



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**ANTICUERPOS ANTI-CGRP EN MIGRAÑA:
EXPERIENCIA A MEDIO-LARGO PLAZO**

**ANTIBODIES ANTI-CGRP IN MIGRAINE:
MEDIUM-LONG TERM EXPERIENCE**

Autora: Marina Gilot Sancho

Director: Dr. Julio Pascual Gómez

Codirector: Dr. Vicente González Quintanilla

Santander, junio 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1 EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO DE LA MIGRAÑA	6
3.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MIGRAÑA	6
3.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MIGRAÑA	7
3.4 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA	9
3.4.1 PREVENCIÓN DE FACTORES DESENCADENANTES	9
3.4.2 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.....	9
3.4.3 TRATAMIENTO PREVENTIVO	10
3.5 PAPEL DEL CGRP EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA	11
3.6 CGRP COMO BIOMARCADOR DE LA MIGRAÑA	12
3.7 ANTICUERPOS ANTI-CGRP	13
3.8 RECURRENCIA TRAS LA RETIRADA DEL FÁRMACO	14
4. OBJETIVOS	15
5. METODOLOGÍA	16
5.1 RECOGIDA DE PACIENTES	16
5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
6. RESULTADOS	18
6.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO INICIAL	18
6.1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS	18
6.1.2 DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICOS	18
6.1.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON MIGRAÑA	18
6.2 DATOS DE COMPARACIÓN O EFICACIA	20
6.2.1 DÍAS DE DOLOR AL MES.....	20

6.2.2	DÍAS AL MES DE TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.....	20
6.2.3	TRATAMIENTO PREVENTIVO AL AÑO.....	21
6.2.4	ABUSO DE MEDICACIÓN.....	22
6.3	EXPERIENCIA TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO	22
6.3.1	RECURRENCIA	23
6.3.2	DÍAS DE CEFALEA AL MES	24
6.3.3	DÍAS DE TRATAMIENTO AL MES	24
6.3.4	ESCALA PGIC Y TASA DE RESPUESTA	24
7.	<i>DISCUSIÓN</i>	25
7.3	LIMITACIONES.....	28
8.	<i>CONCLUSIONES</i>	29
9.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	30
10.	<i>AGRADECIMIENTOS</i>.....	34

1. RESUMEN

Introducción: Las cefaleas son el motivo de consulta más habitual en neurología, y, concretamente, la migraña es la entidad más relevante en frecuencia y discapacidad. La prevalencia y el impacto en la calidad de vida de los pacientes, junto con el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, han favorecido el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas específicas como los anticuerpos antiCGRP, indicados solo en pacientes con migraña crónica refractaria. Actualmente se recomienda la retirada del tratamiento a los 12 meses, sin embargo, se desconoce qué ocurre tras su suspensión. Por lo tanto, son necesarios nuevos estudios en vida real que analicen en la práctica clínica real la experiencia tras un año de tratamiento.

Objetivos: Analizar la experiencia en la práctica clínica real en pacientes con migraña crónica (MC) tratados con anticuerpos antiCGRP durante un año y tras su retirada.

Metodología: Recogida prospectiva de parámetros demográficos y de eficacia de los pacientes de la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) con MC que habían iniciado tratamiento con los nuevos anticuerpos anti-CGRP. Se recogieron los datos al inicio, y trimestralmente, si bien aquí nos centraremos en la experiencia al año de tratamiento. Se administraron dos fármacos: erenumab (en dosis de 70 y 140 mg) y galcanezumab (240 mg subcutáneas en primer mes y posteriormente 120 mg al mes), según su ficha técnica.

Resultados: De los 61 pacientes que completaron el tratamiento anual, todos cumplían criterios de MC de larga evolución (9,5 años de media). La media de edad fue de 48,4 años (18-66 años) y la mayoría eran mujeres (57; 90,5 %). Tras 12 meses con los anticuerpos, los días de dolor al mes disminuyeron un 69,6 % y, de los 60 pacientes que cumplían criterios de abuso de medicación inicialmente, solo 17 lo hacían al final del estudio. Se retiraron los anticuerpos a 34 pacientes y, de estos, 3 de cada 4 vieron empeoradas sus cefaleas, la mayoría dentro de los dos primeros meses.

Conclusiones: En este trabajo confirmamos la eficacia de los anticuerpos antiCGRP en vida real tras un año de tratamiento en pacientes con migraña crónica refractaria. Más de la mitad de los pacientes a los que retiramos el fármaco tras 12 meses de tratamiento recurren antes de los 3 primeros meses. Esto significa que hay que tener en cuenta la recaída tras la supresión de los antiCGRP, sin implicar obligatoriamente que estos fármacos deban mantenerse al año.

Palabras clave: migraña, migraña crónica, MC, anticuerpos anti-CGRP.

2. ABSTRACT

Introduction: Headaches are the main cause to seek neurological attention, and specifically, migraine is the most relevant entity in frequency and disability. The prevalence and impact on the quality of life of patients, along with the knowledge of the physiopathology of this disease, have favored the development of new and more specific therapeutic lines such as the monoclonal antibodies anti CGRP (MAB). Nowadays the cease of the treatment is currently recommended after 12 months, however, the afterward effects are still unknown. Therefore, new controlled studies and clinical experience in real life are needed to asses the efficiency of this drugs on the long run.

Objectives: To analyze the current experience in clinical practice in patients with chronic migraine treated with antiCGRP antibodies for one year and after their withdrawal.

Methods: Prospective recollection of demographic and efficiency parameters of the patients of the Headache Unit of the Neurology Service of HUMV with chronic migraine who had started treatment with the new MABs. The data were collected at the beginning, and quarterly, although we will focus on the experience of the year of treatment and at 12 moths from the start of the treatment. Two drugs were administrated: erenumab (70 or 140 mg) and galcanezumab (240mg subcutaneous on the first month and 120mg the following months), according to their techincal sheet.

Results: Of the 61 patients that finalized the yearly treatment, all of them met long term chronic migraine criteria (9.5 years on average). The mean age was 48,4 years (18-66 years) and the majority where women (57; 90,5%). After 12 months in treatment with MABs, pain days per month decreased by 69.9% and, of the 60 patients who initially met criteria for drug overuse, only 17 did so at the end of the study. Half of the 34 patients which treatment was withdrawn recurred, most of them in the first two months.

Conclusions: In this study we confirmed the effectiveness of antiCGRP antibodies in real life after one year of treatment in patients with chronic refractory migraine. More than half of the patients we remove the drug after 12 months of treatment recur before the first 3 months. This means that relapse after suppression of antiCGRP must be taken into account, without necessarily implying that these drugs must be maintained at one year.

Key words: migraine, chronic migraine, MC, monoclonal antibodies anti-CGRP (MAB).

3. INTRODUCCIÓN

3.1 EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO DE LA MIGRAÑA

Se estima que la migraña afecta aproximadamente a un 15% de la población, alcanzando a un billón de personas en todo el mundo¹. Es la segunda patología neurológica más frecuente (después de la cefalea tensional), y la primera causa de consulta en el servicio de neurología. Aproximadamente el 75% de las personas afectadas presentan el primer episodio antes de los 35 años, siendo su pico máximo de prevalencia entre los 35 y 39 años con ratio mujer-hombre 3:1. Sin embargo, la migraña no solo afecta a adultos, presentándose en un 6% en edad escolar¹. Debido a que esta patología tiende a disminuir con la edad, una primera crisis de migraña por encima de los 50 años debe considerarse una cefalea secundaria².

Según el GBD 2016 (*Global burden of Disease Study*), la migraña es la segunda causa de discapacidad neurológica². La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica esta patología como la entidad neurológica crónica más prevalente e incapacitante, basado en el número de años perdidos debido a discapacidad³.

En nuestro país, diversos estudios (como por ejemplo el programa PALM: Plan de Acción de la Lucha contra la Migraña⁴) han analizado la epidemiología de la migraña con el objetivo de evaluar el problema en todas sus dimensiones y mejorar así el tratamiento y calidad de vida de los pacientes. Estos estudios mostraron una prevalencia de hasta un 12% de la población, con mayor presencia en el sexo femenino. Los datos obtenidos se asemejan a las cifras de estudios europeos³¹.

3.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MIGRAÑA

La migraña es una enfermedad de evolución crónica y manifestación episódica. Las crisis se definen como episodios de cefalea de intensidad moderada-grave con una duración entre 4 y 72 horas, excepto en los niños que puede ser menor². Típicamente empeora con el ejercicio o los cambios posturales y se acompaña de intolerancia a la luz (fotofobia) y a los ruidos (sonofobia). Además, en el 90% de los pacientes genera náuseas y vómitos².

Se trata de un dolor referido como pulsátil y que se instaura de forma rápida pero progresiva. En ocasiones también se describe como dolor sordo u opresivo, especialmente cuando el paciente se encuentra inmóvil. En el 50% de los casos es hemicraneal, en el resto ya desde su inicio o a lo largo del ataque será bilateral⁵.

El paciente migrañoso típico tiene de media una frecuencia de 2 crisis al mes y de 1 día de duración. El 80% de ellos presentan la primera crisis antes de la tercera década⁵. Esta se compone de tres fases: pródromos, aura y cefalea.

Los pródomos aparecen entre pocas horas y dos días antes de la cefalea como máximo, y pueden ser inhibitorios, como bradipsiquia, astenia, anorexia; o excitatorios como cambios de humor, irritabilidad, bostezos o avidez por determinados alimentos⁶.

En 1/3 de los casos la cefalea se precede de sintomatología neurológica que permanece durante pocos minutos y un máximo de 1-2 horas¹¹. Estos episodios reciben genéricamente el nombre de migraña con aura. El aura más típica es la visual en forma de fotopsias, espectros coloreados, escotomas o hemianopsia. La sensación hemicorporal de parestesias y, menos frecuentemente de afasia, pueden ocurrir como aura solitaria o acompañando a la clínica visual. Salvo en la variante de migraña hemipléjica familiar, la hemiparesia es rara^{5,6}.

3.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MIGRAÑA

El diagnóstico de la migraña (con y sin aura) es positivo y clínico, basándose en los criterios actualizados de la IHS (International Headache Society) mostrados en las *tablas 1 y 2*.

Criterios diagnósticos de migraña sin aura según la clasificación de la ICHD-3⁷
A. Mínimo 5 crisis que cumplan los criterios B-D
B. Episodios de cefalea entre 72h, en pacientes no tratados o tratados sin éxito
C. Cefalea con al menos dos de las siguientes cuatro características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Localización unilateral 2. Carácter pulsátil 3. Intensidad moderada-grave 4. Empeorada por o condiciona el abandono de la actividad física habitual (p.e: andar o subir las escaleras)
D. Durante el episodio al menos uno de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas y/o vómitos 2. Fotofobia y sonofobia
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico
<i>Tabla 1. Adaptada de International Classification of Headache Disorders, 3ª edición (ICHD-3)</i>

Un tercio de los pacientes tienen “**migraña con aura**”¹, siendo esta la cursada con sintomatología neurológica focal de forma transitoria e inmediatamente antes del dolor o coincidiendo con su aparición.

Criterios diagnósticos de migraña con aura según la clasificación de la ICHD-3⁷
A. Al menos dos ataques que cumplan criterios B o C
B. Al menos uno de los siguientes síntomas totalmente reversibles <ol style="list-style-type: none"> 1. Visuales 2. Sensitivos 3. Discurso o lenguaje 4. Motor 5. Troncoencefálico 6. Retiniano
C. Al menos tres de las siguientes seis características <ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas del aura durante ≥ 5 minutos. 2. Aparición sucesiva de ≥ 2 síntomas de aura 3. Cada síntoma individual de aura dura entre 5 – 60 minutos 4. Al menos un síntoma de aura es unilateral 5. Al menos un síntoma de aura es positivo 6. El aura se acompaña o continua en menos de 60 minutos, de cefalea
D. No se explica mejor por otro diagnóstico
<i>Tabla 2. Adaptada de International Classification of Headache Disorders, 3ª edición (ICHD-3)</i>

La clasificación de la migraña según la periodicidad de las crisis separa la entidad en **migraña episódica (ME)** y **migraña crónica (MC)**. La migraña episódica se define como la aparición de crisis de cefalea de < 15 días al mes. La migraña crónica es definida por crisis de cefalea que parecen durante ≥ 15 días al mes, cumpliendo en 8 de esos días criterios de migraña o respondiendo a fármacos específicos contra la migraña⁷. Esta última afecta al 2% de la población, aumentando en caso de mujeres entre 40 y 60 años (5%)⁸. Los criterios diagnósticos de MC se recogen en la *Tabla 3*.

Criterios diagnósticos de migraña crónica según la clasificación de la ICHD-3⁷
A. Cefalea (de características de migraña o tensional) ≥ 15 días al mes durante $>$ de 3 meses, cumpliendo criterios B y C.
B. En pacientes que han presentado al menos 5 episodios de migraña que cumplen criterios B-D de la <i>Tabla 1 Migraña sin aura</i> y/o criterios B y C de la <i>Tabla 2 Migraña con aura</i> .
C. En ≥ 8 días/mes en > 3 meses, cumpliendo alguno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Criterio C y D de la <i>tabla 1 Migraña sin aura</i>

<p>2. Criterio B y C de <i>la tabla 2 Migraña con aura</i></p> <p>3. Cuando aparece la crisis el paciente cree que es migraña, y se alivia con triptán o derivados ergóticos.</p>
<p>D. Sin explicación mejor por otro diagnóstico</p>
<p><i>Tabla 3. Adaptada de International Classification of Headache Disorders, 3ª edición (ICHD-3)</i></p>

3.4 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

El tratamiento de la migraña se basa fundamentalmente en el control de los factores desencadenantes, el cuidado sintomático de las crisis y su prevención.

3.4.1 PREVENCIÓN DE FACTORES DESENCADENANTES

Los posibles desencadenantes de una crisis de migraña dependen de cada paciente, siendo los más frecuentes los relacionados con la ansiedad, el estrés, el déficit de sueño, algunos alimentos y factores hormonales como el ciclo ovárico, etc.

Algunos tipos de alimentos como el chocolate, la cafeína o el queso, y ciertos hábitos alimenticios como la comida rápida o la ausencia de un horario de comidas regular, han sido estudiados en relación con la migraña y su posible implicación en el inicio de las crisis. Del 12 al 60 % de los pacientes con migraña refieren haber tenido una crisis tras la toma de algún alimento en concreto⁹.

A pesar de los múltiples estudios en relación a la dieta o el ejercicio físico, entre otros, y su papel en la migraña, la prevención de los factores desencadenantes se basa en la identificación de estos. Debido a que la mayoría de las veces son factores incontrolables, nuestro papel principal a este nivel es recomendar hábitos de vida saludable incluyendo dieta sana y ejercicio.

3.4.2 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El tratamiento abortivo de las crisis o sintomático es obligatorio en todos los pacientes migrañosos¹⁰. Los fármacos para el tratamiento de las crisis pueden dividirse en específicos, no específicos y coadyuvantes (antieméticos y procinéticos). En el primer grupo se incluyen los ergóticos y los agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D}, comúnmente conocidos como “triptanes”. Los no específicos comprenden los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos¹⁰. Sin embargo, el uso de estos últimos queda restringido a pacientes en edad escolar y adolescentes, siendo poco eficaz en adultos. En España existen siete triptanes comercializados, que no difieren en su acción o farmacodinámica, pero sí presentan diferencias farmacocinéticas relevantes que los hacen más o menos apropiados en función del tipo de crisis¹¹.

Los pacientes con crisis de intensidad leve-moderada pueden ser tratados con un AINE oral, preferiblemente ácido acetil-salicílico (AAS), naproxeno sódico, ibuprofeno o

desketoprofeno trometamol¹⁰. Los triptanes son el tratamiento de elección en las crisis de migraña de intensidad moderada-grave¹². Si un paciente no responde al tratamiento con este tipo de fármaco, está indicado probar otro diferente en una futura crisis. Para las migrañas con máxima intensidad de dolor y rápida instauración acompañadas de náuseas y vómitos, el sumatriptán intranasal/subcutáneo y zolmitriptán intranasal junto con antieméticos/procinéticos (domperidona, metoclopramida) pueden ser efectivos^{11,13}.

En aquellos pacientes que inicialmente trataron la crisis de migraña con un triptán y sufren una recurrencia, definida como el retorno de cefalea de mayor intensidad en < 24 horas, se puede recomendar una segunda dosis del fármaco. Si aun así no responde al tratamiento o sufre de recurrencias frecuentes, puede considerarse el tratamiento combinado con un triptán junto con un AINE como naproxeno¹¹.

3.4.3 TRATAMIENTO PREVENTIVO

Al menos el 25% de los pacientes que consultan por migraña son subsidiarios de tratamiento preventivo y, sin embargo, se calcula que menos del 10% lo reciben.⁵

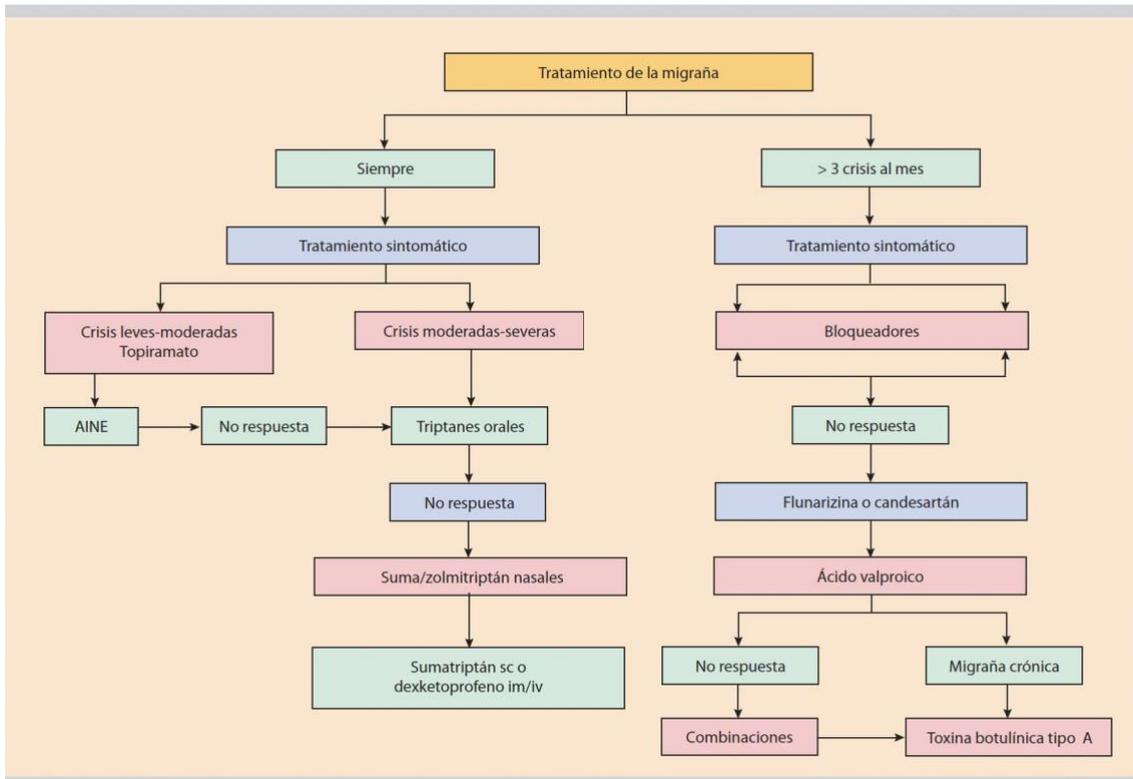
La prevención de la migraña es una estrategia que tiene como objetivo reducir la frecuencia, gravedad y duración de los ataques de migraña¹¹. Debe de mantenerse durante 6 a 12 meses, con un mínimo de 3 meses, antes de considerar que el fármaco no tiene utilidad terapéutica¹⁴.

Los pacientes que se benefician de este tipo de tratamiento son aquellos con > 3 días con crisis de migraña al mes⁵, o aquellos en circunstancias especiales, como la resistencia o contraindicación al tratamiento sintomático por reacciones adversas graves o por preferencia del paciente¹¹. Los pacientes con menos de una crisis a la semana, pero intensas, de varios días de duración (como la migraña menstrual) o aquellos que se ven obligados a consumir ≥ 2 días a la semana tratamiento sintomático también se benefician del tratamiento preventivo¹⁴. Esta pauta es obligada en aquellos pacientes con auras prolongadas o con hemiparesia, afasia o sintomatología troncoencefálica, ya que el aura no responde al tratamiento sintomático¹⁴.

Los fármacos con eficacia demostrada en nuestro medio son los β -bloqueantes (propranolol, nadolol, metoprolol y atenolol), algunos neuromoduladores (topiramato y ácido valproico), IECAs y ARA-II (lisinopril y candesartán), antagonistas del calcio (flunarizina) y antidepresivos (amitriptilina y venlafaxina). Los neuromoduladores son de elección en caso de migraña con aura o falta de respuesta a β -bloqueantes¹⁴.

La toxina botulínica A ha demostrado su eficacia en la migraña crónica y podría considerarse en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia que no toleren o no

responden adecuadamente a fármacos preventivos orales¹⁴. La *Figura 1*⁵ representa de forma esquemática el tratamiento de la migraña.



Hasta ahora hemos descrito tratamientos preventivos no específicos para la migraña. Estos tratamientos son eficaces en aproximadamente la mitad de los pacientes y no es raro que induzcan efectos secundarios, tales como somnolencia, cambios ponderales o trastornos digestivos. Por tanto, son necesarias nuevas opciones, más específicas, eficaces y mejor toleradas, para el tratamiento preventivo de la migraña. Recientemente se han desarrollado los primeros fármacos preventivos específicos para esta patología, los **anticuerpos anti-CGRP**. Es necesario profundizar en el papel del péptido CGRP (proteína relacionada con el gen de la calcitonina) en la fisiopatología de la migraña para comprender su utilización como tratamiento.

3.5 PAPEL DEL CGRP EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

La migraña tiene un fuerte componente hereditario: más del 50% de los pacientes tienen antecedentes familiares de migraña⁵. Hasta la fecha se han asociado 123 loci potencialmente asociados a las formas habituales de migraña a través de estudios de asociación genética amplia (GWAS)²⁸, sin identificar un gen que explique la patogenia de la migraña. Estos hechos se inclinan hacia una entidad poligénica, en la que diversos cambios genéticos interaccionen con factores ambientales.¹²

La crisis se inicia en el hipotálamo, que activa a su vez al tronco del encéfalo, en concreto la zona del locus ceruleus y los núcleos del rafe. La activación del tronco da lugar a la activación del sistema trigémino-vascular, constituido por el nervio trigémino (V par

craneal) y la porción parasimpática del nervio facial (VII par craneal). Las terminaciones de este sistema, al activarse, producen la vasodilatación de vasos craneales, en su mayoría leptomenígeos, y liberan neuropéptidos algógenos. Se liberan principalmente el péptido en relación con el gen de la calcitonina (CGRP) por parte del trigémino, y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o péptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP) por parte del sistema autónomo parasimpático. La dilatación e inflamación como consecuencias de estos neuropéptidos, son los responsables del dolor migrañoso propiamente dicho. Existe una regulación negativa a través de dos receptores de la serotonina, 5-HT1B (en la pared vascular postsinápticamente), responsable de controlar la vasodilatación, y el 5-HT1D (en los terminales presinápticos del nervio trigémino), responsable del control del dolor y liberación de péptidos. La sensibilización de las vías centrales de control de dolor por la liberación de estos péptidos de forma frecuente es el sustrato de la cronificación de la migraña⁵.

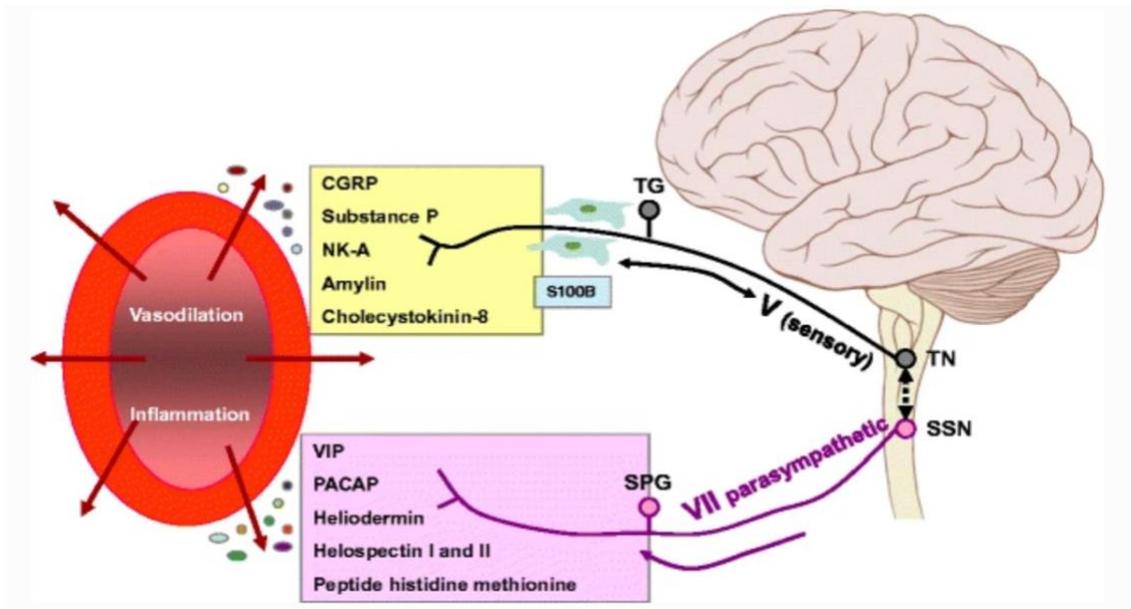


Figura 2. Fisiopatología de la migraña.¹²

3.6 CGRP COMO BIOMARCADOR DE LA MIGRAÑA

La búsqueda de un biomarcador de la migraña es un objetivo a estudio del campo de la neurología debido principalmente a dos motivos: la necesidad de evaluar la respuesta al tratamiento de forma objetiva y la existencia de errores diagnósticos en pacientes con MC.

En 1994, Lars Edvinsson y Peter Goadsby midieron varios de los neuropéptidos algógenos en muestras de sangre de la vena yugular externa ipsilateral al dolor, durante una crisis de migraña. Se vio como el único péptido elevado de forma consistente fue el CGRP, que además normalizaba sus niveles tras la administración de tratamiento sintomático con un triptán (sumatriptán)¹⁵.

Posteriormente se demostró que el CGRP participaba en el fenómeno de sensibilización y cronificación de la migraña^{16,17}, y se comprobó que los niveles de CGRP se encuentran elevados en sangre periférica en pacientes con MC, incluso entre los ataques, lo que indicaría una activación permanente o casi permanente del sistema trigémino-vascular¹⁸.

Con todos estos datos, se puede considerar al péptido CGRP como el primer biomarcador de la migraña en sangre periférica, tanto para la fase aguda de la migraña como para su pronóstico. Sin embargo, se ha determinado que, para algunos pacientes, el CGRP no es el mediador más importante. Aproximadamente un tercio de los pacientes con migraña cursan con niveles de CGRP similares a los de pacientes sin cefalea, tanto en fase aguda como en fase interictal¹⁹. En otro grupo de pacientes con MC, valores en sangre elevados de CGRP no predicen la respuesta al tratamiento²⁰.

Por lo tanto, el CGRP parece ser hasta ahora el mejor biomarcador para la migraña en sangre periférica, pero no se ha determinado su fiabilidad y reproducibilidad en la práctica clínica y parece no estar elevado en uno de cada tres pacientes¹⁹.

3.7 ANTICUERPOS ANTI-CGRP

Las diferentes limitaciones de los fármacos utilizados en el tratamiento preventivo de la migraña respecto a su tolerabilidad, eficacia y adherencia, han hecho que se abra una nueva línea de investigación clínica con el fin de disponer de nuevos fármacos preventivos. En los últimos años se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicamente diseñados para la prevención de la migraña, que bloquean el CGRP circulante o su receptor²¹. Existen cuatro antiCGRP que han finalizado su fase de desarrollo clínico, tres de ellos han recibido la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento y han sido comercializados en España: erenumab (anticuerpo anti – receptor CGRP), galcanezumab y fremanezumab (anticuerpo anti CGRP libre)¹⁷.

Actualmente no se dispone de una guía nacional sobre las indicaciones de los anticuerpos antiCGRP en la migraña²¹. Acorde con el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT), tres fármacos han sido aprobados para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes. De ellos tres, galcanezumab y erenumab están disponibles en nuestro hospital. La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab (vía subcutánea) al mes, tras una dosis de carga inicial de 240 mg²². En caso de erenumab, el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 70 mg (vía subcutánea) cada 4 semanas; algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg (dos inyecciones subcutáneas de 70 mg) cada 4 semanas²³.

Los tres anticuerpos comercializados han demostrado su eficacia y una tolerabilidad y seguridad excelentes en ensayos controlados en el tratamiento de la migraña episódica, migraña crónica, migraña crónica refractaria y en la migraña con abuso de analgésicos. Dadas las limitaciones obvias de los ensayos clínicos, no existen datos controlados a largo plazo y eso explica que las agencias y algunas sociedades científicas recomienden la retirada de estos anticuerpos tras un año de su administración.

3.8 RECURRENCIA TRAS LA RETIRADA DEL FÁRMACO

El efecto de los anticuerpos anti CGRP a largo plazo es todavía un área a investigar ya que existen pocos estudios sobre la experiencia con estos fármacos²⁴. La dificultad de decidir sobre la interrupción o no de un tratamiento cuya consecuencia no es predecible da lugar a dos preguntas fundamentales: cómo afecta el cese del tratamiento a la frecuencia de las crisis y, si hay un periodo mínimo necesario para decidir cuándo un paciente necesitaría reintroducir la medicación.

Diversos estudios han demostrado el papel del péptido en el sistema nervioso periférico, pudiendo tener un efecto a nivel central reseteando el sistema trigémino-vascular y disminuyendo el dolor¹⁹. Además, se ha visto un beneficio de los anticuerpo anti-CGRP sobre la frecuencia de los episodios, con una disminución tanto del número de crisis como de la cantidad de fármacos empleados, que minimiza la cifra de pacientes con abuso de medicación^{17,25}. Sin embargo, para conocer si existe algún factor modificador de la enfermedad sería necesario observar la evolución clínica de los pacientes a los que se les ha retirado el tratamiento durante más de cinco semividas, lo cual no es posible en un estudio real observacional²⁶.

La falta de práctica con los anticuerpos anti-CGRP hace que sean necesarios nuevos estudios que analicen su eficacia a largo plazo, su papel como posible modificador de la enfermedad y el patrón de recaída en función del tiempo transcurrido tras su suspensión^{22,23}.

4. OBJETIVOS

Las recomendaciones del IPT (Informe de Posicionamiento Terapéutico) del Ministerio de Sanidad español incluyen la retirada de los anticuerpos antiCGRP al año^{22,23}. Sin embargo, en la práctica diaria hay pacientes en los que se decide continuar con este tratamiento y desconocemos qué ocurre en aquellos pacientes en los que se retiran estos fármacos siguiendo las indicaciones del Ministerio.

Este estudio tiene dos objetivos: en primer lugar, analizar la experiencia en cuanto a eficacia de estos fármacos con una duración anual. Y, en segundo lugar y como novedad en la investigación, analizar qué realizamos en la práctica diaria al llegar al límite teórico del año de tratamiento. Por ello, parece necesario estudiar si hay pacientes que sobrepasan los doce meses de tratamiento y qué ocurre con aquellos pacientes que dejan la medicación según las instrucciones del Ministerio.

5. METODOLOGÍA

5.1 RECOGIDA DE PACIENTES

Se ha llevado a cabo una recogida prospectiva de los pacientes del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en tratamiento con los nuevos anticuerpos anti-CGRP por migraña de alta frecuencia o MC, siguiendo las indicaciones de los IPT del Ministerio de Sanidad^{22,23} durante los primeros 12 meses. Se administraron los dos anticuerpos antiCGRP disponibles en nuestro centro: erenumab (en dosis 70 y 140mg) y galcanezumab, según protocolo (240mg subcutáneas en primer mes y posteriormente 120mg al mes).

Las variables recogidas en el momento inicial para cada uno de los pacientes fueron: edad, sexo, diagnóstico (MC, ME, otros diagnósticos), migraña con aura, años de evolución de la migraña, años de evolución de la MC, días de dolor al mes antes del anticuerpo, anticuerpo utilizado, tratamiento preventivo al inicio del tratamiento, días al mes con tratamiento sintomático, criterios de abuso a analgésicos y antecedentes personales (con especial atención a aquellos habitualmente asociados a la migraña crónica: ansiedad/depresión, fibromialgia, HTA y obesidad). Estos datos y los de los primeros 6 meses de tratamiento fueron objeto de un trabajo de fin de grado²⁹ el pasado año y no serán repetidos aquí.

Las variables recogidas a los doce meses de tratamiento con un anticuerpo antiCGRP fueron: días de dolor al mes, tratamiento preventivo a los doce meses, días al mes con tratamiento sintomático, criterios de abuso de analgésicos, efectos secundarios (locales, estreñimiento, síntomas gripales, otros), respuesta al tratamiento con antiCGRP y clasificación PGIC (Patient Global Impression Scale Of Change)²⁷. Esta escala evalúa, desde el punto de vista del paciente, si existe una respuesta clínicamente significativa o no tras el tratamiento mediante un sistema de puntuación del 1 al 7.

Como se recoge en el punto 4 de este estudio, el objetivo principal ha sido analizar la experiencia en práctica clínica diaria con estos tratamientos al alcanzar el límite de 12 meses recomendado por el IPT del Ministerio de Sanidad para su retirada. A tal fin se contabilizó a cuántos pacientes se les retiró el tratamiento y a cuántos no. En el grupo de retirada del fármaco, también analizamos la aparición de recurrencias durante los tres primeros meses tras su retirada, siempre y cuando haya transcurrido dicho periodo de tiempo mínimo.

5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado a través del programa SPSS.

Se ha realizado un estudio al inicio del tratamiento y tras 12 meses según las variables estudiadas. Se comprobó mediante el test de Kolmogórov-Smirnov ($p > 0,05$) las variables continuas de distribución normal, describiendo la media y desviación estándar. Las variables continuas sin distribución normal y las cualitativas se describen con mediana y límites.

Hemos comparado los resultados obtenidos a los 12 meses respecto a los iniciales mediante un análisis estadístico comparativo. El test utilizado en aquellas variables cuantitativas con distribución normal y continuas sin distribución normal con $n > 30$ fue la t de Student para datos emparejados. Las variables cualitativas se compararon a través del test de Mc Neimar para datos emparejados tras codificación de los datos (Sí = 1, No = 0).

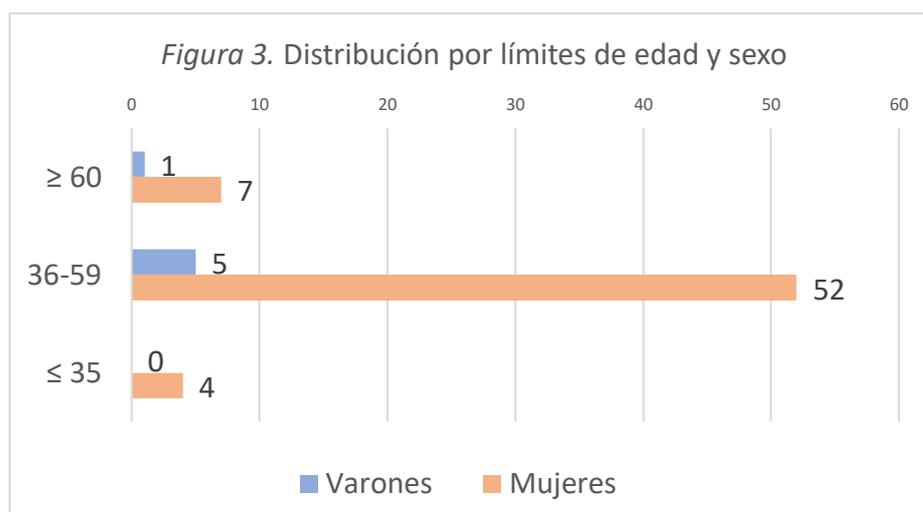
Por último, se ha realizado un análisis descriptivo de la situación a los 12 meses de tratamiento: a cuántos pacientes se les retiró el fármaco y, de estos, cuántos han recurrido, considerando un periodo libre de recurrencia de mínimo tres meses. Se comparó estadísticamente a través de la prueba U de Mann-Whitney los datos recogidos en aquellos pacientes a los que se les retiró el fármaco con los que continuaron con la misma pauta.

6. RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO INICIAL

6.1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

De los 143 pacientes recogidos en la base de datos, 61 han completado un año de tratamiento. La media de **edad** fue de $48,4 \pm 8,7$ años; 57 (90,5%) eran mujeres. La distribución por límites de edad y sexo puede observarse en la *Figura 3*



6.1.2 DISTRIBUCIÓN POR DIAGNÓSTICOS

Todos los pacientes estudiados fueron diagnosticados de **migraña crónica refractaria** según la clasificación de la ICHD-3⁷. Un total de 20 pacientes (31,7 %) cumplían criterios de **migraña con aura**.

6.1.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON MIGRAÑA

- AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA MIGRAÑA

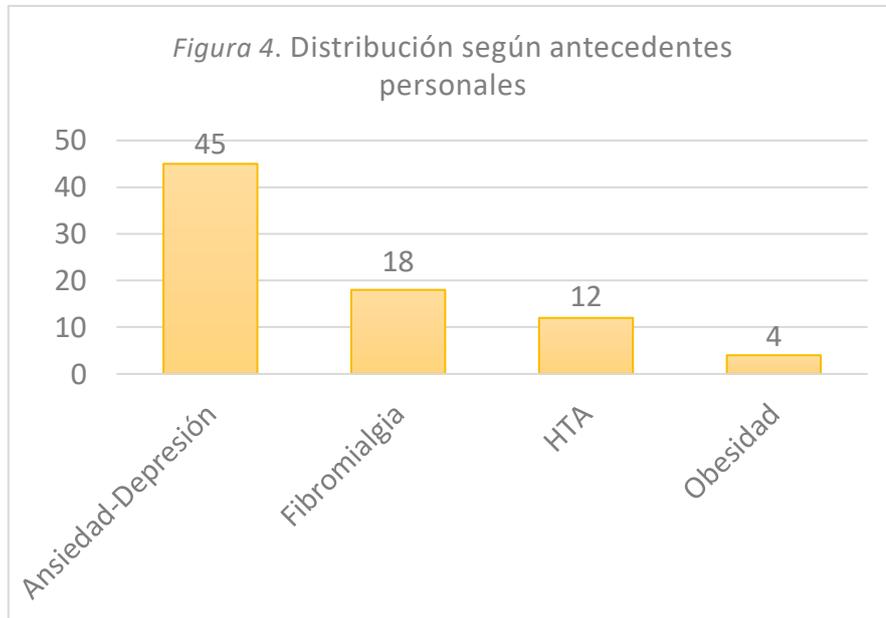
La media de **años de evolución de la migraña** fue de $28,3 \pm 11,9$ años (mediana de 30 años con límites entre los 3 y 52 años).

- AÑOS DE EVOLUCIÓN DE MIGRAÑA CRÓNICA

La media de **años de evolución de MC** fue de 11,8 años (mediana de $9,5 \pm 8,7$ años y límites 1–40 años).

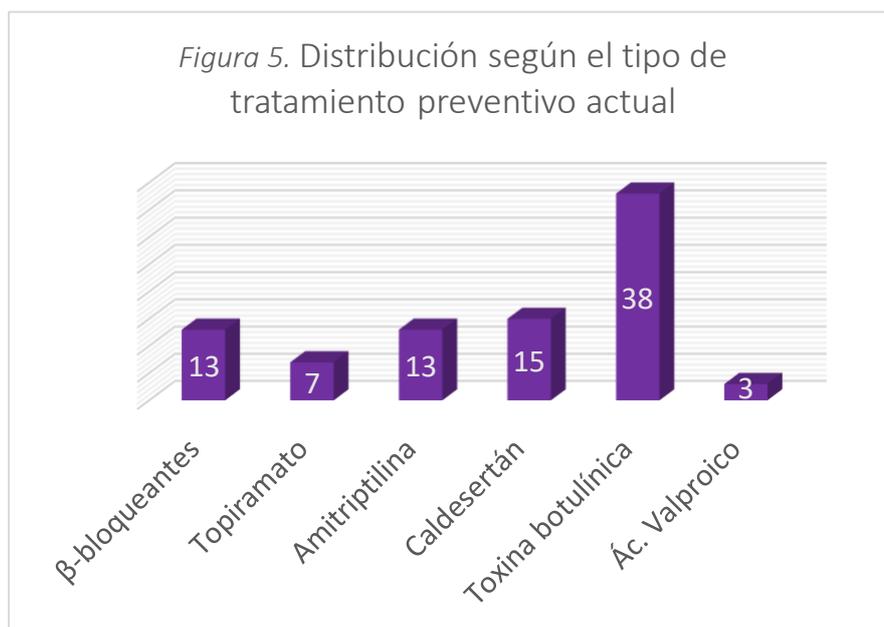
- ANTECEDENTES PERSONALES

Del total de pacientes estudiados, 49 (78%) presentaban **antecedentes personales** reseñables en el momento del estudio, como se ilustra en la *Figura 4*.



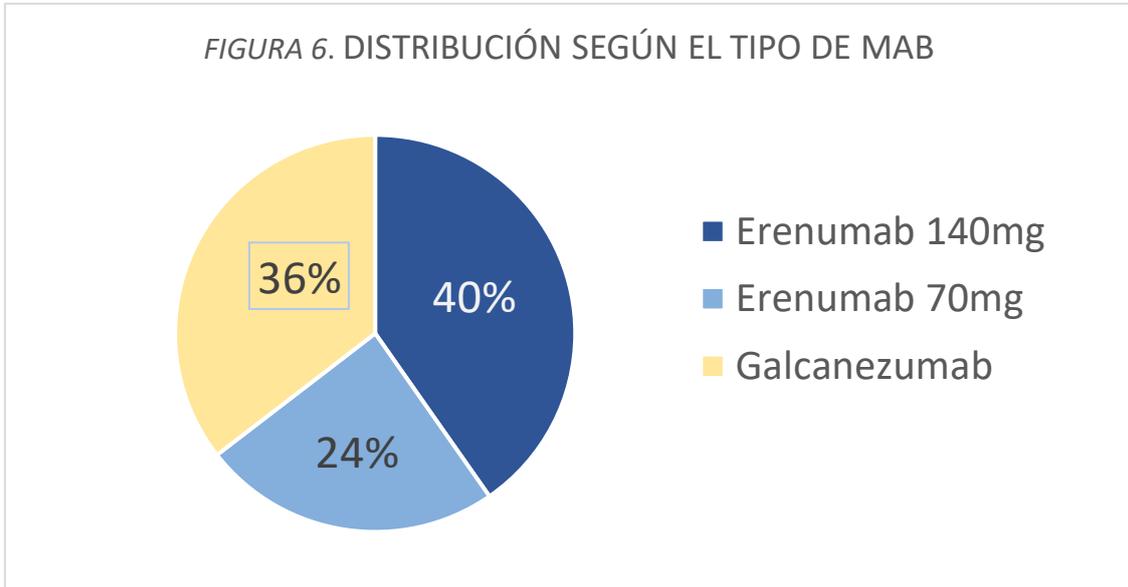
- TRATAMIENTO PREVENTIVO AL INICIO DEL ANTICUERPO ANTICGRP

Sin excepción, los 61 pacientes seguían tratamiento preventivo en el momento de iniciar los antiCGRP. Los pacientes tomaban una media de 3,9 fármacos (mediana de 4 fármacos, límites 1–8). La distribución de pacientes en función del tipo de tratamiento preventivo se muestra en la *Figura 5*.



- ANTICUERPO ANTI-CGRP

La distribución de pacientes en función del tipo de antiCGRP administrado se muestra en la *Figura 6*:



6.2 DATOS DE COMPARACIÓN O EFICACIA

6.2.1 DÍAS DE DOLOR AL MES

Al inicio del estudio, la media de **días de dolor al mes** fue de 23,1 (mediana de 23,0 días, límites 9-30). Tras 12 meses con los anticuerpos la media fue de 11,5 días (mediana de 7,0 días; límites 0-30). De media, los días de dolor al mes disminuyen en $11,3 \pm 9,4$ días con un IC 95% (8,62 – 13, 89) (reducción de un 69,6 %; $p < 0,05$).

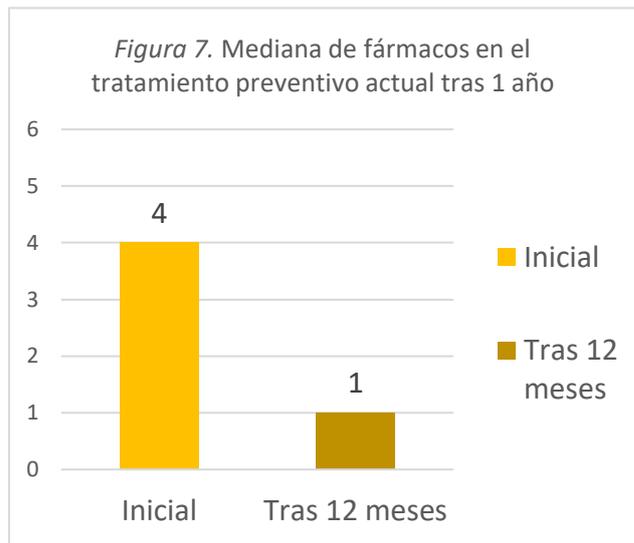
6.2.2 DÍAS AL MES DE TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

La media de **días/mes de tratamiento sintomático** pasó de 23,0 a 9,8 al año de tratamiento. La mediana pasó de 25,0 días al inicio (límites 8-30) a 6,5 días tras 12 meses (límites 0-30).

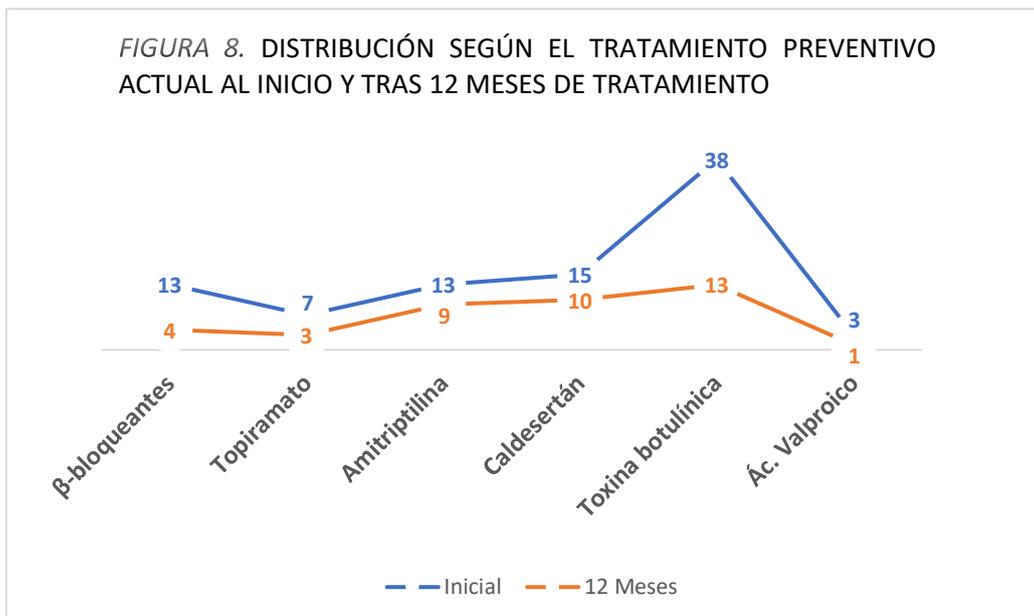
Este parámetro disminuyó por tanto de media 13 ± 9 días con un IC 95% (10,24 – 15,9) (reducción de días al mes de tratamiento sintomático del 74 %; $p < 0,05$).

6.2.3 TRATAMIENTO PREVENTIVO AL AÑO

Al año de tratamiento 30 pacientes no seguían otros tratamientos preventivos que no fueran antiCGRP. Los 31 pacientes restantes tomaban una media de 1,8 fármacos (mediana 1 fármaco; límites 0-7). Esto refleja una disminución de media de 2,18 fármacos (un 56,4%) con un IC 95% 1,7 – 2,6 y $p < 0,05$ respecto al inicio (mediana de 4 fármacos, límites 1-8).

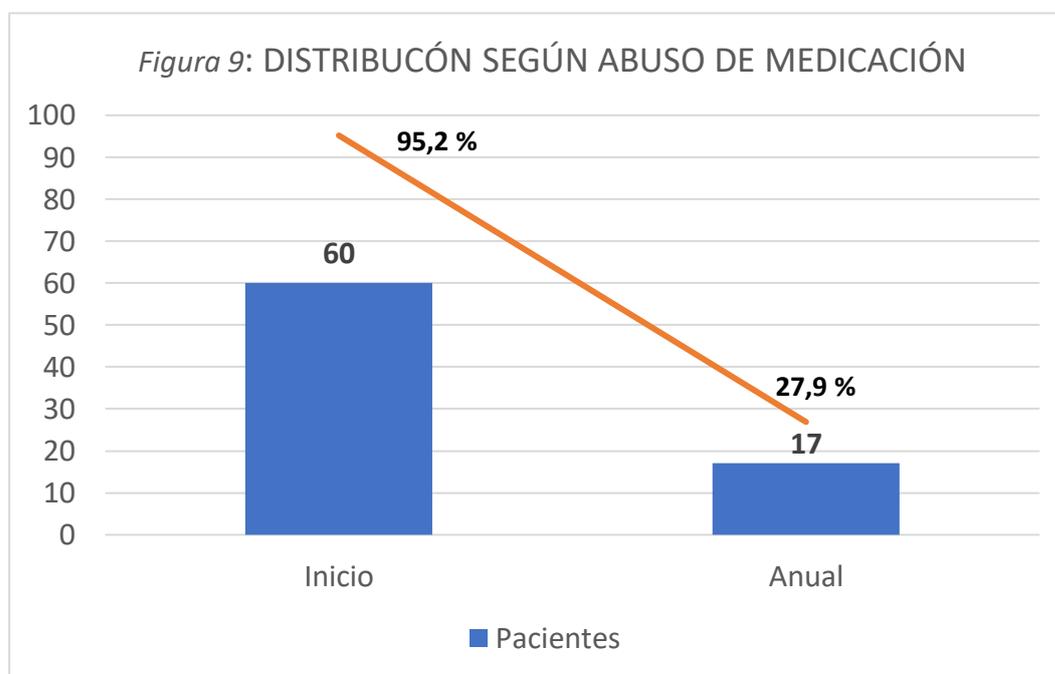


La distribución según el tratamiento preventivo actual al inicio y tras 12 meses se puede ver en la *Figura 8*.



6.2.4 ABUSO DE MEDICACIÓN

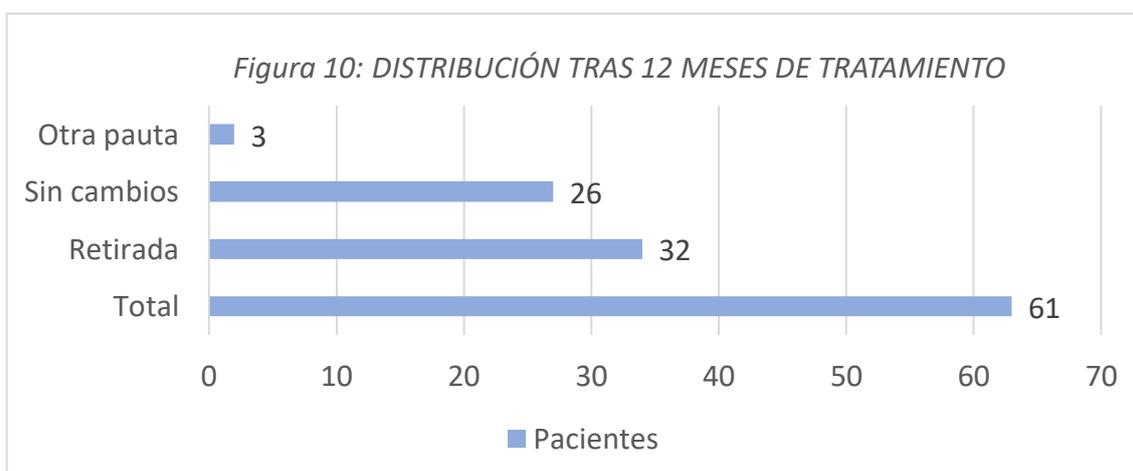
Un total de 60 pacientes (95,2%) cumplían criterios de la IHS de abuso de analgésicos al inicio del estudio. Al año solo 17 pacientes (27,9%) cumplía criterios de abuso de analgésicos. Esta reducción fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La *Figura 9* representa gráficamente la distribución según el abuso de medicación.



6.3 EXPERIENCIA TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO

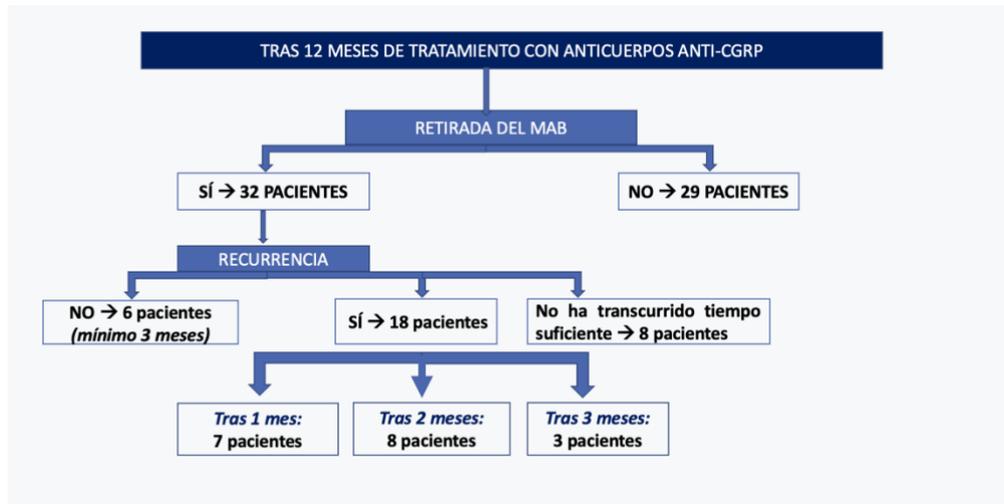
De los 61 pacientes que en el momento de realizar este trabajo habían cumplido el año de tratamiento, un total de 32 (52,4 %) finalizaron el tratamiento con antiCGRP tras 12 meses, 26 (42,6 %) continuaron sin modificaciones y 3 cambiaron de dosis o de antiCGRP (*Erenumab 140mg → 70mg, Galcanezumab → Erenumab 140mg y Erenumab 140mg → Galcanezumab*).

La *Figura 10* representa la distribución de pacientes tras 12 meses:

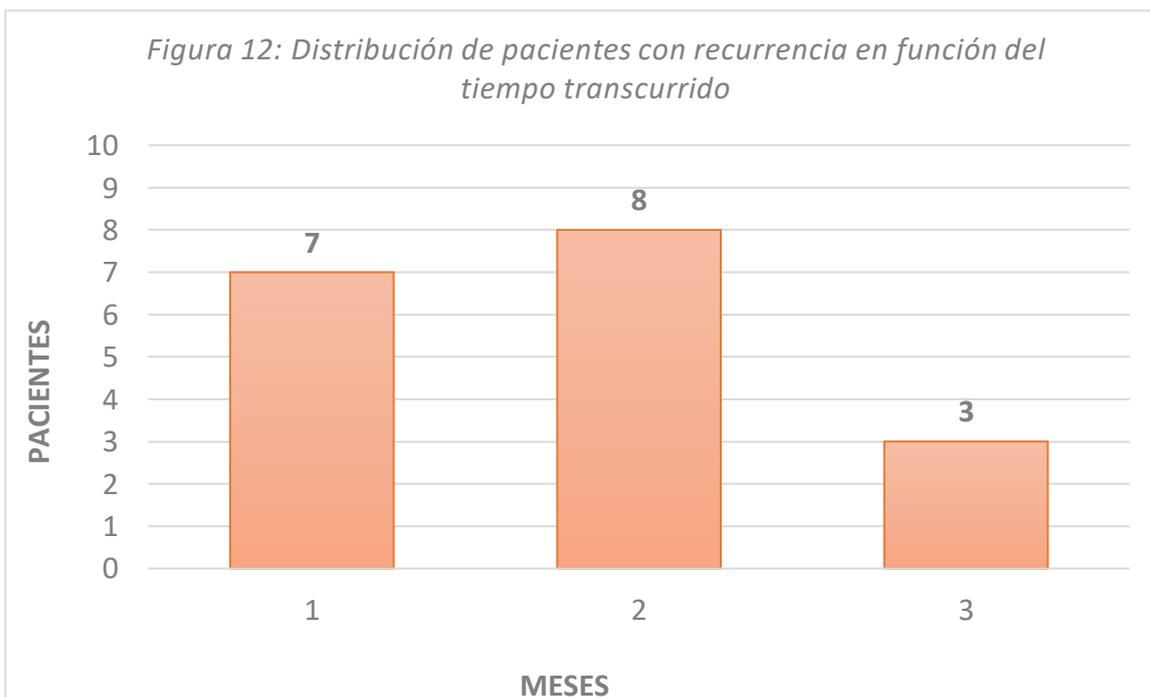


6.3.1 RECURRENCIA

De los 32 pacientes a quienes se les retiró el antiCGRP al año, 18 de ellos (el 56,2%) tuvieron recurrencia de sus cefaleas antes del primer trimestre, 6 (el 18,7%) no habían empeorado tras un mínimo de 3 meses de seguimiento y en los 8 pacientes restantes (25%) no había transcurrido el periodo mínimo necesario para plantear la existencia o no de recurrencia. Si excluimos por tanto a estos 8 pacientes que no habían llegado al tercer mes tras la retirada, podemos concluir que 18 de 24 pacientes (75%) habían presentado recurrencia de sus cefaleas antes de tres meses. De forma esquemática, resumimos lo explicado anteriormente en la *Figura 11*:



La distribución de los pacientes con recurrencia en función del tiempo transcurrido se puede ver en la *Figura 12*: Como puede observarse la mayoría de las recurrencias aparecen en los dos primeros meses de la retirada del tratamiento.



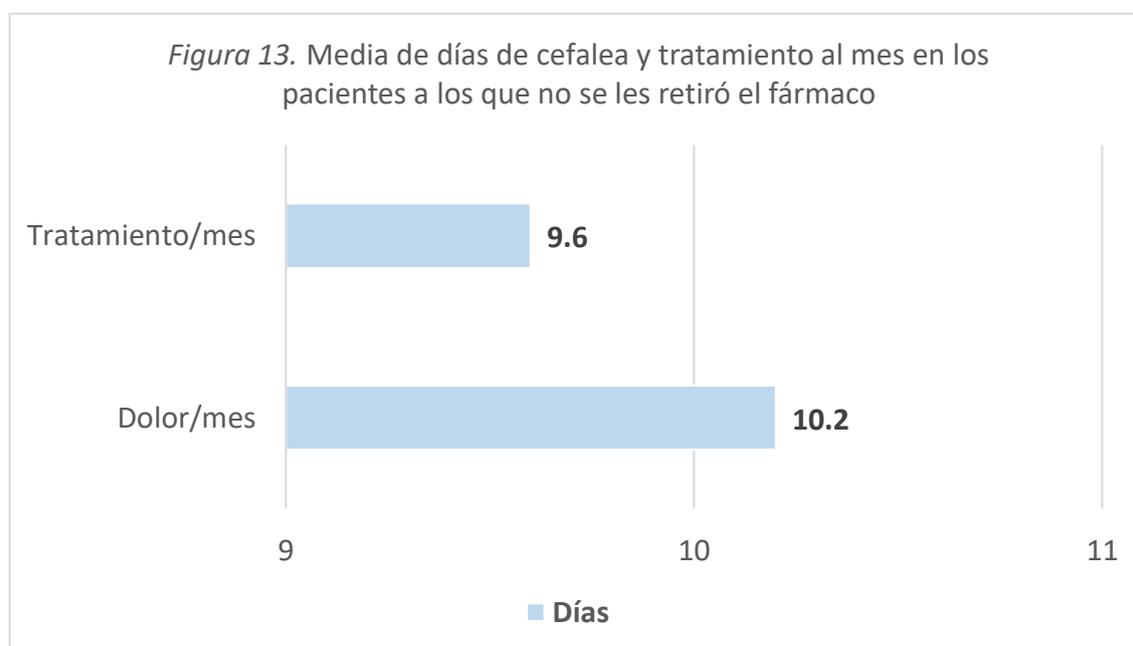
6.3.2 DÍAS DE CEFALEA AL MES

Los pacientes en los que se retiró el tratamiento al año tenían una media de días de dolor al mes de 12,4 días (mediana de 8 días; límites 0-30) frente a 10,2 días en aquellos pacientes en los que decidimos mantener el tratamiento (mediana de 7 días; límites 0-30).

6.3.3 DÍAS DE TRATAMIENTO AL MES

La media de días al mes de tratamiento sintomático en los pacientes en los que se les retiró los anticuerpos fue de 11,3 días (mediana de 7 días; límites 0-30). La media de los pacientes que continuaron con el fármaco fue de 9,6 días (mediana de 7 días; límites 1-30).

La *Figura 13* representa la distribución de la media de días de dolor al mes y días de tratamiento al mes en los pacientes a los que no se les retiró el antiCGRP:



6.3.4 ESCALA PGIC Y TASA DE RESPUESTA

El valor medio del PGIC en los pacientes en los que se retiró el tratamiento fue de 4,8 frente a 4,6 en los que decidimos mantener el mismo.

De los 32 pacientes a los que se les retiró el tratamiento, menos de la mitad (12) tenían una tasa de respuesta <50% y en los 20 restantes fue >50%. De los 29 pacientes que continuaron con el tratamiento, la mayoría (17) presentaron una tasa de respuesta > 50%.

7. DISCUSIÓN

Este estudio tiene dos objetivos principales, por un lado, evaluar la eficacia de los anticuerpos antiCGRP al año y, por otro lado, y como novedad en este ámbito, analizar qué ocurre en la práctica clínica real al año de tratamiento.

7.1 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS ANTICUERPOS ANTI-CGRP AL AÑO

Los 61 pacientes que completaron 12 meses de tratamiento con los anticuerpos antiCGRP tenían una media de 11,3 días de dolor al mes, que refleja una disminución en este parámetro de casi el 70% con respecto al inicio. Al final del estudio, el número de días de tratamiento sintomático al mes fue de 13 días de media, lo que se corresponde con una reducción del 74%. La cantidad de medicamentos preventivos que toman los pacientes con migraña crónica es uno de los factores que más nos permite testar la calidad de vida de estos enfermos. En base a esto, la administración anual de los anticuerpos antiCGRP ha reducido casi un 57% el número medio de fármacos necesarios al mes (2,18 fármacos de media). Cabe destacar que 31 del total de pacientes sólo utilizaban los anticuerpos como únicos fármacos preventivos, sin precisar otro tratamiento. Otro dato que confirma la eficacia de estos fármacos es que solo el 27,9% de los pacientes cumplían criterios de abuso de analgésicos al año frente a un 95,2% al inicio de este tratamiento.

Los datos analizados a través de este estudio reflejan la eficacia en la vida real de los anticuerpos antiCGRP, incluso teniendo en cuenta la larga evolución de la migraña de estos pacientes (la media de los años de evolución de la migraña y de la migraña crónica era de 28 y 12 años, respectivamente) y, además, que no habían respondido a una media de casi 4 fármacos preventivos.

Los resultados de eficacia de los anticuerpos monoclonales como tratamiento preventivo de la migraña concuerdan con los publicados hasta la fecha. Por ejemplo, en la experiencia en la vida real en Roma²⁶, un 80% de los 86 pacientes tratados durante un año con los anticuerpos antiCGRP pasaron de migraña crónica a migraña episódica. La reducción del abuso de analgésicos tras 12 meses con el fármaco también se corresponde con los datos obtenidos en este estudio, que fue de un 80%.

Del mismo modo, varios autores reflejan el beneficio obtenido gracias a los anticuerpos en los pacientes con migraña crónica y abuso de medicación. En particular, el estudio realizado por Caronna E, et al.²⁵ concluyó que tanto los pacientes con migraña crónica concomitante con abuso de analgésicos como los que no cumplían este criterio, obtuvieron respuestas favorables tras el tratamiento con el fármaco durante 6 meses (disminución $\geq 50\%$ de días de cefalea/mes y cese de abuso de medicación en el 60% de pacientes), independientemente del anticuerpo administrado. Estos datos nuevamente coinciden con nuestro trabajo, puesto que el porcentaje de pacientes con criterios de abuso de analgésicos se redujo más del 70% al año de tratamiento con los antiCGRP (de 60 pacientes al inicio del estudio, a 17 pacientes al año).

Como hemos observado, aproximadamente dos de cada tres responden a los anticuerpos antiCGRP. Sin embargo, en un 5% de los enfermos, los neurólogos decidieron cambiar la pauta de tratamiento ante la escasa respuesta al fármaco inicial. De los 3 pacientes en los que se modificó el tipo de anticuerpo administrado, 2 respondieron favorablemente al cambio (la media de días de dolor y tratamiento al mes pasó de 18 a 2,5 días y de 10 a 4 días, respectivamente). La respuesta a la sustitución de un antiCGRP por otro con distinto mecanismo (anti receptor / anti ligando) también ha sido analizada en diferentes investigaciones publicadas recientemente, coincidiendo con los datos obtenidos en este trabajo. Por ejemplo, según un estudio realizado en Berlín³⁴, 1 de cada 3 pacientes refractarios al anticuerpo antiCGRP inicial puede que se beneficie del cambio en la pauta de tratamiento a otro anticuerpo. En la misma medida, una serie de casos realizada por Briceño-Casado MDP, et al.³⁵ concluyó que la mayoría de pacientes refractarios al primer antiCGRP tampoco responden al segundo; siendo este el caso de 1 del total de pacientes en los que modificamos el tratamiento (los días de dolor y tratamiento al mes no se modificaron tras la sustitución de un antiCGRP por otro, siendo de 30 días de media en ambas medidas). Los datos de este trabajo no permiten extraer ninguna conclusión acerca de la eficacia o no del cambio de antiCGRP debido al escaso número de pacientes en los que sustituimos un antiCGRP por otro y, en realidad, lo mismo puede decirse de la literatura porque disponemos de poca evidencia objetiva en este punto. Aunque conceptualmente tiene sentido cambiar un antiCGRP que actúe frente al ligando libre, como galcanezumab o fremanezumab, por erenumab, que actúa antagonizando el receptor propiamente dicho, al final los dos tipos de fármacos antagonizan el CGRP y desconocemos si el cambio de mecanismo se va a traducir en mayor eficacia. Por otro lado, la experiencia nos está enseñando que algunos pacientes tienen respuestas “tardías” a estos fármacos, por lo que la respuesta que vemos tras el cambio también pudiera explicarse por una respuesta tardía.

En este trabajo nos centramos en variables de eficacia y no estudiamos la seguridad ni la tolerabilidad de los antiCGRP ya que estos aspectos se estudiaron en un reciente trabajo de fin de grado²⁹, donde no encontramos, también coincidiendo con toda la literatura, reacciones adversas importantes.

7.2 QUÉ HICIMOS AL AÑO Y LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Conocemos la experiencia con los anticuerpos antiCGRP a corto y largo plazo, sin embargo, se desconoce qué ocurre tras la retirada del fármaco a los 12 meses (límite recomendado por el IPT del Ministerio de Sanidad^{22,23}). El primer hallazgo de este estudio es que los neurólogos responsables de nuestra Unidad de Cefaleas siguieron las directrices del Ministerio y decidieron retirar los antiCGRP pero solo en la mitad de los pacientes. La otra mitad siguieron usando los antiCGRP después de un año. Dado que la media de días de dolor al mes en los pacientes que seguían con los antiCGRP a partir del año era todavía alta (de 10,2 días) -pero claramente menor que al inicio del tratamiento- el mantenimiento del tratamiento se explicaría probablemente porque se habían obtenido una respuesta parcial (pero relevante) y los especialistas tenían miedo a un posible empeoramiento en un grupo de pacientes que habían además agotado todas las alternativas de tratamiento disponibles, orales e inyectables.

Como novedad, en este trabajo analizamos lo que sucedió durante los tres primeros meses en los 32 pacientes que finalizaron el tratamiento al año (aproximadamente la mitad). No disponemos de datos por encima de 3 meses en la mayoría de los pacientes al ser fármacos de muy reciente comercialización. De hecho, no todos los pacientes a los que se les retiró el tratamiento al año pudieron ser incluidos en este análisis al no haber transcurrido el tiempo suficiente en el momento de escribir estas líneas.

Del total de pacientes a los que suspendimos el fármaco, 8 no llegaron a completar el trimestre tras la interrupción. En el resto (n=24), la recurrencia de cefalea apareció en el 75% de los pacientes. Por lo tanto, podemos concluir que $\frac{3}{4}$ de los enfermos que finalizan el tratamiento anual recurren; la mayoría de ellos, en los 2 primeros meses.

Estos resultados tampoco difieren de los encontrados muy recientemente en la experiencia en vida real. Por ejemplo, en un estudio proveniente de Florencia (Italia)³³, tanto los días de cefalea al mes como los días de tratamiento aumentaron progresivamente tras la retirada de los anticuerpos (los días de cefalea mensuales pasaron de 12 días en el último mes con el fármaco a más de 15 días a partir del tercer trimestre); sin embargo, los datos obtenidos seguían siendo significativamente menores que los recogidos en el momento inicial del estudio (24 y 22 días de dolor y tratamiento al mes, respectivamente).

El aumento progresivo de la cefalea tras la suspensión de los anticuerpos también ha sido estudiado por Raffaelli B, et al.³² en la práctica clínica real, siendo de 8 días mensuales tras el primer mes, de 10 días en el segundo y prácticamente similar al estado basal de los pacientes (más de 12 días al mes) a partir del tercero.

A pesar de la escasez de estudios en la práctica clínica real sobre esta materia, nuestros datos y los recogidos en otras pequeñas series recientes coinciden en el aumento casi inmediato de la frecuencia de cefalea mensual aproximadamente en 3 de cada 4 pacientes a los que se retira el fármaco al año. Del mismo modo, los días de tratamiento también se incrementan tras la discontinuación de los anticuerpos, empeorando la calidad de vida de los pacientes. Estos resultados pudieran indicar que las directrices del Ministerio (y de algunas Sociedades Científicas) de suspender el tratamiento al año no son correctas y que las recomendaciones debieran de modificarse. No obstante, aunque los antiCGRP son fármacos bien tolerados, no nos parecen descabelladas las recomendaciones de intentar la retirada, al menos en aquellos pacientes con excelente respuesta, al año. No todos los pacientes recurren como acabamos de ver y parece razonable tras un año de tratamiento testar la necesidad de su continuación al menos en pacientes con respuesta excelente. Por otro lado, los primeros resultados indican que en caso de recurrencia los pacientes vuelven a responder exquisitamente a los antiCGRP³³. A tal fin pensamos que habría que estudiar en próximos trabajos los factores que pudieran predecir en el futuro qué pacientes van a recurrir o no. Por último, aunque son fármacos muy bien tolerados, desconocemos la seguridad a largo plazo en pacientes en vida real, muy alejados de los estrictos criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos. En este momento, deberíamos huir de posturas maximalistas e individualizar la decisión dependiendo de las características de cada paciente en particular.

7.3 LIMITACIONES

Nuestro trabajo presenta la principal limitación de un tamaño de muestra relativamente reducido ($n=61$), pero no muy diferente a otros estudios hasta ahora³⁰. Además, el tiempo de seguimiento deseable tras la retirada de los fármacos debería ser mayor, lo que no nos permite sacar conclusiones inequívocas de eficacia más allá de los tres meses. Por otro lado, el empleo de medicación preventiva concomitante con los anticuerpos antiCGRP hace que no podamos excluir que la profilaxis adicional de la migraña haya influido en los datos.

No obstante, teniendo en cuenta la reciente comercialización de estos fármacos, los resultados obtenidos en nuestro estudio son sumatorios a los publicados hasta la fecha en vida real en la investigación de un tratamiento de la migraña crónica refractaria.

8. CONCLUSIONES

1. Este estudio confirma la eficacia en vida real de los antiCGRP tras un año de tratamiento, como confirman medidas tales como el número de días de cefalea, el consumo de fármacos o la espectacular reversión de criterios de abuso de analgésicos. Estos resultados son muy relevantes, ya que todos nuestros pacientes cumplen criterios de migraña crónica refractaria.
2. Los antiCGRP se retiraron al año solo en la mitad de los pacientes. Probablemente se mantuvieron dada la respuesta parcial obtenida y ante la ausencia de otras opciones de tratamiento
3. En tres de cada cuatro pacientes en los que se retiró el fármaco las cefaleas recurrieron antes de 3 meses. Esto implica que hemos de estar pendientes de la recurrencia tras la retirada de estos fármacos para reintroducirlos si es necesario, pero no implica necesariamente que estos fármacos deban de mantenerse al año.
4. Nuestros datos no permiten concluir que el cambio de antiCGRP sea beneficioso, si bien se precisan nuevos y más numerosos estudios en este sentido.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, et al. Migraine. *Nature Reviews Disease Primers* 2022;8:1–20.
2. Ashina M, Ropper AH. Migraine. *The New England Journal of Medicine* 2020;383:1866–76.
3. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain* 2019;20:117. doi: [10.1186/s10194-019-1066-0](https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0)
4. Pilar Navarro-Pérez M, Marín-Gracia M, Bellosta-Diago E, Santos-Lasaosa S. Epidemiology of migraine in Spain and Latin America. *Revista de Neurología* 2020;71:110–8.
5. Pascual J. Cefalea y migraña. *Medicine* 2019;12:4145–53.
6. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: A prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia* 2016;26:1051–60.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1–211.
8. Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39:190–6.
9. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache* 2020;60:1300-1316.
10. Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Pascual J, Mateos V et al. Guía de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *SEMG*. pp:8-16
11. Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *The American Journal of Managed Care* 2019;25:23-34.
12. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraine. *Medicina Clínica* 2016;146 :35–9.

13. Mayans L, Walling A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *American Family Physician* 2018;97:243-251.
14. Ezpeleta D, Pozo-Rosich P. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015. 3. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2015 ISBN: 978-84-15198-99-4.
15. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1994;14:320–7.
16. Russo AF. CGRP as a neuropeptide in migraine: Lessons from mice. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2015;80:403–14.
17. Santos Lasaosa S, Irimia P, Santos Lasaosa S, Irimia 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* 2019;42:235–8.
18. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013;81:1191–6.
19. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>
20. Lee MJ, Lee SY, Cho S, Kang ES, Chung CS. Feasibility of serum CGRP measurement as a biomarker of chronic migraine: a critical reappraisal. *The Journal of Headache and Pain* 2018;19. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0883-x>
21. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache* 2019;59:659.
22. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2019.
23. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2019.

24. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flügel D, Schankin CJ, Viceic D, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. *Cephalalgia* 2021;41:1181–6.
25. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *The Journal of Headache and Pain* 2021;22:1–7.
26. Vernieri F, Brunelli N, Messina R, Costa CM, Colombo B, Torelli P, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *The Journal of Headache and Pain* 2021;22:1–10.
27. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 2004;27:26–35.
28. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Bjornsdottir G, Harder AVE, Kogelman LJA, et al. Genome-wide analyses of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nature Genetics* 2022;54:152-60.
29. Blanco M. Efecto de los anticuerpos frente al CGRP en pacientes con migraña refractaria. Trabajo de Fin de Grado Universidad de Cantabria 2021.
30. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, Steinicke M, et al. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *The Journal of Headache Pain* 2021;22:158. doi: 10.1186/s10194-021-01368-7. PMID: 34972502; PMCID: PMC8903665.
31. Láinez J, Vioque J, Hernández Y, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. An assessment of the questionnaire's validity by clinical interview. *Headache classification and epidemiology* 1994.pp:221-5.
32. Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia* 2022; 42:326-34.
33. Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiarugi A, Geppetti P, De Cesaris F. Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. *European Journal of Neurology* 2022; 29:1505-13.

34. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2022;42:291-301.
35. Briceño-Casado MDP, Gil-Sierra MD, De-La-Calle-Riaguas B. Switching of monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine in clinical practice: a case series. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2021.doi: [10.1136/ejhpharm-2021-002946](https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002946)

10. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer al doctor Julio Pascual Gómez por su disposición, compromiso y tiempo empleado en la realización de este trabajo, resolviendo mis dudas y orientándome siempre que lo he necesitado. También me gustaría nombrar a todo el equipo de neurología del HUMV por apoyarme y motivarme en decisiones tan importantes como la elección post-MIR, habiendo sido el rotatorio por su servicio crucial para mi formación como futura profesional sanitaria. Me gustaría dar las gracias a los doctores Vicente González Quintanilla y en especial Jorge Madera, por su paciencia y prestación a resolver mis dudas con algunos aspectos del TFG.

Noah Gordon narra en “El médico”: *“Aunque estudiarás medicina durante más de una vida, acudiría a ti gente cuyas enfermedades son misterios, porque la angustia que mencionas es parte integrante de la profesión de curar, y hay que aprender a vivir con ella. Aunque es verdad que cuanto mejor sea la preparación, mejor doctor puedes ser.”* Por este motivo, agradecer a todo el profesorado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, por su acompañamiento y respaldo durante toda la carrera, transmitiéndonos la ilusión de formarnos como futuros especialistas de una profesión tan bonita como la nuestra, la medicina.

Por último, nombrar a toda mi familia y amigos, por su apoyo incondicional a lo largo de estos años y su confianza en mí, sin la cual esta etapa no hubiese sido posible.

El Trabajo de Fin de Grado supone el final de una de las épocas más importantes de nuestra vida, donde además de aprender mucha (y muy buena) medicina, nos llenamos de nuevas experiencias y recuerdos que nos acompañarán a lo largo de nuestra trayectoria. El TFG se suma al aprendizaje tanto profesional como personal de la carrera universitaria y, en resumen, agradecer a cada persona que ha formado parte de este viaje.