

Efectividad y seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales en la profilaxis de la migraña

CARVAJAL-SÁNCHEZ MA, NÁJERA-PÉREZ MD, PLAZA-ANIORTE J, HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ M, PACHECO-LÓPEZ P, LEÓN-VILLAR J
Hospital Morales Meseguer. Murcia (España)

Fecha de recepción: 13/05/2022 - Fecha de aceptación: 07/06/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100013>

RESUMEN

Objetivos: Analizar la efectividad y seguridad en vida real de los nuevos anticuerpos monoclonales subcutáneos para la profilaxis de la migraña.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo llevado a cabo desde enero de 2020 hasta abril de 2021 con pacientes diagnosticados de migraña crónica o episódica. Las variables de interés se analizaron por el personal facultativo farmacéutico en una base de datos anonimizada. Esta base se completa como práctica clínica habitual durante la entrevista clínica en la consulta de pacientes externos.

Resultados: Se analizaron 53 pacientes. Se observó una reducción del número de crisis respecto al valor basal a los 3, a los 6 y a los 12 meses de tratamiento, así como de otros fármacos para el tratamiento de la migraña. La mayoría de

reacciones adversas descritas fueron de tipo leve, obligando a la suspensión del tratamiento de solo uno de los pacientes. Se describió un aumento de la tensión arterial en varios pacientes, así como una incidencia de estreñimiento superior a los ensayos pivotaes.

Conclusiones: Este estudio muestra una disminución del número de crisis de migraña y del uso de otros fármacos anti-migrañosos tras el uso de anticuerpos monoclonales. Los tratamientos se pueden considerar seguros, observándose una baja incidencia de reacciones adversas graves. La mayoría de pacientes fueron tratados con erenumab. Se dispone de menos datos a medida que avanza del tiempo de estudio, por lo que resulta necesario recopilar más información para conocer el perfil de efectividad y seguridad de estos fármacos a largo plazo.

Palabras clave: Migraña, anticuerpo, monoclonal, subcutáneo, erenumab, galcanezumab.

Effectiveness and safety of new monoclonal antibodies in migraine prophylaxis

SUMMARY

Objectives: To analyse the effectiveness and safety in real life of new subcutaneous monoclonal antibodies for the prophylaxis of migraine.

Methods: Retrospective observational study conducted from January 2020 to April 2021 with patients diagnosed with chronic or episodic migraine. The variables of interest were collected by the pharmacist in an anonymised database during the clinical interview in the outpa-

tient clinic. This databased is completed as standard clinical practice during the clinical interview in the outpatient clinic.

Results: 53 patients were analysed. A reduction in the number of attacks from baseline was observed at 3, 6 and 12 months of treatment, as well as for other migraine treatment drugs. Most of the adverse reactions described were mild, leading to discontinuation of treatment in only one patient. An increase in blood pressure was reported in several patients,

as well as a higher incidence of constipation than in pivotal trials.

Conclusions: This study shows a decrease in the number of migraine attacks and in the use of other anti-migraine drugs after the use of monoclonal antibodies. The treatments can be considered safe, with a low incidence of serious adverse reactions. Most patients were treated with erenumab. Less information is available as the study time progresses, so more information needs to be collected to understand the long-term effectiveness and safety profile of these drugs.

Key words: Migraine, antibody, monoclonal, subcutaneous, erenumab, galcanezumab.

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios recurrentes de dolor, de 4 a 72 horas de duración, que suele asociarse a hipersensibilidad a los estímulos externos (visuales, auditivos, olfatorios y cutáneos), náuseas y vómitos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil. En un 30% de los pacientes la cefalea es precedida por síntomas neurológicos focales transitorios (generalmente visuales o sensoriales) que suelen preceder o acompañar a la cefalea y se denominan aura¹. La migraña puede considerarse un proceso crónico.

Su diagnóstico es clínico. Se manifiesta en forma de crisis o ataques, y entre éstos, el paciente se encuentra asintomático. La frecuencia de los episodios es variable, pudiendo oscilar entre uno al año y varios por semana.

Es un trastorno frecuente que afecta mayoritariamente a las mujeres, llegando a encontrar hasta el triple de incidencia que en hombres. Se estima que más del 10% de la población adulta occidental sufre migraña². A nivel mundial se trata de la sexta enfermedad más prevalente³. En España tiene también una importante repercusión: según la Sociedad Española de Neurología más de 5 millones de españoles padecen migraña, siendo el trastorno neurológico con mayor prevalencia a nivel nacional⁴.

A pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, representa un importante problema de salud y es de los motivos más frecuentes de consulta neurológica. En primer lugar por su alta prevalencia, y por otro, por la limitación para la realización de las actividades habituales durante las crisis tanto en pérdida de días de trabajo, como en la reducción de la productividad en las funciones laborales y pérdida de tiempo en actividades no laborales⁵.

La causa que origina la migraña es poco clara y multifactorial. Hay evidencias que orientan a que la fisiopatología de la migraña implica factores relacionados con la respuesta inmunológica y el estrés oxidativo⁶.

El tratamiento se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis y en la prevención de éstas.

Con el tratamiento sintomático se busca recuperar el estado funcional del paciente. Este tratamiento se puede dividir en 3 grupos: específico (ergóticos y triptanes), inespecífico (analgésicos y AINE) y coadyuvante (procinéticos y antieméticos)⁷. También es de suma importancia identificar y controlar los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de una migraña crónica y considerar la deshabitación de analgésicos en los pacientes en los que presenten un uso descontrolado⁸.

Respecto al tratamiento profiláctico no hay consenso sobre a partir de qué duración o frecuencia de cefaleas crónicas debe administrarse. La Sociedad Española de Neurología indica tratamiento preventivo en aquellos pacientes que sufren al menos tres crisis mensuales de migraña. También indican tratamiento profiláctico en el caso de pacientes que presenten una frecuencia inferior pero con una intensidad o duración superiores, que presenten baja respuesta al tratamiento sintomático, cuando hay riesgo de abuso de fármacos, con crisis epilépticas durante alguno de los ataques o en caso de manifestarse auras prolongadas^{7,9}.

La migraña crónica y la episódica tienen un tratamiento preventivo similar. Las guías actuales recomiendan en primera línea el tratamiento el uso de antiepilépticos (topiramato o ácido valproico), betabloqueantes (propranolol, metoprolol), calcioantagonistas (flunarizina) o antidepresi-

vos (amitriptilina). La selección de un fármaco u otro se hará en función de las características individuales¹⁰.

En los pacientes diagnosticados de migraña crónica se recomienda el tratamiento con toxina botulínica en caso de falta de respuesta al tratamiento con betabloqueante y topiramato u otro neuromodulador, si hay contraindicación en el uso de estos fármacos o si no son bien tolerados^{7,11}.

Erenumab, galcanezumab y fremanezumab son anticuerpos monoclonales de administración subcutánea indicados para la profilaxis de la migraña en adultos. Actúan a través del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), uniéndose a éste o bien a su receptor e impidiendo su acción.

Estos fármacos están financiados en nuestro país para las siguientes indicaciones:

- 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 toxina botulínica en el caso de migraña crónica¹².

Se debe evaluar su beneficio terapéutico tras 3 meses, ya que para considerar el tratamiento eficaz se debe conseguir una reducción de al menos el 50% de los episodios mensuales tras 3 meses desde el inicio de tratamiento. Esta eficacia debe ser evaluada posteriormente de manera periódica. Son fármacos de reciente comercialización, por lo que resulta necesario conocer su efectividad y su perfil de seguridad en vida real. Recientemente se han publicado nuevos efectos adversos, como la aparición de xerostomía¹³.

A continuación se presenta un estudio en una serie de pacientes de un hospital de tercer nivel con el objetivo de analizar su efectividad y seguridad en vida real.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo desde enero de 2020 hasta abril de 2021. Los datos fueron recogidos en una base de datos informatizada, que se completa como práctica clínica habitual, durante la dispensación de los tratamientos en la consulta de pacientes externos. En la consulta el farmacéutico hospitalario realiza una entrevista clínica y registra todas las variables de relevancia en una base de datos. Ésta fue anonimizada de forma previa al análisis de la información contenida.

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes a los que se les ha dispensado alguno de estos AM durante el periodo de estudio y que cumplen los criterios de financiación del Sistema Nacional de Salud descritos anteriormente. En la Región de Murcia, la Comisión Regional de Farmacia valida que todos los tratamientos cumplen los criterios de financiación.

Para el análisis de efectividad se tuvo en cuenta el número de días con crisis de migraña al mes y el consumo de medicación relacionada concomitante. Respecto al perfil de seguridad se analizaron las reacciones adversas y la tolerancia al fármaco por parte de los pacientes tratados tras 3, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Para conocer las características fisiopatológicas de los pacientes, se recogieron antecedentes clínicos tales como: antecedentes de insuficiencia hepática, renal o hipertensión arterial (HTA). Además, se registraron hábitos de salud relevantes como: consumo de alcohol, historial tabáquico, consumo de cafeína y consumo de plantas medicinales.

RESULTADOS

En el periodo de tiempo estudiado se analizaron 53 pacientes. 49 eran mujeres y 4 eran hombres. La mediana de edad fue 50 años (21-77).

Diagnóstico:

- Migraña crónica: 41 pacientes.
- Migraña episódica: 12 pacientes.

Tratamiento: Recibieron tratamiento con erenumab 51 pacientes (5 con dosis de 70 mg y 46 con 140 mg) y 2 con galcanezumab 120 mg tras recibir una dosis de carga de 240 mg. Uno de los pacientes cambió de erenumab 140 mg a galcanezumab por efectos adversos. En la tabla 1 aparece el número de dosis mensuales recibidas.

Antecedentes clínicos:

De los pacientes analizados, el 3,70% presentaba insuficiencia hepática leve, ninguno presentaba insuficiencia renal y 25,93% tenían antecedentes de hipertensión arterial.

Hábitos de salud:

El 5,56% de pacientes indicaron consumir alcohol al menos una vez a la semana y el 25,93% eran fumadores. El 59,25% indicaron tomar café al menos una vez al día. El 16,67% consumían plantas medicinales, estos compuestos fueron analizados no detectándose interacción con erenumab ni galcanezumab.

Análisis de efectividad

Para considerar el tratamiento eficaz debemos conseguir una reducción de al menos el 50% de los episodios mensuales tras 3 meses de iniciar tratamiento, esto se consiguió en 28 pacientes (52,83%). 2 pacientes suspendieron tratamiento por falta de eficacia.

La mediana de episodios mensuales sufridos pre-tratamiento fue 20 (9-30). Tras 3 meses la mediana fue 9 (1-30).

Tras 6 meses: 7 (0-28). Tras 12 meses: 13 (4-28).

La mediana de los episodios mensuales se puede ver en la figura 1. Hay que considerar que los datos disponibles a los 6 y 12 meses fueron limitados a la fecha del estudio.

4 pacientes suspendieron tratamiento por falta de efectividad.

El resto de fármacos antimigrañosos consumidos al inicio del tratamiento y tras 3 meses de tratamiento fueron, respectivamente:

a) Profilaxis:

- Beta-bloqueantes: 1,85%; 0%.
- Calcioantagonistas: 1,85%, 0%.
- Antiepilépticos: 1,85%; 1,96%.

b) Tratamiento:

- AINES: 29,63%, 45,09%.
- Triptanes: 62,96%; 50,98%.

Como se puede observar, se ha producido una reducción en el consumo de fármacos para la profilaxis y una disminución en el uso de triptanes para el tratamiento de las crisis.

No se detectaron interacciones entre estos fármacos y erenumab o galcanezumab.

Perfil de seguridad

Las reacciones adversas descritas tras iniciar tratamiento fueron las que se presentan en la tabla 2. En general fueron bien tolerados, cobrando una especial relevancia las reacciones adversas gastrointestinales.

De las reacciones adversas descritas, uno de los casos de estreñimiento fue grave y provocó la suspensión tempo-

ral del tratamiento. Esta reacción adversa grave fue comunicada al sistema nacional de farmacovigilancia.

Cuando se detectaron reacciones adversas por parte del farmacéutico, se asesoró al paciente y se notificó al médico responsable.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en términos de efectividad muestran una reducción al 50% de los episodios de migraña tras los 3 primeros meses de tratamiento de algo más de la mitad de pacientes (52,83%). Este dato resulta superior a los obtenidos en el estudio pivotal 20120295¹⁴, diseñado para evaluar la eficacia de erenumab en la profilaxis de la migraña crónica, donde se obtuvo una reducción al 50% de los episodios en el 39,9% de los pacientes tratados con erenumab 70 mg y de un 41,2% de los pacientes tratados con erenumab 140 mg. El dato anteriormente citado también resulta mayor que el obtenido en el estudio pivotal 20120296¹⁵, diseñado para evaluar la eficacia de erenumab en la profilaxis de la migraña episódica. En este estudio se obtuvo una reducción al 50% de los episodios en el 43,3% de los pacientes tratados con erenumab 70 mg y de un 50% de los pacientes tratados con erenumab 140 mg. Esto puede ser debido a que en ocasiones se redujo la intensidad de las migrañas y se valoró como una disminución del número de episodios. En cualquier caso es un dato que no hemos evaluado y debe ser contrastado con otros estudios en vida real.

Aunque en nuestro estudio no se alcanzara la reducción del 50% de los episodios en la totalidad de pacientes, la continuación del tratamiento en aquellos que no lograran este objetivo (solo se suspendieron dos tratamientos a los 3 meses por falta de eficacia) se puede ver respaldada por una reducción de los episodios de migraña en términos absolutos así como la intensidad de las crisis. Este último dato debe ser corroborado en próximos estudios.

También se observa una reducción del uso de otros fármacos concomitantes, como son los beta-bloqueantes, los antiepilépticos o los calcioantagonistas. Aparece un incremento en el número de AINES, pero destaca la reducción del número de triptanes ya que este dato nos indicaría indirectamente la reducción en el número de crisis graves de migraña, avalando la efectividad de los anticuerpos monoclonales.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, las reacciones adversas descritas fueron leves en términos generales. Solo una de ellas fue considerada grave y tuvo repercusión en la continuidad del tratamiento.

Resulta llamativo el número de casos de estreñimiento (38,89%) con una incidencia superior a la descrita en la ficha técnica de erenumab¹⁶: 1,3% para erenumab 70 mg y 3,2% para erenumab 140 mg.

También se notificó en el 11% de los pacientes un aumento de los valores de tensión arterial, no descrita en el perfil de seguridad de erenumab ni galcanezumab. Aun así, algunos de los pacientes incluidos tenían diagnóstico previo de hipertensión arterial o estaban en tratamiento con medicación antihipertensiva, por lo que debe analizarse si estos cambios de tensión son debidos al uso de los anticuerpos monoclonales.

Como limitaciones, en este estudio disponemos de una notable cantidad de información tras 3 meses de tratamiento, pero estos datos disminuyen conforme nos aproximamos al año de tratamiento.

Tabla 1. Número de dosis mensuales recibidas

	Menos de 3 dosis	3-5 dosis	6-11 dosis	12 o más dosis
Erenumab	3 pacientes	11 pacientes	27 pacientes	10 pacientes
Galcanezumab			2 pacientes	

Figura 1. Mediana de episodios mensuales

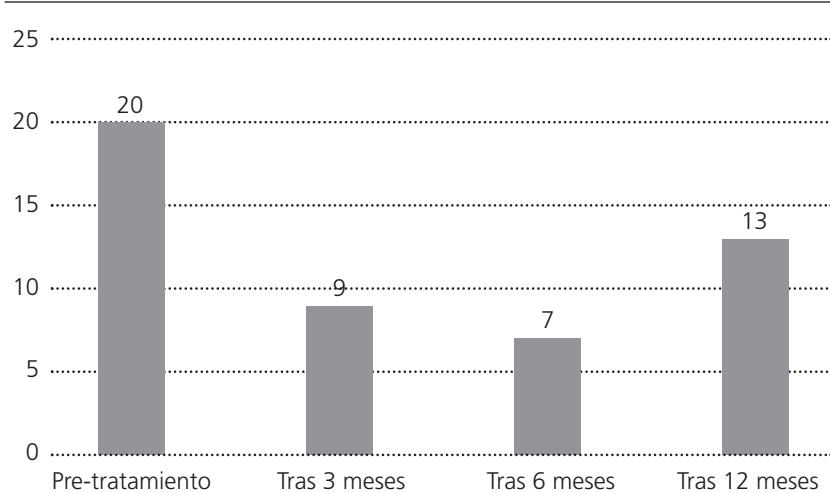


Tabla 2. Reacciones adversas tras iniciar tratamiento

Reacciones adversas	Número de pacientes	Incidencia (%)
A. Gastrointestinales		
Estreñimiento	21	38,89
Sequedad de boca	2	3,70
Dolor abdominal, falta de apetito, vómitos	1	1,85
B. Sistema nervioso		
Mareos	4	7,41
Fatiga, cansancio	3	5,56
Vértigo	2	3,70
Parestesias, visión borrosa al inicio del tratamiento, temblor, insomnio	1	1,85
C. Cardiovasculares		
Hipertensión arterial	6	11,11
D. Trastornos musculoesqueléticos		
Calambres	2	3,70
Dolor articular	1	1,85
E. Dermatológicas		
Erupción cutánea	4	7,41
Picor	2	3,70
Caída del cabello	1	1,85

De la misma forma, del total de pacientes solo dos fueron tratados con galcanezumab. Así, resulta necesario continuar recogiendo información para conocer con mayor precisión el perfil de efectividad y seguridad de ambos fármacos.

CONCLUSIONES

Los datos de este estudio proceden fundamentalmente de erenumab, que fue utilizado en el 96,22% de los pacientes.

EFFECTIVIDAD

- El uso de AM subcutáneos redujo la mediana de crisis mensuales de forma significativa a los 3 meses, con resultados superiores a los registrados en los ensayos pivotaes. Si bien se observa un repunte a los 12 meses, esta cifra no se puede valorar por el número reducido de datos (10 pacientes).

- El consumo de otros fármacos antimigrañosos también se vio reducido.

- Aunque la reducción de episodios al 50% tras 3 meses no ocurrió en el 47,17% de los pacientes, la suspensión de tratamientos ha sido baja por los resultados de reducción de tratamiento concomitante y la disminución del número de crisis mensuales.

SEGURIDAD

• La reacción adversa más frecuente fue el estreñimiento (38,89%), con una frecuencia mayor que la descrita en los ensayos pivotaes de erenumab.

• Solo una de las reacciones fue considerada como “grave” y tuvo repercusión en la continuidad del tratamiento, esta reacción fue estreñimiento.

• Cabe destacar la incidencia de hipertensión arterial, no descrita en el perfil de seguridad de ninguno de los fármacos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38(1):1-211.
2. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. Cephalalgia 2011;31(4): 463-70.
3. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, re-

gional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17:954-76.

4. Pérez-Menéndez A. La migraña afecta en España a más de 5 millones de personas [Internet]. *Sen.es.* 2019 [citado el 19 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link276.pdf>.

5. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. *Lancet Neurol.* 2018; 7:929-30.

6. Kowalska M, Predecki M, Kozubski W, Lianeri M, Dorszewska J. Molecular factors in migraine. *Oncotarget.* 2016 Aug 2;7(31):50708-18.

7. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2015. Disponible en: http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf.

8. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol.* 2012;54(10):629-37.

9. Pozo Rosich P, Castrillo Sanz A, Fabregat Fabra MN, Gago Veiga AB, Torres Ferrús M. Esquema terapéutico en Urgencias de las cefaleas primarias y neuralgias. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2016. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias. Disponible en: <http://cefaleas.sen.es/pdf/GuiaCefalea-adulto-nino.pdf>.

10. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. *Headache* 2012;52:930-45.

11. Nacional Institute for Health and Care Excellence. Management of migraine (with or without aura). <http://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches> NICE Pathway last updated: 17 April 2018.

12. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. *Gob.es.* [citado el 19 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>.

13. Selvi-Sabater P, Carvajal-Sanchez MA, Carrera-Hueso FJ. Two possible cases of erenumab-induced xerostomia. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Dec 22. doi: 10.1111/jcpt.13595. Epub ahead of print. PMID: 34936103.

14. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017 Jun;16(6):425-434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28460892.

15. Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia.* 2018 Sep;38(10):1622-1631. doi: 10.1177/0333102418789072. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30086681.

16. AEMPS. Ficha técnica aimovig 140 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. *Aemps.es.* 2018 [citado el 19 de abril de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181293004/FT_1181293004.html.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.