

Consenso sobre el uso de anticuerpos monoclonales en la migraña en Argentina

Eduardo D. Doctorovich, Fiorella Martín-Bertuzzi, María T. Goicochea, Silvina Miranda, María L. Figuerola, Pablo A. Schubaroff, Federico Buonanotte, Viviana Rocchi, Isabel Rua, Osvaldo C. Bruera, Jorge Giglio, José J. de Paz, Raúl Pelli-Noble, Laura Arago, Marcos Burgos, Leonardo S. Ayala, Laura Davidow, Lucas Bonamico

Introducción. La migraña es un trastorno muy prevalente que se estima que afecta a alrededor del 15% de los sujetos adultos. Durante los últimos años, se ha evaluado la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales que actúan sobre la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (AM-PRGC) en la migraña. Diversos grupos de trabajo internacionales han intentado clarificar y normatizar el uso de estos medicamentos en la migraña. Sin embargo, en muchas ocasiones se extrapolan datos de otras regiones que no contemplan la realidad de cada lugar o son difíciles de implementar.

Objetivo. Proveer recomendaciones sobre el uso de AM-PRGC en pacientes con migraña en Argentina.

Desarrollo. Un grupo de expertos de Argentina conformado por neurólogos, mediante metodología de ronda de encuestas en la distancia y reuniones presenciales, llevó adelante la elaboración del consenso pretendido para el uso de AM-PRGC en pacientes con migraña en Argentina. Se establecieron las recomendaciones basadas en la evidencia publicada y en el criterio de los expertos que participaron. Las recomendaciones se enfocaron en el momento de usar los AM-PRGC en la migraña tanto crónica como episódica, la duración, los cuidados y el entorno para hacerlo.

Conclusión. Las recomendaciones establecidas en el presente consenso permitirán optimizar el manejo de los AM-PRGC en pacientes con migraña en Argentina.

Palabras clave. Anticuerpos monoclonales. Argentina. Consenso. Migraña. Tratamiento preventivo.

Introducción

La migraña es un trastorno muy prevalente que se estima que afecta a alrededor del 15% de los sujetos adultos [1,2] y constituye la segunda causa de enfermedad neurológica discapacitante en el mundo [1,3,4]. La migraña puede asociarse con una morbilidad y un impacto considerables en la calidad de vida de los afectados [5].

En un grupo de pacientes, la frecuencia e intensidad de los episodios de dolor llevan a considerar necesario el uso de medicamentos preventivos para reducir la aparición de los episodios, mientras que, en otros, este abordaje no es necesario [5,6]. El espectro de fármacos usados en la actualidad como preventivos incluyen antagonistas de los canales de calcio, antidepresivos, antiepilépticos, betabloqueantes, antihipertensivos y toxina botulínica, entre otros, que si bien fueron desarrollados para indicaciones distintas de la migraña, en la actualidad han mostrado ser eficaces y seguros en un grupo de pacientes con migraña episódica. En la migraña crónica, según la definición de la clasificación internacional de las cefaleas, tercera edición (ICHD-III), los que han demostrado eficacia son el topiramato y la toxina botulínica [7-10]. Sin embargo, existe un grupo importante de pacientes en el que no se alcanza la

eficacia, sumado a la mala tolerancia y los efectos secundarios o contraindicaciones que constituyen limitaciones importantes para el uso de estos medicamentos en la práctica diaria [11-14].

Durante los últimos años se ha evaluado la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales (AM) que actúan sobre la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), uno dirigido al receptor del PRGC (erenumab) y tres dirigidos al péptido mismo (eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab) [6,15-17]. Estos tratamientos han demostrado ser eficaces y, hasta la fecha, seguros, y constituyen una indicación en el tratamiento de la migraña en un determinado grupo de pacientes. Si bien estos tratamientos han sido aprobados y su indicación incorporada en diversas guías y consensos en el mundo [6,18], en muchas ocasiones se extrapolan datos de otras regiones que no contemplan la realidad de cada lugar o son difíciles de implementar. Por eso, contar con recomendaciones locales del uso de estos tratamientos adaptadas al contexto local es de suma utilidad para guiar al profesional actuante en su uso.

Considerando lo anterior, el objetivo del siguiente consenso es el de proveer recomendaciones sobre el uso de los AM-PRGC en pacientes con migraña en Argentina.

Sección de Cefaleas; Hospital Italiano de Buenos Aires (E.D. Doctorovich, F. Martín-Bertuzzi). Sección de Cefalea; Servicio de Dolor; Departamento de Neurología; FLENI; Buenos Aires (M.T. Goicochea, L. Bonamico). Servicio de Neurología; Instituto Central de Medicina de La Plata; Buenos Aires (S. Miranda). División de Neurología; Hospital de Clínicas; Universidad de Buenos Aires (M.L. Figuerola). Servicio de Neurología; Hospital Alemán; Buenos Aires (M.L. Figuerola). Hospital Municipal Profesor Dr. Bernardo A. Houssay; Vicente López, Buenos Aires (P.A. Schubaroff). Servicio de Neurología; Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba (F. Buonanotte). Servicio de Neurología; Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández; Buenos Aires (V. Rocchi). Servicio de Neurología; Hospital Nacional Profesor A. Posadas; El Palomar, Buenos Aires (I. Rua). Secciones de Cefaleas y Dolor; Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (O.C. Bruera). Instituto de Neurociencias Fundación Favaloro; Buenos Aires (O.C. Bruera). Servicio de Neurología; Hospital R. Rossi; La Plata, Buenos Aires (J. Giglio). Instituto de Diagnóstico de La Plata; Buenos Aires (J. Giglio). Asociación Mendocina de Neurología Clínica; San Martín, Mendoza (J.J. de Paz). Centro Neurológico Tucumán; San Miguel de Tucumán (R. Pelli-Noble). Servicio de Neurología; Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón; San Martín, Buenos Aires (L. Arago). Servicio de Neurología; Hospital San Bernardo; Salta (M. Burgos). Servicio de Neurología; Hospital General de Agudos José María Penna; Buenos Aires (L.S. Ayala). Fundación Rosarina de Neurorehabilitación; Rosario, Santa Fe, Argentina (L. Davidow).

Correspondencia:

Dra. Fiorella Martín Bertuzzi. Servicio de Neurología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Presidente Perón, 4190, primer piso. Buenos Aires, Argentina.

E-mail:

fiorella.martin@hiba.org.ar

Financiación:

Trabajo financiado por Novartis. Los autores han tenido un control total de su contenido y la decisión final respecto a la presente publicación.

Conflictos de interés:

E.D.D. es *advisory board* de Novartis y Teva; recibió honorarios por conferencias de Novartis y Teva y honorarios por investigación clínica de Novartis. F.M.B. recibió honorarios por conferencias y beca para asistencia a congreso de Novartis. M.T.G. es *advisory board* de Novartis y Teva; recibió honorarios por conferencias de Novartis y Teva y honorarios por investigación clínica de Novartis y Eli Lilly. S.M. recibió honorarios por conferencias de Novartis.

M.L.F. es *advisory board* de Novartis y Teva; recibió honorarios por conferencias de Novartis y honorarios por investigación clínica de Novartis y Eli Lilly. P.A.S. es *advisory board* de Novartis; recibió honorarios por conferencias de Novartis y honorarios por investigación clínica de Novartis y Eli Lilly. F.B. recibió honorarios por conferencias de Novartis y Teva y honorarios por investigación clínica de Novartis. V.R. recibió honorarios por investigación clínica de Eli Lilly. O.C.B. es *advisory board* de Teva y Novartis; recibió honorarios por conferencias de Novartis y honorarios por investigación clínica de Novartis y Eli Lilly. J.G. recibió honorarios por conferencias de Novartis y beca para asistencia a congreso de Teva.

R.P.N. recibió honorarios por conferencias de Novartis y Teva.

L.A. recibió honorarios por investigación clínica de Eli Lilly.

L.D. es *advisory board* de Teva; recibió honorarios por conferencias de Novartis y Teva. L.B. es *advisory board* de Novartis y Teva; recibió honorarios por conferencias de Novartis y honorarios por investigación clínica de Novartis y Eli Lilly.

Aceptado tras revisión externa:
05.12.19.

Cómo citar este artículo:

Doctorovich ED, Martín-Bertuzzi F, Goicochea MT, Miranda S, Figueroa ML, Schubaroff PA, et al. Consenso sobre el uso de anticuerpos monoclonales en la migraña en Argentina. *Rev Neurol* 2020; 70: 149-58. doi: 10.33588/rn.7004.2019399.

© 2020 Revista de Neurología

Metodología

Un panel de expertos en neurología de Argentina dedicados al diagnóstico y cuidado de pacientes con migraña se reunió durante 2019 en varias oportunidades, vía virtual y presencialmente, para abordar el objetivo planteado. La selección de los expertos se basó en su experiencia en el seguimiento de pacientes con la enfermedad. Para concretar el consenso se siguió la metodología de ronda de cuestionarios y discusión presencial de escenarios y situaciones [19,20]. Operativamente se realizó una primera y una segunda rondas de cuestionario vía virtual con los expertos y una tercera ronda presencial donde cada involucrado revisó la bibliografía referente para elaborar una respuesta basándose en una afirmación determinada. Se consultó sobre el grado de acuerdo de cada experto con una determinada afirmación relacionada con el uso de AM-PRGC en pacientes con migraña. Se recibió de cada experto la respuesta sobre cada afirmación y en la fase presencial del trabajo se vio el grado de acuerdo general sobre cada afirmación, así como también se evaluaron las observaciones generadas. Cada afirmación respondida se analizó posteriormente de forma global entre todas las respuestas. Se estableció definir la presencia de acuerdo cuando el 70% de los encuestados respondían de forma homogénea; definir incertidumbre cuando el 40-70% respondía de forma homogénea, y definir no acuerdo si menos del 40% respondía de forma homogénea. Los principales métodos estadísticos utilizados fueron medidas de tendencia central y dispersión: media, mediana, moda, máximo, mínimo y desviación estándar.

Tras el acuerdo inicial y durante el desarrollo de la fase presencial, se avanzó con la redacción del consenso por el grupo de autores, el cual circuló posteriormente entre ellos para su acuerdo final y comunicación.

Para la presentación del documento se estratificó en migraña crónica y migraña episódica frecuente con el objetivo de facilitar su lectura.

Recomendaciones en la migraña episódica

Recomendaciones generales

Se recomienda seguir los criterios diagnósticos de la clasificación internacional de las cefaleas, tercera edición, establecidos en la clasificación internacional de cefaleas de 2018 para realizar el diagnóstico de forma precisa y precoz de migraña con y sin aura en Argentina

Desde 1988, cuando la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) publicó por primera vez los criterios para el diagnóstico de las cefaleas primarias, comenzaron a unificarse mundialmente [21]. Según la reciente actualización, publicada en enero de 2018, se define como migraña a la ocurrencia de crisis de cefalea de 4-72 horas de duración [21], con características específicas (localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o grave, empeoramiento con la actividad física rutinaria) y la asociación con náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia [21]. La migraña puede acompañarse también de un fenómeno de aura. Los criterios diagnósticos de la migraña con y sin aura se describen en la tabla I.

Si bien el diagnóstico de migraña episódica es clínico, se recomienda en el momento del diagnóstico la realización de un examen físico neurológico completo, así como un examen biológico y radiológico que complemente la evaluación

El diagnóstico de migraña episódica es clínico, y a través del interrogatorio y el examen físico neurológico completo se puede llegar al diagnóstico [21]. Más allá de lo anterior, dada la posibilidad de que otras causas generen síntomas similares, se recomienda, en el momento del diagnóstico, que el paciente con migraña episódica sea evaluado mediante un examen neurológico completo y un examen biológico (análisis sanguíneo de rutina), así como mediante la realización de una neuroimagen [22,23]. Tanto el laboratorio como el examen neurológico serán útiles a fin de establecer diagnósticos diferenciales que puedan cambiar el diagnóstico y el tratamiento [22]. Estos métodos complementarios facilitan el estudio de la cefalea, caracterizando la afeción en primaria o secundaria, y buscan descartar una patología estructural [22, 23].

En el momento del diagnóstico de migraña episódica no se recomienda ningún examen neurofisiológico adicional

En relación con lo expuesto anteriormente, el diagnóstico de migraña episódica se basa en criterios clínicos, apoyados en examen neurológico, neuroimágenes y laboratorio. No existe evidencia de la necesidad de los exámenes neurofisiológicos complementarios en el momento del diagnóstico y, por lo tanto, no están recomendados [10]. En Argentina no se recomienda la utilización de exámenes neurofisiológicos para su diagnóstico.

Se recomienda la evaluación de las comorbilidades psiquiátricas, cardiovasculares y cerebrovasculares

en el momento del diagnóstico y del seguimiento del paciente con migraña

Las comorbilidades se definen como la ocurrencia de dos o más enfermedades en un paciente con una frecuencia mayor que la esperada al azar. Las comorbilidades más frecuentemente descritas en pacientes con migraña constituyen las psiquiátricas y las cardiovasculares. Dentro de las comorbilidades psiquiátricas, la presencia de depresión y ansiedad constituye la descrita con más frecuencia (prevalencia del 41-47% para la depresión y del 51-58% para la ansiedad) [23-25]. Respecto a las comorbilidades vasculares, la migraña incrementa el riesgo de ictus isquémico, sobre todo en pacientes mujeres con migraña con aura, fumadoras y en uso de anticonceptivos orales [26]. Asimismo, la presencia de comorbilidades en pacientes con migraña puede condicionar el control de los episodios, así como el manejo de los tratamientos elegidos [10-26]. En consecuencia, en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento resulta importante evaluar la presencia de comorbilidades, principalmente psiquiátricas, así como vasculares, para un correcto manejo de ellas [27].

En pacientes con migraña sin aura, se recomienda el tratamiento preventivo en pacientes que presentan una frecuencia de crisis mayor de seis días al mes durante los tres meses previos, con independencia de la intensidad de los episodios

El tratamiento preventivo en pacientes en los cuales la frecuencia y la intensidad de los episodios es alta ha demostrado ser eficaz para reducir las consultas médicas, las visitas a urgencias y la sobreutilización de neuroimágenes y medicamentos de ataque, así como para mejorar la calidad de vida de los afectados [28]. Si bien no existen dudas de la eficacia del tratamiento preventivo en pacientes con migraña episódica frecuente, la frecuencia de episodios que deben estar presentes puede generar controversias [10,29,30]. En la actualidad, existe evidencia de que los pacientes en los que se observe una frecuencia de crisis mayor de seis días al mes durante los tres meses previos, independientemente de la intensidad de los episodios, deben comenzar el tratamiento con preventivos para conseguir reducir la frecuencia e intensidad y así obtener los beneficios de este abordaje [18].

En pacientes con migraña sin aura, se recomienda el tratamiento preventivo en pacientes que presentan una frecuencia de tres o más días con cefalea al mes, si los episodios generan una discapacidad moderada-grave, durante los tres meses previos

Si bien la frecuencia de crisis es un determinante

Tabla I. Criterios diagnósticos de migraña episódica con y sin aura [21].

| | |
|------------------|---|
| Migraña sin aura | A. Al menos cinco ataques que cumplan los criterios B-D |
| | B. Cefalea que dura de 4 a 72 horas (sin tratamiento o insuficientemente tratada) |
| | C. Cefalea que reúna dos de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Localización unilateral 2. Característica pulsátil 3. De moderada a gran intensidad del dolor 4. Empeora por o causa evitar la actividad física habitual (p. ej., caminar o subir escaleras) |
| | D. Que durante la cefalea ocurra uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas o vómitos 2. Fotofobia o fonofobia |
| | E. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III |
| Migraña con aura | A. Al menos dos ataques que cumplan con los criterios B y C |
| | B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles: <ol style="list-style-type: none"> 1. Visuales 2. Sensitivos 3. Del habla o del lenguaje 4. Motores 5. Troncocefálicos 6. Retinianos |
| | C. Al menos tres de las siguientes seis características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Propagación gradual de al menos uno de los siguientes síntomas de aura durante un período \geq 5 minutos 2. Se suceden dos o más síntomas de aura 3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos 4. Al menos uno de los síntomas del aura es unilateral 5. Al menos uno de los síntomas del aura es positivo 6. El aura está acompañada, o le sucede en los siguientes 60 minutos, de una cefalea |
| | D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III |

ICHD-III: clasificación internacional de las cefaleas, tercera edición.

del uso de fármacos preventivos en la migraña, existe un grupo de pacientes en los que esa frecuencia es menor a la previamente establecida, pero la intensidad de los episodios lleva a incrementar la utilización de los recursos en salud, reducir significativamente la calidad de vida de los pacientes y aumentar los costes asociados [28]. En ese grupo de pacientes en el que los episodios son de intensidad moderada-grave (evaluada por la escala de discapacidad asociada a la migraña [31]), se recomienda el uso de tratamiento preventivo en pacientes con una frecuencia de tres o más días de cefaleas al mes durante los tres meses previos [18].

En pacientes con migraña con aura, se recomienda el tratamiento preventivo en pacientes que presentan

una frecuencia de crisis de uno o más episodios al mes durante tres meses al menos, con independencia de la intensidad de los episodios

Dado que el aura migrañosa puede ser muy discapacitante y el riesgo de comorbilidad vascular asociada que ésta puede tener [10,26], en pacientes con migraña con aura la frecuencia que lleva a considerar el uso de preventivos es de uno o más episodios al mes durante los tres meses previos, independientemente de la intensidad de los episodios.

Se recomienda comenzar el tratamiento preventivo de la migraña con una monoterapia con dosis crecientes y evaluar a los tres meses la respuesta

El tratamiento preventivo debe seleccionarse en cada paciente teniendo en cuenta aspectos de su eficacia y seguridad, así como aspectos clínicos y demográficos de cada paciente (grupos etarios, comorbilidades, preferencias, etc.) [10,30]. Dado que los medicamentos preventivos tardan un tiempo en comenzar a hacer efecto y en algunos pacientes se necesitan dosis mayores [32], se recomienda iniciar en cada paciente el tratamiento preventivo usando un único fármaco e ir utilizando dosis crecientes en la medida que sea necesario para controlar la frecuencia e intensidad de los episodios, así como evaluar a los tres meses de iniciado el tratamiento su eficacia, respuesta terapéutica y tolerancia.

Esta recomendación se aplica también para migraña crónica. En el caso del tratamiento de migraña crónica con toxina botulínica, se sugiere evaluar la respuesta después de realizar los tres ciclos de tratamiento, es decir, a los nueve meses de iniciado el tratamiento.

Se recomienda definir el fracaso del tratamiento preventivo por falta de eficacia si el paciente tiene una reducción de los episodios migrañosos < 50% con una dosis adecuada y una duración mínima del tratamiento de tres meses

Un tratamiento preventivo para la migraña se considera exitoso si reduce la frecuencia de episodios al menos en un 50% o más dentro de los tres meses de haberlo comenzado [32]. Se espera también que la medicación provea beneficios adicionales, como una reducción de la intensidad de los ataques, una mejor respuesta a la utilización de medicamentos de ataque para los episodios, así como una limitación en la discapacidad generada por los episodios agudos [18].

Dado que se espera ese efecto del uso de tratamientos preventivos, se recomienda que, si eso no se alcanza (reducción \geq 50% de episodios al mes), usando de forma correcta el tratamiento y durante

al menos tres meses, se considere un fracaso del tratamiento y debe considerarse una nueva estrategia.

Esta recomendación se aplica también para la migraña crónica. En el caso del tratamiento de migraña crónica con toxina botulínica, se sugiere definir la falta de eficacia si el paciente tiene una reducción de los episodios migrañosos < 50% después de realizar los tres ciclos de tratamiento, es decir, a los nueve meses de iniciado el tratamiento.

Se recomienda definir el fracaso del tratamiento preventivo por efectos adversos a la necesidad de suspender, por parte del paciente o del profesional, el tratamiento debido a la ocurrencia de signos y síntomas intolerables coincidentes con el inicio de medicación y que mejoran al suspenderla

La iniciación de un tratamiento preventivo debe estar siempre precedida de una cuidadosa revisión del diagnóstico, condiciones asociadas al diagnóstico, como comorbilidades, el abuso de medicación de ataque, así como llevar a cabo una monitorización del tratamiento en cuanto a eficacia y tolerancia [6,18]. Si el paciente y el profesional detectan la ocurrencia de efectos adversos o intolerancia significativa coincidentes con el inicio de la medicación preventiva y que mejoran al suspenderla, se recomienda interrumpir el tratamiento con dicho preventivo y definir el fracaso del tratamiento.

Esta recomendación se aplica también para la migraña crónica.

Recomendaciones específicas del uso de AM-PRGC en la migraña episódica

El uso de AM-PRGC ha demostrado ser eficaz y seguro como tratamiento preventivo en la migraña episódica frecuente

Los AM-PRGC constituyen una nueva clase de medicamentos para el tratamiento preventivo de la migraña episódica [6]. Actualmente, cuatro agentes se han evaluado en diferentes ensayos clínicos en migraña episódica [6]: eptinezumab, erenumab, fremanezumab y galcanezumab. Las características principales de los medicamentos y los estudios se presentan en la tabla II.

Como resumen de la evidencia, podemos mencionar que el erenumab, el fremanezumab y el galcanezumab mostraron reducir el número de episodios de cefaleas y de días con migraña, así como el número de días que se utilizó la medicación de ataque para controlar los episodios y mejorar la calidad de vida asociada con los episodios (Tabla II) [33-46]. La evidencia para el erenumab, el fremanezumab y el galcanezumab proviene de estudios en

Tabla II. Principales resultados de los estudios que evaluaron los anticuerpos monoclonales que actúan sobre la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina en la migraña.

| Fármaco [ref.] | Fase | Dosis y vía de administración | n | Preventivos/ permitidos | Reducción ≥ 50% días con migraña por dosis evaluada | Mortalidad por dosis evaluada | |
|-------------------|-------------------|-------------------------------|---|-------------------------|---|--|--|
| Eptinezumab [37] | II | 1.000 mg EV trimestral | 174 | No | RR: 1,1597 (0,9407-1,4076) | No ocurrieron muertes en el estudio | |
| Erenumab [44] | II | 70 mg SC mensual | 483 | No | Erenumab en dosis de 70 mg. RR: 1,4918 (1,2925-1,7217) | Erenumab en dosis de 70 mg; no ocurrieron muertes en el estudio | |
| Erenumab [40] | III | 70 o 140 mg SC mensual | 955 | Sí | Erenumab en dosis de 140 mg. RR: 1,8810 (1,5191-2,329) | Erenumab en dosis de 140 mg; no ocurrieron muertes en el estudio | |
| Erenumab [36] | III | 70 mg SC mensual | 577 | Sí | | | |
| Migraña episódica | Fremanezumab [33] | II | 225 o 675 mg SC mensual | 297 | Sí | Fremanezumab en dosis de 225 mg. RR: 1,7594 (1,2019-2,5754) | Fremanezumab en dosis de 225 mg; no ocurrieron muertes en el estudio |
| | Fremanezumab [39] | III | 225 o 675 mg SC mensual | 875 | Sí | Fremanezumab en dosis de 675 mg. RR: 1,5912 (1,2700-1,9937) | Fremanezumab en dosis de 675 mg; una muerte reportada en este grupo |
| | Galcanezumab [38] | II | 150 mg SC cada dos semanas | 218 | No | Galcanezumab en dosis de 240 mg carga + 120 mg mensuales. RR: 1,6190 (1,3823-1,8962) | Galcanezumab en dosis de 240 mg carga + 120 mg mensuales; no ocurrieron muertes en el estudio |
| | Galcanezumab [42] | II | 120 o 300 mg SC mensual | 410 | No informado | Galcanezumab en dosis de 240 mg mensuales. RR: 2,1508 (1,4247-3,2469) | Galcanezumab en dosis de 240 mg mensuales; no ocurrieron muertes en el estudio |
| Galcanezumab [43] | III | 120 o 240 mg SC mensual | 858 | No | | | |
| Migraña crónica | Erenumab [45] | II | 70 o 140 mg SC mensual | 667 | No | Erenumab en dosis de 70 mg mensuales. RR: 1,6985 (1,2908-2,2349) Erenumab en dosis de 140 mg mensuales. RR: 1,7531 (1,3359-2,3007) | Erenumab en dosis de 70 y 140 mg mensuales; no ocurrieron muertes en el estudio |
| | Fremanezumab [33] | II | 225 mg SC mensual | 264 | Sí | Fremanezumab en dosis de 675 mg, trimestral. RR: 2,0820 (1,6167-2,6813) | Fremanezumab en dosis de 675 mg trimestral y 225 mg mensual; no ocurrieron muertes en el estudio |
| | Fremanezumab [41] | III | 225 mg SC mensual o 675 mg SC trimestral | 1.130 | Sí | Fremanezumab en dosis de 225 mg mensuales. RR: 2,0857 (1,6948-2,5667) | |
| | Galcanezumab [35] | III | 120 o 240 mg SC mensual | 1.117 | Sí | Galcanezumab en dosis de 120 mg mensuales. RR: 1,9112 (1,4477-2,5232) Galcanezumab en dosis de 240 mg mensuales. RR: 1,9181 (1,4531-2,5321) | Galcanezumab en dosis de 120 y 240 mg mensuales; no ocurrieron muertes en el estudio |

EV: vía endovenosa; RR: riesgo relativo; SC: vía subcutánea.

fase II y III. Para el eptinezumab se demostró una mejoría en la reducción de la medicación utilizada para los ataques agudos como única medida de resultado alcanzada en un estudio en fase II [37]. El efecto del tratamiento fue evidente desde las primeras aplicaciones y se mantuvo hasta el quinto mes de tratamiento [33-46]. No se observaron diferencias significativas en la tasa de efectos adversos graves entre los grupos evaluados. La evidencia precedente muestra que el erenumab, el fremanezumab, el galcanezumab y el eptinezumab han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento de pacientes con migraña episódica frecuente al reducir significativamente la frecuencia de episodios mensuales, reduciendo el uso de otros medicamentos y mejorando aspectos de la calidad de vida de los pacientes.

El uso de AM-PRGC está indicado en todo paciente con migraña episódica frecuente que no ha respondido a dos o más tratamientos previos

Los estudios en migraña episódica del eptinezumab, el erenumab, el galcanezumab y el fremanezumab evaluaron tanto a pacientes con y sin fracaso del tratamiento previo [33-46]. El ensayo clínico en fase II con eptinezumab no excluyó a los pacientes de acuerdo con el fracaso del tratamiento previo, mientras que el resto de los ensayos clínicos excluyó a los pacientes que no habían respondido a dos o más preventivos previos. Si bien la eficacia se ha demostrado en este grupo de pacientes que no han respondido a otros tratamientos, dado el alto coste, se sugiere utilizar terapias preventivas convencionales para el manejo de la migraña crónica y, en los pacientes en los que han fracasado dos o más tratamientos

preventivos, considerar el uso de AM-PRGC hasta que una evidencia ampliada justifique su empleo en otra instancia.

El uso de AM-PRGC está indicado en pacientes con migraña episódica frecuente una vez que se ha interrumpido el tratamiento preventivo actual (habiendo fracasado este último)

En el estudio en fase II con erenumab en la migraña episódica, el tratamiento concomitante con preventivos no estuvo permitido [44], mientras que en los estudios en fase III se permitió, pero en un grupo bajo de pacientes (un 2-7%) [33-46]. Si bien en algunos subanálisis se observó que el tratamiento preventivo, sumado al uso de anticuerpos monoclonales, podría incrementar el efecto (subanálisis de fremanezumab en la reducción en el número de episodios y de días con migraña [47]), se desconocen las posibles interacciones que podrían existir ni la forma de usar los tratamientos de forma combinada (preventivos y anticuerpo monoclonal) [6]. Basándose en lo anterior, se sugiere al comenzar el tratamiento con AM-PRGC en pacientes con migraña episódica haber interrumpido el tratamiento preventivo y dejar únicamente en curso el uso del AM.

Se recomienda detener el uso de AM-PRGC tras 6-12 meses de uso en pacientes con migraña episódica frecuente que han controlado la sintomatología

La duración de los estudios que evaluaron el eptinezumab, el erenumab, el fremanezumab y el galcanezumab en la migraña episódica fue de tres a seis meses [33-46]. Si bien es escasa la evidencia respecto a cuándo interrumpir el tratamiento con AM en pacientes en los que la frecuencia y la intensidad se ha reducido significativamente, por el momento se sugiere extrapolar la evidencia y experiencia utilizada con otros tratamientos preventivos y mantener el tratamiento con AM por un período de 6-12 meses en pacientes con migraña episódica que han controlado los episodios.

Recomendaciones en la migraña crónica

Recomendaciones generales

Se recomienda seguir los criterios diagnósticos de la ICHD-III, establecidos en la clasificación internacional de cefaleas de 2018, para realizar el diagnóstico de forma precisa y precoz de migraña crónica en Argentina

Según los criterios diagnósticos de la IHS, se define

la migraña crónica como la cefalea que ocurre 15 días o más al mes durante más de tres meses. Esta cefalea debe tener, en al menos ocho días al mes, características de tipo migrañoso. Los criterios diagnósticos se describen en la tabla III [21].

Si bien el diagnóstico de migraña crónica es clínico, se recomienda en el momento del diagnóstico la realización de un examen físico neurológico completo, así como un examen biológico y radiológico complementando la evaluación

El diagnóstico de migraña crónica es clínico y, a través del interrogatorio y el examen físico neurológico completo, se puede llegar al diagnóstico [21]. Si bien en muchas ocasiones la probabilidad de encontrar otras alteraciones que generen síntomas similares a los de la migraña es baja, dada la posibilidad real de que alteraciones funcionales o estructurales puedan detectarse en estudios complementarios, se recomienda que, en el momento del diagnóstico, se lleven a cabo pruebas sanguíneas de laboratorio y una neuroimagen para completar la evaluación diagnóstica [48,49]. La neuroimagen, sobre todo, debe estar indicada en pacientes en los que se encuentren alteraciones en el examen físico o presenten manifestaciones atípicas en el momento de la evaluación [49]. No hay consenso respecto a la neuroimagen que se debe implementar en el momento del diagnóstico, pero el criterio médico y el acceso al estudio deben primar en el momento de la evaluación.

Respecto a la evaluación de comorbilidades en el momento del diagnóstico, así como la duración que un tratamiento preventivo debe mantenerse en la migraña crónica y los criterios de fracaso y definición, se han mencionado antes en la migraña episódica frecuente y se aplican a la migraña crónica.

Recomendaciones específicas del uso de AM-PRGC en la migraña crónica

El uso de AM-PRGC ha demostrado ser eficaz y seguro como tratamiento preventivo en la migraña crónica

Tres AM se han evaluado en el tratamiento de pacientes con migraña crónica [5,35,41,45]. Un ensayo clínico en fase II evaluó el erenumab; dos estudios (fase II y fase III), el fremanezumab, y un estudio en fase III, el galcanezumab. El erenumab en su estudio en fase II, con una duración de 9-12 semanas, mostró una reducción significativa comparado con placebo en los episodios de migraña en la dosis de 70 mg (*least squares mean difference*, LSMD: -2,5;

desviación estándar, DE: -3,5 a -1,4; $p < 0,0001$) y 140 mg (LSMD: -2,5; DE: -3,5 a -1,4; $p < 0,0001$) [45]. El fremanezumab también mostró ser eficaz comparado con placebo en sus estudios en fases II y III al reducir significativamente la frecuencia de episodios a tres meses para la dosis de 225 mg (dosis de carga de 675 mg; LSMD: -2,1; DE: 0,3; $p < 0,001$) [34,41]. El galcanezumab, en un estudio en fase III con una duración de tres meses, demostró reducir significativamente la frecuencia de episodios comparado con placebo en la dosis de 120 mg (LSMD: -2,1; intervalo de confianza al 95%, IC 95%: -2,9 a -1,3) y 240 mg (LSMD: -1,9; IC 95%: -2,7 a -1,1) [35]. No se observaron diferencias significativas en la tasa de efectos adversos graves entre los grupos evaluados. La evidencia indica que el erenumab, el fremanezumab y el galcanezumab han mostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento de pacientes con migraña crónica al reducir significativamente la frecuencia de episodios mensuales, reduciendo el uso de otros medicamentos y mejorando aspectos de la calidad de vida de los pacientes.

El uso de AM-PRGC está indicado en todo paciente con migraña crónica que no ha respondido al uso de dos o más tratamientos previos

Los estudios en migraña crónica del erenumab, el galcanezumab y el fremanezumab evaluaron a pacientes con o sin fracaso del tratamiento previo [34, 35,41,45]. En la población de pacientes que recibió erenumab, un 74% había recibido preventivos, de los cuales el 48-50% no había respondido a más de dos tratamientos preventivos, y el 66-70%, a más de un tratamiento [45]. En el estudio que evaluó el fremanezumab, el 28-31% había usado previamente topiramato [34,41], mientras que el estudio que evaluó el galcanezumab excluyó a pacientes que habían fracasado con más de tres fármacos preventivos [35]. Si bien la eficacia se ha demostrado en este grupo de pacientes que no han respondido a otros tratamientos, dado el alto coste, se sugiere utilizar terapias preventivas convencionales para el manejo de la migraña crónica y, en los pacientes que no han respondido a dos o más tratamientos preventivos, considerar el uso de anticuerpos monoclonales hasta que la evidencia ampliada justifique su uso en otra instancia.

El uso de AM-PRGC está indicado en pacientes con migraña crónica una vez que se ha interrumpido el tratamiento preventivo actual (habiendo fracasado este último)

Un porcentaje de pacientes en los estudios que evaluaron el fremanezumab y el galcanezumab permi-

tió el uso de preventivos concomitantes con el uso de AM (20-43% y 13-16%, respectivamente) [34,41], mientras que el estudio que evaluó el erenumab no lo permitió [45]. En esos subanálisis que permitieron el tratamiento concomitante, se observó una reducción en la frecuencia de episodios, así como de su intensidad [6]. Si bien el tratamiento concomitante podría ser razonable para evitar un posible empeoramiento de los síntomas, se desconocen las posibles interacciones que podrían existir ni la forma de usar los tratamientos de forma combinada (preventivos y AM) [6]. Basándose en lo anterior, al comenzar el tratamiento con AM-PRGC en pacientes con migraña crónica, se sugiere haber interrumpido el tratamiento preventivo o eventualmente ir reduciéndolo de modo gradual hasta interrumpir y dejar sólo en curso el uso del AM.

Se recomienda detener el uso de AM-PRGC tras 6-12 meses de uso en pacientes con migraña crónica que han controlado la sintomatología

La duración de los estudios que evaluaron el erenumab, el fremanezumab y el galcanezumab en migraña crónica fue de 3-6 meses [34,35,41,45]. Durante ese período, se observó la eficacia de la intervención respecto al grupo control [6]. Algunos estudios de extensión han mostrado que el beneficio se prolongaría más allá del tiempo evaluado en los ensayos clínicos [6]. Si bien es escasa la evidencia respecto a cuándo interrumpir el tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes en los que la frecuencia y la intensidad se han reducido significativamente, por el momento se sugiere extrapolar la evidencia y la experiencia utilizada con otros tratamientos preventivos y mantener el tratamiento con AM-PRGC durante un período de 6-12 meses en pacientes con migraña crónica que han controlado los episodios.

Consideraciones generales del uso de AM-PRGC en Argentina

No se recomienda el uso de AM-PRGC en pacientes embarazadas o durante el periodo de lactancia

Actualmente, no se encuentran disponibles datos de seguridad suficientes para poder recomendar el uso en esta población, por lo que no debería considerarse el tratamiento con estos fármacos en mujeres embarazadas, en período de lactancia o en búsqueda de embarazo. Asimismo, dado que no contamos con estudios de seguridad suficientes, se recomienda la utilización de métodos de anticoncepción en mujeres en edad fértil durante el tratamiento para evitar un embarazo durante él.

Tabla III. Criterios diagnósticos de la migraña crónica [21].

- A. Dolor de cabeza (tipo migraña o tipo tensión) durante 15 días/mes durante más de tres meses y cumpliendo los criterios B y C
- B. Cursa en pacientes que han sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D de la '1.1. Migraña sin aura'^a o los criterios B y C de la '1.2. Migraña con aura'^b
- C. Durante un período ≥ 8 días/mes por tiempo superior a tres meses que cumple cualquiera de los siguientes:
1. Criterios C y D para la migraña sin aura^a
 2. Criterios B y C para la migraña con aura^b
 3. En el momento de la aparición, el paciente cree que es migraña y se alivia con un triptán o con derivados ergóticos
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la clasificación internacional de cefaleas, tercera edición (ICHD-III)

^a Criterios B-D para migraña sin aura: B. Episodios de cefalea que duran 4-72 h (sin tratamiento o tratamiento no satisfactorio); C. Cefalea con al menos dos de las siguientes características: 1) localización unilateral; 2) cefalea pulsátil; 3) intensidad moderada/grave, y 4) agravada por o causal de evitar actividad física rutinaria (caminar o subir escaleras, por ejemplo); D. Durante los episodios se presenta al menos uno de los siguientes síntomas: 1) náuseas o vómitos, y 2) fotofobia y fonofobia.

^b Criterios B y C para migraña con aura: B. Uno o más de los siguientes síntomas de auras completamente reversible: 1) visual; 2) sensitivo; 3) del lenguaje; 4) motor; 5) del troncoencéfalo, y 6. retiniano; C. Al menos tres de las siguientes seis características: 1) al menos un aura con síntomas que van desapareciendo gradualmente en ≥ 5 minutos; 2) dos o más auras que ocurren sucesivamente; 3) auras individuales que duran 5-60 minutos; 4) al menos un aura es unilateral; 5) al menos un aura con síntomas positivos, y 6) el aura se acompaña dentro de los 60 minutos o se sigue de cefalea.

Se recomienda, una vez indicado un AM-PRGC, utilizarlo al menos durante tres meses y de la forma indicada para evaluar la respuesta a éste en el control de la sintomatología

De los diversos ensayos clínicos, tanto en migraña episódica como en migraña crónica, se ha demostrado que los AM son efectivos siempre que se usen en la frecuencia y la administración aprobadas [6]. Al analizar la velocidad de la respuesta, se observa que ésta podría producirse al mes de haber comenzado, pero podría incrementarse con el tiempo y mostrar efectos adicionales en el período comprendido entre el inicio y los tres meses [34,35,41,45]. Por esa razón, se sugiere no suspender el tratamiento antes de tres meses, incluso en ausencia de una respuesta clínica evidente.

El seguimiento del paciente con migraña en tratamiento con AM-PRGC debe evaluar por igual tanto la efectividad como la seguridad y calidad de vida del paciente con el tratamiento en curso

La aparición de nuevos tratamientos, en este caso los AM-PRGC, pone en evidencia el incremento en la efectividad en reducir la frecuencia de los episodios migrañosos [6]. Si bien este objetivo es central en el cuidado de pacientes con migraña crónica o episódica, es de suma importancia seguir y controlar la seguridad de estos tratamientos, así como el

impacto sobre la calidad de vida, con el fin de tener una mirada global de la eficacia y la seguridad de estos tratamientos en la práctica clínica diaria. Este seguimiento e informe permitirá entender mejor el beneficio y los riesgos que tienen en la vida real.

El seguimiento del paciente con migraña en tratamiento con AM-PRGC debe llevarse a cabo por un profesional con experiencia en la evaluación y el tratamiento de la migraña

El manejo de los pacientes con migraña se ha vuelto más complejo en los últimos años por la aparición de nuevos conocimientos y de nuevas intervenciones. La derivación oportuna a una unidad de atención especializada en migraña ofrece la oportunidad de garantizar que el diagnóstico y el seguimiento sean los apropiados para cada paciente, evitando demoras que impliquen un coste para los pacientes y para el sistema de salud.

El profesional responsable del seguimiento del paciente con migraña en tratamiento con AM-PRGC debe ser responsable de informar de la presencia de efectos adversos sospechosos de estar asociados al tratamiento o de la falta de efectividad ante el ente regulatorio competente

Los ensayos clínicos en fases II y III mostraron un perfil de eficacia y seguridad específicos [6], pero se debe contar con más información sobre el perfil de seguridad en un mayor número de pacientes y con otras características de los incluidos en los ensayos clínicos pivotales (pacientes mayores, con otras comorbilidades, tratamientos preventivos previos, etc.). La generación de informes espontáneos por parte de los profesionales de la salud es una herramienta esencial para proporcionar información relevante sobre los aspectos de seguridad de los nuevos tratamientos en el contexto del mundo real.

Conclusiones

Existe un incremento significativo en el conocimiento y en innovaciones terapéuticas en migraña en los últimos años. Esto ha llevado a optimizar el cuidado y la atención de los pacientes y ha conducido principalmente a buscar el tratamiento personalizado para cada uno de ellos con el objetivo de evitar que los episodios migrañosos impacten en el día a día de los pacientes y en el sistema de salud.

En el consenso actual, proponemos aspectos esenciales en el uso de los AM-PRGC en pacientes con migraña en Argentina, como en qué momento usarlos, durante cuánto tiempo, cuál es la evidencia

que sustenta su uso, así como aspectos esenciales del manejo de pacientes con migraña en nuestro medio.

Creemos que su uso y difusión lograrán el objetivo primordial que es, en definitiva, el mejor cuidado y tratamiento de los pacientes.

Bibliografía

- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545-602.
- Stovner LJ, Andree C, Eurolight Steering Committee. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2008; 9: 139-46.
- Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 2010; 30: 1065-72.
- Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11: 289-99.
- Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008; 71: 559-66.
- Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019; 20: 6.
- Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 61-70.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 804-14.
- Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials. *Neurol Sci* 2004; 25 (Suppl 3): S244-5.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78: 1337-45.
- Luykx J, Mason M, Ferrari MD, Carpay J. Are migraineurs at increased risk of adverse drug responses? A meta-analytic comparison of topiramate-related adverse drug reactions in epilepsy and migraine. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 283-8.
- Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012; 12: 541-9.
- Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 2007; 47: 355-63.
- Loder EW, Rizzoli P. Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations. *Headache* 2011; 51: 1336-45.
- Martelletti P. The application of CGRP(r) monoclonal antibodies in migraine spectrum: needs and priorities. *BioDrugs* 2017; 31: 483-5.
- Mitsikostas DD, Reuter U. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 272-80.
- Reuter U. A review of monoclonal antibody therapies and other preventative treatments in migraine. *Headache* 2018; 58 (Suppl 1): S48-59.
- American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019; 59: 1-18.
- Bell BG, Spencer R, Avery AJ, Campbell SM. Tools for measuring patient safety in primary care settings using the RAND/UCLA appropriateness method. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 110.
- Santori G, Fontana I, Valente R, Ghirelli R, Valente U. Application of the RAND/UCLA appropriateness method to evaluate an information system for kidney/pancreas transplantation in adult recipients. *Transplant Proc* 2008; 40: 2021-3.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
- Worthington I, Pringsheim T, Gaweł MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci* 2013; 40 (Suppl 3): S1-80.
- Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000; 55: 629-35.
- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000; 54: 308-13.
- Smitherman TA, Kolivas ED, Bailey JR. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache* 2013; 53: 23-45.
- Negro A, D'Alonzo L, Martelletti P. Chronic migraine: comorbidities, risk factors, and rehabilitation. *Intern Emerg Med* 2010; 5 (Suppl 1): S13-9.
- Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, Allena M. A review of current European treatment guidelines for migraine. *J Headache Pain* 2010; 11: 13-9.
- Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. *Headache* 2003; 43: 171-8.
- Rizzoli P. Preventive pharmacotherapy in migraine. *Headache* 2014; 54: 364-9.
- Shapiro RE. Preventive treatment of migraine. *Headache* 2012; 52 (Suppl 2): S65-9.
- Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 1): S20-8.
- Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21: 973-89.
- Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1081-90.
- Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1091-100.
- Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91: e2211-21.
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026-37.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1100-7.

38. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 885-92.
39. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1999-2008.
40. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123-32.
41. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-22.
42. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 187-93.
43. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1080-8.
44. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 382-90.
45. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425-34.
46. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280-7.
47. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, Newman LC, Li T, Aycardi E, et al. Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. *Headache* 2017; 57: 1375-84.
48. Minen M, Shome A, Halpern A, Tishler L, Brennan KC, Loder E, et al. A migraine management training program for primary care providers: an overview of a survey and pilot study findings, lessons learned, and considerations for further research. *Headache* 2016; 56: 725-40.
49. Edlow JA, Panagos PD, Godwin SA, Thomas TL, Decker WW. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute headache. *J Emerg Nurs* 2009; 35: e43-71.

Argentinean consensus guidelines on the use of monoclonal antibodies in patients with migraine

Introduction. Migraine is a very prevalent disorder that is estimated to affect about 15% of adult subjects. Recently, the efficacy and safety of monoclonal antibodies that act on the calcitonin gene-related peptide pathway (MA-CGRP) has been evaluated in migraine. Several groups around the world have developed consensus guidelines about the use of monoclonal antibodies, however, in some regions is difficult to extrapolate the recommendations.

Aim. To provide recommendations for the use of MA-CGRP in migraine in Argentina.

Development. A group of neurology experts from Argentina, by using the online surveys methodology as well as face to face meetings developed the intended consensus for the use of MA-CGRP in migraine in Argentina. Recommendations were established based on published evidence and the expert opinion. Recommendations focused on how, when, treatment duration and patients follow up.

Conclusion. The recommendations of this consensus guidelines attempt to optimize the use of MA-CGRP in migraine in Argentina.

Key words. Argentina. Consensus. Migraine. Monoclonal antibodies. Preventive treatment.