

Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del grupo de consenso de Navarra y Aragón

Recommendations on the use of monoclonal antibodies for treating migraine. Consensus group of Navarra and Aragon

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0640>

S. Santos Lasaosa¹, P. Irimia²

Sr. Editor:

La migraña es una patología neurológica que afecta al 14% de la población general (18% en mujeres); representa la segunda causa de discapacidad en el mundo en pacientes de mediana edad y genera importantes gastos socio-sanitarios¹.

Las causas de la migraña no son bien conocidas pero existe una activación del denominado sistema trigémino-vascular (STV) que causa la liberación de diferentes mediadores proinflamatorios y vasodilatadores, entre los que destaca el péptido regulador del gen de la calcitonina (CGRP)². El CGRP es un péptido que participa en la transmisión del estímulo doloroso, cuyos niveles se elevan durante las crisis de migraña y en el periodo intercrítico³.

El diagnóstico de la migraña es clínico y está basado en unos criterios de consenso que forman parte de la Clasificación Internacional de Cefaleas⁴. De forma general, la migraña se divide en migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC). La ME es aquella en la que la cefalea aparece menos

de quince días al mes, mientras que en los pacientes con MC el dolor se presenta quince o más días al mes durante más de tres meses y, en al menos la mitad de los días, el dolor tiene características migrañosas o cede con triptanes o ergóticos.

El tratamiento de la migraña debe incluir fármacos para las crisis y en algunos pacientes es recomendable iniciar tratamiento preventivo⁵. Para el tratamiento sintomático se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos o agonistas de los receptores 1B/1D de serotonina o triptanes. Los ergóticos también podrían utilizarse, aunque no se consideran de primera elección. El objetivo del tratamiento preventivo es disminuir la frecuencia y la intensidad de las crisis de migraña mejorando, por tanto, la respuesta al tratamiento sintomático. Está indicado en pacientes con al menos tres crisis de migraña al mes, o en aquellos con crisis muy discapacitantes y de larga duración que no responden al tratamiento agudo. Mientras que en la cefalea tensional se podría recomendar fisioterapia⁵⁻⁷, en el caso de la migraña el tratamiento preventi-

An. Sist. Sanit. Navar. 2019; 42 (2): 235-238

1. Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
2. Departamento de Neurología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:

Pablo Irimia
Departamento de Neurología
Clínica Universidad de Navarra
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
E-mail: pirimia@unav.es

Recepción: 30/04/2019
Aceptación definitiva: 13/05/2019

vo está basado en el uso de fármacos como los betabloqueantes, calcioantagonistas, neuromoduladores, antidepresivos, y onabotulinumtoxinA en los pacientes con MC⁵. Sin embargo, estos tratamientos preventivos tienen diferentes limitaciones: no han sido diseñados específicamente para prevenir la migraña y se desconoce su mecanismo de acción, su eficacia es moderada y los problemas de tolerancia limitan su uso, y muchos pacientes olvidan tomas de medicación, lo que disminuye su eficacia.

Por todos estos problemas de eficacia, tolerabilidad y adherencia, es necesario disponer de nuevos fármacos preventivos. En los últimos años, la investigación clínica ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales (AMC) específicamente diseñados para la prevención de la migraña,

que bloquean el CGRP circulante o su receptor⁸.

Los AMC frente a CGRP permiten reducir el exceso de este péptido en las fibras nerviosas sensoriales trigeminales perivasculares, mientras que los anticuerpos anti-receptor de CGRP bloquean la señalización. De esta manera, se evita la activación inducida por CGRP del STV, lo que se asocia a una disminución del número de crisis de migraña.

Existen cuatro AMC que han finalizado su fase de desarrollo clínico y tres de ellos han recibido la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento, y serán comercializados próximamente para la prevención de migraña: erenumab, fremanezumab y galcanezumab⁸⁻¹⁰; sus principales características se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Principales características de los anticuerpos monoclonales

	Eptinezumab (ALD403)	Erenumab (AMG334)	Fremanezumab (TEV-48125; LBR-101)	Galcanezumab (LY2951742)
Diana	CGRP	Receptor CGRP	CGRP	CGRP
Molécula	Ac humanizado IgG1	Ac Humano IgG2	Ac humanizado IgG2	Ac humanizado IgG4
Vida media	32 días	28 días	30 días	27 días
Dosificación	Trimestral	Mensual	Mensual/ Trimestral	Mensual
Vía de administración	Endovenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Anticuerpos antifármaco	14 %	6,3 % (70 mg) 2,6 % (140 mg)	2 %*	12,5 %*
Efectos adversos más comunes	Mareo Infección respiratoria Infección urinaria Fatiga Náuseas Sinusitis	Dolor en PI Estreñimiento Prurito Espasmos	Dolor en PI Eritema Prurito	Dolor en PI Prurito Vértigo Estreñimiento
Interacción con enzimas hepáticas	No			
Barrera hematoencefálica	No la atraviesan (gran tamaño, > 150 KD) Sin efectos centrales			
Placenta	Todos la atraviesan			
Especificidad	Alta			

CGRP: péptido regulador del gen de la calcitonina; Ac: anticuerpo; Ig: inmunoglobulina; *: al año; PI: punto de inyección.

Estos AMC han demostrado ser eficaces frente a placebo en la prevención tanto de la ME como de la MC. A diferencia de los tratamientos preventivos orales, la respuesta a estos tratamientos se inicia de forma temprana, ya en la primera semana. En términos de seguridad, los datos disponibles de los diversos ensayos clínicos son favorables, tanto por la ausencia de eventos graves como por las bajas tasas de efectos adversos. La excelente tolerancia y su administración mediante inyección subcutánea (o intravenosa) con una periodicidad mensual o trimestral mejorarán previsiblemente la adherencia al tratamiento. Aunque no se han definido contraindicaciones, su uso debe evitarse en el embarazo, lactancia y en pacientes con antecedentes de ictus o cardiopatía isquémica⁹. Su eliminación se produce a través del sistema retículo endotelial y por tanto no provocan problemas hepáticos o renales.

Teniendo en cuenta que el coste de los AMC será más elevado que el de los fármacos preventivos disponibles, es necesario establecer unas recomendaciones de uso. La *European Headache Federation* (EHF) ha publicado las suyas con la categoría de recomendación de expertos⁹:

- Uso de AMC en aquellos pacientes con ME y MC en los que hayan fallado al menos dos tratamientos preventivos; el fallo al tratamiento se define por ausencia de respuesta o por no poder ser utilizados como consecuencia de comorbilidades, efectos adversos o mala adherencia.
- El tratamiento debería suspenderse, en ambas formas de migraña, entre los seis y doce meses desde su inicio.

De forma casi simultánea, la *American Headache Society* (AHS) ha publicado también sus recomendaciones para el uso de erenumab, fremanezumab o galcanezumab¹⁰:

- Uso en pacientes con ME y ausencia de respuesta (tras seis semanas de tratamiento) o falta de tolerancia a al menos dos tratamientos preventivos.
- En el caso de ME de baja frecuencia (de cuatro a siete días de cefalea al

mes) se requiere, además, que el paciente presente una discapacidad moderada-grave medida en las escalas MIDAS (>11) o HIT-6 (>50).

- En MC, se exige la falta de respuesta o mala tolerancia a dos tratamientos preventivos, o dos ciclos de tratamiento con onabotulinumtoxinA.
- Realizar una valoración de estos fármacos tras tres dosis (dos en los administrados trimestralmente) y se continúe el tratamiento si se alcanza una disminución de al menos un 50% de los días de cefalea al mes o una mejoría significativa en escalas validadas de impacto o calidad de vida.

Recomendaciones del grupo de consenso de Navarra y Aragón

En el momento actual no se dispone de un informe de posicionamiento terapéutico a nivel nacional sobre las indicaciones de los AMC en migraña. Es razonable que, al menos inicialmente, los AMC se prescriban como fármacos de uso hospitalario por expertos en el diagnóstico y tratamiento de la migraña. Tras valorar los resultados disponibles en relación a los estudios fase III, fase IIIb y análisis *post-hoc*, el grupo de consenso de Navarra y Aragón recomienda el tratamiento con AMC en las siguientes situaciones:

- ME de alta frecuencia (más de ocho días de migraña al mes) en pacientes con fracaso y/o intolerancia al menos a dos tratamientos preventivos orales, de los cuales uno de ellos debe ser un betabloqueante o topiramato (si no hay contraindicación para su uso). Se considera un ensayo terapéutico adecuado si el tratamiento se ha mantenido al menos 6 semanas a dosis terapéuticas.
- MC con fracaso o intolerancia al menos a dos tratamientos preventivos que deberían incluir topiramato, salvo que exista contraindicación para su uso, y dos ciclos de onabotulinumtoxinA, uno de ellos con dosis de 195U.

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology* 2018; 17: 954-976. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000511935.64476.66>
2. DODICK DW. Migraine. *Lancet* 2018; 391: 1315-1330. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1)
3. EDVINSSON L, HAANES KA, WARFVINGE K, KRAUSE DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 338-350. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
4. International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
5. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015. Ezpeleta D y Pozo-Rosich, eds. Madrid: Luzán 5, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.08.002>
6. DEL BLANCO MUÑOZ JA, ZABALLOS LASO A. Cefalea tensional. Revisión narrativa del tratamiento fisioterápico. *An Sist Sanit Navar* 2018; 41: 371-380. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0379>
7. IRIMIA P, MARTÍNEZ-VILA E. Fisioterapia en cefalea tensional. ¿Debe recomendarse a nuestros pacientes? *An Sist Sanit Navar* 2019; 42: 119-120. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0490>
8. TEPPER SJ. History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: from translational research to treatment. *Headache* 2018; 58: 238-275. <https://doi.org/10.1111/head.13379>
9. SACCO S, BENDTSEN L, ASHINA M, REUTER U, TERWINDT G, MITSIKOSTAS D 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. *J Headache Pain* 2019; 20: 6. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>
10. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019; 59: 1-18. <https://doi.org/10.1111/head.13456>