

TRATAMIENTO PREVENTIVO EN MIGRAÑA: ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA LA VÍA DEL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA

MARÍA TERESA GOICOCHEA, LUCAS BONAMICO

Sección Cefaleas, FLENI, Buenos Aires, Argentina

Resumen La migraña es un trastorno muy prevalente que afecta a alrededor del 15% de los sujetos adultos. Es clasificada por la Organización Mundial de la Salud entre los primeros puestos como causa de discapacidad. Los tratamientos preventivos habituales hasta ahora derivan de otras indicaciones y por serendipia se utilizan en prevención de migraña: betabloqueantes, drogas antiepilépticas, antidepresivos tricíclicos, bloqueantes de canales de calcio, toxina botulínica. Todas ellas han mostrado eficacia similar al 50% en reducir el número de episodios migrañosos pese a efectos secundarios indeseados. Durante los últimos años, se ha evaluado la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales (AM) que actúan sobre la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en migraña. Dicho péptido es relevante en la activación del dolor en territorio meníngeo y es mediado por terminales nerviosas trigeminales una vez activado el proceso migrañoso. Su dosaje en crisis migrañosas ha sido elevado en diversos estudios y su neutralización/bloqueo, redundando en alivio del dolor. Los anticuerpos monoclonales erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab aprobados en el mercado EE.UU./Europa desde 2018 y tras varios trabajos de Fase III y abiertos de extensión, mostraron clara seguridad y eficacia y están presentes en nuestro medio desde mediados de 2019. Desarrollamos la racionalidad e indicaciones de uso de los mismos.

Palabras clave: migraña, anticuerpos monoclonales, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, tratamiento preventivo

Abstract *Migraine preventive treatment: monoclonal antibodies against calcitonin gene related peptide.*

Migraine is a very prevalent disorder that is estimated to affect about 10-15% of adult subjects. According to the World Health Organization migraine is one of the first causes of disability. Traditional preventive treatments discovered by serendipity include Beta blockers, anticonvulsants drugs, calcium channel blockers, tricyclic antidepressants and onabotulinum A and offer about 50% efficacy after controlled placebo trials and real life use. Because of lack of adherence and adverse events, there is a loss of beneficial sustain on these treatments. Recently, the efficacy and safety of monoclonal antibodies (MA) that act on the peptide pathway related to the calcitonin gene (CGRP) has been evaluated in migraine, being the first specific tailored treatment on one of the multiple targets on migraine. This family of drugs: erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab, finished Fase III, extensions trials and many of them are in the market approved since 2018. Since 2019 are available in Argentina. We will describe the rationale for the prescription of this family of new drugs for migraine.

Key words: migraine, monoclonal antibodies, peptide related to the calcitonin gene, preventive treatment

PUNTOS CLAVE

- El desarrollo de anticuerpos monoclonales contra el PRGC (péptido relacionado al gen de calcitonina) constituye el primer tratamiento preventivo específico dirigido a un mediador de migraña.
- Las drogas preventivas tradicionales (antiepilépticos, antidepresivos) fueron creadas para otras indicaciones y secundariamente han mostrado beneficio en esta afección.

La migraña es un trastorno muy prevalente que se estima afecta a alrededor del 10-15% de los sujetos adulto, puede empezar en la niñez^{1,2} y constituye una causa de enfermedad neurológica discapacitante en el mundo.

Prevalece en mujeres más que en hombres y desde la menarca, las fluctuaciones del ciclo exacerban en gran medida las crisis³. La migraña puede estar asociada con una morbilidad y un impacto considerable en la calidad de vida de los afectados⁴.

El diagnóstico es eminentemente clínico, no existiendo marcadores biológicos al momento y los estudios de imágenes son relevantes para descartar otras causas de cefalea, más allá de un exhaustivo examen neurológico y clínico.

Los episodios de migraña consisten en una cefalea mayormente hemicránea, pulsátil, que suele durar entre 4 a 72 horas, acompañada al menos de uno de los siguientes síntomas: fotofobia, fonofobia, náuseas y/o vómitos⁵ (Tabla 1). Impide la actividad normal del sujeto. Se agrava con el esfuerzo y maniobras de Valsalva, siendo el reposo y el silencio las medidas adoptadas por los afectados para mitigarla.

En un número de casos, la frecuencia y la gravedad de los episodios de dolor llevan a considerar necesario el uso de medicamentos preventivos para reducir la aparición de los episodios, mientras que otros solo requieren tratamiento sintomático. Los ataques de migraña pueden aumentar de frecuencia y se estima que el 2.5% de aquellos con migraña episódica progresan a migraña crónica⁶. Se de-

fine la migraña crónica cuando las cefaleas se presentan al menos 15 días por mes, y de ellos, 8 días cumplen las características de migraña⁵ (Tabla 2). Este grupo en particular tiene un grave compromiso de su funcionamiento. El espectro de medicamentos usados en la actualidad como preventivos incluyen antagonistas de los canales de calcio, antidepressivos, antiepilépticos, beta-bloqueantes, 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 aquellos con migraña episódica frecuente y crónica. Sin embargo, existe un grupo importante en el que la eficacia no es alcanzada, sumado a la mala tolerancia o contraindicaciones que constituyen limitaciones importantes para el uso de estos medicamentos en la práctica diaria^{7,8}.

Durante los últimos años, se ha evaluado la eficacia y 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 PRGC (ere-

TABLA 1.– *Criterios diagnósticos de migraña*

-
- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
 - B. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)
 - C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - Localización unilateral.
 - Carácter pulsátil.
 - Dolor de intensidad moderada o severa.
 - Empeorada por o condiciona el abandono de la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).
 - D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:
 - Náuseas y/o vómitos.
 - Fotofobia y fonofobia.
 - E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.
-

TABLA 2.– *Criterios de migraña crónica*

-
- A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período 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 crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios de la migraña con aura
 - C. Durante un período de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:
 - Criterios C y D para la 1.1 Migraña sin aura
 - Criterios B y C para la 1.2 Migraña con aura
 - D. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados del ergot
 - E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III
-

numab) y tres dirigidos al péptido mismo (eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab). Estos tratamientos han demostrado ser eficaces y, hasta la fecha seguros, constituyendo una indicación en el tratamiento de la migraña en un determinado grupo de afectados⁹⁻¹¹.

Rol del péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña

Desde 1985 se ha identificado al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) con un importante rol en la fisiopatología de la migraña. El PRGC es un neuropéptido vasoactivo, de 37 aminoácidos, liberado en las terminales neuronales nociceptivas. El PRGC y su receptor se expresan tanto en el sistema nervioso central como periférico. En los humanos se han descrito dos isoformas: α PRGC principalmente en las neuronas aferentes de los ganglios espinales y β PRGC en sistema nervioso entérico¹². En el sistema trigémino vascular, la liberación de PRGC en las terminaciones trigeminales genera dilatación de vasos meníngeos y cerebrales durante la crisis de migraña^{13, 14}. Por este motivo, la vía del PRGC se ha convertido en una importante herramienta para el control de la migraña

Los anticuerpos monoclonales son reconocidos por su elevada especificidad. En el plano internacional se han aprobado 4 anticuerpos para el tratamiento preventivo de la migraña episódica y crónica: erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab. Su mecanismo de acción se basa en la modulación de la transmisión del dolor inducida por el PRGC y la disminución de la sensibilización central y periférica¹⁵. En los últimos años se han publicado múltiples trabajos aleatorizados, doble ciegos, informando su efectividad y buena tolerancia y en una proporción significativa de casos (40-62%) se logra una reducción del 50% de días de migraña por mes comparado con placebo (27-39%), entre las semanas 12-24 de tratamiento¹⁶⁻¹⁹. Incluso se ha evidenciado reducción de los síntomas no dolorosos del ataque de migraña, como las náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia²⁰.

Fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab, se unen directamente al PRGC, a diferencia de erenumab que es el único que actúa bloqueando el receptor de PRGC. Por su composición y gran tamaño molecular los AM, tienen una limitada capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica, por lo cual su mecanismo de acción no es por acción directa en el parénquima cerebral sino por vía del ganglio trigeminal y sus terminales distales en dura y piamadre.

Dosis y vías de administración

Su administración es subcutánea (erenumab, galcanezumab y fremanezumab) y endovenosa (eptinezumab). Al

tener una vida media prolongada permiten un intervalo de administración de 28 a 30 días; para fremanezumab y eptinezumab se propone una aplicación cada 3 meses (Tabla 3). Esta baja frecuencia de administración en relación a los tratamientos preventivos clásicos que requieren administración vía oral diaria, facilitaría la adherencia al tratamiento. Las dosis de erenumab 70 mg, galcanezumab 120 mg y fremanezumab 225 mg se encuentran disponibles en forma autoinyectable para aplicación subcutánea en cara anterior de los muslos, abdomen o brazo. La primera aplicación se recomienda que la realice el médico para instruir al paciente en su uso y evaluar la tolerancia inicial. Eptinezumab requiere infusión endovenosa.

De acuerdo a los estudios, los AM tienen un rápido inicio de eficacia entre los primeros días a semanas. La proporción de pacientes que alcanza el 50% de reducción de días de migrañas por mes se incrementa de la semana 4 hasta la 12. Se podrá evaluar la discontinuación del tratamiento preventivo con AM en los pacientes que no han alcanzado una mejoría clínica significativa entre la semana 12-24 de tratamiento²¹.

Criterios para su indicación

Se consideran candidatos al tratamiento con anticuerpos monoclonales aquellos que cumplen con los criterios diagnósticos de migraña según la 3era Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHDIII)⁵. Los trabajos publicados con AM a la fecha, han incluido hombres y mujeres entre 18 a 70 años con migraña episódica, con al menos 4 días de migraña por mes, y con migraña crónica, al menos 15 días por mes de cefalea y 8 de ellos con características de migraña.

Al indicar un tratamiento preventivo es mandatorio considerar los antecedentes médicos del paciente como la frecuencia y gravedad de las migrañas. Se considera que un tratamiento preventivo en migraña es efectivo cuando logra una reducción significativa de días de migraña por mes, comparado con placebo. Considerando que el ataque de migraña genera dificultad o incapacidad para desarrollar las actividades de la vida diaria, el otro parámetro de medición, además de los días de dolor por mes, es la disminución en la escala de discapacidad (MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*)²³ (Tabla 4).

La principal limitante para su utilización es el elevado costo actual. En la práctica clínica su indicación es para pacientes que han fallado al menos a dos clases de preventivos vía oral, ya sea por falta de eficacia o por mala tolerancia. En aquellos con diagnóstico de migraña crónica, previo a la indicación de AM, se recomienda haber realizado un tratamiento con toxina botulínica de al menos tres aplicaciones.

En los que tienen migraña y comorbilidad de sobrepeso u obesidad y depresión, la mayoría de los tratamientos

TABLA 3.– Cuestionario MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*)

Define la pérdida de días por migraña en todas las esferas

1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por su cefalea?
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo por sus cefaleas? (No incluir los días que ha incluido en la pregunta 1)
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus cefaleas?
4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en la realización de tareas domésticas por la presencia de cefalea? (No incluir los días mencionados en la pregunta 3)
5. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus cefaleas?

Puntuación total: discapacidad nula o mínima (0-5), leve (6-10), moderada (11-20), grave (> 21)

TABLA 4.– *Diferentes anticuerpos monoclonales contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina*

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Tipo	Humano Ig2	Humanizado Ig2	Humanizado Ig4	Humanizado Ig1
Dirigido	Receptor del PRGC	PRGC	PRGC	PRGC
Administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Endovenosa
Intervalos	Mensual	Mensual/trimestral	Mensual	Trimestral
Dosis	70 o 140 mg	225 o 675 mg	240 inicial luego 120 mg	100 o 300 mg
Pasaje por BHE	No	No	No	No
Pasaje por placenta	Sí	Sí	Sí	Sí

PRGC: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

preventivos vía oral están contraindicados, siendo estos anticuerpos una buena opción.

El consenso argentino sobre uso de AMC en prevención de migraña publicado, en acuerdo a las guías internacionales, detalla las recomendaciones sobre qué paciente podría beneficiarse con su utilización²¹.

Consideraciones

Es necesario realizar una detallada historia clínica, al igual que un examen físico completo y así evaluar la apropiada indicación del tratamiento con AM. A las mujeres en edad reproductiva se les debe informar que no hay datos que avalen el uso de AM durante el embarazo, ni la lactancia, por lo cual durante el tratamiento con AM se debe aconsejar sobre uso de un método anticonceptivo apropiado.

El PRGC tiene un potente efecto vasodilatador²⁵. En paciente con riesgo cardio o cerebro vascular se deberá evaluar con cautela su indicación.

Posibles efectos secundarios

La mayoría de los efectos adversos informados, son leves a moderados, y ocasionaron discontinuación del tratamiento en solo el 1 al 4% en los trabajos de investigación¹⁶. El efecto adverso más comunicado con la administración subcutánea, es reacción en el sitio de aplicación (eritema, induración y dolor). Otros efectos adversos menos frecuentes son constipación, síntomas de vías aéreas superiores, sinusitis, nasofaringitis, síntomas gripales, náusea, artralgia. No se informó hepato-toxicidad.

Conclusiones

La migraña es un desorden neurobiológico de alta prevalencia que genera, en muchos casos, discapacidad en las actividades de la vida diaria. El control de la frecuencia y gravedad de los ataques se logra con un tratamiento adecuado. Los AM constituyen la primera estrategia específica para el control de esta enfermedad. Su fácil

administración, la no necesidad de titulación, el rápido inicio de acción y su buena tolerancia, convierten a los AMC en una muy buena opción de tratamiento en pacientes con mal control de sus crisis, pese a su costo elevado.

Conflicto de intereses: Los autores han participado y recibido honorarios como consultores y relatores externos de Novartis y Teva en reuniones científicas.

Bibliografía

- Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12: 221-8.
- 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.
- Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017; 16: 76-87.
- Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008; 71: 559-66.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
- Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 70-8.
- Khan S, Olesen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. *Cephalalgia* 2019; 39: 374-89.
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 478-88.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, 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.
- 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.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-22.
- Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 573-82.
- Edvinsson L, Warfvinge K. Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. *Cephalalgia* 2019; 39: 366-73.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48-56.
- Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache* 2017; 57: 47-55.
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026-37.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, 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.
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1999-2008.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-22.
- McAllister P, Yeung PP, Aycardi E, Yang R, Ma Y, Cohen JM. The impact of fremanezumab on symptoms associated with migraine in patients with chronic migraine. *J Headache Pain* 2018; 19 (Suppl 1): PF15.
- Doctorovich ED, Martín-Bertuzzi F, Goicochea MT, et al. Consenso sobre el uso de anticuerpos monoclonales en la migraña en Argentina. *Rev Neurol* 2020; 70: 149-58.
- Tiseo C, Ornello R, Pistoia F, Sacco S. How to integrate monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide or its receptor in daily clinical practice. *J Headache Pain* 2019; 20: 49.
- Rodríguez-Almagro D, Achalandabaso A, Rus A, Obrero-Gaitán E, Zagalaz-Anula N, Lomas-Vega R. Validation of the Spanish version of the migraine disability assessment questionnaire (MIDAS) in university students with migraine. *BMC Neurol* 2020; 20: 67.
- Uddman R, Edvinsson L, Ekblad E, Håkanson R, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): perivascular distribution and vasodilatory effects. *Regul Pept* 1986; 15: 1-23.