



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Anticuerpos antiCGRP en migraña: Predictores de
recaída tras finalización del tratamiento**

**Anti-CGRP antibodies in migraine: Predictors of
relapse after treatment completion**

Autor/a: Javier Fernández Gil

Director/es: Vicente González Quintanilla, Julio Pascual
Gómez

Santander, 22 de Mayo de 2023

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	3
2.	ABSTRACT.....	4
3.	INTRODUCCIÓN.....	5
3.1.	EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA MIGRAÑA.....	5
3.2.	ETIOPATOGENIA	7
3.3.	FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA.	8
3.4.	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MIGRAÑA.....	9
3.4.1.	MIGRAÑA SIN AURA	9
3.4.2.	MIGRAÑA CON AURA	10
3.4.3.	MIGRAÑA CRÓNICA.....	12
3.4.4.	COMPLICACIONES DE LA MIGRAÑA	12
3.5.	TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA	13
3.5.1.	TRATAMIENTO AGUDO	13
3.5.2.	TRATAMIENTO PREVENTIVO	15
3.6.	ANTICUERPOS ANTI CGRP	18
4.	OBJETIVOS	21
5.	METODOLOGÍA	22
6.	RESULTADOS.	23
6.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO INICIAL	23
6.1.1.	DATOS DEMOGRÁFICOS.....	23
6.1.2.	ANTECEDENTES PERSONALES	24
6.1.3.	CARACTERÍSTICAS DE LA CEFALEA.	24
6.1.4.	TRATAMIENTOS PREVIOS AL INICIO EL ESTUDIO.	25
6.1.4.1.	TRATAMIENTO AGUDO.....	25
6.1.4.2.	TRATAMIENTO PREVENTIVO.....	25
6.1.4.3.	TRATAMIENTO ANTICGRP UTILIZADO	26
6.2.	DATOS DE EFICACIA GLOBAL	27
6.2.1.	EVOLUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MIGRAÑA	27
6.2.1.1.	PATIENT GLOBAL IMPRESIÓN OF CHANGE	27
6.2.1.2.	DÍAS DE CEFALEA AL MES.....	28
6.2.1.3.	TASA DE RESPUESTA	29
6.2.2.	EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES EMPLEADOS	29
6.2.2.1.	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO	29
6.2.2.2.	TRATAMIENTO PREVENTIVO.....	30
6.2.3.	RECURRENCIA TRAS CESE DEL TRATAMIENTO	31
6.2.4.	EFFECTOS ADVERSOS	31
6.2.5.	DATOS DE EFICACIA: RESPONDEDORES VS NO RESPONDEDORES.....	32
6.2.6.	DATOS DE EFICACIA: RECURRENCIA VS NO RECURRENCIA.....	33
7.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	35
8.	LIMITACIONES.....	39
9.	CONCLUSIONES	40
10.	AGRADECIMIENTOS	41
11.	BIBLIOGRAFÍA	42

1. RESUMEN.

Introducción: Los anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (anti CGRP) son tratamientos validados por su eficacia y seguridad en el tratamiento de la migraña. La experiencia en pacientes con migraña crónica refractaria en la práctica clínica real es escasa y su uso se ha visto limitado a doce meses en muchos casos debido a la aplicación de los informes de posicionamiento terapéuticos (IPT) y protocolos hospitalarios.

Objetivos: Identificar las características clínicas del grupo de pacientes respondedores al tratamiento con anti CGRP, definidos como una reducción de, al menos, un 50% en los días de migraña al mes y, por otro lado, analizar la evolución clínica de los pacientes una vez que han cesado su tratamiento al transcurrir los doce meses de tratamiento.

Métodos: Se llevó a cabo la recogida de datos en una cohorte de los primeros 120 pacientes que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales anti CGRP por la Unidad de Cefaleas en el servicio de Neurología del HUMV. Se les realizó un seguimiento a lo largo del año de tratamiento y, una vez transcurrido este, se les retiró el tratamiento con anti CGRP a 52 pacientes, reevaluando posteriormente las consecuencias del cambio terapéutico.

Resultados: Se incluyeron 120 pacientes con migraña de larga evolución y refractaria a tratamiento (87,5% mujeres, edad media $50,5 \pm 10,36$ años) que fueron tratados con Erenumab 70 mg, Erenumab 140 mg o Galcanezumab 240 mg mensuales de inicio y posteriormente 120 mg mensuales. Los días de cefalea al mes mostraron después de un año de tratamiento con anti CGRP una disminución media de 11,65 días de media (IC 9,87 – 13,43) ($p=0,000$). El 58,04% (65) de los pacientes tuvo una reducción superior al 50% en los días de cefalea al mes. Los pacientes con menor número de días de cefalea al mes y menor necesidad de tratamiento sintomático diario tienen mayores tasas de respuesta a los anti CGRP ($p=0,001$). Una vez completado al menos un año de tratamiento, se procedió a la retirada del anticuerpo en 52 pacientes, experimentando el 54,71% (29) de los pacientes una recurrencia de la frecuencia de días con migraña. La media de tiempo transcurrido hasta la recurrencia de la migraña fue de $1,72 \pm 0,70$ meses. El tratamiento con anti CGRP fue bien tolerado y no produjo graves efectos adversos en ningún paciente. Los efectos secundarios más frecuentes fueron el estreñimiento y los efectos adversos locales.

Conclusiones: La recogida de datos y análisis de los resultados del estudio ponen de manifiesto la eficacia de los anticuerpos anti CGRP en la práctica clínica habitual de los pacientes con migraña refractaria. La discontinuación del tratamiento en estos pacientes supone una recurrencia de la migraña en algo más de la mitad de pacientes antes de 3 meses.

Palabras clave: Migraña crónica, anti CGRP, recurrencia, erenumab, galcanezumab

2. ABSTRACT.

Introduction: Monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide (anti-CGRP) have been validated as effective and safe treatments for migraines. They have been used in patients with refractory chronic migraines for a relatively short time in real clinical practice. However, despite their extraordinary results in patients refractory to multiple lines of treatment, their use has been limited to twelve months of treatment in the Therapeutic Positioning Reports (IPT) of the Ministry of Health.

Objectives: To identify the clinical characteristics of the group of patients who respond to treatment with anti-CGRP, defined as a reduction of at least 50% in the number of migraine days per month, and to analyze the clinical evolution of patients after discontinuation of treatment following twelve months of anti-CGRP treatment.

Methods: Data collection was carried out in a cohort of the first 120 patients treated with anti-CGRP monoclonal antibodies by the Headache Unit in the Neurology Department of the HUMV. They were followed up for a year of treatment and, once completed, the anti-CGRP treatment was discontinued in 52 patients, reevaluating the consequences of the therapeutic change.

Results: A total of 120 patients with long-standing and refractory migraine (87.5% women with a mean age of 50.5 ± 10.36 years) were included and treated with Erenumab 70 mg, Erenumab 140 mg, or Galcanezumab 240 mg monthly, and later with 120 mg monthly. After a year of treatment with anti-CGRP, the number of headache days per month showed a mean decrease of 11.65 days (CI 9.87-13.43) ($p=0.000$). 58.04% (65) of the patients had a reduction of more than 50% in the number of headache days per month. Patients with fewer headache days per month and less need for daily symptomatic treatment have higher response rates to anti-CGRP ($p=0.001$). Once at least one year of treatment was completed, the antibody was withdrawn in 52 patients, with 54.71% (29) of the patients experiencing a recurrence of migraine. The mean time to migraine recurrence was 1.72 ± 0.70 months. Treatment with anti-CGRP was well tolerated and did not result in serious adverse effects in any patient. The most common side effects were constipation and local adverse effects.

Conclusions: The data collection and analysis of the study results demonstrate the effectiveness of anti-CGRP antibodies in the routine clinical practice of patients with refractory migraine. Discontinuation of treatment in these patients results in migraine recurrence in more than half of the patients by 3 months.

Keywords: Chronic migraine, anti-CGRP, recurrence, erenumab, galcanezumab.

3. INTRODUCCIÓN.

La cefalea es el motivo mas frecuente de consulta neurológica. Se pueden clasificar en primarias y secundarias. Las primarias son las más frecuentes (90%) e incluyen la cefalea de tensión, la migraña y la cefalea en racimos. Las secundarias son consecuencia de lesiones intracraneales, patologías pericraneales o enfermedades sistémicas⁽¹⁾.

La mayoría de las cefaleas secundarias no tienen una causa preocupante. Sin embargo, se deben tener en cuenta una serie de signos de alarma que hagan sospechar de una etiología grave: Inicio en mayores de cincuenta años (sospechar de arteritis de la temporal o proceso expansivo), inicio súbito (hemorragia subaracnoidea, apoplejía hipofisaria, hemorragia intratumoral), rápidamente progresiva (proceso expansivo, hematoma subdural), fiebre (meningitis, encefalitis, absceso), cefalea con la tos (anomalías de fosa posterior), síntomas focales (ictus, proceso expansivo, malformación vascular), papiledema (proceso expansivo) y ojo rojo (glaucoma). Aunque tales signos de alarma se puedan producir en estas enfermedades graves, la etiología mas frecuente de estos síntomas son cefaleas banales.

Dos de cada tres consultas de cefaleas en el servicio de neurología son por migraña, una enfermedad muy invalidante y con alto impacto socio económico en la actualidad. En los últimos años la investigación ha llevado al desarrollo de nuevos fármacos como los anticuerpos monoclonales anti CGRP (péptido en relación con el gen de la calcitonina) Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab y Eptinezumab. En España el informe de posicionamiento terapéutico aprobó la financiación de estos fármacos en pacientes con 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos la toxina botulínica en el caso de migraña crónica (MC).

En este presente trabajo de fin de grado, se analizará la eficacia clínica de los anticuerpos anti CGRP en una cohorte de pacientes con migraña mediante la recopilación y análisis de datos clínicos de pacientes del servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

3.1. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA MIGRAÑA

La cefalea es el motivo más frecuente de consulta neurológica. Una de cada cuatro personas que consulta por un motivo neurológico lo hace por dolor de cabeza. El 90% de pacientes que consultan por cefaleas son de etiología primaria. Sin embargo, hasta dos tercios de los pacientes acuden por cefalea de características migrañosas dado su carácter invalidante⁽²⁾. Se estima que en todo el mundo 1,02 billones de personas padecen migraña⁽³⁾.

La prevalencia global de la migraña en España es del 12% de la población, siendo del 17% entre las mujeres y 7% entre los hombres. La incidencia no depende del área geográfica y las diferencias raciales son poco significativas. Un 20% de los casos tienen

un comienzo infantil. En la edad pediátrica no se aprecian diferencias de prevalencia entre sexos, comenzando a ser visibles a partir de la pubertad⁽²⁾.

La MC se define como la situación en la que el paciente tiene dolor 15 días o más del mes durante al menos 3 meses. Como mínimo, 8 días al mes el dolor ha de cumplir los criterios de migraña o resolverse con un fármaco sintomático específico. La MC afecta al 0,5-2,5% de la población general, siendo más frecuente en mujeres que en hombres⁽⁴⁾. Igualmente, es destacable que los pacientes con MC son mayores que los que tienen migraña episódica (ME), tienen un mayor IMC y menor nivel socioeconómico y educacional. La MC tiene niveles mayores de depresión, ansiedad y dolor crónico que los pacientes que sufren ME⁽⁵⁾. Aproximadamente un 2,5% de pacientes con ME progresan a MC de manera anual⁽³⁾. La prevalencia de MC con abuso de analgésicos es del 0,9%⁽⁶⁾.

Uno de los hechos que define la migraña es el alto grado de discapacidad asociada, teniendo un gran impacto en las vidas de los pacientes que la padecen. Este hecho, sumado a su alta prevalencia, provoca un elevado impacto socio económico en la sociedad. La migraña es la segunda enfermedad más discapacitante en todo el mundo solo después del dolor de espalda⁽³⁾.

La discapacidad que provoca la migraña no solo ocurre durante los episodios de cefalea, sino también en el periodo intercrisis. Los síntomas que limitan la función durante los ataques (cefalea, náuseas, hipersensibilidad...) son fáciles de comprender. Sin embargo, debe tenerse también en cuenta la comorbilidad intercrisis que se produce en estos pacientes y que se manifiesta como dificultad en la planificación de eventos por la posible aparición de la migraña y miedo a sucesivos episodios.

Además, se ha demostrado que esta enfermedad perjudica la actividad laboral de los pacientes. Las personas con MC tenían un 19% menos de probabilidad de tener un contrato laboral frente a los pacientes con ME con ≤ 3 días de migraña al mes. De media, los pacientes con MC perdieron 4,6 horas de trabajo a la semana frente a las 1,1 horas perdidas por los pacientes con ≤ 3 días de migraña al mes⁽⁵⁾. Se ha calculado una pérdida anual de 2-7 días y 1-11 días en hombres y mujeres, respectivamente; con lo que convierte a la migraña en el trastorno neurológico más costoso para la Unión Europea (27.000 millones de euros al año)⁽⁷⁾.

Se estima que el coste derivado de la MC en nuestro país es de 12.970 euros por paciente/año y de 5.041 euros para la ME. Además, más del 55% del coste depende del gasto indirecto (absentismo laboral y pérdida de productividad). El hecho de vivir con migraña, sobre todo con MC, afecta a todos los ámbitos de la vida del paciente. No solo a los puramente económicos o relacionados con su salud general, sino también a su estabilidad vital, psicológica, laboral y personal⁽⁸⁾.

Por último, una serie de enfermedades han sido relacionadas con la migraña, siendo más frecuentes que en la población general. Algunos ejemplos son la depresión, ansiedad, trastorno bipolar, lesiones cerebrales vasculares, epilepsia, foramen oval permeable, asma o lupus⁽⁹⁾.

3.2. ETIOPATOGENIA

La migraña tiene en muchos casos un componente hereditario con una agregación de casos en la misma familia. Al igual que en otras enfermedades, la base genética de la migraña es compleja y, en algunos individuos, puede basarse en el efecto aditivo de más de una fuente genética. Las personas propensas a la migraña tienen un umbral genético que las hace susceptibles a un ataque agudo de migraña según el equilibrio entre la excitación y la inhibición en varios niveles del sistema nervioso. Anomalías sutiles, que involucran canales de membrana, familias de receptores y sistemas enzimáticos, se han relacionado con la migraña en ciertos grupos de individuos.

Únicamente ha podido ser descrita una variante rara de la migraña con claro componente genético, la migraña hemipléjica familiar (MHF). Se trata de una enfermedad autosómica dominante con tres subtipos en función de la mutación asociada que presente el paciente. Dichas alteraciones del genoma se relacionan con mutaciones en una bomba sodio-potasio, dos canales dependientes de voltaje, uno de calcio y otro de potasio son en realidad canales neuronales de membrana que intervienen en procesos de intercambio iónico. En síntesis, estas mutaciones dan lugar a un aumento intracelular de calcio y extracelular de potasio y glutamato, lo que condiciona un estado de hiperexcitabilidad celular capaz de generar el fenómeno de depresión cortical propagada responsable del aura migrañosa.⁽²⁾

Estos hallazgos llevaron a pensar que tal vez, la migraña podría tener su sustrato fisiopatológico en la alteración de los canales iónicos. Sin embargo, esta explicación está lejos de ser demostrada ya que las formas típicas de migraña cursan de manera clínicamente diferente a la MHF. Si bien es cierto, algunos estudios han demostrado la asociación de 41 locis genéticos mediante estudios GWAS que podrían estar implicados en la patogenia de las formas clínicas más frecuentes de migraña, aunque ninguno de estos genes puede explicar de forma coherente la patogenia de la enfermedad. Por tanto, es posible que la migraña no sea una entidad única, sino la expresión fenotípica de diversos cambios genéticos heterogéneos que en combinación con ciertos factores ambientales desencadenen la enfermedad.

Se ha demostrado que tener un familiar de primer grado con migraña aumenta el riesgo de cualquier tipo de migraña. En comparación con la población general, los familiares de primer grado de pacientes con migraña tienen un riesgo 1,9 veces mayor de migraña sin aura y un riesgo 1,4 veces mayor de migraña con aura. Sin embargo, para los familiares de pacientes con migraña con aura, el riesgo de migraña con aura fue cuatro veces mayor, mientras que el riesgo de migraña sin aura no difirió del de la población general, lo que sugiere una distinción genética de estas formas de migraña.⁽¹⁰⁾

3.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA.

La explicación tradicional de la migraña como un proceso de vasodilatación es errónea. La teoría más verosímil actualmente consiste en una hiperexcitación de las neuronas que las hace hipersensibles a los estímulos reaccionando con una tormenta vegetativa de dolor ⁽⁷⁾. A diferencia de la base genética relacionada con la migraña, su proceso fisiopatológico se conoce mejor.

La fase premonitoria o pródromos de la migraña puede comenzar hasta tres días antes. La sintomatología de los pacientes durante esta fase incluye fatiga, cambios de humor, bostezos, antojos alimentarios o ftofobia; lo que hace pensar que se encuentren involucradas estructuras como el hipotálamo posterior, la sustancia gris periacueductal (SGPA) y la protuberancia posterior. Estudios con PET han demostrado un aumento del flujo cerebral en hipotálamo posterolateral durante la fase prodrómica de la migraña. ⁽¹¹⁾. Además, la SGPA forma parte del sistema de control antinociceptivo descendente y, por tanto, puede actuar modulando la señal de dolor. Su activación, en este caso, traduciría disfunción y crearía un ambiente permisivo para la entrada de aferencias nociceptivas.

Un tercio de los pacientes cursan con aura migrañosa antes del episodio de cefalea. La depresión cortical programada (DCP) es el sustrato de la migraña. Se trata de una onda de despolarización neuronal y glial que se propaga lentamente por la corteza cerebral a una velocidad de 2,5-5 mm/s, y se sigue de una supresión sostenida de la actividad neuronal espontánea. Se acompaña de cambios en el calibre vascular y el flujo sanguíneo (una fase inicial de hiperemia cortical de pocos minutos de duración seguida de una fase de hipoperfusión más larga) y cambios en el metabolismo energético (liberación de mediadores químicos al espacio extra y perivascular, como potasio, protones, prostaglandinas, neurotransmisores excitatorios como glutamato y óxido nítrico).

El dolor migrañoso es de tipo visceral. Los receptores sensitivos se localizan en los aferentes del nervio trigémino y arterias piales, aracnoides y duramadre. El sistema trigeminovascular (STV) está constituido por los vasos meníngeos (durales y piales) y las fibras sensitivas procedentes de la rama oftálmica del trigémino que rodean dichos vasos ⁽¹²⁾.

La activación del STV tiene dos consecuencias fundamentales. En primer lugar, la conducción ortodrómica transmite información nociceptiva hacia el núcleo caudal del trigémino (neuronas de segundo orden), que posteriormente será transferida al tálamo (neuronas de tercer orden) y finalmente a la corteza sensorial (neuronas de cuarto orden) con el fin de generar la sensación subjetiva de dolor. En segundo lugar, la conducción antidrómica genera la liberación, a nivel meníngeo, de neuropéptidos vasoactivos: péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) y taquicinas sustancia P (SP) y neurocinina-A (NK-A). Estas sustancias originan una inflamación meníngea estéril ⁽¹³⁾.

Durante la fase de cefalea se produce un aumento de actividad en el córtex cingulado, ínsula, giro precentral y poscentral, cerebelo, putamen, *precuneus*, tálamo, córtex prefrontal, temporal y en el tronco del encéfalo ⁽¹²⁾.

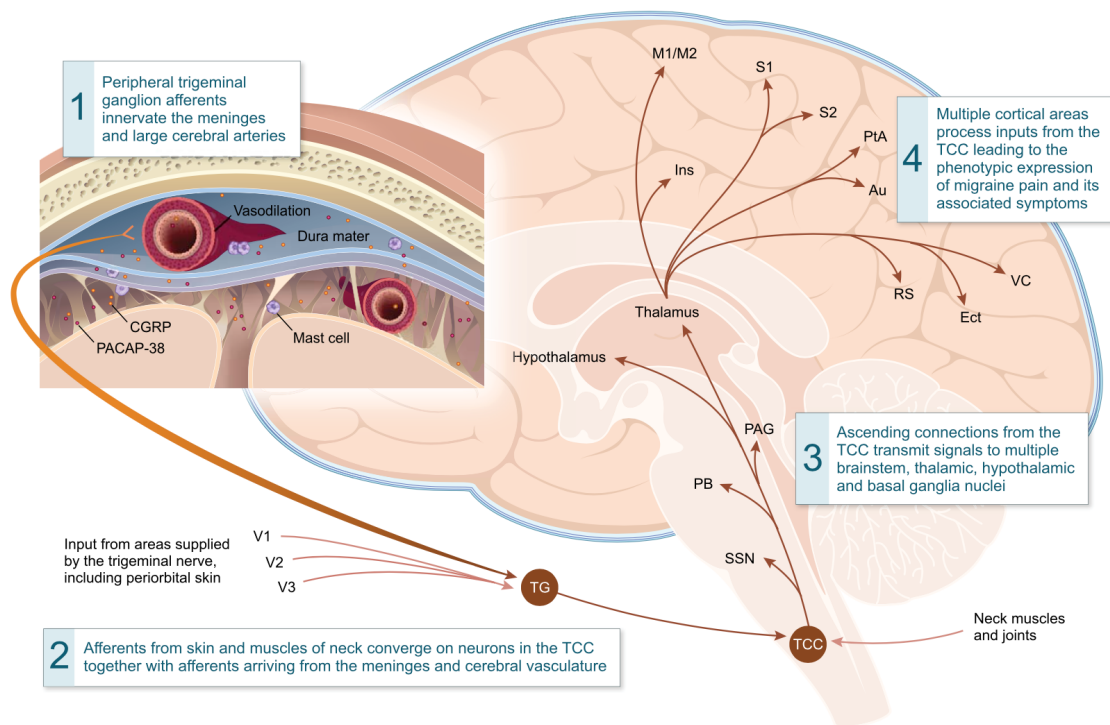


Figura 1. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache. 2018 May 1;58:4–16.

3.4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MIGRAÑA

El diagnóstico de la migraña se basa en una serie de criterios clínicos definidos por la IHS (International Headache Society). Dentro de la clasificación ICHD-3 (The international Classification of Headache Disorders, 3rd edition)⁽¹⁴⁾ se establecen los criterios diagnósticos para las diferentes entidades englobadas dentro de la migraña: Migraña con aura, migraña sin aura, MC, complicaciones de la migraña (estatus migrañoso, aura persistente sin infarto, infarto migrañoso, epilepsia migrañosa), probable migraña y síndromes episódicos que pueden ser asociados con la migraña (alteraciones gastrointestinales, vértigo benigno paroxístico, tortícolis benigna paroxística).⁽¹⁴⁾

La migraña se divide principalmente en dos grandes tipos, migraña con aura y migraña sin aura. La migraña sin aura es la forma más frecuente, ocurriendo en el 75% de los pacientes. El aura consiste en una serie de síntomas neurológicos focales y transitorios que normalmente preceden al dolor de cabeza. Algunos pacientes pueden cursar igualmente con síntomas prodrómicos y síntomas de convalecencia tras la cefalea. Dichos síntomas incluyen algunos como la hiperactividad, hipoactividad depresión, avidez por ciertos alimentos, bostezos repetitivos, fatiga y rigidez y/o dolor en el cuello.

3.4.1. MIGRAÑA SIN AURA

La migraña sin aura consiste en cefaleas recurrentes de duración entre 4-72 horas con dolor unilateral, de características pulsátiles, de intensidad moderada o grave, empeorado por la actividad física y asociados a náuseas y/o vómitos, fotofobia y

fonofobia. En la tabla 1 se adjuntan los criterios diagnósticos de la migraña sin aura según la ICHD-3 ⁽¹⁴⁾.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña sin aura según la clasificación ICHD-3
A. Mínimo 5 crisis que cumplan los criterios B-D
B. Episodios de cefalea entre 4 – 72h, en pacientes no tratados o tratados sin éxito
C. Cefalea con al menos dos de las siguientes cuatro características: 1. Localización unilateral 2. Carácter pulsátil 3. Intensidad moderada-grave 4. Empeorada por o que 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: 1. Náuseas y/o vómitos 2. Fotofobia y fonofobia
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico
<i>Tabla 1. Adaptada de International Classification of Headache Disorders, 3ª edición (ICHD-3)</i>

Debe tenerse en cuenta que la migraña en niños y adolescentes es más frecuente que se presente sintomatología bilateral que en los adultos. El dolor es característicamente frontotemporal. Los síntomas prodrómicos pueden empezar desde horas hasta un par de días antes del ataque de migraña, los más característicos son la fatiga, la dificultad en la concentración, rigidez de cuello, sensibilidad a la luz y/o sonido, náuseas, visión borrosa, bostezos y palidez. Los síntomas postdrómicos pueden persistir hasta 48 horas e incluyen la dificultad para la concentración, fatiga o rigidez de cuello.

3.4.2. MIGRAÑA CON AURA

La migraña con aura representa el 25% de los pacientes con migraña. El aura se presenta de forma rápida y progresiva en aproximadamente 5 minutos. Los síntomas neurológicos pueden ser de un solo tipo o varios. El más frecuente y el que primero se desarrolla es el aura visual, luego las parestesias y de manera más rara, la sintomatología motora. El aura precede en unos 10-30 minutos a la cefalea, aunque en ocasiones no se sigue del dolor o aparece cuando este ya ha comenzado. Se considera que el aura no debe sobrepasar los 60 minutos de duración. En los pocos casos en los que hay un intervalo libre entre el aura y la cefalea, este no debe ser superior a 1 hora⁽⁷⁾. En la tabla 2 se adjuntan los criterios diagnósticos de la migraña con aura según la ICHD-3.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de migraña con aura según la clasificación ICHD-3	
A.	Al menos dos ataques que cumplan criterios B o C
B.	Al menos uno de los siguientes síntomas totalmente reversibles 1. Visuales 2. Sensitivos 3. Discurso y/o lenguaje 4. Motor 5. Troncoencefálico 6. Retiniano
C.	Al menos tres de las siguientes seis características 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>	

Es frecuente que pacientes que tienen episodios de migraña con aura, puedan tener también otros de migraña sin aura. La sintomatología visual es la forma más característica de presentación del aura. Mas del 90% de los pacientes con aura lo presenta. Típicamente el aura visual se presenta como una pequeña área de pérdida visual lateral al punto de fijación visual. Se caracteriza por irse expandiendo desde el centro a la periferia hasta involucrar un cuadrante o hemicampo de visión. A lo largo del margen de expansión, aparecen formas geométricas o líneas en zigzag brillantes que reciben el nombre de “espectro de fortificación” debido a la semejanza con las almenas de los muros de las fortalezas antiguas. Conforme avanza el escotoma se va haciendo mayor. Otros síntomas no visuales y menos frecuentes son el adormecimiento faciobraquial o la disfasia.

Por otro lado, también se pueden suceder episodios de aura sin cefalea. Son frecuentes en mujeres postmenopausicas que tuvieron durante su juventud episodios de migraña con aura. Por ultimo, cabe destacar la distinción que se hace en otros subtipos de cefalea migrañosa como la migraña con aura del tronco cerebral, la migraña de la retina o la migraña hemiplegica.

3.4.3. MIGRAÑA CRÓNICA

La MC se define por crisis episodios de cefalea durante 15 o más días al mes durante al menos tres meses y cumpliendo como mínimo en 8 de esos días los criterios de migraña

Tabla 3. Criterios diagnósticos de migraña crónica según la clasificación ICHD-3
A. Cefalea (migrañosa 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: 1. Criterio C y D de la <i>tabla 1 Migraña sin aura</i> 2. Criterio B y C de la <i>tabla 2 Migraña con aura</i> 3. Síntomas aliviados por triptanes o derivados ergóticos al comienzo de la crisis migrañosa
D. Sin explicación mejor por otro diagnóstico de la ICHD-3
<i>Tabla 3. Adaptada de International Classification of Headache Disorders, 3ª edición (ICHD-3)</i>

La MC tiende a evolucionar desde una ME. Para llegar a su diagnóstico se requiere que el paciente presente al menos 15 días de cefalea al mes durante más de 3 meses, siendo la cefalea al menos 8 días/mes de característica migrañosas. La prevalencia de la MC varía entre 0,5% y 2,4%. Se han descrito como factores de evolución a MC con un nivel de evidencia moderado tanto la depresión como el bajo nivel socioeconómico. Otros factores con menor nivel de evidencia son el género masculino, menor edad de aparición de la migraña, obesidad, abuso de cafeína o la presencia de eventos vitales estresantes. Igualmente determinadas características de los ataques de migraña como la presencia de náuseas persistentes, alodinia o la falta de eficacia del tratamiento sintomático pueden ser predictores de la evolución a MC ⁽¹²⁾.

3.4.4. COMPLICACIONES DE LA MIGRAÑA

Las complicaciones de la migraña se caracterizan por presentarse en ataques de migraña con síntomas muy prolongados o, más raramente, con isquemia o convulsiones. Las principales complicaciones son el estatus migrañoso (ataque de migraña que se prolonga más de 72 horas), el aura persistente sin infarto (síntomas del aura que se prolongan más de 1 semana) o, infarto migrañoso y la migraña con aura convulsiva.

3.5. TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

La migraña es una enfermedad recurrente y episódica donde no existe curación, pero si se puede controlar en la gran mayoría de los casos. Se deben identificar los posibles desencadenantes de las crisis de migraña en el paciente, aunque a menudo serán inevitables. Se debe recomendar a los pacientes que hagan una vida sana, con horarios reglados, ejercicio regular y evitar el sobrepeso.

El tratamiento farmacológico en la migraña es obligado. Existen dos tipos de tratamiento, uno preventivo y otro para los ataques de migraña. Además, se debe incidir en el aspecto educacional en los pacientes que tienen ataques recurrentes de migraña; informando y alertando del potencial peligro del abuso de medicación, intentando disminuir el uso de analgésicos a menos de 15 días al mes, y la de triptanes, ergóticos o combinación de analgésicos a menos de 10 días al mes ⁽¹⁵⁾.

3.5.1. TRATAMIENTO AGUDO

El tratamiento agudo de la migraña incluye diversos grupos farmacológicos que pueden ser usados. No solo el fármaco empleado, sino las vías de administración y el momento en el que se administre son importantes en el manejo del ataque agudo. Por ejemplo, la administración de una vía diferente a la oral (nasal, subcutáneo o supositorio) puede ser útil en pacientes que les despierta el dolor, los que alcanzan el pico máximo de dolor de forma rápida o en aquellos que tienen náuseas y vómitos en la fase premonitoria ⁽¹⁵⁾

En los ataques moderados de migraña la mayoría de los pacientes emplean analgésicos simples (AINEs, aspirina o acetaminofeno) ⁽¹⁶⁾ para el dolor agudo de la migraña y, solo si el dolor no cede, combinar fármacos específicos de la migraña como los triptanes. En caso de asociar náuseas o vómitos se puede añadir también un antiemético. Por otro lado, en los ataques severos de migraña se empleará directamente como primera línea los triptanes. En caso complicarse se podrán usar también antieméticos y formulaciones no orales de los triptanes. La combinación mejor estudiada de triptanes y analgésicos es la de sumatriptán con naproxeno que puede encontrarse en algunos países en una única formulación farmacológica bajo el nombre comercial de treximet.

Si no existen contraindicaciones los triptanes son considerados fármacos de primera línea en pacientes con ataques severos de dolor. Son agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. Estos receptores se encuentran localizados en las terminaciones nerviosas periféricas del nervio trigémino y en las neuronas del complejo cervical del trigémino, el tronco del encéfalo y el tálamo. Los triptanes inhiben la liberación de péptidos vasoactivos, promueven la vasoconstricción y bloquean las rutas nociceptivas en el tronco del encéfalo. Los triptanes inhiben la transmisión en el núcleo del trigémino bloqueando la transmisión de la primera neurona a la segunda, efecto mediado por la reducción de los niveles de CGRP⁽¹⁷⁾.

La eficacia y seguridad de los triptanes viene abalada por los más de 25 años que se llevan empleando en la práctica clínica. Un estudio de cohortes con más de 63.000 pacientes con migraña, no encontró asociación entre la prescripción de triptanes y

eventos cardiovasculares relevantes en comparación con el grupo control ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, tradicionalmente han sido asociados con un incremento del riesgo de eventos cerebrovasculares, disecciones arteriales, aneurismas y eventos vasculares del embarazo. Pese a la limitada evidencia científica que lo avala, aún se encuentran contraindicados en pacientes con historia de enfermedad vascular periférica, coronaria o cerebrovascular y en aquellos con hipertensión severa. También debe evitarse su uso en pacientes con migraña hemipléjica y migraña basilar. Igualmente, deben ser empleados con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Los triptanes se encuentran disponibles en una amplia variedad de formulaciones, lo que permite individualizar el tratamiento en cada paciente y en cada ataque de migraña. Por ejemplo, un ataque que comienza durante el día y progresa de forma lenta puede ser tratado con una formulación oral, mientras que un ataque que despierte al paciente por la noche dada la severidad del dolor es preferible utilizar una formulación no oral.

Aunque la variedad de triptanes disponibles en el mercado se basen todos en el mismo mecanismo de acción, la eficacia y efectos adversos son diferentes. Pacientes que no han respondido a un triptán pueden responder a otros⁽¹⁹⁾. Se ha demostrado que el triptán mas efectivo medido como el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir eliminar el dolor en dos horas es el sumatriptán subcutáneo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes prefiere una vía de administración oral. Los que presentan mejores resultados son el eletriptán 40 mg y rizatriptán 10 mg. Por otro lado, los que tienen menores tasas de recurrencia son eletriptán 40 mg y rizatriptán 10 mg, mientras que almotriptán 12,5 mg y naratriptán 2,5 mg han sido asociados a un menor número de efectos secundarios⁽¹⁵⁾. En la tabla 4 se recogen las principales indicaciones de los triptanes.

Tabla 4. Indicaciones de los triptanes		
Compuesto	Formulación	Indicación
Sumatriptán	Subcutánea 6 mg Nasal 20 mg	Crisis con dolor grave resistentes a vía oral y nasal Crisis resistentes a la vía oral Pacientes con vómitos
	Nasal 10 mg Oral 50 mg	Niños y adolescentes Paciente migrañoso estándar Paciente en riesgo potencial de embarazo
Zolmitriptán	Oral 2,5 y 5 mg	Paciente migrañoso estándar Crisis resistentes a la vía oral Paciente con vómitos
Naratriptán	Oral 2,5 mg	Crisis leves-moderadas de larga duración Efectos adversos de otros triptanes
Rizatriptán	Oral 10 mg	Crisis con dolor grave, rápidas y de corta duración
Almotriptán	Oral 12,5 mg	Paciente migrañoso estándar Efectos adversos con otros triptanes Niños y adolescentes

Eletriptán	Oral 20 y 40 mg	Crisis con dolor grave de larga duración
Frovatriptán	Oral 2,5 mg	Crisis leves-moderadas de larga duración Efectos adversos con otros triptanes

Tabla 4. Adaptada de Manual de práctica clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico -terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020

Otros fármacos recientemente aprobados por la FDA para el tratamiento agudo de la migraña son los gepantes, antagonistas orales del receptor del CGRP. Son moléculas de pequeño tamaño disponibles en formulación oral que se pueden emplear en el tratamiento agudo de la migraña en pacientes con contraindicación a los triptanes o insuficiente respuesta a los mismos. Su gran ventaja es que carecen de actividad vasoconstrictoras, y por tanto, pueden usarse en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Se investigaron el telcagepante y olcegepante durante muchos años, pero no llegaron a comercializarse por su hepatotoxicidad ⁽²⁰⁾. Han sido aprobados el rimegepante y el ubrogepante pero se necesitan más datos para sacar conclusiones sobre su seguridad y tolerabilidad a largo plazo. Se encuentran en proceso de comercialización en España.

Lasmitidán es otro fármaco nuevo aprobado hace poco por la FDA. Es un agonista selectivo del receptor de serotonina 5-HT 1F. Al igual que los gepantes, no produce efecto vasoconstrictor y puede administrarse en pacientes con contraindicaciones para el uso de triptanes. También se encuentra en proceso de comercialización

3.5.2. TRATAMIENTO PREVENTIVO

No todos los pacientes que han sufrido un ataque de migraña necesitarán de un tratamiento de fondo para intentar controlar la enfermedad. Se considera que entorno al 25% de los pacientes lo necesita⁽⁶⁾. El tratamiento preventivo está indicado en caso de tener 3 o más crisis de migraña al mes. Su objetivo es intentar controlar la frecuencia y síntomas de las crisis, para que cuando se produzcan, sus síntomas sean más leves y fácilmente reversibles con la medicación del tratamiento agudo. El tratamiento debe mantenerse como norma general durante un mínimo de 3 meses y se debe esperar al menos 6 semanas para considerar que un fármaco no tiene utilidad terapéutica⁽²⁾. Las principales indicaciones y efectos adversos de los fármacos preventivos utilizados en la migraña vienen recogidos en la tabla 5.

El tratamiento preventivo también debe considerarse, independientemente de la frecuencia de las crisis, en pacientes con alguno de los siguientes subtipos de migraña: migraña hemipléjica, migraña con aura del tronco encefálico, síntomas de aura frecuentes, prolongados o incómodos y en el infarto migrañoso ⁽¹⁵⁾. Igualmente, en pacientes donde la intensidad de las crisis interfiera significativamente en su calidad de vida o en aquellos donde la eficacia del tratamiento agudo no sea la esperada puede prescribirse también el tratamiento preventivo⁽²¹⁾.

Los fármacos más empleados son los antihipertensivos, antagonistas del calcio y antiepilépticos. Tienen una eficacia similar, por lo que la elección de uno u otro se realizará en función de las características del enfermo y de sus posibles efectos adversos.

Los betabloqueantes son de elección en los pacientes con crisis de migraña sin aura siempre que no presenten contraindicaciones para su uso como asma, depresión o diabetes. Se ha demostrado que el metoprolol, propranolol y el timolol son efectivos en el tratamiento de la migraña, mientras que el atenolol y el nadolol son también probablemente efectivos ⁽²²⁾. Dentro de sus efectos adversos más frecuentes se encuentra la fatiga, impotencia, náuseas, mareos e hipotensión ortostática. En caso de existir contraindicaciones o ser mal tolerados se pueden administrar otros antihipertensivos como el candesartán y el lisinopril⁽⁷⁾.

El único antagonista del calcio empleado en el tratamiento de la migraña es la flunarizina. Tradicionalmente empleado cuando los antihipertensivos se encontraban contraindicados o no tenían el efecto deseado. Sin embargo, sus efectos adversos como el aumento de peso y depresión hacen que se prefiera el uso de los antiepilépticos⁽⁶⁾.

Los fármacos antiepilépticos que han demostrado eficacia en el tratamiento preventivo de la migraña son el topiramato y el ácido valproico ⁽²¹⁾. El topiramato es el fármaco de elección en pacientes obesos ya que uno de sus efectos adversos es la pérdida de peso. Otros efectos adversos para los pacientes son parestesias distales, dificultad de concentración, dolor abdominal, depresión, glaucoma agudo y litiasis renal. Una vez se comience tratamiento con topiramato se debe aumentar la dosis de forma lenta y progresiva. Por otro lado, se encuentra el ácido valproico, en la actualidad menos utilizado porque necesita controles analíticos periódicos por la posibilidad de inducir hepatitis fulminante o trastornos del hemograma. Además, se encuentra contraindicado en embarazadas por el riesgo teratogénico. Sus efectos secundarios más frecuentes son la pérdida de cabello, el temblor, el aumento de peso y las alteraciones gastrointestinales.

Los antidepresivos usados en la migraña han sido los antidepresivos tricíclicos, especialmente, la amitriptilina. Son especialmente útiles en pacientes que presentan migraña y cefalea tensional ⁽²³⁾. Debido a su perfil de efectos secundarios, se pueden emplear otros grupos farmacológicos como los ISRS donde la venlafaxina ha demostrado efecto beneficioso.

En pacientes refractarios con MC, la combinación de los fármacos mencionados anteriormente es beneficiosa. Normalmente se combinan fármacos con mecanismos de acción diferentes como, por ejemplo, un betabloqueante o candesartán junto con topiramato ⁽⁶⁾.

En los pacientes con MC también se puede emplear la toxina botulina (OnabotulinumtoxinA) como tratamiento preventivo en pacientes adultos que no hayan respondido adecuadamente o que no toleren al menos dos tratamientos preventivos. El inicio del efecto puede tener un periodo de latencia de varios días, pero en muchos casos se ha objetivado una respuesta desde la primera semana. El protocolo habitual en la práctica clínica consiste en la infiltración de un total de 31 puntos fijos en diferentes

músculos específicos de cabeza y cuello (corrugador, procerus, frontal, temporal, occipital, cervicales paraespinales y trapecio). La dosis que debe ser administrada en cada punto es de 5U (0,1 ml) hasta 150U, aunque en algunos pacientes puede incrementarse a 200U. ⁽¹²⁾.

Recientemente han sido desarrollados los antagonistas del receptor CGRP conocidos como los geptanes. Su uso ha sido avalado tanto en el tratamiento preventivo como agudo de la migraña. En el tratamiento preventivo son el rimegepante y el atogepante los que han conseguido superar los ensayos clínicos, aunque de momento solo en ME.

Igualmente, los anticuerpos anti CGRP, desarrollados en la última década y objetivo de análisis de este trabajo de fin de grado, han sido recientemente aprobados y comercializados en España para el tratamiento preventivo de la migraña.

Tabla 5. Indicaciones y efectos adversos de los principales fármacos útiles en el tratamiento preventivo de la migraña

Compuesto	Indicaciones	Efectos adversos	
		Frecuentes	Raros
Betabloqueantes	Migraña sin aura Migraña y HTA Migraña y temblor	Fatiga Mareo Náuseas Hipotensión ortostática Impotencia Frialdad distal	Depresión Bradicardia Insuficiencia cardiaca Broncoconstricción Insomnio/ pesadillas
Candesartán	Migraña con/sin aura Migraña y HTA Migraña y depresión	Fatiga Hipotensión Teratogenicidad	Insuficiencia renal Hipercaliemia
Topiramato/ Zonisamida	Migraña con/sin aura Migraña crónica Migraña y sobrepeso	Parestesias distales Síntomas cognitivos Trastorno intestinal Pérdida peso	Glaucoma Litiasis renal Depresión
Ácido Valproico	Migraña con/sin aura refractaria Migraña crónica	Náuseas/Vómitos Somnolencia Sobrepeso Temblor Alopecia Teratogenicidad	Hepatotoxicidad Quistes ováricos Trombocitopenia
Flunarizina	Migraña con/sin aura en niños / Depresión en	Somnolencia Sobrepeso	Parkinsonimos Galactorrea

	adolescentes o adultos delgados y sin tendencia a la depresión.		
Amitriptilina	Migraña y cefalea tensional Migraña y depresión Migraña e insomnio	Somnolencia Estreñimiento Sobrepeso Sequedad de piel y mucosas Palpitaciones	Síntomas cognitivos Retención urinaria Glaucoma
Onabotulimtoxina tipo A	Migraña crónica Migraña episódica de alta frecuencia	Ptosis Cervicalgia	Diplopia Disfagia
Anticuerpos anti CGRP	Migraña episódica de alta frecuencia Migraña crónica	Dolor local Nasofaringitis	Estreñimiento Raynaud Rash
<i>Tabla 5. Adaptada de Manual de práctica clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico - terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020</i>			

3.6. ANTICUERPOS ANTI CGRP

El CGRP es un péptido compuesto por 37 aminoácidos que se sintetiza tanto en el sistema nervioso periférico como central. Existen dos variantes, alfa y beta, que difieren en tan solo tres aminoácidos⁽²⁴⁾. El CGRP se ha descrito tradicionalmente como un mediador en el sistema nervioso, digestivo y cardiovascular. También se sabe que es un vasodilatador tanto de la circulación periférica como cerebral. Estudios más recientes han implicado a esta molécula en otras funciones como el metabolismo óseo, el sistema inmune y cicatrización de fracturas⁽²⁰⁾. Se ha visto que el CGRP se libera como respuesta a la vasoconstricción o como parte de la respuesta inflamatoria⁽²⁵⁾. Sin embargo, pese a lo que podría pensarse las terapias inhibitoras del CGRP no produce vasoconstricción per se, sino que inhiben la vasodilatación compensadora en el contexto de la inflamación⁽²⁶⁾. Se ha demostrado la elevación de la concentración de CGRP en la vena yugular durante los ataques de migraña se normalizaba tras la administración de sumatriptán. Además, la infusión de CGRP en pacientes con migraña provoca dolor de cabeza⁽²⁷⁾.

Una vez descubierta la importancia del CGRP en la patogenia de la migraña se desarrollaron dianas terapéuticas contra esta molécula. Por un lado, desde finales del siglo pasado se comenzó el desarrollo de los antagonistas del CGRP, unas pequeñas moléculas que hasta hace tan solo unos años no han superado los ensayos clínicos. Por otro lado, se encuentran los anticuerpos monoclonales, fármacos que serán objetivo de estudio en este Trabajo de Fin de Grado.

El futuro terapéutico de muchas enfermedades pasa por el desarrollo de anticuerpos monoclonales que sean efectivos para cada enfermedad. Últimamente, cada vez se encuentran más fármacos disponibles de este tipo y su desarrollo parece no tener fin. Su alta especificidad les proporciona unas características farmacológicas únicas, haciendo que sus efectos secundarios sean escasos. No tienen toxicidad hepática o renal específica, y su gran tamaño, les impide atravesar la barrera hematoencefálica y generar efectos adversos en el sistema nervioso. Además, su larga vida media permite administrarlos mensualmente o trimestralmente, aumentando la adherencia terapéutica⁽²⁰⁾. Su mayor desventaja es que no pueden formularse oralmente y deben administrarse de forma subcutánea o intravenosa. Además, pueden activar el sistema innato provocando una reacción de hipersensibilidad o la producción de anticuerpos neutralizantes⁽²⁴⁾.

Son 4 anticuerpos monoclonales contra el CGRP o su receptor los que han conseguido superar los ensayos clínicos fase 3: Erenumab⁽²⁸⁾, Fremanezumab⁽²⁹⁾, Galcanezumab⁽³⁰⁾ y Eptinezumab⁽³¹⁾. Las principales características de los anticuerpos monoclonales aprobados están en la tabla 6.

Tabla 6. Anticuerpos monoclonales anti CGRP.				
	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Vía adm.	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa
Frecuencia	Mensual	Trimestral / Mensual	Mensual	Trimestral
Dosis (mg)	70 o 140	675 trimestral/ 225 mensual	240 inicio / 120 mes	100-300
Anticuerpo	Humano	Humanizado	Humanizado	Humanizado
Diana	Receptor CGRP	Péptido CGRP	Péptido CGRP	Péptido CGRP
Anticuerpo	IgG2	IgG2a	IgG4	IgG1
<i>Tabla VI. Adaptada de Dodick DW. Migraine. Vol. 391, The Lancet.</i>				

Históricamente la falta de respuesta o de tolerabilidad ha sido un problema frecuente de una parte de los pacientes con migraña. Se recomienda el empleo de anticuerpos monoclonales en los pacientes con MC o ME de alta frecuencia que han fracasado a dos o más tratamientos preventivos y en aquellos donde no se puedan usar por sus comorbilidades, efectos secundarios o bajo cumplimiento⁽³²⁾. En España el informe de posicionamiento terapéutico^(33,34) aprobó la financiación de estos fármacos en pacientes con 8 o más días de migraña/mes y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de MC.

La aparición del erenumab, como el primer fármaco en desarrollarse demostró su potencial aplicabilidad con una reducción del 50% o más en los días con migraña al mes durante un periodo de tratamiento de 9 a 12 semanas. Los pacientes con MC refractaria tienen tasas de respuesta $\geq 50\%$, menor número de días con episodios de migraña,

menor uso de medicamentos para las crisis de migraña aguda y una mejoría en su calidad de vida⁽³⁵⁾.

La evidencia actual indica que la respuesta a los anticuerpos es sostenida en el tiempo y con un buen perfil de seguridad a largo plazo. No se han descrito fenómenos de taquifilaxia y la posible producción de anticuerpos contra los anticuerpos administrados no es clínicamente significativa en la mayoría de los pacientes.

El tratamiento con anticuerpos ha conseguido disminuir el consumo de medicación aguda. Además, no se observaron interacciones con otra medicación preventiva en pacientes que se les administró conjuntamente fremanezumab ⁽³⁶⁾. Sin embargo, en distintas guías se recomienda eliminar el tratamiento preventivo antes de iniciar un régimen con anticuerpos en los pacientes con ME, los pacientes con MC pueden continuar el tratamiento preventivo⁽³²⁾.

La migraña tiene un impacto en la calidad de vida de los pacientes muy grande. Estos fármacos han demostrado mejorar su calidad de vida reduciendo la cantidad de días que la migraña provoca a los pacientes estar inhábiles.

Los efectos adversos son raros. El más frecuente es una reacción en el sitio de la inflamación que incluye eritema, prurito y dolor. Otros más infrecuentes fueron estreñimiento, nasofaringitis o sinusitis. Durante su desarrollo existió la preocupación acerca de las potenciales consecuencias vasculares que podía tener la inhibición del CGRP. Sin embargo, no se han encontrado efectos adversos en este sentido.

Las terapias preventivas de la migraña suelen mantenerse durante varios meses hasta considerarlas ineficaces. No hay un tiempo establecido para la duración del tratamiento que debe individualizarse en cada caso, aunque las guías recomiendan mantenerlo hasta 12-18 meses en algunos pacientes. Los ensayos clínicos con anticuerpos han demostrado que si esta terapia va a tener efecto, lo va hacer en los tres primeros meses e incluso durante el primer mes. Por tanto, si durante el periodo de 1 a 3 meses no consiguen reducir la frecuencia de crisis, debería detenerse el tratamiento.

4. OBJETIVOS

Los objetivos principales de este trabajo de fin de grado son:

- Revisar la literatura científica existente sobre los anticuerpos anti GRP y su eficacia en el tratamiento de la migraña.
- Evaluar la eficacia clínica de los anticuerpos anti CGRP en una cohorte de pacientes con migraña mediante la recopilación y análisis de datos clínicos de pacientes del servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).
- Identificar las consecuencias del cese del anti CGRP tras un año de tratamiento.

Además, se establecen los siguientes objetivos secundarios:

- Discutir las implicaciones clínicas de los resultados obtenidos y su impacto potencial en la práctica médica.
- Analizar los grupos de población que puedan tener un mayor beneficio en su aplicación, así como aquellos que no responderán al tratamiento.
- Conocer los posibles efectos adversos del tratamiento.
- Proponer posibles áreas de investigación futura.

5. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la recogida de datos en una cohorte de los primeros 120 pacientes que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales anti CGRP en el servicio de Neurología del HUMV. Las variables recogidas inicialmente incluyen: Edad, sexo, diagnóstico inicial (MC, ME), presencia de aura, años de evolución con migraña, años de evolución co MC, días de dolor al mes antes de iniciar el anticuerpo, anticuerpo empleado, fármacos preventivos concomitantes (beta-bloqueante, ácido valproico, topiramato, amitriptilina, candersartán), número de tratamientos preventivos empleados en el pasado, días al mes con tratamientos sintomático, tratamiento sintomático empleado y enfermedades concomitantes (ansiedad, depresión, fibromialgia, HTA, obesidad, hipercolesterolemia, otras).

Se hizo un seguimiento a los pacientes a los 3, 6, 12 meses y posterior a la suspensión del tratamiento. En este Trabajo de Fin de Grado se analizarán los datos obtenidos a los 12 meses. Entre las variables recogidas se incluyen: días con dolor al mes, anticuerpo monoclonal empleado, cambio de anticuerpo durante el seguimiento o cese del mismo, recurrencia de la migraña, tratamiento preventivo empleado, días al mes con tratamiento sintomático, criterios de abuso de medicación, efectos adversos del tratamiento, tasa de respuesta al tratamiento con anti CGRP y PGIC (Patient Global Impression Scale of Change).

Para el análisis estadístico se aplicó la prueba de Kolmogorov – Smirnov para determinar la normalidad de la población de la muestra en cada una de las variables mencionadas anteriormente. Posteriormente, se usó el test correspondiente en función del tipo variable y de la normalidad de la muestra como se recogen en las tablas 7 y 8. Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

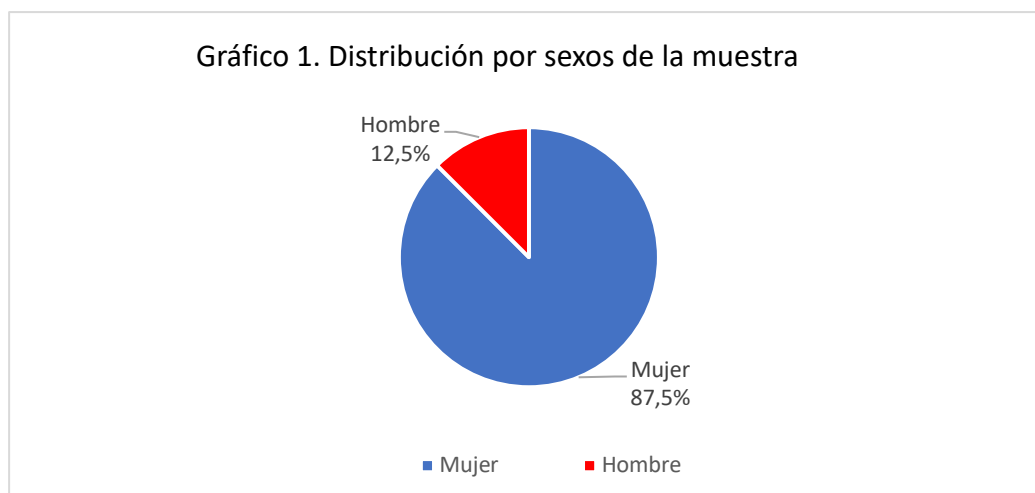
6. RESULTADOS.

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO INICIAL

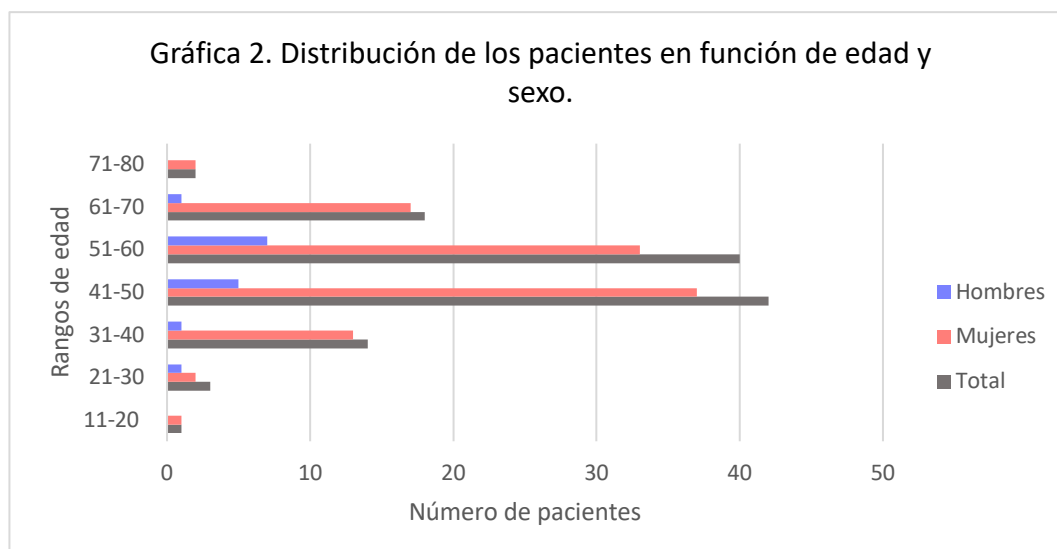
La cohorte de pacientes que ha recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales anti CGRP en el hospital HUMV de Santander asciende a 179 personas. El siguiente análisis se centrará en el análisis basal de aquellos que completaron el año de tratamiento. El número total de pacientes que ha completado el año de tratamiento en el momento del análisis es de 120 personas.

6.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

El número total de pacientes analizados es de 120, siendo el 87,5% (105) mujeres (gráfico 1). La media de edad en el momento de inclusión en el estudio fue de $50,5 \pm 10,4$ años; siendo el mínimo y el máximo, 19 y 74 años respectivamente.

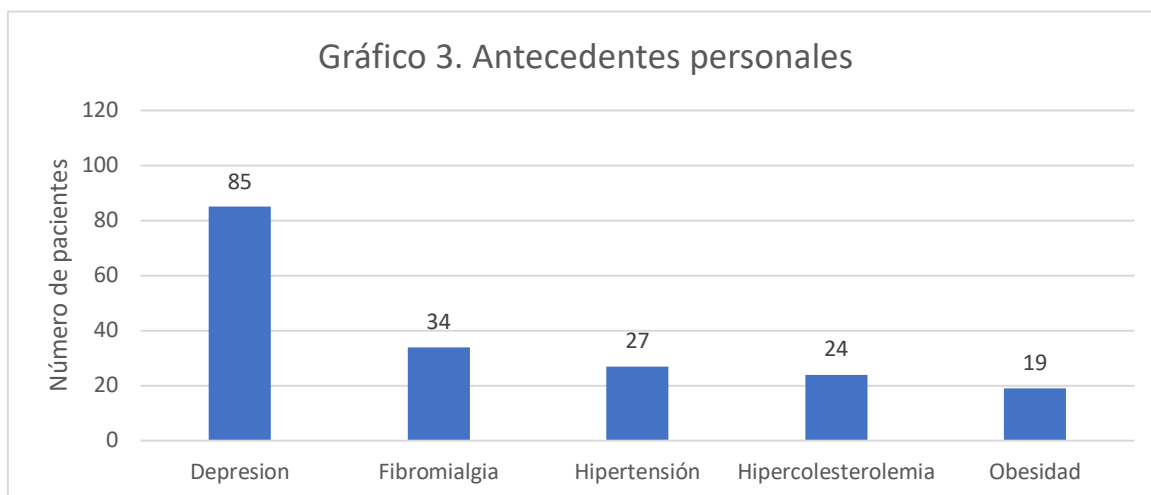


En la gráfica 2 se muestra la distribución por sexo y límites de edad de la muestra de los pacientes incluidos en el análisis.



6.1.2. ANTECEDENTES PERSONALES

Del total de la muestra disponible, 97 pacientes presentaron antecedentes personales de interés (gráfico 3). El antecedente personal más prevalente fue la depresión, presente en un 72,6% (85) de los pacientes. De menor prevalencia fueron la fibromialgia en un 29,1% (34) y otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión en un 22,8% (27), obesidad en el 16,1% (19) e hipercolesterolemia en un 20,5% (24).



6.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LA CEFALEA.

De los pacientes pertenecientes a la muestra, el 94,2% (113 pacientes) cumplen los criterios diagnósticos de MC según la clasificación de la ICHD-3, mientras que el 3,3% (4 pacientes) estaban diagnosticados de ME; el 2,5% (3 pacientes) cumplía criterios de hemicránea continua.

Entre los pacientes migrañosos, el 21% (25) cumplía criterios diagnósticos de migraña con aura.

Los pacientes tenían desde su debut clínico hasta el inicio del estudio una historia de migraña de $32,4 \pm 12,23$ años de media, siendo el mínimo y el máximo, 1 y 45 años respectivamente. Respecto a los años que habían pasado desde que cumplían criterios de MC la media era de $11,94 \pm 8,78$ años.

Se realizó un registro de los días mensuales de cefalea previos al inicio del tratamiento anti cGRP, obteniéndose una media de $23,3 \pm 6,5$ días de dolor al mes, siendo el mínimo y el máximo, 9 y 30 días respectivamente.

6.1.4. TRATAMIENTOS PREVIOS AL INCIO EL ESTUDIO.

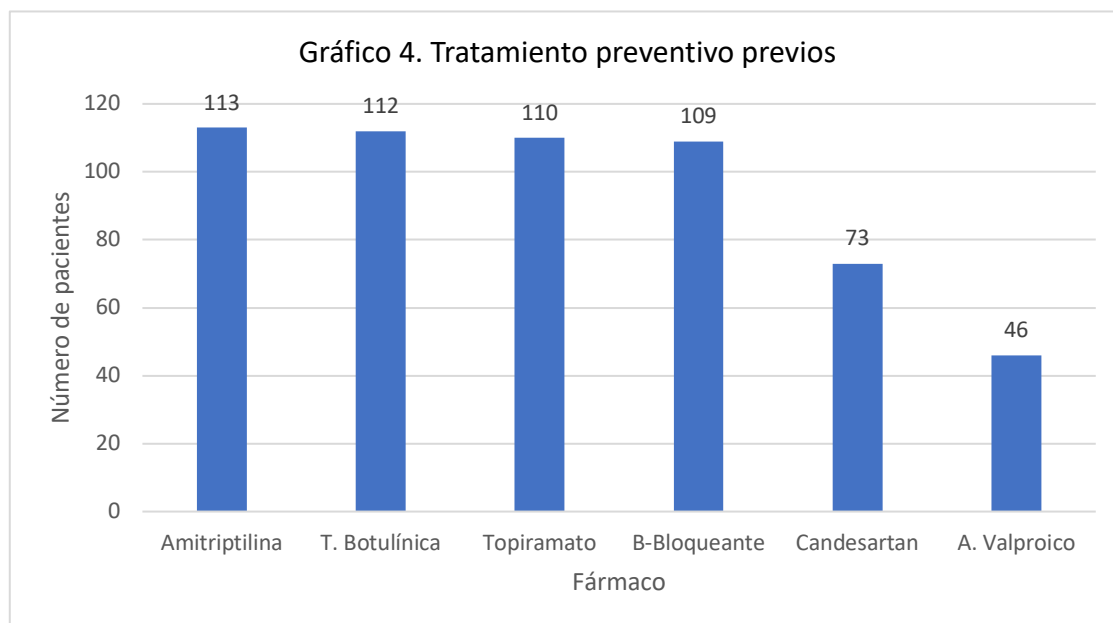
6.1.4.1. TRATAMIENTO AGUDO

La media de días que los pacientes requerían de tratamiento sintomático para el control de la cefalea era de $20,9 \pm 6,6$ días. Entre los tratamientos sintomáticos más utilizados destacaban los triptanes en el 88,4% (114) de los pacientes, AINES en el 88,4% (114) y opiáceos en el 12, 1% (14).

Del total de la muestra disponible el 95,7% (112) cumplía los criterios de abuso de medicamentos al inicio del tratamiento con anti CGRP, siendo tan solo el 4,3% (5) los que no los cumplía .

6.1.4.2. TRATAMIENTO PREVENTIVO

El 97,5% de los pacientes, es decir, un total de 117 había recibido tratamientos preventivos en el pasado (Gráfico 4). Por orden de frecuencia, los tratamientos más utilizados habían sido la amitriptilina en el 96,6% (113) de pacientes, la toxina botulínica en el 95,7% (112), el topiramato en el 94,0% (110) y los beta-bloqueantes en el 93,2% (109). Otros tratamientos menos utilizados, pero también relevantes fueron el candesartán en el 62,4% (73) y el ácido valproico en el 39,3% (46).

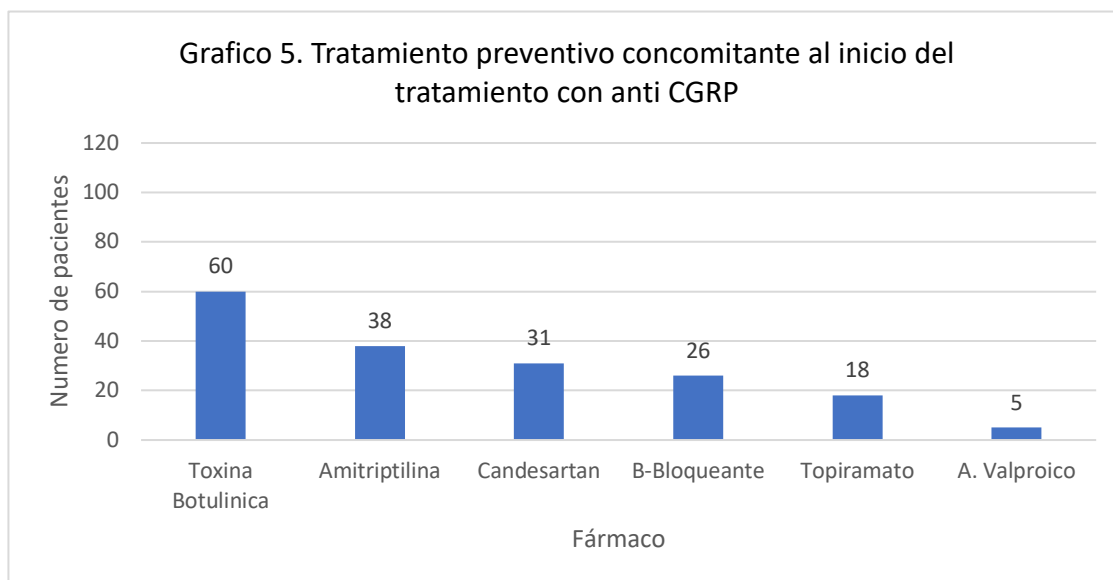


La media de fármacos preventivos que habían recibido los pacientes antes del estudio fue de $7,46 \pm 2,01$ tratamientos. La mediana y la moda fue de 7 tratamientos, siendo el máximo y el mínimo, 1 y 11 tratamientos respectivamente.

En el momento que se inicio del tratamiento con anticuerpos anti CGRP el 90,6% (117) de los pacientes estaba en tratamiento con al menos otro fármaco preventivo (Gráfico 5). El tratamiento más prevalente en la muestra en ese momento fue la toxina botulínica, tratamiento prescrito en el 51,3% (60) de los pacientes. Por orden de

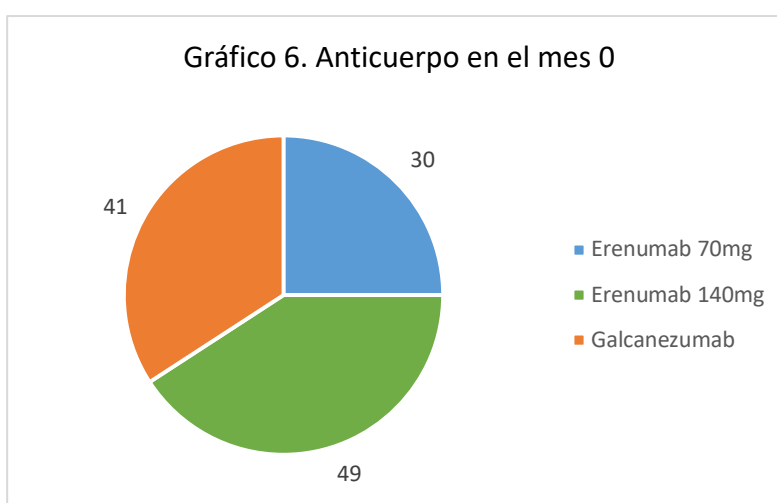
frecuencia, posteriormente se encontraba la amitriptilina en el 32,8% (38), el candesartán en el 26,5% (31), los betabloqueantes en el 22,2% (26) el topiramato en el 15,4% (18) y el ácido valproico en el 4,3% (5) de los pacientes.

La media de fármacos preventivos en el momento de iniciar tratamiento con anti CGRP era de $2,1 \pm 1,3$ fármacos, con límites entre 0 y 5. La mediana de la muestra era de 2 fármacos.

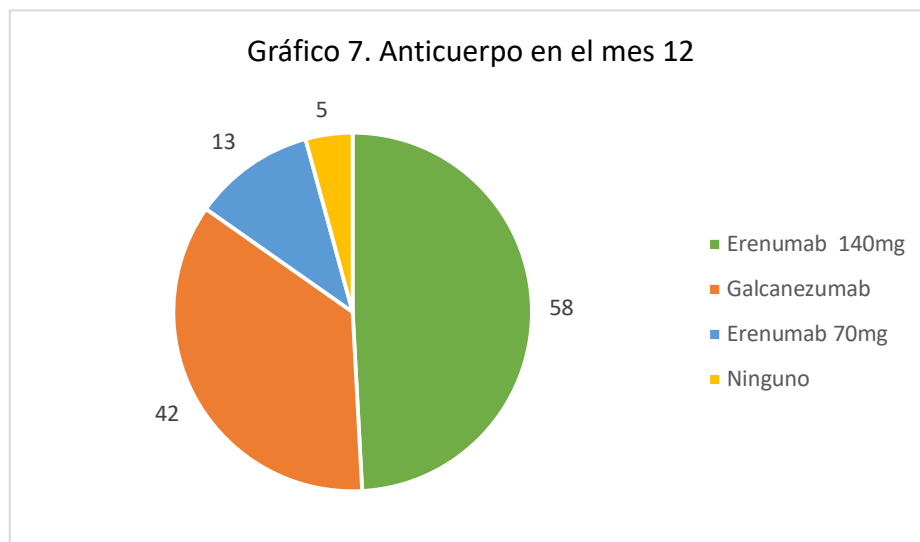


6.1.4.3. TRATAMIENTO ANTI CGRP UTILIZADO

Teniendo en cuenta los diferentes tratamientos disponibles, se pautó tratamiento con Erenumab 70 mg al 25% (30) de los pacientes, Erenumab 140 mg al 40,8% (49) y Galcanezumab al 34,2% (41). La designación del tratamiento se realizó en función del criterio clínico y el IPT. No se encontraron diferencias en las características basales de los tres grupos de tratamiento (Gráfico 6).



Durante el seguimiento llevado a cabo durante los doce meses en algunos pacientes se realizaron modificaciones en el anticuerpo administrando por diversas causas como ineficacia o mala tolerabilidad. En el mes doce de seguimiento, el 49,2% (58) pacientes estaba en tratamiento con Erenumab 140 mg, el 35,6% con Galcanezumab (42), el 11% con Erenumab 70 mg y el 4,2% (5) con ninguno (Gráfico 7).



No pretende ser el objetivo fundamental de este TFG, pero no existen diferencias en términos de eficacia y efectos adversos entre los diferentes anticuerpos anti CGRP empleados.

6.2. DATOS DE EFICACIA GLOBAL

6.2.1. EVOLUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MIGRAÑA

6.2.1.1. PATIENT GLOBAL IMPRESIÓN OF CHANGE

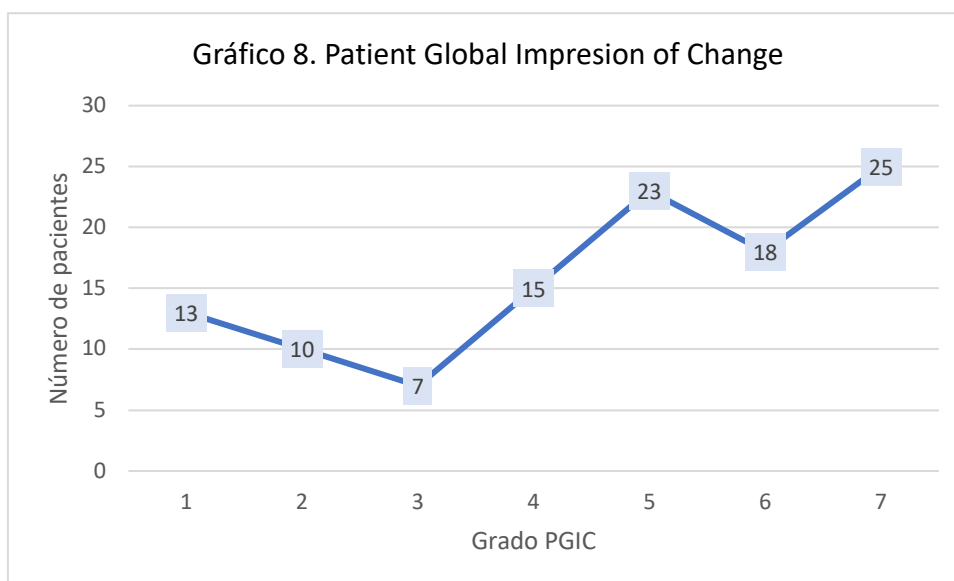
Durante el análisis uno de los marcadores para medir la eficacia del tratamiento fue la escala Patient Global Impresion of Change (PGIC)⁽³⁷⁾. Se trata de una escala subjetiva que evalúa del 1 al 7 la mejoría clínica de los pacientes una vez han realizado el tratamiento (Tabla 7).

Tabla 7. Patient Global Impresion of Change (PGIC)

1	Sin cambios o empeoramiento clínico.
2	Casi ningún cambio.
3	Ligera mejoría, sin cambios notables.
4	Algo mejor, pero no ha supuesto un cambio notable.
5	Moderadamente mejor, ha supuesto un cambio leve pero notable.
6	Mejor, hay una mejoría notable
7	Mucho mejor, ha supuesto una gran diferencia.

La media de puntuación de los pacientes se situó en 4,6 puntos, siendo la mediana de 5 puntos. Es destacable el valor de la moda que se sitúa en 7 puntos, es decir, el grupo más grande dentro de la clasificación PGIC fue el de los pacientes que percibieron una gran mejoría de su migraña (Gráfico 8).

El 72,9% de los pacientes obtuvieron un grado PGIC de 4 o más puntos; es decir, objetivaron una mejoría al menos notable tras el inicio del tratamiento.



6.2.1.2 DÍAS DE CEFALEA AL MES

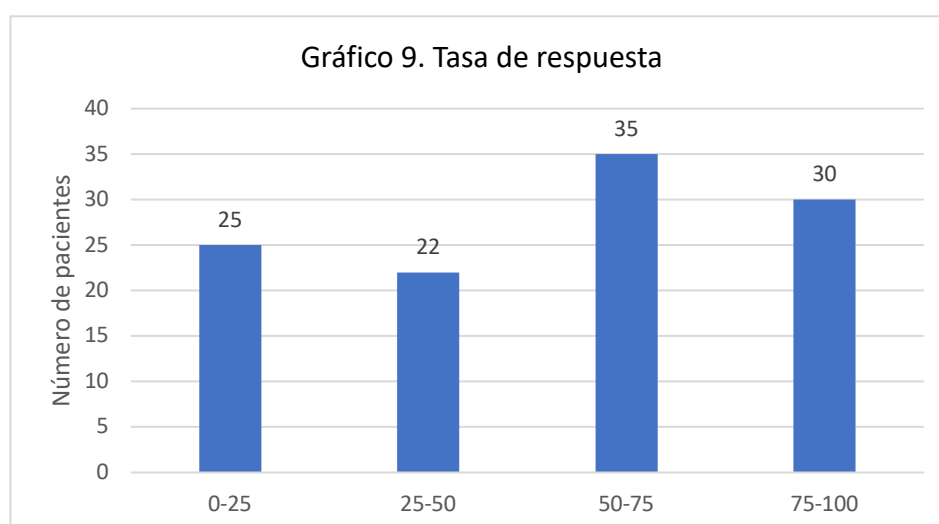
Una vez transcurridos los doce meses, los días de cefalea al mes se redujeron de $23,3 \pm 6,5$ días de dolor al mes a $11,7 \pm 9,9$ días con cefalea al mes. El análisis estadístico mostró una disminución media de 11,7 días (IC 9,9 – 13,4) estadísticamente significativa ($p=0,000$)

6.2.1.3. TASA DE RESPUESTA

Se clasificó a los pacientes en función de la tasa de respuesta que habían mostrado al tratamiento en cuatro grupos. La variable que se empleó fue “días de dolor al mes”, realizando un cociente entre el número de días con cefalea antes de iniciar el tratamiento y a los 12 meses de comenzar el estudio. Posteriormente, se subdividieron en los siguientes cuatro grupos: reducción inferior al 25%, del 25% al 50%, del 50% al 75% y mayor al 75%.

Por orden de frecuencia, el subgrupo más numeroso de pacientes fue el que experimentó una reducción entre un 50 y 75% en el número de días de cefalea con un 31,3% (35) de pacientes de la muestra, después se situó el de más de un 75% con un 26,8% (30), luego el de menos de un 25% con un 22,3% (25) y, por último, el de entre 25 y 50% con un 19,6% (22)(Gráfico 9).

Para el análisis por subgrupos, se consideraron como respondedores al tratamiento a aquellos con reducciones mayores del 50% en el número de días de cefalea al mes. Por tanto, el 58,1% (65) de los pacientes se considera respondedor del tratamiento.



6.2.2. EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS CONCOMITANTES EMPLEADOS

6.2.2.1. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Antes de comenzar el tratamiento con anti CGRP la media de días que los pacientes necesitaban de tratamiento sintomático era de $20,9 \pm 6,6$ días al mes, mientras que a los doce meses se redujo a una media de $10,5 \pm 9,1$ días al mes. La mediana de la muestra pasó de 20 a 9 días al mes de necesidad de tratamiento sintomático.

El análisis estadístico mostró una disminución media entre antes de comenzar el tratamiento y a los 12 meses de 10,5 días (IC 8,7 – 12,3) de toma de tratamiento sintomático al mes ($p=0,000$), reduciéndose un 50,2% los días al mes que los pacientes necesitaban tratamiento sintomático.

Los fármacos sintomáticos más utilizados al año eran los triptanes en el 89% (97) y los AINEs en el 89,6% (93) , mientras que el 14,9% (11) utilizaba opiáceos.

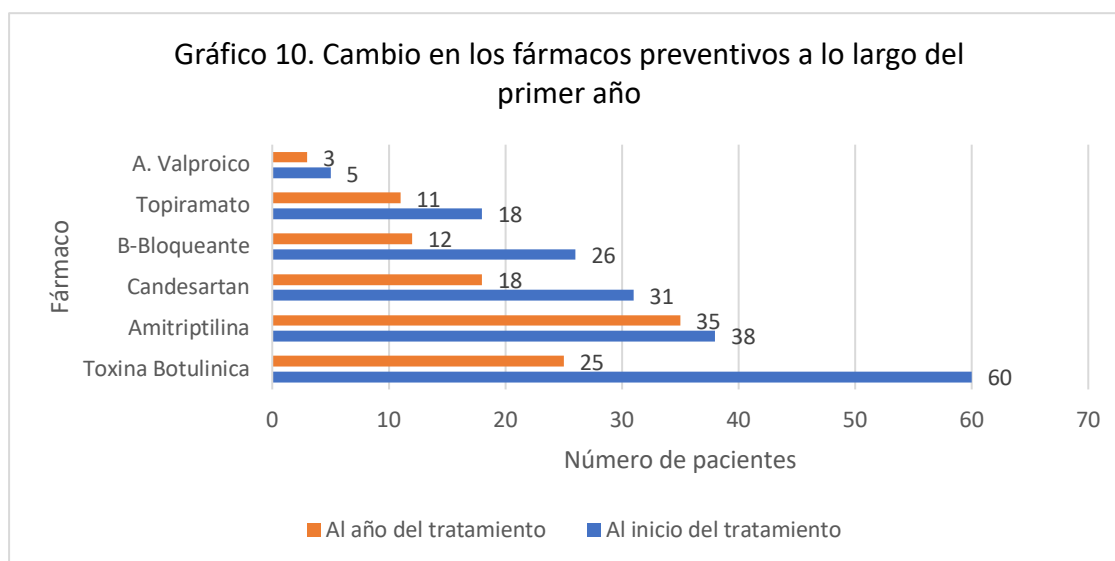
Respecto al abuso de medicación, al comenzar el estudio el 96% (107) de los pacientes cumplía criterios de abuso de medicación. Tras un año, dicho porcentaje se redujo al 33% (37) de los pacientes. El análisis estadístico mostró que la reducción del número de personas que cumplía criterios de abuso de analgésicos era estadísticamente significativa ($p=0,000$).

6.2.2.2. TRATAMIENTO PREVENTIVO

El 90,6% (106) de los pacientes recibía tratamiento preventivo en el momento de iniciar el tratamiento con anticuerpos. La media era de $2,1 \pm 1,3$ fármacos, con límites entre 0 y 5 fármacos. La mediana era de 2 fármacos.

Tras doce meses en tratamiento con el anticuerpo anti CGRP, el número de pacientes con otros tratamientos preventivos se redujo al 57,5% (65) de los pacientes. La media fue de $1,15 \pm 1,23$ fármacos, con siendo el mínimo y el máximo de 0 y 4 fármacos respectivamente. La mediana era de 2 fármacos. El análisis estadístico concluyó que la reducción de 1 fármaco (IC 0,8-1,3) respecto al inicio del tratamiento era estadísticamente significativa ($p=0,000$).

Los fármacos más prevalentes en la muestra al año del inicio del tratamiento tienen un orden de frecuencia similar al que tenían antes de iniciar el tratamiento, con la diferencia de que los porcentajes se encuentran reducidos de manera significativa. El tratamiento más prevalente en la muestra al año de iniciar el anticuerpo era la amitriptilina, prescrita en el 40,2% (35) de los pacientes. Por orden de frecuencia, posteriormente se encontraba la toxina botulínica en el 28,7% (25), el candesartán en el 20,7% (18), los betabloqueantes en el 13,8% (12) el topiramato en el 12,6% (11) y el ácido valproico en el 3,4% (3) (Gráfico 10).



6.2.3. RECURRENCIA TRAS CESE DEL TRATAMIENTO

Una vez completado al menos un año de tratamiento, se procedió a la retirada del anticuerpo en un total de 54 pacientes. De ellos, el 54,7% (29) de los pacientes experimentó una recurrencia de la migraña. La media de tiempo transcurrido hasta la reaparición de la migraña frecuente fue de $1,7 \pm 0,7$ meses. La mediana se situó en 2 meses hasta la recurrencia de la migraña.

Se realizó un análisis estadístico que comparase el grupo de pacientes al que se le retiró el tratamiento respecto a los que continuaron con él. Los datos obtenidos pueden verse en la tabla 8.

Tabla 8. Análisis estadístico por subgrupos: Retirada tratamiento Vs no retirada			
	Retirada (n=66)	No retirada (n=54)	Test (resultado significación)
Edad	51,10 $\pm$ 10,22	51,86 $\pm$ 10,40	T test (NS)
Días de dolor al mes	13,11 $\pm$ 9,12	10,06 $\pm$ 10,49	Mann-Whitney (p<0,01)
Días de tratamiento sintomático al mes	9,15 $\pm$ 9,76	11,74 $\pm$ 8,40	Mann-Whitney (p<0,01)
PGIC	5,09 $\pm$ 2,11	4,16 $\pm$ 1,8	Mann-Whitney (p<0,01)
Criterios de abuso de analgésicos	29,63%	35,59%	Fischer's exact (NS)
Tasa de respuesta >50%	68,52%	48,28%	Fischer's exact (p<0,05)
Tratamiento preventivo concomitante	44,62%	55,38%	Fischer's exact (NS)

El análisis estadístico mostró diferencias en los grupos en las siguientes variables: “Días de dolor al mes”, “Días de tratamiento sintomático al mes”, “PGIC” y “Tasa de respuesta >50%”.

6.2.4. EFECTOS ADVERSOS

De la muestra que se dispone el 64,6% (73) de los pacientes no sufrió ningún efecto adverso con la toma del tratamiento. Por el contrario, el 35,4% (40) tuvo algún efecto adverso. Los más destacados fueron los siguientes: El 25,7% (29) de los pacientes desarrolló estreñimiento, el 6,2% (7) tuvo efectos adversos locales, el 1,8% (2) síntomas gripales, el 1,8% (2) síndrome de las piernas inquietas, el 1,8% (2) ganancia ponderal y el 1,8% (2) de los pacientes calambres. Ningún efecto adverso fue considerado grave.

6.2.5. DATOS DE EFICACIA: RESPONDEDORES VS NO RESPONDEDORES.

Se realizó el análisis estadístico por subgrupos en función de si habían respondido o no al tratamiento con anti CGRP (Tabla 9). Se consideró respondedores a aquellos que consiguieron reducir al menos un 50% los días de cefalea al mes.

Mediante la prueba de Kolmogorov–Smirnov se determinó la normalidad de la población de la muestra. Dentro del subgrupo de los “Respondedores”, todas las variables cuantitativas son no normales, salvo “edad” (p:0,55). Por otro lado, dentro del subgrupo “No respondedores”, todas las variables cuantitativas son no normales salvo “edad” (p=0,2) y “años de migraña” (p=0,2)

Tabla 9. Análisis estadístico por subgrupos: Respondedores Vs No respondedores			
	Respondedores (N=62)	No respondedores (N=47)	Test (resultado significación)
Edad	Media 49,79 (DM 10,73) Mediana 50 (RIC 16)	Media 49,83 (DM 9,51) Mediana 50 (RIC 13)	T student datos independientes (diferencia medias -0,39 (IC 95 -3,06 - +3,88) p:0,984)
Sexo (mujeres)	53 (85,5%)	42 (89,4%)	X ² 0,359 p:0,581
Antecedente de depresión	43 (69,4%)	37 (78,7%)	Prueba exacta Fisher 1,620 p=0,435)
Antecedente de fibromialgia	15 (24,2%)	17 (36,2%)	Prueba exacta Fisher 2,409 (p:0,245)
Presencia de aura	14 (22,6%)	10 (21,3%)	X ² 0,026 p=1,000
Años con diagnóstico de migraña	Media 33,13 (DM 11,78) Mediana 35 (RIC 16)	Media 32,17 (DM 12,71) Mediana 34 (RIC 17)	T student datos independientes (diferencia medias 0,96 (IC 95 -3,715 - +5,632) p:0,685)
Años de cronificación	Media 12,03 (DM 9,81) Mediana 9 (RIC 13,25)	Media 11,53 (DM 7,64) Mediana 8 (RIC 14)	T student datos independientes (diferencia medias 0,50 (IC 95 -2,93 - +3,93) p=0,773)
Total de preventivos recibidos previamente	Media 7,28 (DM 1,98) Mediana 7 (RIC 3)	Media 7,74 (DM 2,02) Mediana 8 (RIC 3)	T student datos independientes (diferencia medias -0,47 (IC 95 -1,23 - +0,3) p=0,231)
Media de días de cefalea (mes 0)	Media 21,71 (DM 6,58)	Media 25,53 (DM 5,46) Mediana 30	T student datos independientes (diferencia

	Mediana 20 (RIC 15)	(RIC 10)	medias -3,23 (IC 95 -6,17 - - 1,47) p=0,002)
Nº de tratamientos preventivos (mes 0)	Media 2,02 (DM 1,18) Mediana 2 (RIC 2)	Media 2,44 (DM 1,43) Mediana 3 (RIC 2)	T student datos independientes (diferencia medias -0,43 (IC 95 -0,94 - +0,08) p=0,097)
Consumo de opioides	5 (8,1%, n:62)	9 (19,1%)	Prueba exacta de Fisher 4,476 (p:0,086)
Días al mes de tratamiento sintomático	Media 19,24 (DM 6,25) Mediana 20 (RIC 7,75)	Media 23,23 (DM 5,97) Mediana 24 (RIC 12)	T student datos independientes (diferencia medias -3,99 (IC 95 -6,34 - - 1,64) p=0,001)
Abuso medicamentoso	58 (93,5%)	46 (97,9%)	Prueba exacta de Fisher 1,230 (p=0,790)
PGIC	Media 6,05 (DM 0,85) Mediana 6 (RIC 2)	Media 2,65 (DM 1,32) Mediana 3 (RIC 3)	p:0,000 (U. Mann Whitney Z:-8.862)

El análisis estadístico no mostró diferencias entre grupos salvo para las variables “media de días de cefalea (mes 0)”, “días al mes de tratamiento sintomático” y “PGIC”.

6.2.6. DATOS DE EFICACIA: RECURRENCIA VS NO RECURRENCIA.

Se realizó al análisis estadístico por subgrupos en función de si habían recurrido o no la cefalea tras el cese del tratamiento con anti CGRP tras año de administración (Tabla 10).

Mediante la prueba de Kolmogorov – Smirnov se determinó la normalidad de la población de la muestra. Dentro del subgrupo de los “Recurrentes”, todas las variables cuantitativas son no normales, salvo “edad” (p:0,55), “Años de migraña” (p:0,2), y “Total de preventivos recibidos previamente” (p=0,2). Por otro lado, dentro del subgrupo “No Recurrentes”, las únicas variables que siguen una distribución normal son “edad” (p=0,2) “Años de Migraña” (p=0,2), “Días de cefalea al mes” (p=0,153), “Total de preventivos recibidos previamente” (p=0,088) y “días al mes de toma de tratamiento sintomático” (p=0,074).

Tabla 10. Análisis estadístico por subgrupos: Recurrencia Vs No recurrencia			
	Recurrentes (N=28)	No recurrentes (N=24)	Test (significación)
Edad	Media 48,93 (DM 9,479) Mediana 49	Media 51,83 (DM 11,36)	T student muestras independientes (diferencia

	(RIC 12,25)	Mediana 52,5 (RIC 15,25)	medias -2,905 (IC 95% -8,7 - +2,89) p=0,32)
Sexo (mujeres)	24 (85,7%)	20 (83,3%)	χ^2 0,056 (p=1,000)
Aura (Si)	6 (21,4%)	5 (20,8%)	χ^2 0,003 (p=1,000)
Depresión (Si)	22 (78,6%)	18 (75%)	χ^2 0,093 (p=1,000)
Fibromialgia (Si)	8 (28,6%)	7 (29,2%)	χ^2 0,002 (p=1,000)
Años con dx de migraña	Media 32,54 (DM 11,73) Mediana 35 (RIC 15,75)	Media 35,46 (DM 13,963) Mediana 38 (RIC 26)	T student muestras independientes (diferencia medias -2,923 (IC 95% - 10,07 - +4,23) p=0,416)
Años de cronificación	Media 13,32 (DM 12,04) Mediana 9 (RIC 15,50)	Media 12,63 (DM 9,126) Mediana 7,5 (RIC 17,25)	U Mann Whitney Z -0,138 (p=0,890)
Total de preventivos recibidos previamente	Media 7,54 (DM 1,99) Mediana 8 (DM 3)	Media 7,083 (DM 2,145) Mediana 7,5 (RIC 3,75)	T student muestras independientes (diferencia medias 0,452 (IC 95% -0,70 - +1,60) p=0,434)
Media de días de cefalea (mes 0)	Media 24,11 (DM 5,87) Mediana 25 (RIC 5)	Media 23,13 (DM 6,642) Mediana 25 (RIC 10)	U Mann Whitney Z -0,587 (p=0,557)
Nº de tratamientos preventivos (mes 0)	Media 2,14 (DM 1,17) Mediana 2 (RIC 2)	Media 2,33 (DM 1,434) Mediana 2,5 (RIC 2)	U Mann Whitney Z -0,586 (p=0,558)
Toma de opioides (Si)	1 (4%, 3 valores perdidos, n=25)	6 (25%)	Test exacto Fisher 6,575 (p=0,028)
Días al mes de tratamiento sintomático	Media 21,71 (DM 6,018) Mediana 20 (DM 15)	Media 21,5 (DM 6,928) Mediana 20 (RIC 14,75)	U Mann Whitney Z -0,142 (p=0,887)
Abuso medicamentoso (Si)	28 (100%)	23 (95,8%)	χ^2 1,19 (p=0,462)
PGIC	Media 6 (DM 1,27) Mediana 6,5 (RIC 2)	Media 3,88 (DM 2,346) Mediana 3,5 (RIC 4)	U Mann Whitney Z -3,31 (p=0,001)

El análisis estadístico no mostró diferencias entre grupos salvo para las variables “toma de opiodes (sí)” y “PGIC”.

7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Este trabajo de fin de grado analiza los resultados de la primera cohorte de pacientes con cefalea del HUMV que recibió tratamiento con anticuerpos anti CGRP durante al menos un año, así como las consecuencias del cese de este fármaco en algunos de los pacientes. Se trata por tanto de un estudio novedoso y de gran interés para la práctica clínica al aportar información no disponible en los ensayos clínicos pivotales.

Al analizar las características demográficas de los pacientes de la muestra, destacan varios aspectos como su edad o el sexo de los mismos. El 87,5% de los pacientes eran mujeres y la edad media era de 50,5 años al momento de incluirse en el estudio. Estos datos demográficos van en consonancia con lo esperado en la población general, la MC es una enfermedad más prevalente en mujeres en la edad media de la vida⁽⁴⁾. Se trata además, de pacientes con una larga historia de la enfermedad, algo esperable al tratarse de los primeros pacientes que reciben dichos tratamientos y, por tanto, pacientes que ya han sido tratados en muchas ocasiones con el resto de tratamientos disponibles.

El 94,2% de la cohorte tenía diagnóstico de MC en el momento de inclusión del estudio. Este dato es esperable si consideramos que se trata de pacientes refractarios a otros tratamientos y que la financiación de estos fármacos está en parte restringida a este subgrupo de pacientes^(33,34). Es relevante destacar que el 74% de los pacientes sufría entre sus comorbilidades depresión. Estos resultados son esperables, pues la asociación entre MC y depresión parece ser bidireccional, de modo que la depresión es un factor de riesgo y, a su vez, consecuencia de la MC. Además, el riesgo de sufrir depresión es mayor en la MC que en la ME, pero cuando la depresión está presente en la ME se comporta como un predictor de MC. Además, el riesgo de padecer MC se incrementa con la gravedad e intensidad de los síntomas depresivos⁽³⁸⁾. En nuestra cohorte la media de edad años de evolución con migraña es de 32,4 años, mientras que los años de evolución con MC representa tan solo 11,4 años. Estos datos pueden explicar la alta prevalencia de depresión que han desarrollado los pacientes de nuestra cohorte.

Dentro del resto de comorbilidades presentes en la cohorte también son destacables aquellas relacionadas con el síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la hipertensión y la hipercolesterolemia; pues al igual que en el caso de la depresión son considerados no solo comorbilidades de la migraña sino también factores de riesgo modificables de progresión de ME a MC. Por último, la fibromialgia y en general los dolores articulares crónicos también son considerados de manera constante como comorbilidades de la migraña⁽³⁹⁾. Dentro de los pacientes de la muestra, también aparecían otro tipo de enfermedades incidentales que podrían considerarse como causales dentro del estudio.

Todos estos factores identifican a nuestra muestra como representativa de los pacientes de formar característica en una unidad de cefaleas de un hospital de tercer nivel permitiendo extrapolar los resultados obtenidos de este análisis a la práctica clínica en vida real.

Los pacientes de la muestra presentaban una media de $23,3 \pm 6,5$ días de dolor al mes antes de iniciar el estudio, siendo los días que requerían de tratamiento para el control

de la cefalea de $20,9 \pm 6,6$ días y cumpliendo el 95,7% (112) criterios de abuso de medicación. El 97,5% de los pacientes había recibido otros tratamientos preventivos en el pasado, siendo la media de fármacos preventivos recibidos antes del estudio de $7,5 \pm 2$ tratamientos. Estos datos pretenden reflejar las características de los pacientes que se incluyeron en el estudio, pacientes con migraña grave de larga evolución y refractaria a múltiples líneas de tratamiento preventivo. Estos datos son representativos de los valorados en una consulta monográfica de una Unidad de Cefaleas.

Como ha sido mencionado anteriormente, se consideró respondedores a los que tienen una tasa de respuesta del 50% o más, entendiéndose este dato como una reducción de, al menos, la mitad de días de cefalea al mes. De la cohorte de pacientes, el 58% (65) de los pacientes fue respondedor al tratamiento, datos similares a los publicados en otros estudios⁽⁴⁰⁾. Los pacientes experimentaron una disminución media de 11,7 días de cefalea al mes, una bajada media de 10,5 días de toma de tratamiento sintomático al mes y una reducción de 1 tratamiento respecto al número de tratamientos preventivos que tenían. Estos resultados van en concordancia con otros estudios realizados donde se demuestra que los anticuerpos anti CGRP disminuyen tanto el número de tratamientos sintomáticos como preventivos que requieren los pacientes⁽⁴¹⁾. De hecho, son mejores que los obtenidos en los ensayos pivotaes ^(28, 30), donde la reducción de días de dolor al mes fue menor.

De todas las variables analizadas (edad, sexo, depresión, fibromialgia, presencia de aura, años con diagnóstico de migraña, años de cronificación de la migraña, número total de tratamientos preventivos recibidos antes de iniciar el estudio, número de días de cefalea al mes en el momento de iniciar el estudio, número de tratamientos preventivos empleados en el momento de iniciar el estudio, consumo de opioides, días al mes con toma de tratamiento sintomático, abuso de medicamentos y el PGIC) solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes respondedores y no respondedores en 3 de ellas: el número de días de migraña al mes, los días de tratamiento sintomático y el PGIC.

Estos resultados sugieren que, a menor gravedad de la migraña, medida como número de días al mes con migraña y menor número de días con tratamiento sintomático al mes, es más probable encontrar una tasa de respuesta superior al 50% a los anticuerpos anti CGRP. Por tanto, el uso precoz de estos tratamientos en los pacientes podría evitar el desarrollo de formas refractarias a los tratamientos.

De igual modo, como parecería lógico, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la escala PGIC entre los respondedores y los no respondedores. Los pacientes que perciben una mayor mejoría de su migraña son más numerosos en el grupo con tasas de respuesta superiores al 50%.

En el análisis de seguridad de los tratamientos se objetivó que los pacientes tratados con anti CGRP no desarrollaron efectos adversos graves. Los efectos adversos descritos por los pacientes con mayor frecuencia fueron el estreñimiento en el 25,7% y las reacciones locales en el lugar de inyección en el 6,2% de los pacientes. Estos datos son similares a los presentados por otros estudios ^(42,43) y demuestran el buen perfil de seguridad y tolerancia a los tratamientos.

Siguiendo los informes de posicionamiento terapéutico de los anticuerpos anti CGRP publicados por el Ministerio de Sanidad ^(33,34), tras un año de tratamiento se planteó la posibilidad de suspensión del tratamiento. Sin embargo, los datos de este trabajo son recogidos de experiencia en la vida real y, de la cohorte de pacientes del estudio, solo se pudo retirar en aproximadamente a la mitad de ellos. Muchos de estos pacientes sobrepasan con creces los criterios de MC y han consumido múltiples líneas de tratamiento sin eficacia, habiendo encontrado en estos fármacos una mejoría no alcanzada previamente. De esta manera, nuestros datos indican que, en general, se intentó retirar el fármaco a aquellos pacientes que se encontraban mucho mejor y se mantuvo en los que habían mejorado, pero seguían teniendo un número significativo de días con migraña al mes. El análisis estadístico por subgrupos confirmó estos datos, encontrando marcadores clínicos de migraña más favorables en el grupo de los pacientes que se retiró el fármaco.

De los pacientes de la cohorte a los que se les retiró el tratamiento con anticuerpos, un porcentaje ligeramente superior a la mitad, desarrolló recurrencia de la migraña en menos de tres meses. Estos resultados van en concordancia con otros estudios publicados como el de Iannone et al. ⁽⁴⁴⁾ y supondrían la confirmación de que los anti CGRP no suponen un tratamiento modificador de la enfermedad. Por tanto, los anticuerpos anti CGRP no suponen un cambio en la historia natural de la migraña en un grupo relevante de pacientes donde su retirada supone un empeoramiento significativo de la cefalea hasta valores similares a los presentados previamente al inicio del tratamiento.

Los datos de farmacocinética y farmacodinamia nos permiten conocer que la vida media de estos fármacos varía de 26 a 32 días, reduciéndose su concentración plasmática exponencialmente en las siguientes semanas hasta alcanzar un octavo de su concentración inicial después de 3 meses de suspensión⁽⁴⁵⁾. Los datos del estudio demuestran que, a partir del primer mes, el hecho de reducirse a la concentración de anti CGRP a la mitad ya tiene efectos en la recurrencia en un porcentaje elevado de pacientes. La mediana de meses transcurridos entre los pacientes que sufrían recurrencia se encuentra en 1,7 meses. Otros estudios como el de Vernieri F et al. ⁽⁴⁶⁾ muestra como las propiedades farmacocinéticas de estos fármacos hacen que al cesar el tratamiento vuelvan a aumentar los días de migraña al mes. Además, de manera análoga a los datos del HUMV identificaron como la mayoría de los pacientes con MC ya la recurrencia se empieza a experimentar después del primer mes de forma gradual y constante a lo largo de los 3 meses de interrupción.

Al igual que se hizo el análisis por subgrupos en función de si eran o no respondedores al tratamiento, también se estratificó a los pacientes en dos subgrupos en función de si habían desarrollado o no recurrencia de la migraña tras el cese del tratamiento en función de las siguientes variables: edad, sexo, depresión, fibromialgia, presencia de aura, años con diagnóstico de migraña, años de cronificación de la migraña, número total de tratamientos preventivos recibidos antes de iniciar el estudio, número de días de cefalea al mes en el momento de iniciar el estudio, número de tratamientos preventivos empleados en el momento de iniciar el estudio, consumo de opioides, días al mes con toma de tratamiento sintomático, abuso de medicamentos y la escala PGIC. En este caso solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre

los pacientes con recurrencia y sin recurrencia en dos variables, la toma de opiodes como tratamiento sintomático y la escala PGIC.

Según los datos aportados del estudio, aquellos pacientes con una mejor impresión de mejora, recurren con mayor facilidad tras el cese de la administración de anticuerpos anti CGRP. Este dato es relevante y podría señalar que los pacientes más satisfechos son aquellos en los que el CGRP juega un papel prioritario en su migraña. En estos pacientes la suspensión del tratamiento incrementaría el riesgo de recurrencia. Por tanto, como se ha comentado anteriormente los anti CGRP no parecen tener un papel cambiante en la historia natural de la migraña.

Por otro lado, el hecho de que los pacientes que toman opioides presenten menores tasas de recurrencia se puede asociar a las características de la migraña en cada subgrupo, siendo posible que aquellos con una toma de opioides tuvieran una cefalea con características migrañosas y tensionales o una serie de comorbilidades asociadas. La relación entre la respuesta al tratamiento de una cefalea tensional y una migrañosa con los opioides es diferente. Los opioides son analgésicos potentes que pueden aliviar el dolor de cabeza en la cefalea tensional, no siendo tan efectivos y estando contraindicados en la migraña.

En definitiva, la recogida de datos y análisis de los resultados del estudio ponen de manifiesto el perfil de seguridad y eficacia de los anti cuerpos anti CGRP en la práctica clínica habitual de los pacientes con migraña refractaria. La discontinuación del tratamiento provoca la recurrencia de la migraña en un amplio grupo de pacientes. En este momento, se debería individualizar la conducta a seguir con el tratamiento con anti CGRP, valorando su continuación más allá de los doce meses en cada paciente. Nuevos estudios son necesarios para identificar marcadores bioquímicos o clínicos que definan mejor a los pacientes respondedores al tratamiento y a los que presentan mayor riesgo de recurrencia de la migraña una vez cesado el tratamiento a los doce meses.

8. LIMITACIONES

La principal limitación del estudio fue el número relativamente pequeño de pacientes (52) en los que se analizó la evolución clínica de la migraña tras la retirada de los anticuerpos. Además, el periodo de seguimiento debería ser deseablemente más largo para conocer con más precisión la evolución a largo plazo.

Por otro lado, el empleo de medicación preventiva concomitante con los anticuerpos anti CGRP hace que no se pueda excluir que la profilaxis adicional de la migraña haya influido en la evolución de la misma.

No obstante, teniendo en cuenta la reciente implantación de estos fármacos en el mercado, los resultados del estudio se suman a los ya publicados en vida real en la búsqueda de un tratamiento para la MC refractaria.

9. CONCLUSIONES

En definitiva, se pueden extraer las siguientes ideas de este trabajo:

- Los pacientes de este estudio lo formaron una cohorte de los primeros pacientes con migraña de larga evolución y refractaria a otros tratamientos que recibieron tratamiento con anti CGRP en la Unidad de Cefaleas del servicio de Neurología del HUMV, siendo representativa del prototipo de paciente que sufre MC.
- Los anticuerpos anti CGRP tienen una eficacia probada en los pacientes con MC refractaria en vida real.
- Los pacientes redujeron a la mitad el número de días con cefalea al mes, el número de tratamientos y los días de consumo de tratamiento sintomático con los anti CGRP.
- El tratamiento con anti CGRP no produjo graves efectos adversos en los pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes fueron el estreñimiento y los efectos adversos locales.
- La mitad de los pacientes fueron respondedores al tratamiento con anti CGRP tras un año de seguimiento, entendiendo por respondedor a los pacientes que consiguieron reducir al menos a la mitad su número de días con cefalea al mes.
- Los pacientes que tenían antes de comenzar el tratamiento menor número de días con cefalea al mes, y por tanto, menor necesidad de toma de tratamiento sintomático, tienen mayores tasas respuestas. Su uso de manera precoz podría prevenir el desarrollo de formas más graves y refractarias de migraña.
- El cese del tratamiento con anti CGRP tras un año de administración provoca la recurrencia de la migraña en la mitad de los pacientes. La mayoría de ellos experimenta dicha recurrencia entre el primer y segundo mes tras el cese.
- El grupo de pacientes al que se le retiró el tratamiento con anti CGRP tenía marcadores clínicos de migraña más favorables que los que continuaron con el tratamiento.
- Los pacientes con mayor puntuación en la escala PGIC presentan mayores tasas de recurrencia tras el cese del tratamiento con anti CGRP.
- Los pacientes con tratamiento concomitante con opiodes tienen tasas inferiores de recurrencia tras el cese del tratamiento con anti CGRP, probablemente debido a que presenten cefaleas de características no puramente migrañosas con un componente añadido de tensional y/u otras comorbilidades.
- A la vista de estos resultados se pueden afirmar que, a pesar del alto coste de este tratamiento, los anticuerpos anti CGRP son una alternativa eficiente en el tratamiento preventivo de la migraña a largo plazo, ya que su uso preventivo mejora la vida de los pacientes y no produce efectos adversos graves. Por tanto, debe plantearse la reintroducción de su uso en los pacientes que sufrieron una recurrencia. Se debe individualizar la conducta a seguir con el tratamiento anti CGRP, valorando su continuación más allá de los doce meses en cada paciente.
- Nuevos estudios con poblaciones más grandes y tiempos de seguimiento mayores son necesarios para filiar con mayor precisión las características del grupo de pacientes donde recurre la migraña tras el cese del tratamiento.

10. AGRADECIMIENTOS

La presentación de este Trabajo de Fin de Grado supone el fin de una etapa de mi vida, que dará comienzo a otra nueva, llena de nuevos objetivos e ilusiones que alcanzar. El camino no fue fácil, lleno de largas horas de estudio, innumerables exámenes y prácticas clínicas, que sin lugar a dudas, merecieron la pena. Me siento feliz de haber estudiado esta carrera que me permitirá dedicarme a la profesión mas bonita del mundo, la medicina. Sin embargo, sin la ayuda y apoyo de mi familia, amigos y profesores no hubiera sido posible llegar hasta aquí. Me gustaría expresar mis más sinceros agradecimientos por el apoyo recibido durante estos seis años de carrera a todas las personas que estuvieron presentes.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi familia por su constante apoyo. Han sido el pilar fundamental. Sin lugar a dudas, no habría sido posible llegar hasta aquí sin ellos.

También quiero expresar mi gratitud a mis amigos, quienes han estado a mi lado durante todo este camino, hemos formado un gran equipo. Gracias por su amistad, risas y momentos inolvidables.

Por último, pero no menos importante, quisiera agradecer a mis profesores, quienes me han guiado y enseñado durante mi carrera. Su pasión y dedicación por la medicina y su capacidad para transmitir sus conocimientos han sido una fuente constante de inspiración para mí. Me gustaría hacer mención especial al doctor Vicente González Quintanilla por su apoyo y disposición continua en la realización de este Trabajo de Fin de Grado, dispuesto en todo momento a orientarme en su realización. Igualmente, agradecer al doctor Julio Pascual Gómez por su implicación y predisposición a ayudar en el desarrollo del mismo.

En resumen, me siento profundamente agradecido por todas las personas que han estado a mi lado en este viaje. Cada uno de ustedes ha contribuido de manera significativa en mi formación como médico y persona a lo largo de estos seis años. Sin su amor, apoyo y orientación no habría sido posible.

Gracias de corazón.

Sinceramente,

Javier Fernández Gil.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual J. Cefaleas y algias faciales. Rozman CF, editor. Farreras Rozman Medicina Interna. Decimonovena edición. Elsevier España, S.L.U. 2020. 171, p. 1341-4.
2. Pascual J. Cefalea y migraña. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 2019;12:4145-53.
3. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Vol. 37, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2019. p. 631-49.
4. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Vol. 37, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2019. p. 631-49.
5. Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. Rev Neurol . 2012;54: Supl3-11.
6. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. Med Clin (Barc) 2016 1;146 35-9.
7. J. J. Zarranz. Neurología. Sexta edición; Elsevier, Barcelona. 2018..
8. Garrido Cumbre M. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. Editorial Universidad de Sevilla; 2019.
9. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. Current Opinion Neurology 2005; 18: 305-10.
10. Anttila V, Wessman M, Kallela M, Palotie A. Genetics of migraine. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. p. 493-503.
11. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache 2018 1;58:4-16.
12. Manual de práctica clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico - terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020.
13. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Nature Review Neurology 2010; 6: 573-82.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia; 2018; 38:1-211.
15. Dodick DW. Migraine. The Lancet 2018; 391: .1315-30.
16. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. Headache 2015 1;55:3-20.

17. Tfelt-Hansen P, de Vries P, Saxena PR. Triptans in Migraine A Comparative Review of Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259-87.
18. Hall GC, Brown MM, Mo J, Macrae KD. Triptans in migraine: The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice *Neurology* 2004; 62: 563-8.
19. Dahlöf CGH. Infrequent or non-response to oral sumatriptan does not predict response to other triptans - Review of four trials. Vol. 26, *Cephalalgia* 2006. p. 98–106.
20. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *The Lancet* 2019; 394:1765–74.
21. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - Revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2009; 16: 968–81.
22. Silberstein S, Holland FS, Freitag F, Dodick DD, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* . 2012; 78: 1337-45.
23. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. Vol. 182, *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*; 2010; 182: 269-76.
24. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? Vol. 19, *Current Treatment Options in Neurology* 2017; 19: 27
25. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DiN. CGRP as the target of new migraine therapies - Successful translation from bench to clinic. Vol. 14, *Nature Reviews Neurology* 2018; 14:338–50.
26. de Hoon J, van Hecken A, Vandermeulen C, Herbots M, Kubo Y, Lee E, et al. Phase 1, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effects of erenumab (AMG 334) and concomitant sumatriptan on blood pressure in healthy volunteers. *Cephalalgia* 2019 1;39:100–10.
27. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen & J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54-61.
28. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017 30;377:2123–32.
29. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017 30;377:2113–22.

30. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2018 1;75:1080–8.
31. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, Ailani J, Ettrup A, Krog Josiassen M, et al. Effects of Intravenous Eptinezumab vs Placebo on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated during a Migraine Attack: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2021 15;325:2348–56.
32. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *Journal of Headache and Pain* 2019 16;20.
33. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. IPT 63/2019 V1. 15 de noviembre de 2019.
34. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. IPT 62/2019 V1. 15 de noviembre de 2019.
35. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *European Journal of Medical Research* 2022; 27: 86
36. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, Newman LC, Li T, Aycardi E, et al. Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache* 2017 1;57:1375–84.
37. Guy W (ed). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.
38. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D, Francisco J, Carod A. Introducción y definición Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento *Rev Neurol* 2012; 54; 629-37.
39. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:428–32.
40. Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, Vulnera M, Altieri GC, Tarsitano A, et al. Pooled Analysis of Real-World Evidence Supports Anti-CGRP mAbs and OnabotulinumtoxinA Combined Trial in Chronic Migraine. *Toxins (Basel)* 2022 1;14.

41. Hines DM, Shah S, Multani JK, Wade RL, Buse DC, Bensink M. Erenumab patient characteristics, medication adherence, and treatment patterns in the United States. *Headache* 2021 1;61:590–602.
42. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, Egeo G, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *Journal of Headache and Pain* 2021;22:35.
43. Kanaan S, Hettie G, Loder E, Burch R. Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: A retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2020 1;40:1511–22.
44. 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. *Eur J Neurol* 2022 1;29:1505–13.
45. Kielbasa W, Helton DL. A new era for migraine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic insights into monoclonal antibodies with a focus on galcanezumab, an anti-CGRP antibody. *Cephalalgia*; 39:.. 1284–97.
46. 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. *Journal of Headache and Pain*. 2021; 22;54.