



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**Efectividad y seguridad de erenumab y fremanezumab en la
prevención de la migraña crónica y la migraña episódica de
alta frecuencia: estudio observacional descriptivo en la
práctica clínica real**

Effectiveness and security of erenumab and fremanezumab in the
prevention of chronic migraine and high frequency migraine: observational
descriptive study in real clinical practice

Autor/es

Teresa Álvarez Moreno

Director/es

Sonia Santos Lasaosa

Maria Pilar Navarro Pérez

Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina

Curso académico 2020/2021

ÍNDICE PAGINADO

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4-13
OBJETIVO.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15-18
RESULTADOS.....	19-28
DISCUSIÓN.....	29-30
CONCLUSIÓN.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32-35

RESUMEN

Introducción: la migraña tiene una alta prevalencia en nuestra población. Su tratamiento preventivo es complejo debido a que, hasta hace aproximadamente 18 meses, no disponíamos de ningún fármaco específicamente diseñado para ello. Erenumab y fremanezumab son anticuerpos que actúan sobre el receptor del CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) o sobre el ligando respectivamente que han demostrado ser eficaces en la prevención de la migraña episódica de alta frecuencia (MEAF) y en la migraña crónica (MC). Este neuropéptido está implicado en la fisiopatología de la migraña y está elevado en un elevado porcentaje de pacientes con migraña frente a controles sanos.

Método: Estudio observacional prospectivo unicéntrico en el que se incluyeron de forma consecutiva a pacientes con MC y MEAF que iniciaron tratamiento con erenumab 70mg o 140mg y fremanezumab 225mg mensual. Se recogieron variables demográficas, clínicas, de respuesta y tolerabilidad en situación basal, a los tres y 6 meses.

Resultados: Se incluyeron 36 y 30 pacientes que iniciaron tratamiento con erenumab y fremanezumab respectivamente. Ambos anticuerpos han conseguido una disminución estadísticamente significativa en el número de días de migraña al mes (DMM). Tras 6 meses de tratamiento con erenumab se consiguió una disminución de 12 DMM y el 72,2% de los pacientes presentó una disminución $\geq 50\%$ en los DMM. Con fremanezumab se obtuvo una disminución de 9 DMM y el 81,8% de los pacientes presentó una disminución en los DMM $\geq 50\%$. Además, en ambos hubo mejoría significativa en la intensidad del dolor, consumo de analgésicos, y puntuación en escalas de calidad de vida y comorbilidad.

Conclusiones: Erenumab y fremanezumab son efectivos en el tratamiento preventivo de pacientes con MC y MEAF. Los pacientes del estudio obtuvieron una reducción significativa en el número de DMM y mejoraron aspectos de su calidad de vida. Los efectos secundarios fueron escasos y leves, por lo que a corto plazo ambos fármacos son bien tolerados y seguros.

PALABRAS CLAVE: migraña crónica, migraña episódica de alta frecuencia, anticuerpos monoclonales, erenumab, fremanezumab

ABSTRACT

Background: migraine has a high prevalence in our population. Its preventive treatment is complex because, until about 18 months, there was no specific drug designed for it. Erenumab and fremanezumab are antibodies that act on the CGRP receptor or on its ligand respectively and have demonstrated to be effective in the prevention of high frequency episodic migraine (HFEM) and chronic migraine (CM). This neuropeptide is involved in the pathophysiology of migraine and is elevated in a high percentage of patients with migraine compared to healthy controls.

Method: unicentric prospective observational study in which patients with HFEM and CM were consecutively included and began treatment during 6 months with monthly 70mg or 140mg erenumab and 225mg fremanezumab. Demographic, clinical, response and tolerability variables were registered at the beginning, after 3 months and after 6 months.

Results: 36 and 30 patients that initiated treatment with erenumab and fremanezumab respectively were included. Both antibodies have reached a statistically significant reduction in days of monthly migraine (DMM). After 6 months with erenumab treatment a reduction of 12 DMM was obtained and 72,2% of the patients had a reduction of $\geq 50\%$ DMM. With fremanezumab a reduction of 9 DMM was reached and 81,1% of the patients reached a reduction $\geq 50\%$ of DMM. Moreover, with both antibodies there was a significant improvement in the intensity of pain, analgesic consumption and in the punctuation of life quality and other comorbidities' scales.

Conclusions: erenumab and fremanezumab are effective in the preventive treatment of patients with CM and HFEM. Patients in the study obtained a significant reduction in the DMM and improved several aspects of their life quality. Adverse effects were rare and mild, so both drugs are well tolerated and safe.

Key words: chronic migraine, high frequency episodic migraine, monoclonal antibodies, erenumab, fremanezumab

INTRODUCCIÓN

En este trabajo nos vamos a centrar en el tratamiento preventivo de la migraña episódica de alta frecuencia (MEAF) y en la migraña crónica (MC). La migraña constituye el motivo de consulta más frecuente en neurología y su prevalencia se sitúa en torno al 12% de la población (5-8% en varones y 15-20% en mujeres)¹. **La migraña episódica** es aquella que cursa con menos de 15 días al mes de cefalea. Dentro de la migraña episódica diferenciamos entre aquella con baja frecuencia (menos de 10 días de cefalea al mes) y alta frecuencia (10 a 14 días de cefalea al mes)². **La MC** es aquella en la que los pacientes presentan cefalea 15 o más días al mes durante más de 3 meses, siendo al menos 8 de estos días una cefalea de características migrañosas². Tiene una prevalencia entre el 0,5 y el 2,4%³ y se presentan con mayor frecuencia en mujeres de edad media y con ingresos económicos modestos⁴.

Criterios diagnósticos de la migraña

El diagnóstico de la migraña es clínico y se basa en los criterios diagnósticos de la tercera Clasificación Internacional de las Cefaleas. Dentro de la migraña, diferenciamos entre la migraña sin aura y aquella con aura. Los criterios diagnósticos de la migraña sin aura incluyen⁵:

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D
- B. Duración de la crisis 4-72 horas
- C. Cefalea con al menos dos de las siguientes características
 - 1. Localización unilateral
 - 2. Calidad pulsátil
 - 3. Intensidad moderada – grave
 - 4. Se agrava con las actividades físicas habituales o impide la realización de estas
- D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea
 - 1. Náuseas y/o vómitos
 - 2. Fotofobia y fonofobia
- E. No hay indicios de que los síntomas se puedan atribuir a otra causa o sean sugerentes de otro diagnóstico de la Clasificación Internacional de las Cefaleas.

Para diagnosticar la migraña con aura, el paciente debe cumplir las siguientes características⁵:

- A. Al menos cinco crisis que cumplan los criterios B y C
- B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles:
 - 1. Visuales

2. Sensitivos
3. Del habla o lenguaje
4. Motores
5. Troncoencefálicos
6. Retinianos

C. Al menos 3 de las siguientes:

1. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante 5 o más minutos
2. Dos o más síntomas del aura aparecen sucesivamente
3. Cada síntoma del aura dura 5-60 minutos
4. Al menos un síntoma del aura es unilateral
5. Al menos un síntoma del aura (visual o sensitiva) es positivo
6. El aura es acompañada o seguida antes de 60 minutos por cefalea

D. No hay mejor explicación por otro diagnóstico de la Clasificación Internacional de las Cefaleas.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza correctamente mediante la anamnesis dirigida y comprobando una exploración normal, y rara vez se necesitan estudios complementarios.

Los criterios diagnósticos de MC son los siguientes⁵:

- A. Una cefalea durante un periodo 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 ataques que cumplen los criterios de migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura
- C. Durante un periodo de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:
 1. Criterios C y D para la migraña sin aura
 2. Criterios B y C para la migraña con aura
 3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

Se considera que la MC se desarrolla a raíz de una forma episódica. Los principales factores de riesgo para que esto ocurra son: una frecuencia de cefalea de más de 10 días al mes, la coexistencia de depresión, el bajo nivel socioeconómico⁶, el género masculino, una edad precoz de aparición de la migraña, la obesidad, el uso excesivo de cafeína, la presencia de eventos vitales estresantes, la presencia de náuseas persistentes, una falta de eficacia al tratamiento sintomático, el asma, algunos trastornos del sueño como el síndrome de apnea y el insomnio⁷, y los traumatismos craneocervicales. Estos factores de riesgo se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con la cronificación de la migraña

No modificables	Modificables
Eventos vitales estresantes	Elevada frecuencia de crisis
Náusea persistente en los ataques de migraña	Depresión
Alodinia en los ataques de migraña	Escasos ingresos económicos
Asma	Uso excesivo de medicación sintomática
Otras enfermedades con dolor crónico	Tratamiento ineficaz de ataques de migraña
Traumatismos craneocervicales	Obesidad
	Abuso de cafeína
	Trastornos del sueño

Tratamiento de la migraña

En cuanto al **tratamiento de la migraña**, es importante destacar que la migraña es una enfermedad episódica y recurrente que no tiene un tratamiento curativo, por lo que el tratamiento se centra en conseguir una mejor calidad de vida mediante el control sintomático en las crisis agudas y el tratamiento preventivo de dichas crisis.

Para el tratamiento agudo se utilizan medicaciones que se pueden dividir en inespecíficas, específicas y adyuvantes².

- Las inespecíficas son los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se recomienda evitar el uso crónico de mórficos así como las combinaciones de analgésicos con barbitúricos, codeína, tramadol y cafeína. El metamizol se utiliza con frecuencia, aunque no hay estudios que demuestren su eficacia frente a otras alternativas con menos efectos secundarios que este fármaco.

- Las específicas consisten en los ergóticos y los triptanes (agonistas de los receptores de 5-HT)
- Las adyuvantes son los antieméticos procinéticos como domperidona y metoclopramida, para pacientes con náuseas y vómitos.

El **tratamiento preventivo** es una parte esencial del tratamiento en pacientes con migraña episódica y MC. Su objetivo es reducir la frecuencia de las crisis, así como el número de días con cefalea y la intensidad de la misma, permitiendo un mejor manejo sintomático de las crisis.

El tratamiento preventivo en la migraña se indica en los siguientes casos⁸:

- Pacientes con tres o más crisis al mes
- Pacientes con menos de una crisis a la semana pero que sean de varios días de duración, intensas y con mala respuesta al tratamiento sintomático
- Pacientes que necesitan tomar medicación sintomática dos o más días a la semana
- Pacientes con auras prolongadas o auras con hemiparesia o clínica del tronco
- Pacientes con crisis epilépticas durante una crisis de migraña

Tratamiento preventivo de la migraña actual

Los fármacos orales que han demostrado eficacia en el tratamiento preventivo de la migraña episódica son²:

- Betabloqueantes: propranolol, metoprolol (nivel de evidencia I) y en menor medida atenolol y nadolol (nivel de evidencia II). El nebivolol es útil para evitar el efecto secundario de disfunción eréctil en el varón.
- Neuromoduladores: topiramato, ácido valproico.
- Antagonistas del calcio: Flunarizina
- Antidepresivos: Amitriptilina y Venlafaxina
- Antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II): Candesartán
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): Lisinopril

Entre los distintos fármacos mencionados no se han demostrado diferencias significativas en los ensayos clínicos llevados a cabo, por lo que el uso de uno u otro se debe decidir en función de cada paciente, las comorbilidades, las características de su migraña, la tolerabilidad y los efectos secundarios.

Tabla 2. Indicaciones y efectos adversos de los principales fármacos útiles en el tratamiento preventivo de la migraña

Compuesto	Indicaciones	Efectos adversos	
		Frecuentes	Raros
Betabloqueantes	Migraña sin aura Migraña hipertensión Migraña y temblor	Fatiga Mareo Náuseas Hipotensión ortostática Impotencia Frialdad distal	Depresión Bradicardia Insuficiencia cardiaca Broncoconstricción Insomnio/pesadillas
Candesartán	Migraña con/sin aura Migraña e hipertensión Migraña y depresión	Fatiga Hipotensión Teratogenicidad	Insuficiencia renal Hipercaliemia
Topiramato/Zonisamida	Migraña con y sin aura Migraña crónica Migraña y sobrepeso	Parestesias distales Síntomas cognitivos Trastornos intestinales Pérdida de peso	Glaucoma Litiasis renal Depresión
Ácido valproico	Migraña con/sin aura refractaria Migraña crónica	Náuseas/vómitos Somnolencia Sobrepeso Temblor Alopecia Teratogenicidad	Hepatotoxicidad Quistes ováricos Trombocitopenia
Flunarizina	Migraña con y sin aura en niños/depresión adolescentes o adultos delgados y sin tendencia a la depresión	Somnolencia Sobrepeso	Parkinsonismo galactorrea
Amitriptilina	Migraña y cefalea tensional Migraña y depresión Migraña e insomnio	Somnolencia Estreñimiento Sobrepeso Sequedad de piel/mucosas Palpitaciones	Síntomas cognitivos Retención urinaria glaucoma
OnabotulinumtoxinA tipo A	Migraña crónica Migraña episódica de alta frecuencia	Ptosis Cervicalgia	Diplopía Disfagia
Anticuerpos anti-CGRP	Migraña episódica de alta frecuencia Migraña crónica	Dolor local Nasofaringitis	Estreñimiento Raynaud Rash

CGRP: péptido asociado al gen de la calcitonina

En algunos casos, algunos AINEs y triptanes de vida media larga han demostrado eficacia en la prevención de la migraña menstrual.

La duración del tratamiento preventivo de la migraña es de 6 meses, con un mínimo de 3 meses. Respecto a la duración máxima del tratamiento, hay que individualizarlo para cada paciente dependiendo de la gravedad de la migraña, el grado de eficacia del tratamiento y la tolerabilidad. En general, tras 6-12 meses se recomienda la retirada gradual del fármaco. Es preferible el tratamiento con un solo fármaco, pero en la práctica real se observan muchos casos complejos o refractarios en los que se puede intentar una politerapia. Para valorar la eficacia del tratamiento, se debe mantener un mínimo de 4 a 6 semanas antes de plantear un cambio².

Además de estos fármacos orales, OnabotulinumtoxinA tipo A también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento preventivo de la MC⁹. Otra alternativa en cefaleas refractarias son los dispositivos neuromoduladores. Algunos que han resultado eficaces en la prevención de la migraña son la neuromodulación del nervio supraorbitario, la estimulación magnética transcraneal del pulso simple y la estimulación del nervio vago. En cuanto a las opciones invasivas de neuromoduladores, no han demostrado eficacia en la prevención y no están indicadas en pacientes con migraña².

El tratamiento de la migraña abarca, no solo el tratamiento sintomático y preventivo, sino también en la educación del paciente en su enfermedad y en la identificación y manejo de los factores de riesgo de evolución modificables. Ello implica incluye un control adecuado del peso, la vigilancia y manejo de trastornos del sueño y el tratamiento de cualquier comorbilidad psiquiátrica¹⁰. También se recomienda evitar el uso excesivo de medicación sintomática, retirando los triptanes, barbitúricos, benzodiacepinas y opioides de manera gradual, y AINEs y analgésicos simples de forma brusca¹¹. Esta estrategia debe acompañarse de una adecuada información al paciente acerca de los efectos negativos del uso excesivo de medicación sintomática, ofrecer deshabitación ambulatoria con ayuda de fármacos o en régimen hospitalario en función de las características del paciente, y añadir un tratamiento preventivo adecuado.

El mal cumplimiento, la baja adherencia, la latencia de inicio de la respuesta, la eficacia parcial y los posibles efectos secundarios son los principales problemas del tratamiento preventivo oral clásico. La incorporación reciente de los anticuerpos monoclonales contra el CGRP como tratamiento preventivo han contribuido a mejorar esta realidad.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son moléculas producidas en el laboratorio con la finalidad de servir como sustitutos de anticuerpos que puedan mejorar o imitar la acción de los anticuerpos humanos sobre células específicas al unirse a antígenos en la superficie de dichas células¹².

Los dos anticuerpos monoclonales de este estudio son fármacos que bloquean el CGRP circulante (fremanezumab) o directamente su receptor (erenumab)^{13,14}. Erenumab y fremanezumab,

aprobados por la Agencia Europea del Medicamento, han demostrado eficacia sobre placebo para el tratamiento preventivo de la migraña episódica y crónica¹⁴. Además, estos fármacos son de administración subcutánea y mensual, lo cual facilita la adherencia al tratamiento. Fremanezumab además puede administrarse trimestralmente a dosis de 675mg. En comparación con los fármacos orales, la respuesta al tratamiento se inicia de manera precoz, obteniendo mejoría ya en la primera semana. Tienen muy buena tolerabilidad y, al no pasar la barrera hematoencefálica, no causan efectos adversos a nivel del sistema nervioso central. Además, no han mostrado interacciones farmacológicas significativas, ni daño hepático ni renal y tampoco se han descrito efectos adversos graves hasta el momento¹⁴.

Tabla 3: principales características de los anticuerpos frente al CGRP

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Vía administración	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa
Frecuencia	Mensual	Mensual/ Trimestral	Mensual	Trimestral
Dosis (mg)	70 o 40	675/trimestre o 225/mes	240 inicio/ 120/mes	100-300
Anticuerpo	Humano	Humanizado	Humanizado	Humanizado
Diana	Receptor CGRP	CGRP ligando	CGRP ligando	CGRP ligando
Receptor amilina	No	Si	Si	Si
Tipo de IgG	IgG2	IgG2	IgG4	IgG1

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; Ig: inmunoglobulina; mg: miligramos

Al ser fármacos de gran coste, de momento es necesario limitar su uso. Las indicaciones de uso de estos anticuerpos según la *European Headache Federation* (EHF) son las siguientes:

- Pacientes con migraña episódica que hayan fallado al menos a dos tratamientos preventivos (siendo fallo la ausencia de respuesta o no poder ser utilizados como consecuencia de comorbilidades, efectos adversos o mala adherencia)

- Para migraña episódica de baja frecuencia se requiere que el paciente presente una discapacidad moderada-grave en la escala de MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*) o HIT-6 (*Headache impact test-6*).

La *American Headache Society* (AHS) recomienda realizar una valoración de estos anticuerpos monoclonales tras tres dosis y continuar el tratamiento si se alcanza una reducción mínima del 50% en los días de cefalea al mes o el paciente presente una mejoría significativa en escalas de impacto y calidad de vida¹⁵. Tanto la EHF como la AHS, recomienda evitar el uso de estos anticuerpos durante el embarazo, la lactancia y en pacientes con ictus, cardiopatía isquémica o renal.

En España se han aprobado tres anticuerpos frente al receptor del CGRP o su ligando: erenumab, fremanezumab y galcanezumab con las siguientes indicaciones:

- Pacientes con MEAF y MC
- Tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de MC

Los dos primeros se han autorizado y financiado en nuestra comunidad según el protocolo de utilización de anticuerpos en Aragón¹⁶:

La Guía Europea de uso de anticuerpos monoclonales anti CGRP en la migraña (2019) recomienda evitar su uso en las siguientes poblaciones¹⁷:

- Mujeres embarazadas o en período de lactancia
- Pacientes con insuficiencia renal grave
- Pacientes con insuficiencia hepática grave
- Pacientes con antecedentes de enfermedad cerebro y cardiovascular
- Pacientes con abuso de alcohol o drogas
- Pacientes con enfermedad mental grave o ideación suicida

Erenumab

Erenumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor del CGRP e inhibe su función. El CGRP es un neuropéptido que modula las señales nociceptivas y es además un vasodilatador. Su receptor se encuentra localizado en lugares relevantes en la fisiopatología de la migraña, como el ganglio del trigémino¹⁸. La dosis de inicio habitual son 70 mg, pudiendo aumentarla hasta 140 mg en casos que no presenten mejoría, administrado de forma subcutánea.

En un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego con placebo, se estudió la efectividad de erenumab a dosis de 70 mg y de 140 mg frente al placebo en pacientes con MC¹⁹. Se demostró que erenumab 70 mg y erenumab 140 mg redujeron el número de días de migraña al día frente al grupo placebo (-6.6 días ambas dosis frente a -4.2 días el placebo). Los efectos adversos se produjeron en el 39% de los pacientes del grupo placebo, en el 44% del grupo de pacientes con erenumab 70mg y en el 47% de pacientes con erenumab 140 mg, siendo los más frecuentes dolor en la zona de inyección, infección del sistema respiratorio superior y náuseas. Con los datos obtenidos se concluyó que erenumab 70 mg y 140 mg redujeron el número de DMM con un perfil de seguridad similar al placebo, por lo que es un tratamiento potencial en la prevención de migraña.

En otro estudio, aleatorizado doble ciego con placebo, se investigó la eficacia y tolerabilidad de erenumab 140 mg en pacientes de 18-65 años con migraña episódica con fracaso a 2 - 4 tratamientos preventivos previos²⁰. Se valoró la proporción de pacientes en los que se redujo en un 50% o más la media de días con migraña tras 12 semanas de tratamiento con erenumab 140 mg frente a placebo. Se observó una reducción de los DMM en el 30% de los pacientes tratados con erenumab 140 mg frente al 14% en el grupo de placebo. Además, la tolerabilidad y seguridad fueron similares en ambos grupos. Como conclusión, comparado con placebo, erenumab fue eficaz en pacientes con migraña episódica que previamente no habían respondido o tolerado de 2 a 4 tratamientos preventivos.

En un ensayo clínico aleatorizado fase 3 doble ciego con placebo se estudió la eficacia de erenumab 70 mg en pacientes con migraña episódica tras 3 meses de tratamiento²¹. Los pacientes que recibieron erenumab experimentaron un cambio de -2.9 días de migraña al mes frente a -1.8 días al mes en el grupo de placebo. La reducción de $\geq 50\%$ en DMM se consiguió en el 39.7% de pacientes del grupo de erenumab frente al 29.5% del grupo placebo²¹. Por lo tanto, se mostró una mejoría significativa en los pacientes que recibieron el tratamiento con erenumab 70 mg frente al grupo placebo.

En los ensayos clínicos pivotaes erenumab mostró eficacia estadísticamente significativa tanto en MC como en migraña episódica en las diferentes variables consideradas: reducción del número de DMM, porcentaje de pacientes con una reducción de más del 50% de crisis al mes, así como una disminución en el consumo de fármacos específicos contra la migraña y una mejora en las escalas de calidad de vida específica de migraña.

Fremanezumab

Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado que se une al CGRP específica y selectivamente y bloquea la unión de sus dos isoformas al receptor, inhibiendo su función¹⁸. Fremanezumab previene las crisis de migraña gracias al efecto modulador del sistema trigeminal, aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto¹⁸.

La dosis recomendada es de 225 mg inyectada por vía subcutánea de forma mensual o 675 mg cada tres meses.

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en fase 3b se valoró la eficacia de fremanezumab (225 mg mensual o 675 mg trimestral) frente a placebo para el tratamiento preventivo de la MC o episódica con un fracaso previo de 2 a 4 tipos de medicación preventiva²². Tras 12 semanas, se mostró una disminución estadísticamente significativa de los DMM en el grupo de pacientes tratados con fremanezumab frente al grupo placebo; además, los efectos adversos fueron similares para ambos grupos, mostrando una buena tolerabilidad.²²

En otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego se evaluó la eficacia de fremanezumab comparado con placebo en el tratamiento preventivo de la migraña episódica en pacientes de 18 a 70 años²³. Se crearon 3 grupos, uno con fremanezumab con una dosis mensual de 225 mg, otro grupo con una dosis única de 675 mg con objetivo de un régimen de dosis trimestral, y el grupo de placebo. En el primer grupo la media de días con migraña al mes descendió de 9.2 a 4.9 días, en el segundo grupo pasó de 9.1 a 5.3 y en el grupo placebo de 9.1 a 6.5 días²². Esto resultó en una diferencia de -1.5 en el grupo con dosis mensual frente a placebo y de -1.3 en el grupo de dosis de 675 mg frente a placebo²³. Por lo tanto, hubo una diferencia significativa que demostró la eficacia de tratamiento con fremanezumab subcutáneo frente a placebo.

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad, tolerabilidad y seguridad de erenumab y fremanezumab como tratamiento preventivo en pacientes con MC y MEAF en la práctica clínica real en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo unicéntrico de pacientes con diagnóstico de MC y MEAF procedentes de la consulta monográfica de cefaleas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza en tratamiento con erenumab 70/140mg y fremanezumab 225mg mensual que comenzaron el tratamiento entre julio y octubre de 2020. Se incluirán en el estudio todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes con diagnóstico de MC o de MEAF según los criterios de la *International Headache Society* y fallo de tres tratamientos previos
- Pacientes que comenzaron el tratamiento con erenumab o fremanezumab entre el 1 de julio y el 31 de octubre de 2020, que hayan completado tres o seis meses de tratamiento, con cumplimentación de todas las visitas (presenciales y telefónicas)

Criterios de exclusión:

- Negativa a firmar el consentimiento informado
- Información aportada por el paciente no fidedigna por patología previa o baja adherencia terapéutica

Se comparará la situación clínica del paciente antes de iniciar el tratamiento, a los 3 y a los 6 meses mediante la recogida de variables demográficas, clínicas, de respuesta y de seguridad al inicio del tratamiento de forma presencial en los meses 3 y 6, con un seguimiento telefónico en los meses intermedios. Se recogerán las siguientes variables:

Variables demográficas:

- Edad (años)
- Sexo

Variables clínicas:

- Tiempo desde el diagnóstico de migraña (años)
- Tiempo de evolución de MC (meses)
- Presencia de aura (sí, no)
- Diagnóstico de uso excesivo de medicación (más de 10 triptanes/mes o más de 15 AINEs/mes)

- Número de tratamientos preventivos previos
- Tratamiento previo con toxina botulínica (sí, no)
- Tratamiento preventivo oral asociado al inicio del tratamiento (sí, no)

Variables de respuesta o eficacia:

- Días de migraña/mes
- Días de cefalea/mes
- Nivel de respuesta: variable cualitativa que comprende de 3 categorías.
 - No respondedores: pacientes con una disminución de DMM menor de 50 %
 - Respondedores: pacientes con una disminución de los DMM mayor de 50%.
 - Hiperrespondedores: pacientes con una disminución en los días de migraña al mes mayor al 75%.
- Días de consumo de triptanes/mes
- Días de consumo de AINES/mes
- Intensidad del dolor mediante la *Numerical Rating Scale* (NRS) (0 – 10)
- Puntuación en escala de discapacidad asociada a migraña (MIDAS)
- Puntuación en escala de impacto del dolor de cabeza (HIT 6)
- Puntuación en escala Athens
- Puntuación en escalas HAD-A, HAD-D Y HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Variables de seguridad:

- Presencia de efectos adversos (sí, no)
- Descripción de los efectos adversos
- Retirada del tratamiento debido a efecto adverso (sí, no)

La escala MIDAS es una escala que mide la discapacidad en migraña. En esta escala los pacientes responden a cinco preguntas, se puntúa el número de días de cefalea en los últimos 3 meses y se pide al paciente que puntúe la intensidad del dolor en una escala del cero al diez²⁴. Una puntuación

de 0-5 se considera discapacidad nula o mínima, de 6-10 leve, de 11-20 moderada y mayor de 21 puntos discapacidad grave²⁴. Se puede ver el cuestionario de dicha escala en el anexo 1.

La escala HIT-6 es una escala que mide el impacto de la cefalea en la vida de los pacientes. Contiene seis preguntas sobre el funcionamiento social, dolor, estrés emocional y bienestar, funcionamiento cognitivo y vitalidad²⁵. La escala con valores de 36-49 indica que la cefalea no tiene impacto en la calidad de vida, valores de 50-55 indica impacto moderado, valores de 56-59 indican impacto sustancial y valores iguales o superiores a 60 indican impacto severo²⁵. El cuestionario de dicha escala se encuentra en el anexo 2.

La escala Athens valora el grado de insomnio del paciente. Consta de 8 ítems, los 4 primeros valoran el sueño cuantitativamente, el quinto evalúa la calidad del sueño y los últimos 3 el impacto diurno que tiene el insomnio sobre la vida de los pacientes²⁶. Se encuentra en el anexo 3.

La escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, HADS es un instrumento de cribado para detectar el malestar emocional principalmente en poblaciones con enfermedad física. Se subdivide en dos escalas, la HADA, para la ansiedad, y la HADD, para la depresión, cada una con 7 ítems; por lo tanto, evalúa un total de 14 ítems²⁷. Los ítems de la ansiedad están orientados a ver si la persona ha estado tensa, preocupada o con sentimientos de temor²⁸. Los ítems de la depresión se basan en la anhedonia e indaga en cuestiones como la falta de interés, la pérdida de capacidad para reír, o la presencia de pensamientos pesimistas²⁸. El cuestionario de la escala se encuentra en el anexo 4.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo y de frecuencias de los datos recogidos. Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan mediante la media y desviación estándar y las variables que no siguen una distribución normal se expresan mediante mediana y rango intercuartílico.

Para la base de datos y la recogida de las variables se ha utilizado el programa estadístico Excel.

Se ha analizado el cambio en las variables de eficacia a los tres meses y a los 6 meses respecto al inicio del tratamiento mediante la t de Student para datos no pareados. Un valor bilateral de $p < 0.05$ se considerará indicativo de significación estadística. Para los cálculos se ha utilizado el programa informático SPSS 22.0

La recogida de datos se ha realizado entre marzo y abril de 2021. El análisis de los resultados se ha realizado en abril de 2021 y la comunicación de los resultados en mayo de 2021.

Consideraciones éticas

El estudio se ha regido por los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki y por Normas de Buena Práctica Clínica.

Se ha garantizado a lo largo de todo el estudio la confidencialidad del paciente y se ha seguido en todo momento la legislación aplicable en materia de protección de datos personales, en concreto la legislación en vigor desde el 25 de mayo de 2018, reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Para la realización del estudio se ha utilizado una base de datos anonimizada, en la que no figura ningún dato que se pueda utilizar para acceder a la identidad del paciente. En ningún caso se accede a la identidad o a la historia clínica del paciente más allá de para la obtención de los datos que recogen los estudios. Una vez se han recogido todos los datos, investigadores y colaboradores participantes no han guardado ningún registro en donde se pueda relacionar o identificar a los pacientes.

Además, el protocolo se ha aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) y todos los participantes han cumplimentado por escrito el consentimiento informado.

RESULTADOS

Datos Erenumab

Para erenumab tenemos un tamaño muestral de 36 pacientes. El 72% de los pacientes analizados son mujeres. La edad media de nuestra muestra es de 48,1. El 83,3% tienen un diagnóstico de MC y el 16,7% restante MEAF. La media de años de evolución de la migraña es de 24,6 y la media de meses de evolución de la MC es de 104,3. El 7,4% de los pacientes presentaba un uso excesivo de medicación. La media de tratamientos previos a la utilización de erenumab es de 4,6; en la tabla se refleja el número y porcentaje de cada tipo de fármaco utilizado, siendo amitriptilina el más usado (94,4%), seguida de toxina botulínica (91,7%) y topiramato (85,3%). En la tabla 4 se refleja también el porcentaje de pacientes que ha utilizado algún fármaco asociado al tratamiento con erenumab durante el estudio. El 8,3% de los pacientes ha comenzado con una dosis de 140 mg de erenumab y a la mayoría, un 91,7%, se le ha administrado inicialmente una dosis de 70 mg.

Tabla 4. Datos demográficos, tratamientos previos y asociados a erenumab

Datos demográficos (n=36)	
Género	Mujeres 26 (72,2%) Hombres 10 (27.8%)
Edad	48.1 (DS 11.9)
Diagnóstico	MC 30 (83.3%) ME 6 (16.7%)
Tiempo de evolución migraña (años)	24.6 (12.9)
Tiempo evolución MC (meses)	104.3 (90.4)
Uso excesivo de medicación	25 (71.4%)
Tratamientos previos (n=36)	
Nº preventivos previos	4.6 (1.1)
Topiramato	29 (85.3%)
Betabloqueantes	23 (67.3%)
Amitriptilina	32 (94.4%)
Flunarizina	25 (69.4%)
antiHTA	4 (11.1%)
Otros	12 (33.3%)
OnabotA	33 (91.7%)
Tratamiento asociado (n=36)	
OnabotA	32 (5.6%)
Topiramato	3 (8.3%)
Betabloqueante	3 (8.3%)
Amitriptilina	8 (22.2%)
Flunarizina	2 (5.6%)
antiHTA	3 (8.3%)
Otros	1 (2.8%)

DE: Desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; MC: migraña crónica; mg: miligramo; OnabotA: Onabotulinum-toxin A

En la tabla 5 se muestran las diferentes variables de eficacia medidas al inicio del tratamiento con erenumab, a los 3 meses y a los 6 meses del comienzo del mismo.

El dato más significativo para valorar la eficacia del tratamiento con erenumab es la disminución del número de DMM. Los pacientes, previo al inicio del tratamiento, presentaban una media de 19,4 (DE: 7,3) de DMM y tras 3 meses de tratamiento se registró una media de 7,8 DMM (DE: 5) con una disminución de 11,5 DMM ($p<0,001$). A los 6 meses los pacientes presentaron una media de 7,6 (DE: 5,4) DMM, siendo la media de disminución de DMM de 12 ($p<0,001$) respecto al inicio del tratamiento.

Tanto a los 3 meses como a los 6 meses de tratamiento se ha observado una mejoría significativa en el número de DMM.

Además, otros datos apoyan esta mejoría. El número de días de cefalea al mes disminuyó en una media de 8,6 días a los 3 meses ($p<0,001$) y de 10,6 a los 6 meses del tratamiento ($p<0,001$). La intensidad del dolor también ha mejorado significativamente con el tratamiento con erenumab, ya que disminuyó 1,7 puntos a los 3 meses y 1,7 puntos a los 6 meses respecto al inicio del tratamiento ($p<0,001$). El consumo de analgésicos pasó de una media de 15,0 analgésicos al mes a una media de 5,5 a los 3 meses (disminución de 9,5) y 6,2 a los 6 meses (disminución de 10,8). El consumo de triptanes al mes también disminuyó significativamente a los 3 meses, pasando de 10,4 al mes a 5,6 al mes, así como a los 6 meses, pasando a 4,1 al mes.

Respecto a la calidad de vida, se ha demostrado una mejoría significativa tanto a los 3 como a los 6 meses en las puntuaciones de las escalas MIDAS y HIT 6. En relación a la comorbilidad psiquiátrica, también mejoraron de forma significativa la puntuación en las escalas HAD-A, HAD-D y HADS.

En relación a la calidad de sueño, no encontramos diferencias significativas a los 3 y 6 meses.

Tabla 5. Datos y escalas erenumab

*<0,001

	Basal Media (DE)	3 meses Media (DE)	Diferencia (IC 95%)	P	6 meses Media (DE)	Diferencia (IC 95%)	P
Pacientes	36	36					
Días migraña/ mes	19,4 (7,3)	7,8 (5,0)	11,5 (8,5 – 14,5)	*	7,6 (5,4)	12 (8,6 – 15,3)	*
Días cefalea/ mes	21,3 (6,9)	12,7 (7,8)	8,6 (5,4 – 11,8)	*	10,7 (8,4)	10,6 (7,0 – 14,1)	*
Intensidad dolor	8,5 (1,1)	6,8 (1,6)	1,7 (0,4 – 3,0)	*	6,9 (1,9)	1,7 (1,0 – 2,5)	*
Analgésicos /mes	15,0 (14,2)	5,5 (7,9)	9,5 (4,4 – 15,5)	0,001	6,2 (12,4)	10,8 (6,9 – 14,7)	*
Triptanes/mes	10,4 (8,1)	5,6 (6,6)	4,7 (1,5 – 8,0)	0,005	4,1 (3,9)	5,7 (2,5 – 9,0)	0,001
MIDAS	76,7 (55,8)	21,9 (20,2)	54,8 (35,7 – 73,9)	*	24,4 (24,8)	53,6 (35,7 – 71,4)	*
HIT6	68,5 (5,2)	59,1 (7,7)	9,3 (6,2 – 12,5)	*	56,9 (12,4)	11,5 (6,8 – 16,2)	*
Athens	8,6 (6,5)	6,8 (4,9)	1,7 (-0,2 – 3,6))	0,085	8,1 (5,6)	0,8 (-1,3 – 3,1)	0,421
HAD-A	8,8 (4,3)	7,0 (4,0)	1,7 (0,4 – 3,0)	0,011	6,6 (4,3)	2,3 (0,6 – 4,0)	0,005
HAD-D	7,8 (4,6)	5,3 (4,6)	2,4 (1,0 – 3,9)	0,001	5,2 (4,1)	2,4 (0,8 – 3,9)	0,003
HADS	16,6 (8,3)	12,4 (8,0)	4,2 (1,8 – 6,5)	0,001	11,9 (8,1)	4,6 (1,7 – 7,5)	0,003

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; MIDAS: *Migraine Dissability Assessment Scale*; HIT: *Headache Impact Test*; HAD-A: *Hospital Anxiety and Depression – Anxiety*; HAD-D: *Hospital Anxiety and Depression – Depression*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*

Tabla 6. Retirada de tratamiento con erenumab

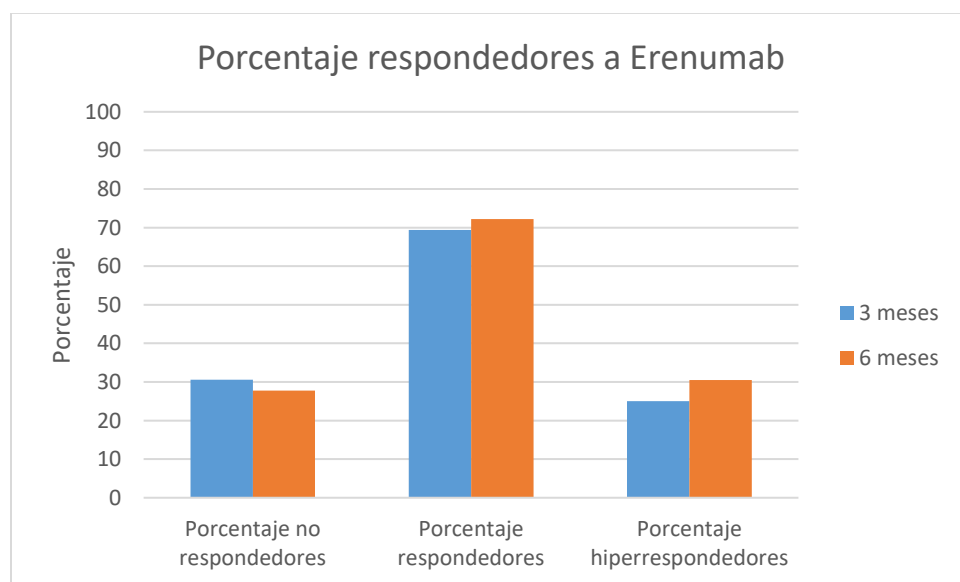
Retirada	Número	Motivos
A los 3 meses	3	2 Fallo de eficacia 1 No aprobado por comisión de farmacia

En relación a la tolerabilidad. 7 pacientes refirieron efectos adversos, sin condicionar en ningún caso la retirada del tratamiento: estreñimiento leve (n=5), empeoramiento de un síndrome de Raynaud previo (n=1), erupción cutánea leve (n=1), reacción pseudoalérgica (n= 1) y náuseas (n=1).

Inicialmente, de los 36 pacientes 33 comenzaron con erenumab 140mg (91.7%) y 3 con erenumab 70mg (8,3%). A los 3 meses, de los 33 pacientes que continuaron en el estudio, 11 siguieron con 140 mg (30,6%) y 22 con 70mg (61,1%). Entre los datos a 3 y 6 meses no hay diferencias significativas.

A los 3 meses, el porcentaje de respondedores, entendido como aquellos pacientes que han tenido una disminución mayor o igual al 50% en el número de DMM, ha sido de 69,4%; el 25,0% han sido hiperrespondedores, es decir, han tenido una disminución mayor o igual al 75% en el número de DMM. A los 6 meses el porcentaje de respondedores ha sido de 72,2% y el de hiperrespondedores de 30,5% (figura 1).

Figura 1. Porcentaje de respondedores a Erenumab



Datos fremanezumab

De los 30 pacientes que han tomado fremanezumab un 90% son mujeres y 10% hombres, con una media de edad de 44,97 años. El 90% tienen MC y el 10% MEAF, con una evolución media de la migraña de 22,9 años y de la MC de 76,7 meses. De estos pacientes, el 76,7% presentaba un uso excesivo de medicación al principio del estudio. La media de tratamientos previos de estos pacientes es de 4,6, siendo los más frecuentes amitriptilina, utilizada por un 96,7%, seguida de toxina botulínica en un 93,3% y de topiramato en un 90%. En algunos pacientes fremanezumab se asoció a otros tratamientos preventivos. Las características demográficas y clínicas de este grupo de pacientes se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Datos demográficos, tratamientos previos y tratamientos asociados a fremanezumab

Datos demográficos (n=30)	
Género	Mujeres 27 (90%) Hombres 3 (10%)
Edad	44,97 (DE 11.8)
Diagnóstico	MC 27 (90%) ME 3 (10%)
Tiempo de evolución migraña (años)	22,9 (11.9)
Tiempo evolución MC (meses)	76,7 (59,4)
Uso excesivo de medicación	23 (76,7%)
Tratamientos previos (n=30)	
Nº preventivos previos	4.7 (1,3)
Topiramato	27 (90%)
Betabloqueantes	24 (80%)
Amitriptilina	29 (96,7%)
Flunarizina	18 (60%)
antiHTA	5 (16,7%)
Otros	10 (33.3%)
OnabotA	28 (93,3%)
Tratamiento asociado (n=30)	
OnabotA	3 (10%)
Topiramato	7 (23,3%)
Betabloqueante	2 (6,7%)
Amitriptilina	6 (20%)
Flunarizina	0
AntiHTA	0
Otros	3 (10%)

DE: Desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; MC: migraña crónica; mg: miligramo; OnabotA: Onabotulinumtoxin A

En la tabla 8 se muestran las diferentes variables de eficacia medidas al inicio del tratamiento, a los 3 meses y a los 6 meses del comienzo del mismo. Como variable más importante destacamos los DMM, que han disminuido una media de 6,2 días a los 3 meses y 5,8 días a los 6 meses, siendo la reducción estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Además, otros datos avalan esta mejoría. El número de días de cefalea al mes disminuyó de forma significativa en una media de 10,2 días (IC: 6.4-14.0) a los 3 meses y de 13,5 días (IC:9.2-17,7) a los 6 meses. Asimismo, la intensidad del dolor también ha mejorado significativamente, 8,3 (DE:1,1) vs 7,3 (DE:1,3) a los 3 meses y 8,3 (DE: 1,1) vs 6,8 (DE: 1,3) a los 6 meses. El consumo de analgésicos disminuyó significativamente, en 7,1 analgésicos al mes a los 3 meses y en 8,4 a los 6 meses. El consumo de triptanes al mes también disminuyó de forma significativa a los 3 (6,9 vs 2,6) y a los 6 meses (6,9 vs. 3).

Respecto a la calidad de vida, se ha demostrado una mejoría significativa tanto a los 3 como a los 6 meses en las puntuaciones de las escalas MIDAS y HIT 6. En relación a la comorbilidad psiquiátrica, también mejoraron de forma significativa la puntuación en las escalas HAD-D y HADS.

En relación a la calidad de sueño, sí encontramos diferencias significativas a los 3 pero no a los 6 meses.

Tabla 8. Datos y escalas fremanezumab

*<0.001

	Basal Media (DE)	3 meses Media (DE)	Diferencia (IC 95%)	P	6 meses Media (DE)	Diferencia (IC 95%)	P
Pacientes	30	30			27		
Días migraña/ mes	14,8 (6,5)	8,5 (7,3)	6,2 (3,0 – 9,5)	*	5,8 (4,4)	9,0 (6,1 – 11,9)	*
Días cefalea/mes	20,4 (8,9)	11,0 (9,4)	10,2 (6,4 – 14,0)	*	6,9 (7,9)	13,5 (9,2 – 17,7)	*
Intensidad dolor	8,3 (1,1)	7,3 (1,3)	0,9 (0,4 – 1,5)	0,001	6,8 (1,3)	1,4 (0,8 – 2,0)	*
Analgésicos/ mes	13,7 (10,2)	7,9 (8,0)	7,1 (3,8 – 10,5)	*	5,2 (7,3)	8,4 (8,0 – 16,2)	*
Triptanes/ mes	6,9 (6,7)	2,6 (3,3)	3,6 (1,4 – 5,9)	0,003	3 (4,5)	3,3 (0,2 – 6,5)	0,037
MIDAS	67,7 (34,9)	26,7 (25,6)	48,3 (37,1 – 59,6)	*	23,5 (35,2)	44,1 (24,3 – 64,0)	*
HIT6	67,7 (4,9)	59,6 (9,2)	8,2 (4,8 – 11,7)	*	55,5 (8,8)	12,1 (8,0 – 16,2)	*
Athens	9,5 (5,8)	8,0 (6,1)	2,2 (0,3 – 4,2)	0,012	7,3 (4,5)	0,8 (-1,3 – 3,1)	0,421
HAD-A	9,1 (5,5)	7,2 (4,5)	2,2 (0,8 – 3,7)	0,003	7,8 (5,0)	1,3 (-0,3 – 3,0)	0,120
HAD-D	7,1 (5,4)	6,2 (4,8)	1,1 (-0,6 – 2,9)	0,211	4,8 (3,9)	2,2 (0,5 – 3,9)	0,014
HADS	16,2 (10,3)	13,1 (8,9)	3,7 (0,9 – 6,6)	0,011	11,4 (8,8)	4,8 (0,5 – 9,1)	0,039

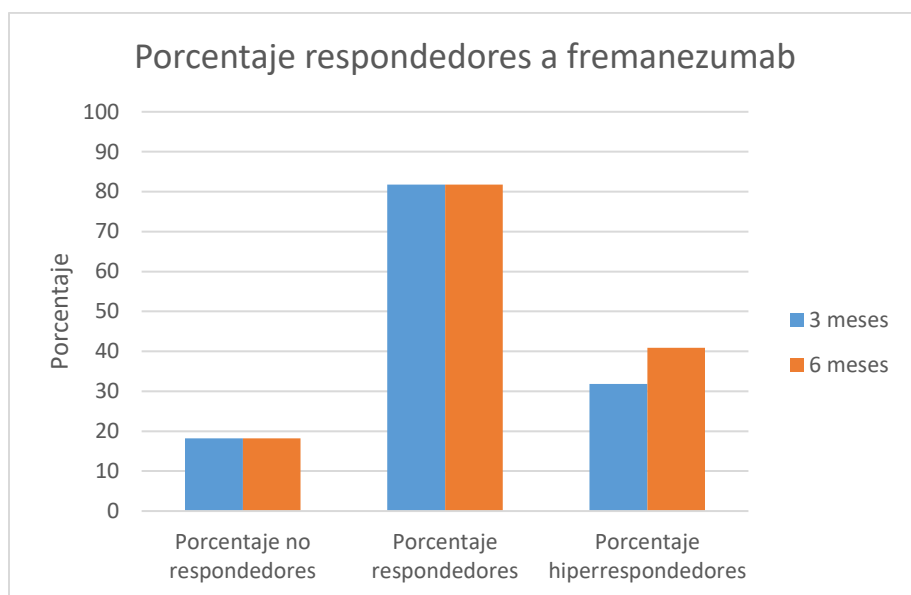
DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; MIDAS: *Migraine Dissability Assessment Scale*; HIT: *Headache Impact Test*; HAD-A: *Hospital Anxiety and Depression – Anxiety*; HAD-D: *Hospital Anxiety and Depression – Depression*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*

Durante el estudio, solo fueron 3 los pacientes a los que se les retiró el fármaco, a dos de ellos por fallo de eficacia y a uno por efecto adverso.

Durante el estudio también se recopilaban los efectos adversos observados por los pacientes. De los 30 pacientes tomando fremanezumab, presentaron efectos adversos 7 de ellos. Los efectos adversos descritos han sido los siguientes: estreñimiento leve (n=4), estreñimiento grave (n=1), crisis hipertensiva (n=1), prurito (n=1).

A los 3 meses, el porcentaje de respondedores, entendido como aquellos pacientes que han tenido una disminución mayor o igual al 50% en el número de DMM, ha sido de 81,8%; el 31,8% han sido hiperrespondedores. A los 6 meses el porcentaje de respondedores ha sido de 81,8% y el de hiperrespondedores de 40,9% (figura 2).

Figura 2. Porcentaje de respondedores a fremanezumab



DISCUSIÓN

Este trabajo está precedido por todavía pocos estudios que valoren tanto erenumab como fremanezumab en la práctica clínica real. Nuestro objetivo es evaluar la efectividad, tolerabilidad y seguridad de erenumab y fremanezumab como tratamiento preventivo en pacientes con MC y MEAF en situación de práctica clínica real en una consulta monográfica de cefaleas de un hospital de tercer nivel. Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia de erenumab y fremanezumab frente a placebo, pero no su efectividad en pacientes en situación de práctica clínica real con sus comorbilidades y otros factores añadidos, pacientes que no hubieran podido ser incluidos en los ensayos pivotaes.

El dato más significativo para valorar la efectividad del tratamiento con erenumab y fremanezumab es la disminución en el número de DMM, medida a los 3 y a los 6 meses de iniciar el tratamiento. La evaluación de las diferentes escalas de calidad de vida, comorbilidad psiquiátrica, intensidad del dolor y consumo de analgésicos completa el estudio.

Erenumab

En nuestro estudio se ha demostrado una disminución estadísticamente significativa en la disminución de los DMM tanto a los 3 como a los 6 meses, coincidiendo tanto con los resultados de Lambru et al²⁹ como con Scheffler et al³⁰ en sus respectivos estudios de práctica clínica real. A los 6 meses el 72,2% de los pacientes mostró una reducción mayor o igual al 50% en el número de DMM, coincidiendo muy de cerca con el 70% obtenido en el estudio de Russo et al³¹. Esto representa un alto porcentaje de pacientes que experimentó una mejoría significativa en el número de DMM tras haber recibido tratamiento con erenumab, lo que demuestra una mejoría en la MC y MEAF de los pacientes de nuestro estudio.

Respecto a las escalas, se ha demostrado una mejoría significativa tanto a los 3 como a los 6 meses en las escalas MIDAS (discapacidad asociada a la migraña), HIT 6 (impacto en calidad de vida), HAD-A (comorbilidad ansiosa), HAD-D (comorbilidad depresiva) y HADS. La mejoría en calidad de vida es concordante con los resultados del estudio de Lambru et al²⁹. La mejoría en la puntuación de la escala HADS plantea que erenumab no solo mejora la migraña en sí, sino que mejora también la comorbilidad psiquiátrica.

En cuanto a tolerabilidad y seguridad, los efectos adversos encontrados en los pacientes fueron mínimos y leves y son los ya descritos en la literatura. Es importante señalar que en ningún caso condicionaron la retirada del tratamiento. En nuestro estudio tan solo el 23,3% de los pacientes experimentó un efecto adverso, similar al 25,7% en el estudio de Russo et al³¹, pero bastante menor que el 42% en el estudio de Scheffler et al³⁰ y el 70% de los pacientes en el estudio de Kanaan et al³². Coincidiendo con el estudio de Lambru et al²⁹ así como con el estudio de Russo et al³¹, el estreñimiento fue el efecto adverso más frecuente. En contraste con dicho estudio, en nuestro caso no se detectaron casos de hipertensión de nueva aparición.

Fremanezumab

En el caso de los pacientes tratados con fremanezumab, se ha demostrado una disminución estadísticamente significativa en la disminución de los DMM tanto a los 3 como a los 6 meses, coincidiendo con los resultados obtenidos en otros estudios como el de Lipton et al³³ y Silberstein et al³⁴. A día de hoy, aún no hay estudios publicados sobre el tratamiento de fremanezumab en práctica clínica real, pero contamos con estudios *post-hoc* de los ensayos clínicos que apoyan los resultados obtenidos en nuestro estudio de práctica clínica real.

A los 3 meses, el 81,8% de los pacientes mostró una reducción mayor o igual al 50% en el número de DMM respecto al inicio del tratamiento. En un estudio en pacientes con MC y comorbilidad de depresión³³ el porcentaje de respondedores fue de 40,6%, no tan elevado como en nuestro estudio pero bastante esperanzador teniendo en cuenta que todos los pacientes tenían depresión. Esto representa un alto porcentaje de pacientes que experimentó una mejoría significativa en el número de DMM tras haber recibido tratamiento con fremanezumab, lo que demuestra una mejoría en la MC y MEAF de los pacientes de nuestro estudio.

Respecto a las escalas, se ha demostrado una mejoría significativa tanto a los 3 como a los 6 meses en la escala MIDAS, en la escala HIT 6, en la HAD-A y en la HADS. Ellos se traduce, por tanto, en una mejoría, no solo cuantitativa, sino también en la discapacidad y calidad de vida. La escala HIT6 mejoró significativamente a lo largo del periodo observacional, coincidiendo dicha reducción con el estudio de Lipton et al³³. En relación a la comorbilidad psiquiátrica, la sintomatología ansiosa mejoró a los 3 y 6 meses, y la depresiva a los 6 meses, lo que nos demuestra que fremanezumab no solo mejora la migraña en sí, sino que favorece un mejor estado anímico de los pacientes. En la escala Athens, que valora el insomnio, solo hubo mejoría significativa a los 3 meses pero no a los 6, por lo que no podemos decir que el tratamiento con fremanezumab mejore el grado de insomnio en pacientes con esta comorbilidad.

En cuanto a tolerabilidad y seguridad, los efectos adversos encontrados en los pacientes fueron mínimos y leves. De los 30 pacientes, 7 presentaron algún tipo de efecto secundario: 4 presentaron estreñimiento leve, uno estreñimiento grave, uno crisis hipertensiva y uno prurito. Esto no es coincidente con el estudio de Goadsby et al³⁵ en el que el principal efecto secundario fue las reacciones en el punto de inyección. En concordancia con dicho estudio, se puede concluir que el tratamiento con fremanezumab tiene una buena tolerabilidad y seguridad.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el reducido tamaño muestral de ambos grupos, así como el periodo de seguimiento de 3 a 6 meses, que se considera escaso en una enfermedad crónica como la migraña.

CONCLUSIÓN

Erenumab y fremanezumab son opciones efectivas en el tratamiento preventivo de pacientes con MC y MEAF. Los pacientes del estudio no solo obtuvieron una reducción significativa en el número de DMM, sino que además mejoraron aspectos de su calidad de vida. Los efectos secundarios fueron escasos y leves, en concordancia con lo encontrado en otros estudios, por lo que podemos afirmar que a corto plazo tanto erenumab como fremanezumab son bien tolerados y seguros en la práctica clínica real.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, Neri MJ, Bautista L, Peñas ML, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache*. 2011;51:226-31.
2. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Hospital clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza y Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona.
3. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden and comorbidity. *Neurol. Clin.* 2019; 37(4): 631-49
4. Buse DC, Manack Adams A, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. 2012;52(10):1456-70
5. Headache Classification Committee of the international Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3ª edición. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
6. Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia*. 2020;40(5):503-16
7. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, Fanning KM, Reed ML, Manack Adams A, et al. Sleep disorders among people with migraine: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study. *Headache*. 2019;59:32-45.
8. Fernández Fernández Ó, Alfons Macaya Ruiz E, Patricia Pozo Rosich D. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias [Internet]. 2016 [citado 27 en 2021]. Disponible en: <http://cefaleas.sen.es/pdf/GuiaCefalea-adulto-nino.pdf>
9. National Institute for Health and Care Excellence. Management of migraine (with or without aura): NICE pathways. 2016 [citado 2021 En 27]; December 2019):1–12. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches#path=view%3A/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura.xml&content=view-index>
10. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008;48:7-15.
11. Giamberardino MA, Mitsikostas DD, Martelletti P. Update on medication-overuse headache and its treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:368.

12. Bayer V. An Overview of Monoclonal Antibodies. *Elsevier* [Internet]. 2019 [Consulta 27 en 2021]; 35(5). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749208119301093?via%3Dihub>
13. Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado ML, Díaz-insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. [Internet] *Neurología*. 2019 [Consulta 28 en 2021] ; DOI: 10.1016/j.nr.2019.03.013
14. Charles A, Pozo Rosich P. Targeting calcitonin gen-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet*. 2019;394:1765-74.
15. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019;59:1-18.
16. Protocolo de utilización de anticuerpos monoclonales frente al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su ligando para la prevención de la migraña. Comisión de evaluación de medicamentos y productos sanitarios de atención especializada de Aragón. Gobierno de Aragón, departamento de salud. 2020.
17. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, et al. Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin generelated peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20:6.
18. Vademecum.es [Internet]. 2010. [29 en 2021]. Disponible en: Vademecum.es
19. 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(6):425-434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2
20. 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 Nov 24;392(10161):2280-2287. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0
21. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-
22. 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 May 15;319(19):1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853.
23. 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(6 Suppl 1):S20-8. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_1.s20.
 24. Martynowicz H, Smardz J, Michalek-Zrabkowska M, Gac P, Poreba R, Wojakowska A, et al. Evaluation of Relationship Between Sleep Bruxism and Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores: A Polysomnographic Study. *Front in neurol*. 2019; 10, 487. doi: 10.3389/fneur.2019.00487
 25. Nenclares Porto-Carrero A, Jiménez-Genchi A. Estudio de validación de la traducción al español de la Escala Atenas de Insomnio. *Salud Mental*. 2005. 28(5):34-39. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v28n5/0185-3325-sm-28-05-34.pdf>
 26. Terol-Cantero MC, Cabrera-Perona V, Martín-Aragón M. Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en muestras españolas. *Anal Psicol*. 2015. 31(2). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-97282015000200013
 27. Noguera Orozco MJ, Pérez Terán B, Barrientos Casarrubias V, Robles Garacía R, Sierra Madero JG. Escala de ansiedad y depresión Hospitalaria (HADS): validación en pacientes mexicanos con infección por VIH. *Psicología iberoamericana*. 2013. 21(2):29-37. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1339/133930525004.pdf>
 28. Lambru G, Hill B, Murphy M, Tylova I, Andreu AP. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain*. 2020. 21(1) :61. doi: 10.1186/s10194-020-01127-0.
 29. Scheffler A, Messel O, Wurthmann S, Nsaka M, Kleinschnitz C, Glas M, et al. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: first German real-world evidence. *J Headache Pain*. 2020 Jul 3;21(1):84. doi: 10.1186/s10194-020-01151-0.
 30. Russo A, Silvestro M, Scotto di Clemente F, Trojsi F, Biseco A, Bonavita S, et al. Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *J Headache Pain*. 2020 Jun 9;21(1):69. doi: 10.1186/s10194-020-01143-0.
 31. Kanaan S, Hettie G, Loder E, Burch R. Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: a retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2020. 40(13) 1511-1522. doi: 10.1177/0333102420946725.
 32. Lipton RB, Cohen JM, Galic M, Seminerio MJ, Yeung PP, Aycardi E, et al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: subgroup

analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*. 2021 Apr;61(4):662-672. doi: 10.1111/head.14097.

33. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020 Sep 21;21(1):114. doi: 10.1186/s10194-020-01173-8.
34. Goadsby PJ, Silberstein S, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020 Nov 3;95(18):e2487-e2499. doi: 10.1212/WNL.0000000000010600.