofeno, diclofenaco sódico y dexketoprofeno trometamol. Todos ellos presentan eficacia bien demostrada, no obstante, sus frecuentes efectos secundarios digestivos (como la dispepsia) constituyen un factor limitante en su uso prolongado. Aquellos pacientes que no respondan al tratamiento con AINE deben recibir triptanes.

En las crisis moderadas-graves se requiere el uso de la medicación específica de esta sintomatología: triptanes, ergóticos y dihidroergotamina en inhalador (este último actualmente no se encuentra comercializado en España). Su mecanismo se basa en una acción agonista sobre los receptores 5-HT_{1B/D}, responsables del dolor migrañoso.

Los ergóticos presentan una baja especificidad sobre sus receptores (5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₅, 5-HT₇, α -adrenérgicos, D₂), por lo que suelen provocar una gran variedad de efectos adversos. Se han descrito numerosas complicaciones cardiovasculares debido a la vasoconstricción no selectiva que inducen.

Los triptanes son medicamentos específicos que muestran mayor perfil de seguridad que los ergóticos. Presentan muy buena tolerabilidad entre los pacientes que lo utilizan, por ende, resultan ser el tratamiento de elección para las crisis moderadas-graves. Actualmente los triptanes comercializados en nuestro país son siete y, aunque tienen el

mismo mecanismo de acción, aparecen diferencias farmacocinéticas relevantes que hacen que haya triptanes más adecuados que otros para cada tipo de crisis.

1.6.2. Tratamiento preventivo de la migraña episódica

El objetivo del tratamiento preventivo es disminuir la frecuencia de las crisis, así como, el número de días con cefalea y la intensidad de los ataques, permitiendo una mejoría en el manejo de la sintomatología. Un tratamiento preventivo eficaz supone un avance en la calidad de vida del paciente.

Actualmente reciben este tipo de tratamientos un 15% de los pacientes que acuden a un centro de atención primaria en nuestro país.

Está indicado en aquellos pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes. Asimismo, son candidatos para recibir medicación preventiva aquellos con menos de una crisis a la semana que sean de varios días de duración, intensas y con pobre o nula respuesta a la medicación sintomática. La indicación de tratamiento también acoge a aquellas personas que se ven obligadas a consumir medicación sintomática dos o más días a la semana.

El tratamiento preventivo es individualizado para cada paciente y debe mantenerse un mínimo de 4 a 6 semanas para poder valorar su utilidad.

Según la *Sociedad Española de Neurología* existen diferentes grupos de fármacos recomendados en profilaxis de migraña. Entre ellos se incluyen betabloqueantes (propranolol, metoprolol) antiepilépticos (ácido valproico o topiramato), antagonistas del calcio (flunarizina) o antidepresivos (amitriptilina).

Betabloqueantes	Antiepilépticos/ neuromoduladores	IECA y ARA-II	Antagonistas del calcio	Antidepresivos
Propranolol	Topiramato	Lisinopril	Flunarazina	Amitriptilina
Atenolol	Ácido valproico	Candesartán		Venlafaxina
Metoprolol				
Nebivolol				

Tabla 2: Principales tratamientos preventivos orales (SEN 2020)

La primera línea de tratamiento comienza con betabloqueantes y topiramato u otros neuromoduladores. En caso de que estos fármacos estuviesen contraindicados o no se

tolerasen se recomienda escalar el tratamiento a toxina botulínica. Si el paciente no mostrase buena respuesta a la medicación se recurre a anticuerpos monoclonales frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (AEMPS, IPT Erenumab, 2019) (AEMPS, IPT Galcanezumab, 2019) (AEMPS, IPT Fremanezumab, 2020).

1.6.3. Migraña crónica

Existen 3 pilares fundamentales sobre los que se debe trabajar a la hora de abordar el tratamiento de la migraña crónica. El manejo de los factores que favorecen el paso a la cronicidad de la sintomatología, el tratamiento sintomático y el tratamiento preventivo son, según la *Sociedad Española de Neurología*, los puntos sobre los que se debe prestar especial atención.

Respecto al tratamiento sintomático o agudo, las recomendaciones siguen las descritas en el apartado referente a las de la migraña episódica. Se basa en el uso de antiinflamatorios no esteroideos y triptanes, en el caso de que fuesen necesarios. Como singularidad respecto a los pacientes con ataques episódicos, los crónicos deben prestar un énfasis especial en evitar el uso de analgésicos para disminuir la frecuencia de las crisis.

En los pacientes con migraña crónica es aún más importante la individualización del tratamiento sintomático según las características del paciente.

1.6.4. Tratamiento preventivo de la migraña crónica

Inicialmente el tratamiento preventivo de la migraña crónica es similar al de la episódica frecuente. Asimismo, la indicación sobre cuando comenzar a utilizar tratamientos preventivos es la misma que la descrita en el apartado de la migraña episódica.

Como recomendación general se recurre a betabloqueantes como el propranolol en MC, aunque la evidencia es baja. El único fármaco en presentación oral que ha mostrado evidencia en prevención de migraña crónica es el topiramato. Otros tratamientos disponibles para estos pacientes son la toxina botulínica tipo A y los anticuerpos monoclonales frente a CGRP.

La eficacia de la administración de toxina botulínica tipo A (Onabot A) como tratamiento preventivo de la MC se confirmó a través de los estudios derivados del programa PREEMPT, realizados en 2010. Las siglas PREEMPT corresponden a *Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy* en inglés. En este ensayo clínico se procedió

a realizar infiltraciones de Onabot A trimestralmente durante 16 meses a los pacientes y se estableció que se trataba de un tratamiento seguro y bien tolerado (Aurora et al., 2010) (Castrillo Sanz et al., 2018).

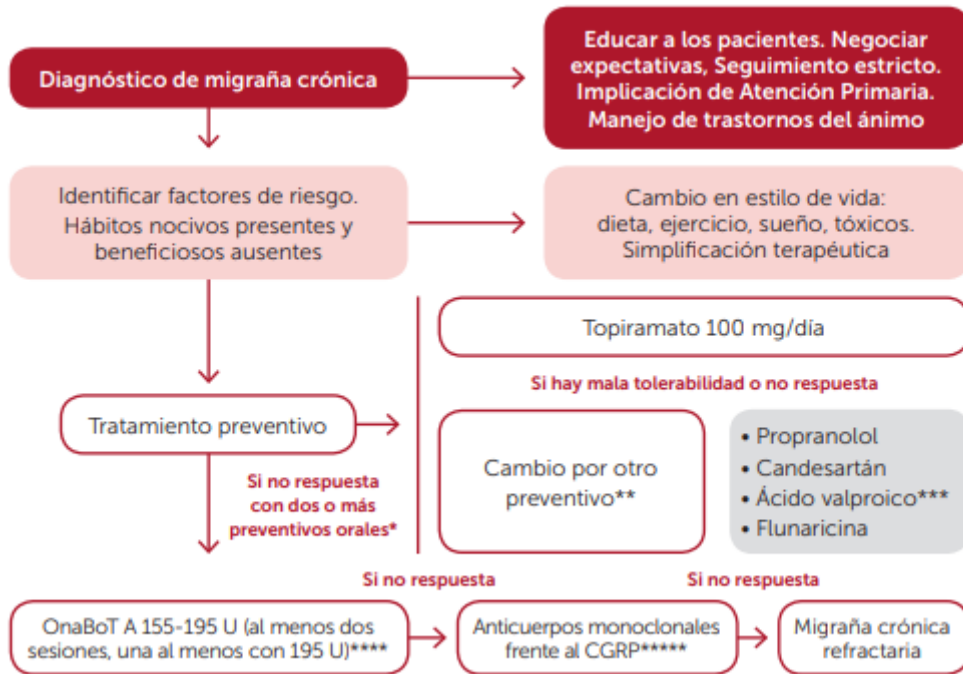


Ilustración 3: Esquema del tratamiento preventivo de la migraña crónica (SEN 2020)

El protocolo del Manual de Cefaleas elaborado por la *Sociedad Española de Neurología* en 2020 recoge que cuando el paciente no responde al tratamiento con Onabot A el siguiente escalón sería la utilización de anticuerpos monoclonales frente al CGRP.

1.7. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP

Limitaciones de los tratamientos preventivos tradicionales como la baja especificidad antimigrañosa, así como problemas de tolerancia y adherencia a determinados fármacos, plantearon nuevas líneas de investigación y desarrollo de estos nuevos fármacos.

Los anticuerpos monoclonales contra el CGRP basan su mecanismo de acción en la modulación de la transmisión del dolor inducida por este péptido y la disminución de la sensibilización central y periférica. De entre los anticuerpos existentes en la actualidad, los anti-CGRP permiten reducir el exceso de este péptido en las fibras nerviosas sensoriales trigeminales. Por otra parte, los anticuerpos anti-receptor de CGRP bloquean la señalización evitando la activación inducida por el péptido del STV.

Actualmente, existen 4 anticuerpos aprobados por la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento preventivo de la migraña episódica y crónica: Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab y Eptinezumab. En la Tabla 3 se recogen las características principales de los fármacos.

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Vía admin.	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa
Intervalos	Mensual	Mensual/Trimestral	Mensual	Trimestral
Dosis	70 o 140 mg	225 mg/mes o 675 mg/trimestre	240 mg inicio (inducción o dosis de carga) luego 120 mg/mes	100 o 300 mg
Anticuerpo	Humano	Humanizado	Humanizado	Humanizado
Diana	Receptor CGRP	Ligando CGRP	Ligando CGRP	Ligando CGRP
Tipo de IgG	IgG2	IgG4	IgG4	IgG1
Atraviesa BHE	No	No	No	No
Atraviesa placenta	Si	Sí	Sí	Sí

Tabla 3: Características de los anticuerpos frente al CGRP (SEN,2020)(Santos-Lasaosa S, Irimia P, 2019)

Dentro de este grupo es el Eptinezumab el que cuenta con la aprobación más reciente por parte de la EMA (mayo 2022) por lo que los datos de tolerabilidad en pacientes reales son más escasos respecto a los otros. Además, se trata del único de administración endovenosa hasta la fecha.

Recientemente se ha desarrollado otra molécula que actúa como antagonista del receptor del CGRP, el Rimegepant. Como particularidad respecto a los mencionados anteriormente su presentación es en forma de liofilizado oral, lo que suele suponer una

mejoría en la forma de administración para el paciente. Se trata del primer fármaco oral para el tratamiento sintomático de la migraña aguda. También está indicado en la prevención de la migraña episódica. Fue en abril de 2022 cuando Rimegepant recibió la autorización de comercialización por parte de la EMA, por lo que a fecha de elaboración de este trabajo existen escasos datos clínicos de su uso en pacientes. (EMA, Ficha Técnica Rimegepant, 2022).

Según recoge la ICHD-III los candidatos al tratamiento con anticuerpos monoclonales en prevención de la migraña incluyen hombres y mujeres entre 18 y 70 años con migraña episódica, con al menos, 4 días de migraña por mes, y con migraña crónica, al menos 15 días por mes de cefalea y 8 de ellos con características de migraña. En práctica clínica la utilización de estos anticuerpos está limitada debido al alto coste de los mismos, por lo que antes de su indicación el paciente debe haber fracasado con dos tratamientos preventivos orales. Si se trata de migraña crónica, se recomienda haber realizado previamente un tratamiento con toxina botulínica de al menos tres aplicaciones.

Los ensayos clínicos realizados con los antagonistas del CGRP aportan evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de estos. Los efectos adversos que se dieron durante los estudios fueron similares para el brazo activo (pacientes que tomaban medicamento estudiado) y el brazo placebo (pacientes a los que se les administra placebo), con la excepción de efectos locales como dolor o irritación en la zona de administración más frecuentes en aquellos a los que se les administraba el fármaco en estudio. La aparición de estreñimiento en Erenumab y Galcanezumab también fue superior en estos pacientes. Otros efectos adversos que se dieron con menor frecuencia durante los ensayos fueron sinusitis, nasofaringitis, síntomas gripales, náuseas, artralgia y espasmos musculares. De forma general se trata de medicamentos que no han referido eventos graves durante su estudio, estas bajas tasas de efectos adversos refuerzan su aplicación como fármacos seguros (AEMPS, IPT Erenumab, 2019) (AEMPS, IPT Galcanezumab, 2019) (AEMPS, IPT Fremanezumab, 2020).

Aún no existen contraindicaciones definidas para el uso de los anticuerpos, pero debe evitarse en el embarazo, lactancia y en pacientes con antecedentes de ictus o cardiopatía (Santos Lasaosa, Irimia Sieira, 2019).

2. Objetivos

2.1. Objetivo principal

Evaluar la eficacia y seguridad de tres de los principales anticuerpos monoclonales contra el CGRP en el tratamiento preventivo de la migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica, en el ámbito de un hospital de tercer nivel, el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVM).

Evaluar la eficacia de los fármacos según la disminución en la intensidad y frecuencia de las crisis de migraña del paciente, tras la administración de uno de los tres anticuerpos monoclonales durante un año.

Analizar la seguridad de los tratamientos mediante la incidencia de efectos adversos presentados por los pacientes durante un año de tratamiento, así como la existencia de daño a nivel hepático y renal mediante la observación de las analíticas de los pacientes.

2.2. Objetivo secundario

- Medir el impacto del tratamiento en los pacientes a través de la escala *Patients' Global Impression of Change* (PGIC).
- Evaluar el posible grado de inmunosupresión ocasionado por los anticuerpos monoclonales.
- Observar la necesidad de continuar con el tratamiento después de un año según la valoración del neurólogo.

3. Metodología

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y no aleatorizado sobre la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales contra el CGRP en pacientes diagnosticados de migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica.

La obtención de datos se ha realizado a través de la revisión de la historia clínica digital en DIRAYA. Además, hemos utilizado el programa de prescripción electrónica ATHOS-PRISMA, en el que se recoge la información sobre la dispensación de los fármacos. Todos los datos han sido previamente seudonimizados por parte del tutor para que su posterior tratamiento e interpretación cumplan con la Ley de Protección de Datos vigente.

3.2. Criterios de inclusión

Se incluyen a aquellos pacientes diagnosticados de migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica en tratamiento con Erenumab, Galcanezumab y Fremanezumab en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM). El estudio abarca a aquellos que iniciaron el tratamiento entre el 1 de enero de 2020 y el 1 de abril de 2023 y que han recibido administraciones de fármaco durante un periodo mínimo de un año. Los pacientes que se incluyen en este trabajo han recibido tratamiento preventivo oral previamente con al menos un fármaco de los siguientes grupos terapéuticos: AINES, ergóticos y triptanes.

El tamaño de la muestra es de 50, 52 y 54 pacientes para Erenumab, Galcanezumab y Fremanezumab respectivamente, es decir, una muestra total de 156 pacientes.

3.3. Criterios de exclusión

Aquellos pacientes que no cumplen los criterios de inclusión mencionados en el apartado anterior son descartados para el tratamiento estadístico de los datos del trabajo.

3.4. Definición de variables

Las variables independientes que se recogen para el estudio abarcan tanto datos demográficos como información sobre el diagnóstico de la enfermedad.

- Edad.
- Sexo.
- Fecha inicio del tratamiento.
- Fármaco administrado.
- Dosis del fármaco.
- Diagnóstico de migraña crónica o migraña episódica de alta frecuencia.
- Episodios con aura (Sí/No).
- Número de días de cefalea al mes.
- Tratamientos preventivos previos al anticuerpo monoclonal (toxina botulínica u otro anticuerpo monoclonal anti-CGRP).

Se evalúa la eficacia teniendo en cuenta las siguientes variables:

- Reducción de la frecuencia de las crisis tras 12 meses de tratamiento.
- Reducción de la intensidad de las crisis tras 12 meses de tratamiento.

- Suspensión o continuación tras 12 meses de tratamiento.
- Necesidad de retomar el tratamiento con el mismo u otro anti-CGRP.
- El impacto del tratamiento mediante la escala *Patients' Global Impression of Change* (PGIC).
- Adherencia al tratamiento (Sí/No).

Las variables que se recogen para evaluar la seguridad del tratamiento:

- Efectos adversos que los pacientes refieren durante las revisiones en consulta de Neurología (a los 3, 6, 9 y 12 meses) así como a la hora de recoger el tratamiento en las consultas externas de la farmacia del hospital.
- Filtrado glomerular (FG) y creatinina en analítica de sangre para evaluar la existencia de daño renal.
- Niveles de aspartato aminotransferasa (AST o GOT) y alanina aminotransferasa (ALT o GPT) para estimar si existe daño hepático.
- Niveles de neutrófilos y linfocitos para determinar si existe inmunosupresión con estos anticuerpos monoclonales.

3.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se expresa como media y mediana, acompañadas de la desviación estándar y el intervalo de confianza al 95%.

3.6. Evaluación del impacto del tratamiento: la escala PGIC

La escala PGIC o *Patients' Global Impression of Change* evalúa el cambio en el alivio general del paciente en un rango de 1 a 7. A cada valor numérico le corresponde un grado de mejoría o empeoramiento:

- PGIC 1: “mucho mejor”.
- PGIC 2: “mejor”.
- PGIC 3: “un poco mejor”.
- PGIC 4: “sin cambios”.
- PGIC 5: “un poco peor”.
- PGIC 6: “peor”.
- PGIC 7: “mucho peor”.

4. Resultados y discusión.

4.1. Características basales de los pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 156 pacientes, de los cuales 50 fueron tratados con Erenumab, 52 con Galcanezumab y 54 con Fremanezumab durante un período de, al menos, 12 meses.

La distribución por género para cada anticuerpo monoclonal se muestra en la *Tabla 4*. Del conjunto de pacientes considerados en este estudio cabe destacar que el 78% son mujeres frente a un 22% de hombres. Ergo, la muestra representada en este trabajo sigue la línea de la prevalencia de la sintomatología. Entre los 156 pacientes tratados con los tres fármacos, 122 eran de género femenino y 34 masculino.

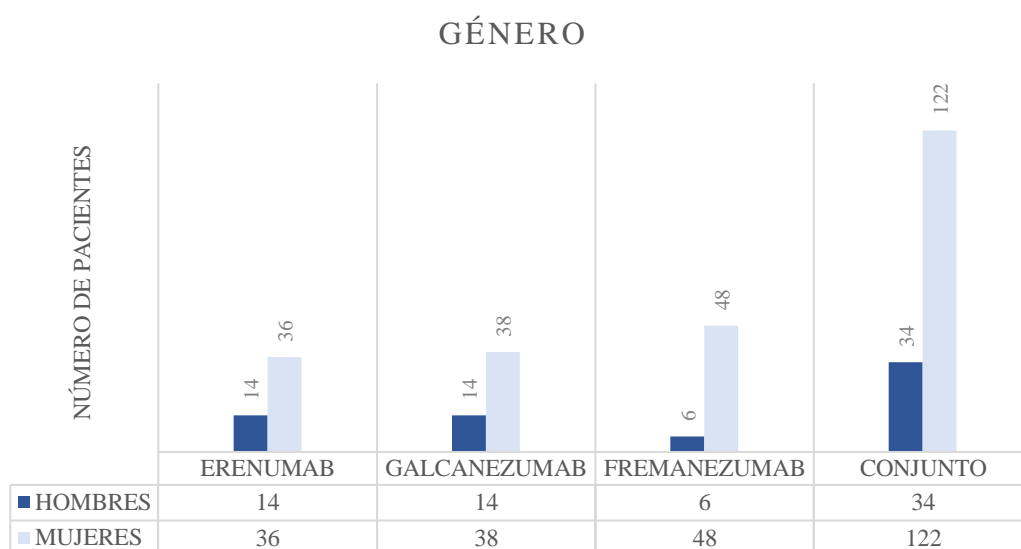


Tabla 4: Distribución de los pacientes según género y anti-CGRP prescrito.

Respecto a las edades, la muestra se agrupó en 4 grupos de edad para facilitar la interpretación de los datos. Fueron clasificados en rangos de: menores de 20 años, entre 20 y 39, entre 40 y 59 y mayores o iguales a 60 años. Al comenzar el trabajo el grupo de mayores de 60 estaba dividido en dos partes: aquellos que se incluían entre 60 y 79 años y los que superaban los 79. Tras analizar los resultados se decidió agrupar estos dos últimos en uno, pues no existían para ninguno de los tres fármacos pacientes cuya edad fuese igual o superior a 80.

Edades	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab	Total
<20	4	0	0	4
≥20 y <40	6	10	8	24
≥40 y <60	24	26	30	80
≥ 60	16	16	16	48
Total	50	52	54	156

Tabla 5: Distribución de la muestra de pacientes según edad.

Como se puede observar en la *Tabla 5*, en los 3 fármacos, el grupo de edad más numeroso es el de mayor o igual a 40 y menor de 60 años. De la muestra total del estudio un 51% de los pacientes se hallaban en este rango. Además, solo 4 pacientes se encontraban por debajo de los 20 años, y todos ellos en tratamiento con Erenumab. Al tratarse de la última escala del tratamiento antimigrañoso, los pacientes más jóvenes suelen recurrir primero a otros fármacos preventivos, normalmente orales, o toxina botulínica antes de comenzar con anti-CGRP. Así es, tal como acuerdan las guías de práctica clínica.

Respecto al tipo de migraña que presentan, se seleccionaron aquellos que habían sido diagnosticados de migraña crónica o migraña episódica de alta frecuencia en la consulta de Neurología del hospital. Los resultados fueron de un 51% de pacientes con MC y un 49% de MEAF.

Otra de las variables a medir en el estudio es la presencia de episodios con aura en las crisis de migraña. Entre los 156 seleccionados, solo 30 de ellos tenían ataques relacionados al aura, lo que significa un 19% del total. Al igual que sucedía en la distribución por género, estos resultados siguen la línea de la prevalencia descrita en la introducción de este trabajo, es decir, la mayoría de las pacientes no presentan aura (un 81%).

4.2. Eficacia del tratamiento con anti-CGRP.

En la consulta una de las claves para conseguir un seguimiento adecuado de la sintomatología de los pacientes es la elaboración de un diario de cefaleas, en el que se establecen los días de migraña al mes o al año. El 87% de los pacientes, registraban

el número de días de migrañas en su diario, independientemente del monoclonal utilizado.

En la *Ilustración 3*, se muestra el esquema del tratamiento preventivo de la migraña según la *Sociedad Española de Neurología* (SEN) en 2020. Se puede observar que el escalón previo al uso de anticuerpos monoclonales sería la utilización de toxina botulínica. En la *Tabla 6* se indica el número de pacientes a los que se les administraron al menos una infiltración de Onabot A antes de pasar al uso de Erenumab, Galcanezumab y Fremanezumab. El 56% del total de los tres fármacos se ajustaron a las indicaciones de la SEN utilizando toxina botulínica antes de recurrir a anticuerpos monoclonales.

Uso previo de TB	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab	Conjunto
Si	24	30	34	88
No	26	22	20	68
Total	50	52	54	156

Tabla 6: Relación de pacientes según fármaco que recibieron infiltraciones de toxina botulínica antes del uso de anti-CGRP.

Algunos de los pacientes de la muestra de estudio habían recibido previamente tratamiento con otro anti-CGRP. No obstante, para la mayoría de ellos (130 pacientes) era la primera vez que utilizaban esta clase de fármacos.

En la *Tabla 7* se recogen los casos en los que si se había hecho uso previo de otro anticuerpo monoclonal como tratamiento profiláctico. Podemos observar que los pacientes de Fremanezumab fueron los que habían iniciado previamente otro anti-CGRP (Erenumab o Galcanezumab) en más ocasiones. El Erenumab resultó ser de entre los tres, el que había sido utilizado anteriormente en mayor proporción.

Uso previo de otros anti-CGRP

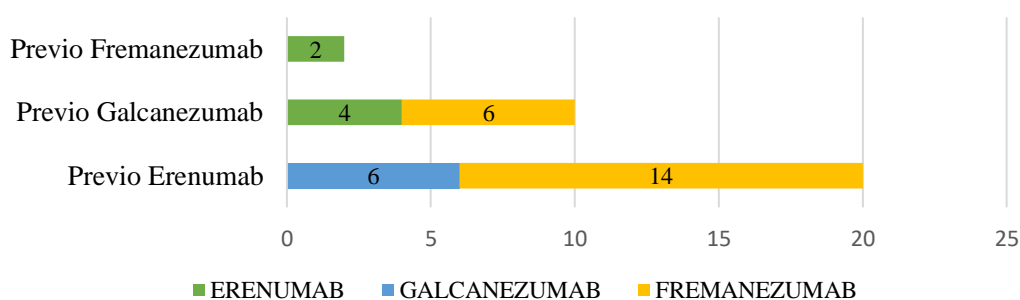


Tabla 7: Uso previo de anti-CGRP distinto al estudiado en cada paciente.

Las evoluciones clínicas en las que se basa este estudio recogían que 6 pacientes de la muestra escogida suspendieron el tratamiento por embarazo. Como se menciona en la introducción de este trabajo, aunque los anti-CGRP no están contraindicados durante el embarazo, es recomendable evitar su uso durante esta etapa. Debido a ello, a partir de este punto del trabajo todos los datos de eficacia y seguridad se mostrarán respecto a una muestra de 150 pacientes, ya que no se pudo evaluar las variables al final del año en las pacientes en estado.

Se recogieron los días de migraña al mes (DMM) que referían los pacientes antes del inicio del tratamiento. En la *Tabla 8* se muestra la media de los DMM junto con la desviación estándar de estos datos, antes de comenzar con Erenumab, Galcanezumab y Fremanezumab.

	Media DMM	Desviación Estándar
Erenumab	12,20	6,27
Galcanezumab	11,84	3,95
Fremanezumab	11,41	4,60

Tabla 8: Número de días de migraña al mes de los pacientes antes de comenzar el tratamiento con anti-CGRP, expresado en media y desviación estándar.

Para la evaluación de la eficacia, a los 12 meses de tratamiento con cada fármaco en estudio, el paciente indicaba si había notado disminución en la frecuencia y/o intensidad de los ataques de migraña. Como se puede observar en la *Tabla 9* el 71% de los pacientes reconocieron una disminución tanto en frecuencia como en intensidad

de las crisis. Galcanezumab es el fármaco que obtuvo mayor número de sujetos en los que disminuían ambas variables y, además, es el único en el que todos los pacientes indicaron un descenso en al menos una de ellas. Solo en el 9% de los casos no se reportó mejoría ni en la frecuencia ni en la intensidad de la sintomatología tras un año de tratamiento.

Fremanezumab es de los 3 medicamentos el que muestra resultados en eficacia menos favorables. A pesar de ser el inferior en comparación con los demás, sigue obteniendo resultados positivos, pues únicamente 8 pacientes de entre los 50 no refieren mejoría en ninguna de las dos variables (Tabla 9).

	Intensidad	Frecuencia	Ninguna	Ambas
Erenumab	6	4	6	34
Galcanezumab	8	2	0	40
Fremanezumab	6	4	8	32
TOTAL	20	10	14	106
TOTAL (%)	13%	7%	9%	71%

Tabla 9: Número de pacientes que presentan disminución en la intensidad y/o frecuencia de las crisis tras 12 meses de tratamiento.

Se utilizó la escala PGIC (Patients' Global Impression of Change) para valorar la mejoría general obtenida después de la administración de Erenumab, Galcanezumab o Fremanezumab durante un año. El 28% de los pacientes refería encontrarse “muchísimo mejor” lo que corresponde al valor 1 en esta escala, en cambio un 5% de los sujetos calificaban con un 7 o “muchísimo peor” su impresión global de mejoría.

Los valores del 1 al 3 son los que indican mejoría en distinto grado. El 4 se utiliza para indicar que el paciente no nota ningún cambio y los dígitos entre 5 y 7 muestran empeoramiento también en distinta medida. En la Tabla 10 se puede observar que el porcentaje de los valores pequeños en la escala es superior, lo que indica que el número de pacientes que aludían mejoría o alivio con el tratamiento es mayor a aquellos que sugirieron un empeoramiento. Además, un 11% apuntaban no haber notado ningún cambio con la administración de anti-CGRP.

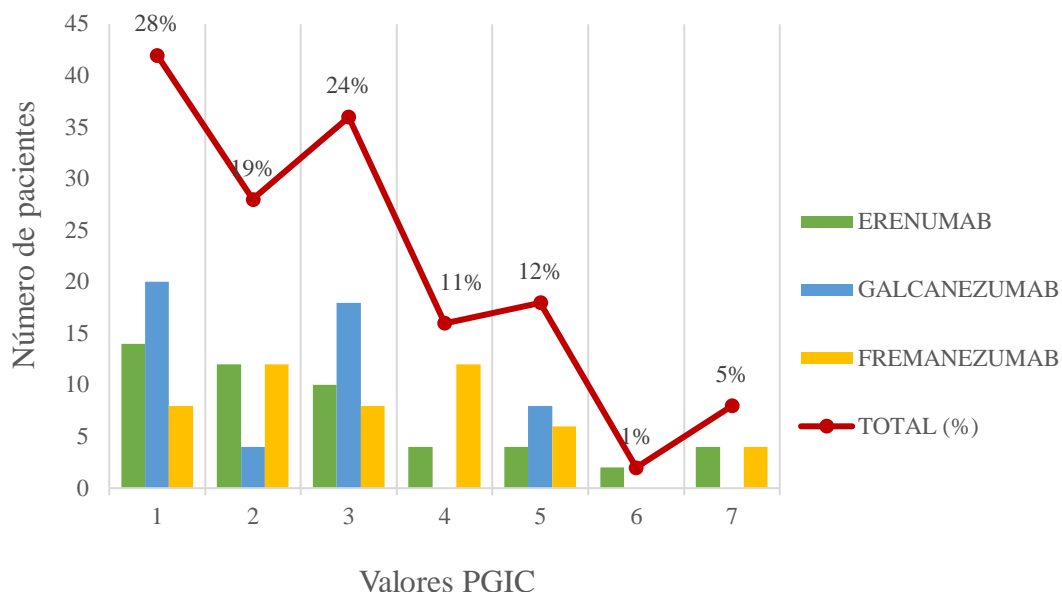


Tabla 10: Valores de la escala PGIC expresados en número de pacientes por fármaco y en tanto por ciento para la suma total de los tres fármacos.

Se evaluó el número de pacientes que continuaban con el anticuerpo monoclonal tras los 12 meses de tratamiento y en cuántos casos era suspendido por el médico. El 71% de los sujetos mantuvo el fármaco, lo que corresponde con 106 pacientes (32 de Erenumab, 40 de Galcanezumab y 36 de Fremanezumab). Al 29% restante se le suspendió.

Adicionalmente, se recogió la información respecto al uso posterior del mismo u otro anti-CGRP una vez el primero había sido retirado.

	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
Pacientes que reinician el tratamiento con anti-CGRP	16	12	2
Reinicio con Erenumab	16	2	0
Reinicio con Galcanezumab	0	10	0
Reinicio con Fremanezumab	0	0	2

Tabla 11: Pacientes que reinician el tratamiento con anti-CGRP tras los 12 meses de tratamiento separados por fármacos.

En la *Tabla 11* se muestra la relación de los pacientes a los que les fue prescrito el mismo u otro anticuerpo monoclonal contra el gen de la calcitonina una vez finalizado el primer año de tratamiento. Erenumab es el fármaco con el que se reiniciaba el tratamiento preventivo en más ocasiones.

Respecto a la adherencia, se consideró como “no adherente” al paciente que no se administraba una o más dosis del fármaco cuando le correspondía. Los resultados se exponen en la *Tabla 12*. Aunque para una ejemplar evaluación de la eficacia es recomendable obtener una adherencia del 100%, la realidad nos muestra que este hecho suele ser utópico. A pesar de ello, el porcentaje de pacientes a los que se les administró correctamente el fármaco en este trabajo es bastante superior aquellos que no son adherentes.

	Adherencia	No adherencia
Erenumab	36	14
Galcanezumab	46	4
Fremanezumab	40	10
TOTAL	122	28
TOTAL (%)	81%	19%

Tabla 12: Relación de pacientes adherentes al tratamiento según fármaco.

4.3. Evaluación de la seguridad del tratamiento con anti-CGRP.

4.3.1. Función renal.

Para evaluar si los pacientes habían sufrido algún grado de daño renal, se observaron los valores de filtración glomerular (FG) y creatinina (Cr) en las analíticas de sangre realizadas durante el año de tratamiento.

	Media	Desviación estándar	Límite de confianza al 95%
Cr Hombres (mg/dL)	0.94	0.15	0.84 – 1.04
Cr Mujeres (mg/dL)	0.73	0.11	0.69 – 0.78
FG (mL/min/1,73m²)	88,07	21,88	80,92-95,22

Tabla 13: Valores de media, desviación estándar y límites de confianza al 95% de filtración glomerular y creatinina de pacientes en tratamiento con Erenumab, Galcanezumab y Fremanezumab.

El laboratorio del Hospital Universitario Virgen Macarena establece que las cifras adecuadas para la filtración glomerular son aquellas superiores a 90 e inferiores a 120 mL/min/1.73m². En el caso de la creatinina, es distinto según el género. Los valores normales para hombres adultos son 0.70 – 1.20 mg/dL y para mujeres adultas 0.50 – 0.90 mg/dL.

Los límites de confianza al 95% nos indican que el valor poblacional se encuentra en el rango determinado con un 95% de certeza.

En nuestra muestra de pacientes la media y el límite de confianza inferior de FG se encontraron ligeramente por debajo de los valores de referencia. En el caso de la creatinina si se incorporaban dentro de los valores considerados como normales por el laboratorio tanto para hombres como mujeres.

A pesar de que la media de la función renal parece estar ligeramente por debajo de lo que marca el laboratorio, se concluye que son seguros debido a que no aparecen efectos secundarios asociados a ello.

4.3.2. Función hepática.

A fin de valorar un posible daño en la función hepática, se recogieron los datos de las enzimas alanina aminotransferasa (GPT o ALT) y aspartato aminotransferasa (GOT o AST), marcadores significativos del perfil hepático.

	Media	Desviación estándar	Límite de confianza al 95%
GPT/ALT (U/L)	21,02	15,05	15,89-26,16
GOT/AST (U/L)	25,72	22,88	16,75-34,69

Tabla 14: Valores de media, desviación estándar y límites de confianza al 95% de ALT y AST de pacientes en tratamiento con Erenumab, Galcanezumab y Fremanezumab.

El laboratorio establece la normalidad de los marcadores en valores inferiores a 40 U/L para alanina transferasa y a 37 U/L para aspartato transferasa. Como se puede observar en la Tabla 14 tanto la media como los límites de confianza se encontraron dentro de lo marcado por el laboratorio.

4.3.3. Sistema inmunológico.

En relación con el sistema inmune, se contempló el recuento de neutrófilos y linfocitos debido al grado de inmunosupresión que suelen causar algunos anticuerpos monoclonales.

	Media	Desviación estándar	Límite de confianza al 95%
Neutrófilos (x10³/μL)	3,53	1,16	3,14-3,92
Linfocitos (x10³/μL)	2,54	1,10	2,91-2,18

Tabla 15: Valores de media, desviación estándar y límites de confianza al 95% de neutrófilos y linfocitos de pacientes en tratamiento con Erenumab, Galcanezumab y Fremanezumab.

Conforme lo establecido por el laboratorio, los niveles adecuados se encuentran entre 1,70 hasta 7,50 x10³/μL y desde 1 hasta 4 x10³/μL para neutrófilos y linfocitos respectivamente. La Tabla 15 muestra que, al igual que para las variables del apartado anterior, la media y límites de confianza se encontraban dentro de los rangos adecuados según el laboratorio.

4.3.4. Efectos secundarios.

En la evolución clínica se reflejan los efectos secundarios que los pacientes refieren durante el tratamiento. Esta información es obtenida tanto por el neurólogo durante las sucesivas consultas de revisión como por el farmacéutico a cargo de las consultas externas, donde se recoge la medicación.

En este trabajo el 31% de la muestra de pacientes no comunicaron efectos indeseables relacionados con la medicación. Los 104 pacientes restantes referían efectos secundarios que han sido agrupados en las categorías que se muestran a continuación:

- Efectos musculoesqueléticos: espasmos y dolores musculares, artralgia, hormigueo.
- Efectos locales: dolor en el punto de inyección, reacción local en el punto de inyección y prurito.
- Síndrome pseudogripal: fiebre y congestión nasal.
- Efectos relacionados con el sistema nervioso: fatiga, insomnio, inquietud, nerviosismo, cefalea y mareos.
- Trastornos del sistema cardiovascular: aumento de la tensión arterial y taquicardia.
- Trastornos del peso corporal: aumento y pérdida de peso.
- Estreñimiento.
- Vómitos y nauseas.
- Alopecia.
- Herpes simple.
- Aftas bucales.
- Sequedad mucosa oral.

La *Tabla 16* muestra el número de veces en las que se refería dicha sintomatología. Se observa que los efectos indeseables que se repitieron en más ocasiones (hasta en 46) son los relacionados con el punto de inyección. A los mismos les siguen estreñimiento y trastornos del sistema nervioso como mareos, cefalea, insomnio, etc. En menor frecuencia y de manera casi esporádica apareció herpes simple y sequedad mucosa oral.

Efectos secundarios

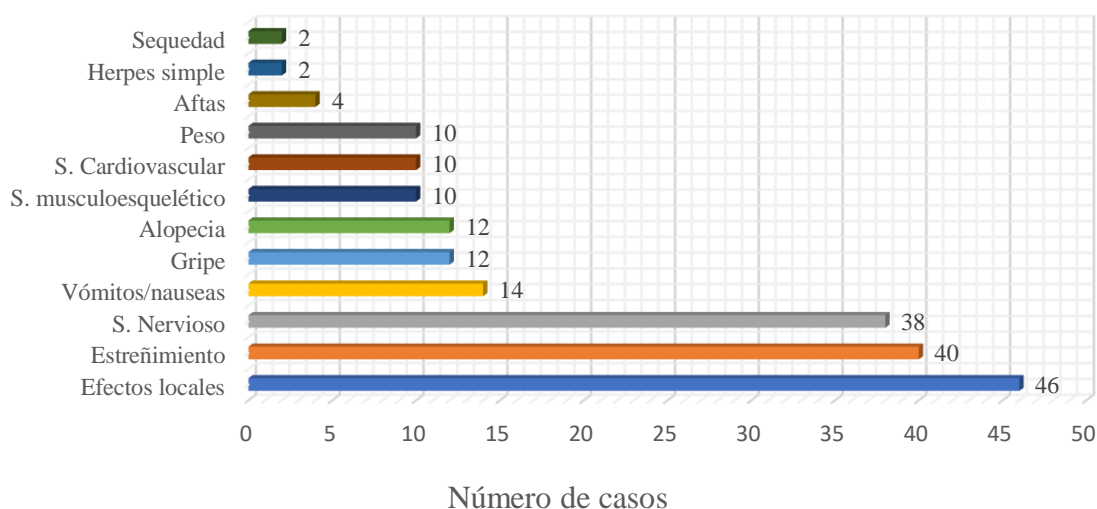


Tabla 16: Recopilación de efectos adversos referidos por los pacientes durante el año de tratamiento.

Los efectos secundarios que los pacientes refieren con el tratamiento son similares para los tres medicamentos. Predominan las reacciones locales en el punto de inyección, frecuentes en fármacos que se administran por esta vía. En esta situación, es importante que el médico analice la relación beneficio-riesgo del tratamiento.

4.4. Limitaciones del estudio.

Al comienzo del trabajo, la evaluación de la eficacia del tratamiento había sido planificada para evaluarse mediante otras escalas más específicas de la enfermedad como MIDAS (*Migraine Disability Assessment Score*) y HIT-6 (*Headache Impact Test*). Durante la realización de éste, se observó que desde el servicio de Neurología no utilizaban estas escalas, o al menos no reflejaban en las historias clínicas el uso de las mismas. Por tal razón, finalmente se emplea la escala PGIC, ya que es la única que evidencian en la evolución del paciente.

Otra de las limitaciones se encontró en el marco de la evaluación de la seguridad. No todos los pacientes habían sido citados para realizarse una analítica de control durante los meses del tratamiento. Se utilizaron los valores de aquellos pacientes que mostraban datos en ATOM, pese a que la orden de análisis fuese de otro especialista.

5. Conclusiones.

- Como arrojan los resultados, la migraña es más prevalente en mujeres que en hombres, siendo la variante más documentada la forma crónica no asociada a aura. De la muestra, el mayor número de casos se diagnosticaron entre los 40 y 60 años, ya que en estadios previos se utilizan tratamientos de primera línea (betabloqueantes, antagonistas del calcio, antidepresivos, toxina botulínica, etc). Puesto que la sintomatología de la variante episódica es altamente parecida, el uso de los anticuerpos monoclonales es una opción alternativa de inicio a pesar de las recomendaciones de la SEN.
- Aunque la eficacia y seguridad es comparable, los resultados indican que Galcanezumab destaca positivamente frente a las otras moléculas, si bien los 12 meses de tratamiento no han sido suficientes en la mayoría de los casos, para alcanzar los objetivos marcados por el neurólogo en la mayoría de los pacientes.
- En general, resultan ser fármacos bien tolerados, puesto que en la mayoría de los casos los efectos adversos que aparecen no interfieren en la vida diaria del paciente y se manifiestan de forma puntual.

A pesar de la visión prometedora sobre el potencial terapéutico de los anti-CGRP, aún quedan aspectos por explorar sobre la utilización de estos fármacos. Puesto que algunas de las limitaciones halladas en el trabajo están relacionadas con el periodo de estudio, esta línea de investigación debería quedar abierta a la incorporación de análogos como Eptinezumab, que debido a su reciente incorporación en el arsenal terapéutico y, por tanto, la escasa información que avala su uso no ha sido incluido en este trabajo.

Este estudio brinda las bases para ulteriores investigaciones que contribuyan a mejorar el abordaje terapéutico de los ataques y la vida diaria del paciente migrañoso.

Bibliografía

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de erenumab (Aimovig) en la profilaxis de migraña. Informe de la AEMPS. España: AEMPS; 2019. IPT, 62/2019. V1.
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de galcanezumab (Emgality) en la profilaxis de migraña. Informe de la AEMPS. España: AEMPS; 2019. IPT, 63/2019. V1.
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de fremanezumab (Ajovy) en la profilaxis de migraña. Informe de la AEMPS. España: AEMPS; 2020. IPT, 11/2020. V1.
4. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, Di Lenola D, et al. The association between migraine and physical exercise. *J Headache Pain* 2018;19:83.
5. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain* 2019;20.
6. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, Degryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793–803.
7. Blau JN, Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J* 1980;281:658–60.
8. Caso-González A, Leralta-González C, Sanz-Alonso V, Iturbe-Heras M, Hernando-De-la-Bárcena I, Obaldia-Alaña C. Clinical experience with erenumab during the first year of treatment. *Rev Neurol* 2022;74:8–14.
9. Castaño-Amores C, Nieto-Gómez P, Nieto-Sánchez MT, Álvarez-Sánchez R. Práctica clínica en prevención de migraña con anticuerpos monoclonales del péptido relacionado con el gen calcitonina: evidencias de casos reales. *Ars Pharmaceutica (Internet)* 2022;63:311–9.
10. Castrillo Sanz A, Morollón Sánchez-Mateos N, Simonet Hernández C, Fernández Rodríguez B, Cerdán Santacruz D, Mendoza Rodríguez A, et al. Experience with botulinum toxin in chronic migraine. *Neurologia* 2018;33:499–504.
11. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2018;58:4–16.

12. European Medicines Agency. Ficha Técnica Rimegepant (Vydura). Información general sobre Vydura y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. Países Bajos: EMA; 2022. EMA/155324/2022
13. Gago-Veiga AB, Vivancos J, Sobrado M. Fase premonitoria, una etapa clave en la migraña. *Neurología* 2021;36:298–304.
14. Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients* 2020;12:1–11.
15. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017;97:553.
16. Goicoechea MT, Bonamico L. [Migraine preventive treatment: monoclonal antibodies against calcitonine gene related peptide] - PubMed 2021.
17. Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2019;39:573.
18. International Headache Society. International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. London; Sage Publications Ltd: 2018.
19. Kelman L. The Triggers or Precipitants of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia* 2007;27:394–402.
20. Khan J, Asoom LI Al, Sunni A Al, Rafique N, Latif R, Saif S Al, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;139:111557.
21. Peng KP, May A. Redefining migraine phases - a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia* 2020;40:866–70.
22. Santos Lasasosa S, Irimia Sieira P. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del grupo de consenso de Navarra y Aragón. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, ISSN 1137-6627, Vol 42, N^o 2, 2019, Págs 235-238 2019;42:235–8.
23. Santos-Lasasosa 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;37:390–402.
24. Santos-Lasasosa S, Irimia P. Recommendations on the use of monoclonal antibodies for treating migraine. Consensus group of Navarre and Aragon. *An Sist Sanit Navar* 2019;42:235–8.

25. SEN (Sociedad Española de Neurología). Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. 1º edición. Madrid: Ediciones SEN; 2020.
26. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res* 2022;27:86.
27. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Med Clin (Barc)* 2018;151:171–90.
28. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther* 2020;211.