

## La llegada de los inhibidores biológicos para la prevención de la migraña

### The arrival of biological inhibitors for preventing migraine

Arantxa Ruiz López<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3219-5749>

Sonia Signes Ribes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9892-8672>

Alejandro Cano Villagrasa<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7330-8987>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. Valencia, España.

<sup>2</sup>Clínica de Neurorehabilitación Neural. Valencia, España.

\*Autor para la correspondencia. [1997arantxa@gmail.com](mailto:1997arantxa@gmail.com)

Recibido: 14/08/2020

Aprobado: 03/11/2020

En noviembre de 2019, se aprobaron para su financiación, en el Sistema Nacional de Salud, dos nuevos anticuerpos monoclonales para la prevención de la migraña crónica y episódica: el erenumab y el galcanezumab.<sup>(1)</sup>

La migraña es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, que produce discapacidad y reducción de la calidad de vida de quien la padece. Actualmente, el tratamiento estándar para su prevención se basa en medicamentos orales (betabloqueantes, topiramato, entre otros), que en su momento fueron desarrollados específicamente para el tratamiento de otras enfermedades (la depresión, la hipertensión y la epilepsia) los cuales pese a ser eficaces, no lo son para una gran proporción de quienes padece migraña. Esto, sumado a los efectos adversos que muchas veces presentan, provoca que haya una baja adherencia al tratamiento.<sup>(1,2)</sup>

Por ello, y gracias a nuevas investigaciones centradas en la fisiopatología de la migraña, se ha descubierto que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) tiene una función clave en su etiopatogenia. El CGRP, así como su receptor, se expresan tanto a nivel periférico como central, incluyendo la vía trigeminovascular. Durante los episodios de migraña, los niveles de CGRP se encuentran elevados, debido a que estos péptidos son liberados desde las terminaciones nerviosas del trigémino, produciendo vasodilatación de los vasos cerebrales y meníngeos con importante modulación neuronal del dolor. Además, el CGRP también es un potente vasodilatador arterial sistémico.<sup>(3)</sup>

Tras el descubrimiento de la importancia de este péptido se empezaron a desarrollar los llamados “-gepants”, antagonistas de CGRP de molécula pequeña, de administración oral. En un principio parecían cumplir con las expectativas de eficacia, pero empezaron a surgir problemas de hepatotoxicidad y se vieron obligados a interrumpir su desarrollo. Tras muchos años con la investigación y los ensayos clínicos en parada indefinida, actualmente se ha conseguido que las moléculas Rimegepant y Atogepant no muestren dicha hepatotoxicidad y se encuentran en fase 3 de ensayo clínico.<sup>(4)</sup>

Posteriormente, se desarrollaron los anti-CGRP, anticuerpos monoclonales dirigidos contra CGRP (galcanezumab, fremanezumab) o contra su receptor (erenumab).<sup>(5)</sup>

Erenumab ha demostrado una reducción de 50 % o más del número de días migrañosos al mes en 50 % de pacientes, que recibieron dosis de 140 mg, en comparación con 26,6 % de pacientes del grupo placebo. Galcanezumab, por su parte, ha objetivado una reducción de 50 % o más de días migrañosos en 62,3 % de pacientes, frente al 38,6 % de pacientes del grupo placebo. Como consecuencia, también se ha objetivado una menor necesidad de uso agudo de medicamentos.<sup>(6,7)</sup>

En cuanto a la tolerancia y la seguridad, se ha visto que son fármacos seguros, cuyos efectos adversos más frecuentes son los efectos locales, en el lugar de inyección del fármaco (prurito, eritema, dolor), siendo estos leves. También se ha visto que pueden producir nasofaringitis, infecciones de vías respiratorias altas y sinusitis. La frecuencia de estos efectos adversos es similar a la que se produce en el grupo placebo e inferior a la de los tratamientos preventivos convencionales. Además, estos anticuerpos monoclonales no presentan interacciones farmacológicas o hepatotoxicidad y, a diferencia de la mayoría de los anticuerpos, no suprimen la función inmune.

Otro dato muy importante que se ha visto reflejado en los resultados es que, para la gran mayoría de los consumidores, el fármaco no produce taquifilaxia. No obstante, dichos efectos adversos pueden surgir con el tiempo y con el uso, debido a que disponemos de una experiencia limitada con estos fármacos y, por tanto, habrá que mantener una vigilancia activa.<sup>(8)</sup>

Asimismo, debido a que el CGRP es un vasodilatador arterial y se ve inhibido por los anti-CGRP, se podría ver afectado el sistema cardiovascular, provocando hipertensión arterial. Esto podría aumentar los factores de riesgo cardiovascular, aunque se ha informado que estos fármacos no son vasoconstrictores *per se*. Para observar y notificar esta posible variable, se está desarrollando un estudio de 5 años de duración, durante los cuales se cuantificará este riesgo cardiovascular y se observará si aumenta con el tratamiento a largo plazo con Erenumab. Con Galcanezumab no se ha realizado ningún estudio de esta índole, si bien sí se han realizado este tipo de estudios a menor escala y con menor duración, sin que se hayan notificado problemas cardiovasculares. Este posible efecto adverso deberá ser estudiado con mayor profundidad en el futuro.<sup>(9)</sup>

Estos anticuerpos monoclonales están indicados tanto en la migraña episódica como en la crónica, si hay fracaso de 3 o más tratamientos preventivos. Este tratamiento tendrá impacto en la mejora de la calidad de vida de aquella población refractaria y que no dispone de más opciones. Sobre todo, en los pacientes con migraña episódica de alta frecuencia, los cuales, en caso de fracaso del tratamiento preventivo, no pueden beneficiarse de la toxina botulínica, como así lo hacen los que padecen de migraña crónica.<sup>(10,11)</sup>

Ambos fármacos (galcanezumab y erenumab) se administran por vía subcutánea; de esta forma, aumenta la adherencia al tratamiento al ser administrada de forma mensual, estos anticuerpos tienen una vida media larga. También aumenta la adherencia al tratamiento el hecho de que haya una rápida respuesta a la terapia. En caso de pacientes que no respondan al tratamiento, si no se observa una reducción de la frecuencia y la gravedad de los síntomas entre 1 a 3 meses tras el inicio, la terapia debe suspenderse.<sup>(12)</sup>

El desarrollo de estos nuevos fármacos supone un antes y un después en el tratamiento de la migraña, se trata de los primeros fármacos que fijan la diana terapéutica en una de las claves de la fisiopatología de esta enfermedad. Debido a ello, existe una eficacia científicamente demostrada superior a la del tratamiento convencional. No obstante, como problema, tenemos el elevado precio de costo de los medicamentos, que supone el principal impedimento en su indicación como primera o segunda línea de prevención, debiendo cumplir con los criterios anteriormente descritos.<sup>(13)</sup>

Con la llegada de los inhibidores del CGRP se abren las puertas a continuar la investigación y comprensión de la fisiopatología de la migraña que, en parte, aún es desconocida para, si cabe, mejorar aún más la vida de cientos de millones de personas en el mundo que padecen esta incapacitante enfermedad.<sup>(14)</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, Wang S, Van Dycke A, Selzler KJ, *et al.* A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol.* 2018;18(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1193-2>
2. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet.* 2019;394(10210): 1765-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8)
3. The Lancet Neurology. Complicated decisions on new migraine-prevention therapies. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):221. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30041-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30041-9)
4. 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(24):2211-21. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>
5. Ren Z, Zhang H, Wang R, Yuan Q, Pan L, Chen C. The treatment efficacy of galcanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;186:105428. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105428>
6. Goadsby PJ, Dodick DW, Martinez JM, Ferguson MB, Oakes TM, Zhang Q, *et al.* Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(8):939-44. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320242>
7. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström 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.
8. Hershey A. CGRP - The next frontier for migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:2190-91. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1705848>
9. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, *et al.* Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N Engl J Med.* 2019;381:142-49. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1811090>
10. Silberstein SD, Stauffer VL, Day KA, Lipsius S, Wilson MC. Galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). *J Headache Pain.* 2019 Jun 28;20(1):75. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1024-x>
11. Tessitore A, Russo A. Is targeting CGRP the right pathway to prevent migraine? *Lancet.* 2019;394(10203):984-86. <https://twitter.com/thelancet/status/1163726006299045888?lang=es>
12. Tringali G, Navarra P. Anti-CGRP and anti-CGRP receptor monoclonal antibodies as antimigraine agents. Potential differences in safety profile postulated on a pathophysiological basis. *Peptides.* 2019;116:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.04.012>
13. 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(10161):2280-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)
14. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache.* 2019;59 (2):20-32. <https://doi.org/10.1111/head.13583>

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Contribuciones de los autores

*Arantxa Ruiz López* y *Sonia Signes Ribes*: confección y revisión del artículo del artículo.  
*Alejandro Cano Villagrasa*: revisión final para su publicación.