



Facultad de **Medicina**

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**RESULTADOS DEL *SWITCH* ENTRE ANTICUERPOS  
MONOCLONALES EN LA MIGRAÑA CRÓNICA REFRACTARIA**

**RESULTS OF THE SWITCH BETWEEN MONOCLONAL  
ANTIBODIES IN CHRONIC REFRACTORY MIGRAINE**

***Autora:* Beatriz Ruisánchez Cobo**

***Director/es:* Dr. Julio Pascual Gómez**

**Dr. Vicente González Quintanilla**

**Santander, junio 2025**



# ÍNDICE DE CONTENIDO

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1. RESUMEN / ABSTRACT .....                                        | 6  |
| 2. INTRODUCCIÓN .....                                              | 8  |
| 2.1 EPIDEMIOLOGÍA. CEFALÉAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS. ....          | 8  |
| 2.2 TIPOS DE MIGRAÑA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS .....                | 9  |
| 2.3 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR EN LA MIGRAÑA. ROL DEL CGRP .....     | 10 |
| 2.3.1 PEPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA (CGRP)..... | 11 |
| 2.4 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA .....                                | 11 |
| 2.4.1 MEDIDAS GENERALES.....                                       | 12 |
| 2.4.2 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO .....                                | 12 |
| 2.4.3 TRATAMIENTO PREVENTIVO .....                                 | 12 |
| 2.5 ESTRATEGIA A LA REFRACTARIEDAD .....                           | 14 |
| 2.5.1 CAUSAS DE REFRACTARIEDAD.....                                | 14 |
| 2.5.2 SWITCH ENTRE ANTICUERPOS MONOCLONALES.....                   | 15 |
| 3. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS .....                                 | 16 |
| 4. OBJETIVOS.....                                                  | 17 |
| 5. METODOLOGÍA.....                                                | 18 |
| 5.1 DISEÑO.....                                                    | 18 |
| 5.2 RECOGIDA DE DATOS .....                                        | 18 |
| 6. RESULTADOS.....                                                 | 19 |
| 6.1 DATOS DEMOGRÁFICOS.....                                        | 19 |
| 6. 2 ANTECEDENTES PERSONALES.....                                  | 19 |
| 6.3 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA CEFALÉA .....                    | 19 |
| 6.4 TRATAMIENTOS PREVENTIVOS PREVIOS.....                          | 19 |
| 6.5 RESULTADOS GLOBALES DEL <i>SWITCH</i> .....                    | 19 |
| 6.5.1 DATOS DE EFICACIA.....                                       | 19 |
| 6.5.2 RESPUESTA GENERAL AL <i>SWITCH</i> .....                     | 20 |

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.5.3 ABANDONO DEL TRATAMIENTO .....                                     | 21 |
| 6.5.4 EFECTOS ADVERSOS .....                                             | 21 |
| 6.6 RESULTADOS DEL <i>SWITCH</i> CON CAMBIO DE RECEPTOR A LIGANDO.....   | 21 |
| 6.6.1 DATOS DE EFICACIA.....                                             | 21 |
| 6.6.2 RESPUESTA AL <i>SWITCH</i> .....                                   | 22 |
| 6.6.3 ABANDONO .....                                                     | 22 |
| 6.6.4 EFECTOS ADVERSOS .....                                             | 23 |
| 6. 7 RESULTADOS DEL <i>SWITCH</i> CON CAMBIO DE LIGANDO A RECEPTOR. .... | 23 |
| 6.7.1 DATOS DE EFICACIA.....                                             | 23 |
| 6.7.2 RESPUESTA AL <i>SWITCH</i> .....                                   | 24 |
| 6.7.3 ABANDONO .....                                                     | 24 |
| 6.7.4 EFECTOS ADVERSOS .....                                             | 24 |
| 6.8 RESULTADOS DEL <i>SWITCH</i> CON CAMBIO DE LIGANDO A LIGANDO. ....   | 24 |
| 7. DISCUSIÓN .....                                                       | 26 |
| 7.1 LIMITACIONES.....                                                    | 27 |
| 8. CONCLUSIÓN.....                                                       | 28 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA.....                                                     | 29 |
| 10. AGRADECIMIENTOS.....                                                 | 31 |

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| Abreviatura    | Significado                                                                                   |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AINEs</b>   | Antiinflamatorios no esteroideos                                                              |
| <b>AC-CGRP</b> | Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina |
| <b>CGRP</b>    | Péptido relacionado con el gen de la calcitonina                                              |
| <b>CIC-3</b>   | Clasificación Internacional de Cefaleas                                                       |
| <b>EA</b>      | Efecto adverso                                                                                |
| <b>HTA</b>     | Hipertensión arterial                                                                         |
| <b>HUMV</b>    | Hospital Universitario Marqués de Valdecilla                                                  |
| <b>IMC</b>     | Índice de masa corporal                                                                       |
| <b>MC</b>      | Migraña crónica                                                                               |
| <b>ME</b>      | Migraña episódica                                                                             |
| <b>PACAP</b>   | Polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria                                      |
| <b>VIP</b>     | Polipéptido intestinal vasoactivo                                                             |

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El péptido relacionado con el gen de la calcitonina es fundamental en la fisiopatología de la migraña por lo que se han desarrollado anticuerpos monoclonales que antagonizan su efecto y que han supuesto una medida preventiva prometedora para la migraña crónica (MC) refractaria. Se desconoce si los pacientes que no responden a un anticuerpo pueden responder a otro, con especial atención al cambio de mecanismo.

**Objetivos:** Analizar nuestra experiencia clínica con anticuerpos anti-CGRP y estudiar la relación entre su mecanismo y la respuesta al *switch*.

**Metodología:** Análisis retrospectivo de datos de eficacia y seguridad recogidos prospectivamente por la Unidad de Cefaleas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla a los 3 y 6 meses tras la realización de *switch* por falta de respuesta o tolerabilidad a un anti-CGRP. Se consideró respuesta una reducción del número de días de cefalea o migraña al mes de al menos un 50%.

**Resultados:** De los 64 pacientes, en el tercer mes tras *switch* respondieron 15 (30%) y en el sexto 19 (33,9%). Los días de cefalea se redujeron de media en 5,3 y los de migraña en 7. Estos porcentajes se mantuvieron con el *switch* ligando a receptor y receptor a ligando. El número de pacientes con *switch* lligando a ligando fue bajo para extraer conclusiones.

**Conclusiones:** Aproximadamente un tercio de los pacientes con MC refractaria se benefician del *switch*, al menos con otro mecanismo de acción, por lo que parece razonable plantearse esta posibilidad en pacientes refractarios al primer anti-CGRP.

**Palabras clave:** migraña crónica; CGRP; anticuerpos monoclonales; *switch*.

## ABSTRACT

**Introduction:** The calcitonin gene-related peptide plays a key role in the pathophysiology of migraine, which has led to the development of monoclonal antibodies that antagonize its effects and represent a promising preventive strategy for refractory chronic migraine. It remains unclear whether patients who do not respond to one anti-CGRP monoclonal antibody may respond to another, particularly when switching involves a different mechanism of action.

**Objectives:** To analyze our clinical experience with anti-CGRP monoclonal antibodies and assess the relationship between their mechanism of action and the response to switch.

**Methods:** A retrospective analysis was developed using prospectively collected efficacy and safety data from the Headache Unit at Hospital Universitario Marqués de Valdecilla at 3 and 6 months following a switch due to lack of response or tolerability to a previous anti-CGRP agent. The clinical response was defined as a  $\geq 50\%$  reduction in the number of monthly headache or migraine days.

**Results:** Among the 64 patients included, 15 (30%) showed a response at 3 months and 19 (33.9%) at 6 months post-switch. On average, headache days were reduced by 5.3 and migraine days by 7. These rates were consistent when switching from ligand to receptor-targeting agents and vice versa. The number of patients who switched between ligand-targeting antibodies was too low to make definitive conclusions.

**Conclusions:** Approximately one-third of patients with refractory chronic migraine benefit from switching to another anti-CGRP monoclonal antibody, particularly when involving a different mechanism of action. This supports the consideration of therapeutic switching in patients who do not respond to initial anti-CGRP treatment.

**Keywords:** chronic migraine; CGRP; monoclonal antibodies; switch.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 EPIDEMIOLOGÍA. CEFALEAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS.

La cefalea es uno de los trastornos neurológicos más prevalentes e invalidantes, siendo el principal motivo por el que los pacientes acuden a la consulta de neurología [1].

Las cefaleas pueden dividirse atendiendo a su etiología en primarias y secundarias. La cefalea primaria es aquella que no tiene una causa identificable, mientras que la secundaria surge de una patología subyacente estructural o no estructural demostrable. Aunque la mayoría de los casos son primarios, el riesgo asociado a algunas formas secundarias hace que sea esencial evaluar y descartar etiologías secundarias. Es aquí donde reside la importancia de la realización de una buena anamnesis y exploración física para identificar los signos de alarma sugestivos de cefalea secundaria y poder iniciar una adecuada intervención terapéutica. Estos signos de alarma quedan recogidos en la figura 1 [19]. Una vez descartada la cefalea secundaria se puede considerar el diagnóstico de cefalea primaria. Entre las cefaleas primarias se encuentran principalmente la migraña y la cefalea tensional. Menos de un 5% de los pacientes que consultan por cefalea primaria tienen una miscelánea de dolores de cabeza; el más frecuente e invalidante la cefalea en racimos [1].

| Síntoma alarma           | Patología a descartar                                    | Otras causas                                 |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Inicio en tercera edad   | Arteritis de células gigantes                            | Cefalea tensional                            |
| Inicio brusco            | Hemorragia subaracnoidea                                 | Cefalea primaria de esfuerzo                 |
| Empeoramiento progresivo | Proceso expansivo craneal                                | Cefalea por abuso de medicamentos            |
| Fiebre                   | Encefalitis o meningitis                                 | Infección sistémica                          |
| Desencadenado por tos    | Proceso expansivo en fosa posterior o descenso amigdalár | Cefalea tusígena primaria                    |
| Focalidad neurológica    | Evento vascular cerebral                                 | Migraña o hipertensión intracraneal primaria |
| Ojo rojo                 | Glaucoma agudo                                           | Cefalea trigémino-autonómica                 |

Figura 1. Síntomas de alarma sugestivos de cefalea secundaria. Adaptado de: Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020;00:56-65.



La migraña actualmente afecta a 1,16 mil millones de personas en el mundo y es la séptima causa de discapacidad para las actividades de la vida diaria. En lo referente a España, según datos de la Sociedad Española de Neurología un 12% de la población sufre migraña, lo que equivale aproximadamente a cinco millones de personas [3].

La prevalencia de la migraña está relacionada con la edad y el sexo. Afecta principalmente a mujeres menores de 50 años [2], alcanzando su máxima incidencia entre los 35 y 39 años, cuando las personas se encuentran en su pico productivo [4]. Esta condición impacta de forma desproporcionada en mujeres manifestándose con mayor frecuencia, mayor gravedad de síntomas y mayor discapacidad asociada [5].

## 2.2 TIPOS DE MIGRAÑA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La migraña se diagnostica integrando la historia clínica junto con la exploración física. La Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3) ha establecido los criterios diagnósticos que dividen la patología en tres subtipos: migraña sin aura, migraña con aura y migraña crónica (MC), cuyos detalles se representan en la figura 2.

La migraña sin aura se caracteriza por episodios de dolor recurrentes que suelen durar entre 4 y 72 horas, de carácter pulsátil, con una intensidad moderada o intensa, unilaterales, que pueden empeorar con la actividad física y que pueden ir asociados a náuseas y/o vómitos, fotofobia y/o fonofobia [3].

El aura consiste en una focalidad neurológica transitoria generalmente visual, pero que también puede ser sensitiva hemicorporal o manifestarse con alteraciones en la expresión y comprensión del lenguaje. Este fenómeno se produce hasta en un tercio de los pacientes con migraña. Generalmente precede a la migraña, aunque en un 25% de los casos ocurre de forma simultánea [1].

| Tipo de migraña  | Criterios diagnósticos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Migraña sin aura | A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                  | B. Duración de las crisis de 4-72 horas. Se refiere a las crisis no tratadas o a las tratadas sin éxito (en niños y adolescentes, el rango de duración es de 2-72 horas).                                                                                                                                                                        |
|                  | C. La cefalea tiene al menos dos de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Localización unilateral.</li> <li>2. Calidad pulsátil.</li> <li>3. Intensidad moderada-grave.</li> <li>4. Se agrava con las actividades físicas habituales o impide la realización de estas (caminar, subir escaleras).</li> </ol> |
|                  | D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Náuseas y/o vómitos.</li> <li>2. Fotofobia y sonofobia.</li> </ol>                                                                                                                                                                      |
|                  | E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Migraña con aura | A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                  | B. El aura comprende síntomas visuales, sensitivos, del lenguaje, motores, del troncoencéfalo o retinianos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                  | C. Al menos tres de las siguientes características:<br>1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas del aura durante un periodo $\geq 5$ min y/o dos o más síntomas ocurren en sucesión.<br>2. Dos o más síntomas del aura aparecen sucesivamente.<br>3. Cada síntoma del aura tiene una duración de entre 5-60 minutos.<br>4. Al menos uno de los síntomas del aura es unilateral.<br>5. Al menos un síntoma del aura (visual o sensitivo) es positivo.<br>6. El aura se acompaña (o se sigue antes de 60 minutos) de cefalea. |
|                  | D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Migraña crónica  | A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un periodo de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                  | B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                  | C. Durante un periodo de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:<br>- Criterios C y D para la migraña sin aura.<br>- Criterios B y C para la migraña con aura.<br>- En el momento de la aparición, el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergotamínicos.                                                                                                                                                                                                 |
|                  | D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Figura 2. Tipos de migraña según Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3) [6]. Adaptado de: Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia*. 2018; 38: 1–211.

## 2.3 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR EN LA MIGRAÑA. ROL DEL CGRP

La fisiopatología del dolor en la migraña es compleja e involucra tanto al sistema nervioso periférico como al sistema nervioso central tratándose fundamentalmente de un problema de hiperexcitabilidad neuronal. Los elementos que intervienen son los núcleos aminérgicos del rafe y *locus coeruleus* además de la corteza cerebral y del sistema trigémino-vascular [7]. El sistema trigémino-vascular está compuesto por un brazo aferente a cargo del nervio trigémino y un brazo eferente a cargo de la porción parasimpática del nervio facial [8]. Concretamente incluye los núcleos trigeminales del tronco del encéfalo, el ganglio de Gasser, la primera rama del nervio trigémino y los vasos sanguíneos y nociceptores meníngeos [9].

La explicación fisiopatológica de la migraña sostiene que un ataque comienza cuando el hipotálamo activa al *locus coeruleus* y a los núcleos del rafe en personas genéticamente predispuestas que reaccionan de manera anormal ante determinados estímulos entre los que se incluyen el estrés, la falta del sueño o la menstruación. Esta reacción anormal sensibiliza a la corteza cerebral que responde con la producción de una onda de despolarización de inicio en el córtex

occipital denominada depresión cortical propagada que genera a su vez la activación del sistema trigémino vascular. Esta despolarización cortical propagada es el sustrato fisiopatológico del aura [7].

La activación del brazo aferente trigeminal desencadena la liberación de neuropéptidos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la activación de los terminales eferentes parasimpáticos produce la liberación del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y del péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP), que inducen vasodilatación e inflamación de los vasos leptomeníngeos [9].

La vasodilatación y la inflamación están controladas por el sistema serotoninérgico de manera que el receptor 5-HT<sub>1B</sub> revierte la vasodilatación mientras que el 5-HT<sub>1D</sub> inhibe la inflamación estéril que condiciona la liberación del CGRP [7].

### 2.3.1 PEPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA (CGRP)

La importancia del CGRP en la migraña se objetivó en estudios experimentales en los que la inyección intravenosa de CGRP inducía cefalea en pacientes diagnosticados de migraña [8].

El CGRP es uno de los vasodilatadores más potentes del organismo con un papel clave en la regulación del flujo sanguíneo cerebral [9]. El CGRP es la molécula que produce mayor activación del sistema trigémino-vascular [8]. Tiene dos isoformas:  $\alpha$ -CGRP y  $\beta$ -CGRP. La mayoría de los vasos intracraneales están inervados por fibras nerviosas sensoriales C y A $\delta$  que contienen  $\alpha$ -CGRP [11]. No solo se relaciona con el dolor en la fase aguda de la migraña, sino que también participa en el fenómeno de sensibilización y en la cronificación. Esto explica la elevación de los niveles del CGRP en sangre periférica tanto en los ataques agudos de migraña como en los periodos intercrisis [8].

## 2.4 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

La importancia de un manejo adecuado de la migraña reside en su poder para mejorar la funcionalidad de los pacientes, reducir la discapacidad y disminuir los costes sanitarios. Hasta el año 2018 las opciones de tratamiento disponibles eran inespecíficas y estaban limitadas por los efectos secundarios, las comorbilidades médicas de los pacientes y la baja adherencia.

Actualmente el tratamiento se basa en tres pilares que son la aplicación de medidas generales, el tratamiento sintomático agudo y el tratamiento con fines preventivos que es necesario hasta en un 25-50% de los pacientes con migraña [12].

#### 2.4.1 MEDIDAS GENERALES

En cuanto a las medidas generales destaca la identificación de factores desencadenantes y su modificación o evitación en la medida de lo posible. Algunas de estas estrategias se basan en promover un estilo de vida saludable con una adecuada dieta, mantener un patrón de sueño regular, evitar el abuso de alcohol, fomentar el abandono del tabaco y realizar actividad física [10].

#### 2.4.2 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

El tratamiento sintomático para las crisis es obligatorio en todos los pacientes ya que permite disminuir su intensidad y acortar su duración. Los medicamentos abortivos utilizados se dividen en específicos, que son solo eficaces en la migraña, e inespecíficos, que son útiles en otros procesos. Los fármacos específicos son los triptanes (agonistas selectivos 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>) y los inespecíficos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ansiolíticos, corticoides y antieméticos. La elección del fármaco adecuado se realiza atendiendo a la intensidad de la crisis. En las crisis de migraña leves-moderadas se recomiendan AINEs asociados a antieméticos mientras que en las moderadas-graves se utilizan triptanes [7].

#### 2.4.3 TRATAMIENTO PREVENTIVO

El tratamiento preventivo se recomienda en función de la frecuencia, duración, intensidad de las crisis y respuesta al tratamiento sintomático en la fase aguda [7]. Concretamente está indicado en pacientes con cuatro o más crisis de migraña al mes, o en aquellos con crisis muy discapacitantes y de larga duración que no responden al tratamiento agudo, o bien en pacientes que presentan aura prolongada o invalidante [13]. Los fármacos preventivos más utilizados en la MC son los  $\beta$ -bloqueantes (de elección para la migraña sin aura), antiepilépticos como topiramato (utilizado en migraña con aura y migraña crónica), flunarizina (usada sobre todo en adolescentes), ácido valproico, candesartán y amitriptilina. En ausencia de respuesta o falta de tolerancia a los fármacos mencionados se recomienda el uso de la toxina botulínica tipo A. Finalmente puede recurrirse a los fármacos anti-CGRP [10].

##### 2.4.3.1 FÁRMACOS ANTI-CGRP

Al menos el 50% de los pacientes no tolera o no observa eficacia con las opciones terapéuticas comentadas por lo que en los últimos años se han desarrollado dos clases de fármacos que antagonizan el CGRP convirtiéndose en los primeros tratamientos específicos para la migraña: los anticuerpos monoclonales anti-CGRP (Ac-CGRP) y los gepantes. Los gepantes son moléculas pequeñas (menores de 1 kDa) antagonistas del receptor del CGRP que se administran por vía oral [9]. En la actualidad solo están aprobados como tratamiento preventivo de la migraña rimegepante y atogepante. Los Ac-CGRP

son moléculas de IgG de gran tamaño (aproximadamente 150 kDa) con alta estabilidad, especificidad y afinidad por su diana lo que reduce el riesgo de interacciones farmacológicas y de toxicidad. Debido a su tamaño deben administrarse por vía parenteral. Presentan una larga vida media permitiendo que su administración sea mensual o trimestral [12]. Algunos estudios realizados muestran que los Ac-CGRP presentan un comienzo de acción más rápido que el resto de los tratamientos preventivos. Actualmente hay cuatro aprobados: galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab y erenumab. El mecanismo de acción difiere entre ellos: los tres primeros son anticuerpos frente al CGRP libre y erenumab es un anticuerpo que bloquea al receptor del CGRP [9]. Se encuentran recogidas algunas de las diferencias entre estos anticuerpos en la figura 3.

|                         | Erenumab      | Galcanezumab | Eptinezumab  | Fremanezumab       |
|-------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------------|
| Vía administración      | Subcutánea    | Subcutánea   | Intravenosa  | Subcutánea         |
| Régimen terapéutico     | Mensual       | Mensual      | Trimestral   | Mensual/trimestral |
| Vida media (días)       | 21            | 28           | 32           | 31                 |
| Diana                   | Receptor CGRP | Péptido CGRP | Péptido CGRP | Péptido CGRP       |
| Porcentaje humanización | 100%          | >90%         | >90%         | >95%               |
| Subtipo de IgG          | IgG2          | IgG4         | IgG1         | IgG2a              |

Figura 3. Características principales de Ac-CGRP. Adaptado de Maasumi K, Michael RL, Rapoport AM. CGRP and Migraine: The Role of Blocking Calcitonin Gene-Related Peptide Ligand and Receptor in the Management of Migraine. Springer International Publishing. 2018. 78:913-28.

Los Ac-CGRP generalmente solo están autorizados después del fracaso de tres tratamientos preventivos incluyendo la toxina botulínica. Deben utilizarse a las dosis adecuadas y durante un mínimo de 3 meses [14].

Es difícil precisar cuál es el perfil de paciente respondedor a los Ac-CGRP. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha estos fármacos han demostrado ser eficaces en diversos contextos: migraña con y sin aura, episódica y crónica, con y sin respuesta a tratamientos preventivos previos y con o sin abuso de analgésicos. En principio, cualquier paciente con cuatro o más crisis mensuales de migraña puede beneficiarse del tratamiento con Ac-CGRP.

La evidencia actual señala que el efecto beneficioso difiere entre pacientes. En los ensayos publicados se observa un grupo de pacientes hiperrespondedores, otro con respuesta moderada y otro con respuesta escasa o nula. Atendiendo a

las características de los Ac-CGRP, es esperable que el principal candidato para recibirlos y en quien se espera lograr un mayor beneficio sea el paciente con migraña de elevada frecuencia e intensidad en el que se produce una liberación recurrente y sostenida de CGRP [8].

Hasta ahora no existen estudios que establezcan la duración óptima de los tratamientos preventivos para la migraña. Probablemente no exista un enfoque generalizable y la duración del tratamiento deba adaptarse caso por caso o considerando grupos homogéneos de pacientes [15].

## **2.5 ESTRATEGIA A LA REFRACTARIEDAD**

### **2.5.1 CAUSAS DE REFRACTARIEDAD**

Los Ac-CGRP tienen un inicio de acción rápido pudiendo observarse efectos en la primera semana tras el inicio del tratamiento. La tasa de respuesta aumenta con el tiempo de modo que pacientes inicialmente no respondedores comienzan a mostrar respuesta cuando se prolonga el tratamiento. La mayoría de pacientes que muestran una respuesta favorable se identifican tras al menos tres meses consecutivos recibiendo el tratamiento.

La interrupción del tratamiento ocurre con frecuencia debido a factores como respuesta insuficiente, efectos adversos (EA) o aparición de contraindicaciones [15].

#### **2.5.1.1 EFECTOS ADVERSOS**

Todos los Ac-CGRP tienen un excelente perfil de tolerabilidad. No obstante, pueden surgir problemas que hagan necesario interrumpir el tratamiento. Si el efecto secundario es específico de un determinado Ac-CGRP, cambiar a otro podría ser apropiado para evitar dicha reacción adversa [15].

Hasta la fecha no se han informado reacciones adversas graves aunque en la literatura se destaca el dolor en el punto de inyección, estreñimiento fundamentalmente con erenumab, la induración del punto de inyección con fremanezumab y prurito con galcanezumab [8].

#### **2.5.1.2 FALTA DE EFICACIA**

A pesar de su amplio uso y su perfil favorable de eficacia aproximadamente un tercio de los pacientes interrumpe el tratamiento con Ac-CGRP por falta de eficacia.

Algunos datos procedentes de ensayos clínicos controlados sugieren que la eficacia y la tolerabilidad (con pequeños matices) son similares para los cuatro anticuerpos, si bien no hay estudios comparativos directos que permitan

confirmar esta afirmación [15]. Las diferencias en los objetivos terapéuticos, en las características estructurales, en la farmacocinética y en las formulaciones podrían influir en la eficacia. Por lo tanto, para los pacientes con migraña que no experimentaron una respuesta clínica significativa con un Ac-CGRP previo probar un segundo Ac-CGRP podría representar una estrategia viable [16].

Es relevante considerar que muchos pacientes con migraña que no responden a los Ac-CGRP ya han fracasado en el resto de opciones terapéuticas, por lo que el cambio a otro anticuerpo podría ser la única opción restante [15].

A día de hoy sigue sin estar claro por qué unos pacientes responden al anticuerpo frente al receptor y no al de ligando y viceversa. Una posibilidad que se contempla es que cada anticuerpo pueda modular vías no relacionadas con el CGRP que dé lugar a diferencias interindividuales en la respuesta al tratamiento con Ac-CGRP. Esto se piensa porque el CGRP no solo se une al receptor de CGRP sino a otros receptores como el de amilina o calcitonina [8].

Se han llevado a cabo algunos estudios de vida real que determinan las características clínicas que ayudan a predecir una respuesta favorable a los Ac-CGRP. Dentro de estas variables se encuentran el índice de masa corporal (IMC), los años de evolución de cefalea, la duración de los ataques, el sexo o la edad [17].

#### 2.5.2 SWITCH ENTRE ANTICUERPOS MONOCLONALES

En caso de no respuesta o pobre tolerabilidad a un anticuerpo se podría plantear un cambio (“*switch*”) de anticuerpo ya que, aunque todos actúan sobre la vía del CGRP, el mecanismo no es el mismo. Un paciente que no responde al bloqueo del receptor (como erenumab) podría beneficiarse del bloqueo del ligando (como galcanezumab o fremanezumab) y viceversa [16].

Los datos disponibles sobre los resultados del cambio de anticuerpos actualmente son limitados [18].

### **3. PLANTEAMIENTO E HIPÓTESIS**

Algunos pacientes que no toleran o no responden en un plazo mínimo de 3 meses a un Ac-CGRP podrían responder a un segundo o tercer anticuerpo.



## 4. OBJETIVOS

Analizar nuestra experiencia en términos de medidas de eficacia y efectos secundarios con el *switch* entre los diferentes anticuerpos.

Estudiar si la respuesta al *switch* se relaciona o no con un cambio de mecanismo de acción del anticuerpo.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 DISEÑO

Desde el año 2021, en la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) se dispone de una base de datos prospectiva de pacientes en tratamiento con fármacos anti-CGRP. En este trabajo se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de pacientes en los que el tratamiento con un primer Ac-CGRP no resultó efectivo por lo que se llevó a cabo un *switch* a otro anticuerpo. Se analizó la situación previa al *switch*, la respuesta a los 3 y 6 meses del cambio.

Del total de pacientes que han recibido al menos 2 Ac-CGRP en el HUMV (173 pacientes) se excluyen aquellos en los que el tratamiento había sido suspendido por cumplirse un año de tratamiento y posteriormente reanudado con otro anticuerpo. Por lo tanto, finalmente se dispone de 64 pacientes con auténtico *switch* hasta el momento.

Los fármacos utilizados de inicio fueron erenumab (n=38), galcanezumab (n=22) y fremanezumab (n=4). En 38 pacientes se realizó un cambio de mecanismo de receptor a ligando (59,4%), en 20 de ligando a receptor (31,3%) y en 6 de ligando a ligando (9,3%).

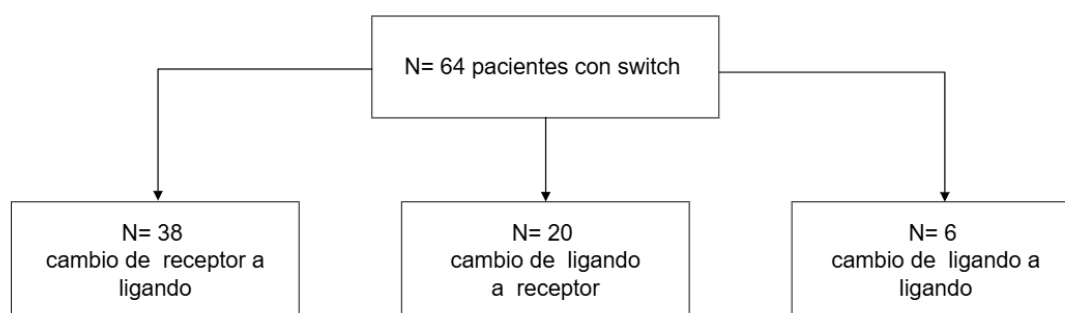


Figura 4. Distribución del *switch* de Ac-CGRP.

### 5.2 RECOGIDA DE DATOS

Las variables demográficas y clínicas que se recogieron en la situación previa al *switch* fueron: edad, sexo, antecedentes personales (ansiedad/depresión, hipertensión arterial (HTA), obesidad, fibromialgia, menopausia y tabaquismo), días de cefalea al mes, días de cefalea migrañosa al mes, días de medicación sintomática, criterios de abuso de medicación, y consumo de triptanes y AINEs.

Las variables de eficacia que se recogieron a los 3 y 6 meses fueron: días de cefalea, días de cefalea migrañosa, días de medicación sintomática, EA del tratamiento, criterios de abuso de medicación, y uso de AINEs y de triptanes. Se consideró respuesta al *switch* la reducción en número de días de cefalea o migraña al mes en al menos un 50% y respuesta excelente una reducción mayor del 75%. También analizamos las respuestas de entre un 25 y 50% en frecuencia. Finalmente analizamos también la tolerabilidad.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

Del número total de pacientes con *switch* en el estudio 56 eran mujeres y 8 varones. La media de edad de los pacientes fue de  $53 \pm 9,5$  años.

### 6.2 ANTECEDENTES PERSONALES

Dentro de las comorbilidades, la más frecuente fue la coexistencia de ansiedad/depresión en 41 pacientes (64,1%). Dieciocho (28,1%) asociaban HTA, 13 (20,3%) fibromialgia y 11 (17,2%) obesidad. Diez (15,6%) pacientes eran fumadores. Del total de mujeres, 27 (49,2%) se encontraban en menopausia.

### 6.3 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA CEFALEA

De los pacientes recogidos, 61 (95,3%) tenían diagnóstico de MC mientras que los 3 restantes presentaban ME de alta frecuencia.

La edad media de comienzo de la migraña fue de  $18,4 \pm 8,9$  años. El tiempo medio de evolución fue de  $33,17 \pm 11,8$  años, mientras que la media de años en situación de MC fue de  $13,9 \pm 11,5$  años.

### 6.4 TRATAMIENTOS PREVENTIVOS PREVIOS

Todos los pacientes habían utilizado tratamientos preventivos. En total, 61 (95,3%) habían recibido betabloqueantes, 57 (89,1%) topiramato, 60 (93,8%) amitriptilina, 37 (57,8%) habían recibido candesartán, 21 (32,8%) valproato, 28 (43,8%) zonisamida, 24 pacientes (37,5%) flunarizina, y 54 (84,4%) habían sido tratados con toxina botulínica.

### 6.5 RESULTADOS GLOBALES DEL SWITCH

#### 6.5.1 DATOS DE EFICACIA

##### 6.5.1.1 DÍAS DE CEFALEA Y MIGRAÑA AL MES

La situación pre-*switch* entre Ac-CGRP era de  $22,6 \pm 8,5$  días de cefalea mensuales.

Tres meses tras el cambio de anticuerpo los días de cefalea se redujeron a  $17,3 \pm 9,9$ , lo que supone una reducción de 5,3 días. Este efecto se mantuvo a los 6 meses (17,6 días;  $p = 0,001$ ).

En la situación previa al *switch* los días de migraña al mes eran  $18,5 \pm 9,1$ . Transcurridos tres meses se redujeron a  $13,1 \pm 9,04$  (-5,4 días;  $p=0,000$ ). En el sexto mes los días de migraña fueron  $11,47 \pm 9,8$  (-7 días;  $p=0,000$ ).

#### 6.5.1.2 DÍAS DE MEDICACION SINTOMÁTICA Y ABUSO DE MEDICACIÓN

Previamente al cambio de anticuerpo los pacientes tomaban medicación sintomática una media de  $19,5 \pm 8,7$  días al mes, siendo la toma media de triptanes de  $12,8 \pm 8,6$  y la de AINEs  $24,2 \pm 7,5$  días.

A los tres meses disminuyó el uso de medicación sintomática a  $14,11 \pm 9,6$  (-5,4 días). Específicamente, el descenso en la toma de triptanes fue de 2,2 días ( $p=NS$ ) y el de AINEs de 10 días ( $p=0,023$ ).

Pasados seis meses desde el *switch* los días de toma de medicación sintomática se redujeron hasta 13,6 ( $p=0,002$ ). En este caso la toma de AINEs fue de 15,8 días al mes ( $p=0,009$ ). La reducción en la toma de triptanes no fue significativa pero sí hubo una reducción numérica (12,8 vs 8,3 días de toma de triptanes).

El abuso de medicación pre-*switch* estaba presente en 32 pacientes (50,9%). A los tres meses tras *switch* se mantuvo en 17 pacientes (26,6%) lo que supone una reducción del 18,2% ( $p=0,039$ ). En el sexto mes 20 pacientes (31%) cumplían criterios de abuso de medicación.

#### 6.5.1.3 TRATAMIENTO PREVENTIVO ORAL O CON TOXINA

Previo al cambio de anticuerpo, 45 pacientes (71,4%) estaban en tratamiento con otros preventivos orales o toxina. En el sexto mes el uso de tratamiento preventivo se redujo a 37 pacientes (57,8%).

#### 6.5.2 RESPUESTA GENERAL AL SWITCH

En el tercer mes tras el cambio, 15 pacientes (30%) redujeron sus días de cefalea al menos un 50% y hubo 5 (10%) que tuvieron una respuesta excelente superior al 75%. Además, 21 pacientes (42%) presentaron una reducción del número de cefaleas o migraña al mes de al menos un 25%. Por lo tanto, al tercer mes 20 pacientes (35,7%) respondieron al *switch*.

En el sexto mes 19 pacientes (33,9%) respondieron al menos un 50%. Hubo 9 pacientes (14,1%) con una respuesta de al menos 75% y 23 (35,9%) tuvieron una de al menos un 25% (Figura 5).

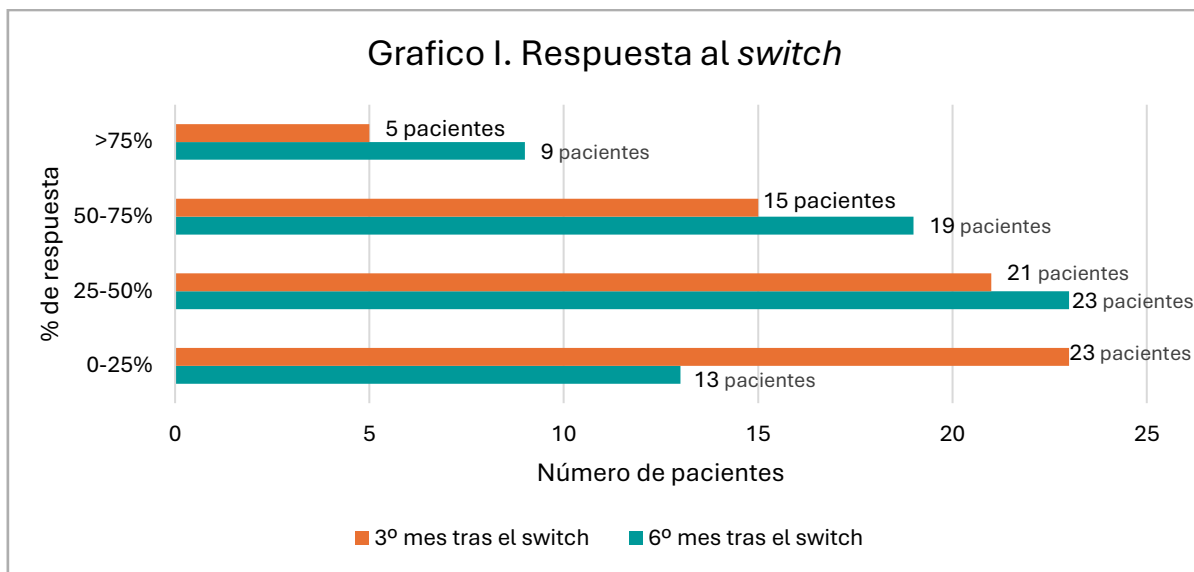


Figura 5. Respuesta global a los 3 y 6 meses del cambio.

### 6.5.3 ABANDONO DEL TRATAMIENTO

A los tres meses del *switch* un total de 8 pacientes (12,5%) interrumpieron el tratamiento: 6 pacientes (12%) debido a falta de eficacia, uno por EA y otro por buena respuesta. Al sexto mes se discontinuaron 9 tratamientos (20,5%) por falta de eficacia.

### 6.5.4 EFECTOS ADVERSOS

El EA más frecuente fue el estreñimiento. En el tercer mes 10 pacientes (15,6%) lo presentaron como único EA mientras que en el sexto hubo 7 pacientes (10,9%) y además un paciente refirió sensación de calambre en las pantorrillas.

## 6.6 RESULTADOS DEL SWITCH CON CAMBIO DE RECEPTOR A LIGANDO

Del total de pacientes, en 38 (59,37%) se realizó un cambio de mecanismo de bloqueo de receptor a bloqueo de CGRP libre, es decir, de erenumab a galcanezumab o fremanezumab.

### 6.6.1 DATOS DE EFICACIA

#### 6.6.1.1 DÍAS DE CEFALEA Y MIGRAÑA AL MES

Antes del *switch* los pacientes tenían  $23,2 \pm 8,7$  días de cefalea al mes. A los tres meses se observó una reducción de 4,8 días (23,2 vs 18,4;  $p=0,004$ ). En el sexto mes presentaron 17,6 días de cefalea al mes ( $p=0,005$ ).

Respecto a la media de días de migraña, la situación pre-*switch* era de  $18,2 \pm 9,5$  días al mes. Al tercer mes los pacientes presentaron una reducción de 4,9 días de migraña ( $18,2$  vs  $13,4$ ;  $p=0,006$ ). En el mes 6 se mantuvo una reducción significativa de días de migraña, ( $18,2$  vs  $9,5$ ;  $p=0,000$ ).

#### 6.6.1.2 DÍAS DE MEDICACION SINTOMÁTICA Y ABUSO DE MEDICACIÓN

Previo al cambio de anticuerpo, la media mensual de consumo de medicación sintomática era de  $20 \pm 9,3$  días, con un consumo de AINEs de  $23,5 \pm 8,3$  días al mes y  $12,8 \pm 8,8$  días de triptanes.

Al tercer mes se produjo una reducción significativa de días de uso de medicación sintomática. La media mensual fue de  $14,3$  ( $p=0,002$ ). La toma de AINEs disminuyó a  $12,6$  días ( $p=0,029$ ) y de triptanes hasta  $8,4$ .

En el mes seis la media de días de medicación sintomática fue de  $13$ , ( $p=0,012$ ). La toma de AINEs también disminuyó de manera significativa a  $15,3$ , ( $p=0,016$ ) mientras que el uso de triptanes bajó hasta  $7,3$  días ( $p=NS$ ).

Previo al *switch* el 42,1% de los pacientes cumplían criterios de abuso de medicación. Tras tres meses con el cambio este porcentaje disminuyó numéricamente hasta un 34,4% y al mes 6 hasta un 18,4%.

#### 6.6.1.3 TRATAMIENTO PREVENTIVO ORAL O CON TOXINA

En el momento previo al cambio 27 pacientes (71,1%) recibían tratamiento preventivo oral o toxina botulínica. Tres meses después del *switch* el uso de preventivos se mantuvo estable (26 vs 27). Al sexto mes se redujo ligeramente de manera no significativa (26 vs 23).

#### 6.6.2 RESPUESTA AL SWITCH

A los tres meses del cambio de anticuerpo, 13 pacientes (34,2%) experimentaron una mejoría de al menos el 50%, 4 (10,5%) lograron una respuesta de al menos 75%, y 13 pacientes (34,2%) mostraron una mejoría de al menos el 25%.

En el mes 6, el porcentaje de respondedores de al menos un 50% fue del 31,6% (12 pacientes); al 75% en el 15,8% (6 pacientes) y de al menos un 25% en el 39,5% (15 pacientes).

#### 6.6.3 ABANDONO

Tras tres meses del cambio, el tratamiento se suspendió en 5 pacientes, en 3 (7,9%) por falta de eficacia, en uno por EA y en otro por excelente respuesta.

#### 6.6.4 EFECTOS ADVERSOS

El único EA fue estreñimiento. En el tercer mes, lo presentaron 5 pacientes (13,2%) mientras que en el sexto mes afectó a cuatro (10,5%).

### 6. 7 RESULTADOS DEL *SWITCH* CON CAMBIO DE LIGANDO A RECEPTOR.

Del total de pacientes, en 20 (31,25%) se realizó un cambio de mecanismo de bloqueo de ligado a bloqueo del receptor de CGRP, es decir, de galcanezumab o fremanezumab a erenumab.

#### 6.7.1 DATOS DE EFICACIA

##### 6.7.1.1 DÍAS DE CEFALEA Y MIGRAÑA AL MES

Antes del *switch* los pacientes presentaban  $20,8 \pm 8,1$  días de cefalea al mes. A los tres meses se observó una reducción significativa de 6,7 días (20,8 vs 14,1;  $p=0,099$ ). En el sexto mes los pacientes presentaban una media de 17,7 días (reducción no significativa de -3,1 días)

Respecto a la media de días de migraña, la situación pre-*switch* era de  $17 \pm 7,9$  días al mes. Al tercer mes los pacientes presentaron una reducción de 6,3 días de migraña (17 vs 11,3;  $p=0,05$ ). En el mes 6 se mantuvo una tendencia a la reducción de días de migraña (17 vs 13) de manera no significativa.

##### 6.7.1.2 DÍAS DE MEDICACION SINTOMÁTICA Y ABUSO DE MEDICACIÓN

Previo al cambio de anticuerpo, la media mensual de consumo de medicación sintomática era de  $17,8 \pm 8,1$  días, con un consumo de AINEs de  $26,7 \pm 5,8$  días al mes y  $14,2 \pm 9,3$  días de triptanes.

Al tercer mes se redujo a 13 ( $p=0,03$ ) días de uso de medicación sintomática. La toma de AINEs disminuyó a 15,6 días y los días de toma de triptanes se mantuvieron estables.

En el mes 6 la media de días de medicación sintomática se redujo hasta 13,3 ( $p=0,015$ ). La toma de AINEs también disminuyó de manera significativa a (26,7 vs 22;  $p=0,016$ ).

Previo al *switch* el 50% de los pacientes cumplían criterios de abuso de medicación. Tras tres meses con el cambio de este porcentaje disminuyó hasta un 20% y al mes 6 hasta un 35%.

#### 6.7.1.3 TRATAMIENTO PREVENTIVO ORAL O CON TOXINA

En el momento previo al cambio 12 pacientes (60%) recibían tratamiento preventivo oral o toxina botulínica. Tres meses después del *switch* el uso de preventivos se redujo a 7 y al sexto mes se redujo hasta 6 (p=NS).

#### 6.7.2 RESPUESTA AL SWITCH

A los tres meses del cambio de anticuerpo, 2 pacientes (10%) experimentaron una mejoría de al menos el 50%, 1 (5%) logró una respuesta de al menos 75%, y 5 pacientes (25%) mostraron una mejoría de al menos el 25%.

En el mes 6 el porcentaje de respondedores de al menos un 50% fue del 31,6%; al menos 75% en el 15,8% y de al menos un 25% en el 39,5%.

#### 6.7.3 ABANDONO

Tras tres meses del cambio, el tratamiento se suspendió en 2 pacientes (10%) por falta de respuesta. En el mes 6 el tratamiento se suspendió en 5 pacientes (25%) por este mismo motivo.

#### 6.7.4 EFECTOS ADVERSOS

Cinco (25%) pacientes reportaron estreñimiento como efecto secundario en el mes 3 y tres (15%) en el mes 6.

### 6.8 RESULTADOS DEL SWITCH CON CAMBIO DE LIGANDO A LIGANDO.

Disponemos únicamente de 6 pacientes con cambio entre fármacos con mismo mecanismo de acción por lo que los datos disponibles son limitados. De estos, 3 pacientes (50%) respondieron más del 50%. Dos pacientes suspendieron el tratamiento antes del sexto mes por falta de eficacia. No vimos efectos secundarios en ningún paciente.

En la figura 6 se presentan los resultados obtenidos en el estudio en relación con la proporción de pacientes que mostraron una respuesta clínica favorable tras el *switch*. Específicamente se recoge el porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría superior al 50% en el sexto mes tras *switch*.



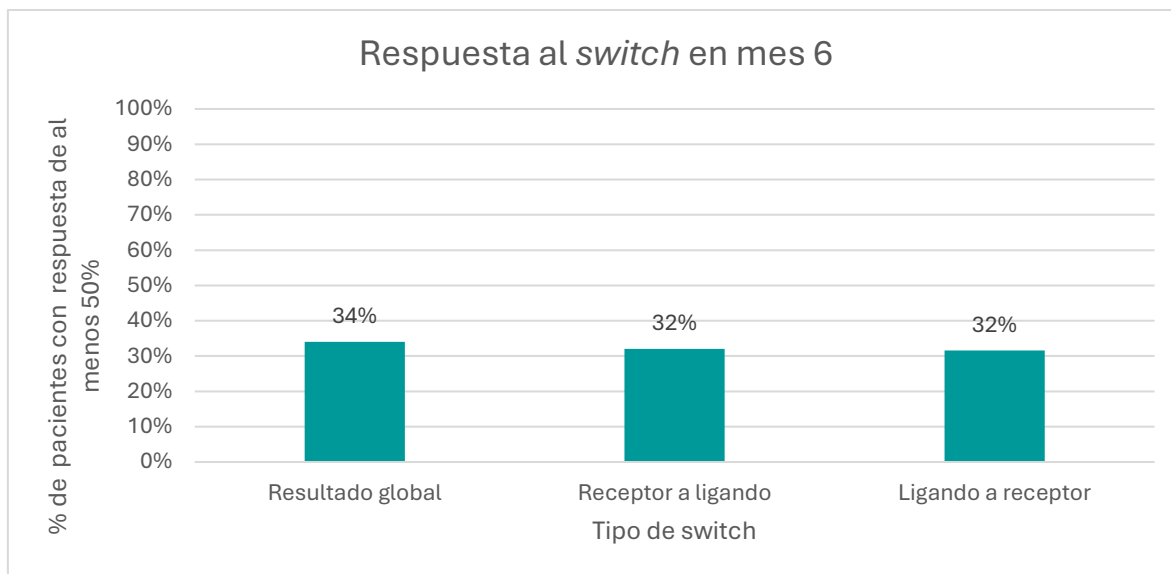


Figura 6. Porcentaje de pacientes con respuesta al *switch* >50% de forma global, en *switch* desde receptor a ligando y desde ligando a receptor. No se representa información del *switch* de ligando a ligando por la limitada disponibilidad de datos.

## 7. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo confirma que aproximadamente un tercio de los pacientes refractarios a un Ac-CGRP responden al *switch* logrando una reducción del 50% o más en los días de migraña al mes. De forma global la media de días de migraña al mes de nuestros pacientes era de 18 y disminuyó hasta los 11 días a los 6 meses tras *switch*. Así mismo, los pacientes presentaron una disminución en los días de cefalea desde 22 hasta 17 al mes. Consecuentemente se produjo una reducción del abuso de analgésicos y del uso de tratamiento preventivo adicional. En el caso del abuso de medicación se consiguió disminuirlo de 32 a 20 pacientes y el uso de tratamiento preventivo pasó de 45 pacientes a 37.

Los resultados de este trabajo son congruentes con los datos disponibles en la bibliografía existente. Romozzi et al. encontraron tras analizar doce estudios observacionales que las tasas de respuesta  $\geq 50\%$  oscilaban entre un 10% y un 67% [19]. Sin embargo, resulta importante resaltar la escasez de ensayos clínicos aleatorizados y de ensayos observacionales de amplio tamaño muestral que analicen la eficacia del *switch*.

En línea con estos trabajos, nuestros resultados apoyarían el *switch* en la práctica clínica en pacientes con migraña refractaria a un Ac-CGRP, ya que se trata de pacientes con formas graves de migraña que han agotado el resto de las opciones terapéuticas. Sin embargo, no podemos estar completamente seguros de que el beneficio, que solo vimos en un tercio de los pacientes, sea rigurosamente por el *switch*. En primer lugar, porque hay pacientes que tienen respuestas tardías con los anticuerpos y, por tanto, es posible que hubiéramos visto respuestas manteniendo más tiempo el tratamiento inicial. Romozzi et al. apoyan este hecho afirmando que existen pacientes que responden en el primer mes y que muchos otros son respondedores tardíos que lo hacen pasados los 6 meses. Esto se puso de manifiesto en un ensayo controlado con placebo de 6 meses, donde más de un tercio de los no respondedores iniciales se convirtieron en respondedores [19]. En segundo lugar, porque entre el 20% y el 30% de los pacientes en tratamiento preventivo responden al placebo lo que nos obliga a analizar si el beneficio observado se debe al cambio farmacológico. Por tanto, aunque los datos existentes sugieren que alrededor de un tercio de los pacientes con migraña refractaria se pueda beneficiar del *switch*, son necesarios estudios controlados que confirmen estos datos.

Cabe preguntarse si el tipo de *switch* jugaba un papel en la respuesta; es decir, si cambiar de mecanismo de acción implica una mayor respuesta. Conceptualmente tiene sentido, pero atendiendo a nuestros datos no podemos contestar a esta pregunta porque el número de pacientes que no cambió de mecanismo en el *switch* es muy bajo. Esto se explica porque en la práctica clínica teóricamente nosotros pensábamos que era más lógico cambiar a otro mecanismo de acción ante un paciente refractario a un primer Ac-CGRP. Sin embargo, analizando los resultados en los pocos pacientes en los que no se cambió el mecanismo, es posible que algunos pacientes respondan a Ac-CGRP del mismo mecanismo de acción.

En total 17 pacientes abandonaron el tratamiento siendo el principal motivo la falta de eficacia. El *switch* no se asoció a un mayor número de efectos

secundarios. Tan solo 5 pacientes (13,2%) presentaron estreñimiento, que fue el efecto secundario más prevalente. Esto vuelve a demostrar la buena tolerabilidad de los Ac-CGRP en los pacientes. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Romozzi et. al. que afirman que los perfiles de eventos adversos de los Ac-CGRP parecen ser muy favorables. Tanto los ensayos clínicos como los estudios del mundo real muestran una tasa de discontinuación por efectos adversos cercana a la del placebo. Además, la tasa de eventos adversos parece mucho menor para los fármacos dirigidos al CGRP que para los preventivos clásicos de la migraña [19].

## 7.1 LIMITACIONES

Las limitaciones de este trabajo son el relativo bajo número de pacientes con *switch*, principalmente en el cambio de ligando a ligando, aunque tampoco existen series en la literatura con mayor número de pacientes. Por consiguiente, se requiere la realización de estudios adicionales con un tamaño muestral más amplio que permita confirmar los hallazgos observados y explorar con mayor profundidad la magnitud del efecto.

Además, la naturaleza no controlada de nuestro estudio dificulta la estimación precisa del efecto del *switch*.

Sin embargo, una fortaleza que hay que destacar en nuestro trabajo es que se llevó a cabo una recogida prospectiva de los datos que permite una estandarización de la recolección, reducción de errores, evita el sesgo de memoria y ofrece mayor certeza en la secuencia temporal entre la exposición al fármaco y el efecto obtenido.

## 8. CONCLUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que en la práctica clínica alrededor de un tercio de los pacientes con MC refractaria responde al *switch* de Ac-CGRP.

El *switch* supone una reducción de los días de cefalea y de migraña al mes, del uso de tratamiento preventivo adicional y del abuso de medicación.

Debido al escaso tamaño muestral no podemos confirmar que la respuesta al *switch* se relaciona con el cambio de mecanismo, pero teniendo en cuenta que se trata de una población con nefasta calidad de vida, cambiar a una clase alternativa de Ac-CGRP parece una opción razonable a plantearse en este grupo de pacientes.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hernandez J, Molina E, Rodriguez A, et al. Headache Disorders: Differentiating Primary and Secondary Etiologies. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2024; 23: 1-10.
2. Peres MFP, Sacco S, Pozo-Rosich P, et al. Migraine is the most disabling neurological disease among children and adolescents, and second after stroke among adults: A call to action. *Cephalalgia*. 2024; 44:1-4.
3. Belvís R, Irimia P, González N, et al. Migraine treatment consensus document of the Spanish Society of Neurology (SEN), Spanish Society of Family and Community Medicine (SEMFYC), Society of Primary Care Medicine (SEMERGEN) and Spanish Association of Migraine and Headache (AEMICE) on migraine treatment. *Medicina Clínica*. 2024; 163:1-208.
4. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. 2021; 397:1485-1495.
5. Vanood A, Rangel IC, Starling AJ. Migraine and the Gender Divide. *Neurologic Clinics*. 2023; 4:231-247.
6. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia*. 2018; 38: 1–211.
7. Zarranz JJ. *Neurología*. Séptima edición. Elsevier, Madrid, 2024. 125-153p.
8. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurology*. 2022; 37: 390-402.
9. Maasumi K, Michael RL, Rapoport AM. CGRP and Migraine: The Role of Blocking Calcitonin Gene-Related Peptide Ligand and Receptor in the Management of Migraine. *Drugs*. 2018; 78:913-28.
10. Puledra F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*. 2023; 270: 3654-3666.
11. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Current Pain and Headache Reports*. Current Medicine Group LLC. 2017; 21:1-8.
12. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. CGRP monoclonal antibodies and CGRP receptor antagonists (Gepants) in migraine prevention. *Handbook of Clinical Neurology*. 2024; 199:107-24.
13. Santos Lasaosa S, Irimia P. Recommendations on the use of monoclonal antibodies for treating migraine. Consensus group of Navarre and Aragon. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2019; 42: 235-238.

14. Calleja-Hernández MA, Guerrero-Peral AL, Irimia-Sieira P, et al. Consensus recommendations for the treatment of migraine prevention. *Farmacia Hospitalaria*. 2023; 47:246-253.
15. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention 2022 update. *Journal of Headache and Pain*. 2022; 23:1-30
16. Romozzi M, Munafò A, Buralassi A, et al. Pharmacological differences and switching among anti-CGRP monoclonal antibodies: A narrative review. *Headache*. 2025; 00:1-11.
17. Chiang CC, Schwedt TJ, Dumkrieger G, et al. Advancing toward precision migraine treatment: Predicting responses to preventive medications with machine learning models based on patient and migraine features. *Headache*. 2024; 64:1094-1108.
18. Youn MS, Kim N, Lee MJ, Kim M. Treatment Outcome After Switching From Galcanezumab to Fremanezumab in Patients With Migraine. *Journal of Clinical Neurology (Korea)* 2024; 20:300-305.
19. Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020;00:56-65

## **10. AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer especialmente a mi tutor Julio Pascual Gómez por su dedicación y disponibilidad durante toda la realización de este trabajo. Sus conocimientos, consejos y apoyo han sido fundamentales. También agradezco a Vicente González Quintanilla y Marcos Arsenio Polanco Fernández por brindarme los recursos necesarios y las facilidades para llevar a cabo este trabajo.

Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento a mis profesores de la Universidad quienes han sido fundamentales en mi formación académica y personal enseñándome no solo conocimientos, sino también valores y actitudes esenciales para ejercer con responsabilidad y humanidad.

A mi familia y amigos les agradezco su empatía, su confianza en mí y su compañía constante a lo largo de esta etapa. Su apoyo ha sido fundamental para mantener la motivación en los momentos difíciles y para disfrutar de los buenos.