

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO  
PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA CON  
GALCANEZUMAB: RESULTADOS EN VIDA REAL.  
FACTORES PREDICTORES DE LA RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO.

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2020/21

GRADO EN MEDICINA



AUTORA: MARINA HERNÁNDEZ BARREDO

TUTORES:

ANGEL LUIS GUERRERO PERAL – Profesor asociado UVa. Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología HCUV.

DAVID GARCIA AZORIN – Investigador postdoctoral, Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología HCUV.

ALVARO SIERRA MENCÍA – Enfermero de Investigación predoctoral. Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología HCUV

# INDICE

1.- RESUMEN .....	3
2.- INTRODUCCION .....	5
2.1.- Concepto y clasificación de la migraña .....	5
2.2.- Tratamiento de la migraña .....	6
2.3.- Anticuerpos monoclonales anti-CGRP: Galcanezumab .....	9
3.- HIPOTESIS .....	10
4.- OBJETIVOS .....	10
5.- MATERIAL Y METODOS .....	10
5.1.- Diseño del estudio .....	10
5.2.- Criterios de elegibilidad .....	10
5.3.- Variables y datos recogidos .....	11
5.4.- Aspectos éticos .....	12
5.5.- Análisis estadístico .....	13
6.- RESULTADOS .....	13
6.1.- Características basales de la muestra .....	13
6.2.- Respuesta al tratamiento .....	14
6.2.1.- Respuesta a los 3 meses de tratamiento (visita 1) .....	14
6.2.2.- Respuesta a los 6 meses de tratamiento (visita 2) .....	16
6.2.3.- Resultados globales de eficacia en el periodo completo de tratamiento .....	18
6.3.- Seguridad y tolerancia .....	19
7.- DISCUSIÓN .....	19
8.- CONCLUSIONES .....	22
9.- BIBLIOGRAFIA .....	23
10.- ANEXOS .....	25

## 1.-RESUMEN

**Introducción:** La migraña es una enfermedad prevalente y discapacitante. Los tratamientos preventivos orales empleados clásicamente son heredados de otras patologías y están infrautilizados. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), una de las principales moléculas activadoras del sistema trigéminovascular, aparecen como una nueva alternativa terapéutica concebida específicamente para prevenir la migraña. Uno de ellos es el Galcanezumab, que ha demostrado su eficacia y seguridad en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), pero para el que aún no existen suficientes datos en condiciones de vida real.

**Objetivos:** Estudiar la eficacia, la seguridad y la tolerancia del Galcanezumab en condiciones de práctica clínica real y evaluar si existen factores predictores de respuesta al tratamiento.

**Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio pacientes de la Unidad de Cefaleas del HCUV que iniciaron tratamiento con Galcanezumab de acuerdo con los criterios de reembolso establecidos en la Gerencia Regional de Salud (pacientes con  $\geq 8$  días de migraña al mes y fallo previo de  $\geq 3$  medicamentos preventivos) que en abril de 2021 habían completado al menos 6 meses de seguimiento. Se administró una inyección subcutánea mensual a dosis de 120 mg, tras una primera dosis de carga de 240 mg. Se recogieron antecedentes demográficos y médicos. Los pacientes completaron cuestionarios al inicio, a los 3 meses y a los 6 meses de tratamiento, con los días/mes de cefalea y migraña, la intensidad del dolor y el uso de medicación sintomática. También se recogieron los efectos adversos presentados. Se consideró respuesta al tratamiento una disminución  $\geq 50\%$  de la frecuencia de cefalea, y respuesta excelente una respuesta  $\geq 75\%$ .

**Resultados:** Se incluyeron 53 pacientes: 92,5% mujeres, edad  $44,5 \pm 11,3$  y 88,7% migraña crónica. A los 3 meses de tratamiento, la reducción respecto a la situación basal fue de 10,7 días/mes de cefalea, de 9,1 días/mes de migraña, 15,5 días/mes de consumo de tratamiento sintomático y 8,2 días/mes de consumo de triptanes. El 58,5% fueron respondedores, y el 26,4% experimentó una respuesta excelente. Un 15% abandonaron el estudio por falta de eficacia. A los 6 meses, la reducción de días mes de cefalea, de migraña, de consumo de tratamiento sintomático y de consumo de triptanes fue respectivamente de 13,3, 10,8, 18,2 y 8,8. El 58,5% de los pacientes fueron respondedores, y el 34% experimentó una respuesta excelente. Los respondedores presentaron, al inicio del tratamiento, menor frecuencia de cefalea e

intensidad de migraña que los no respondedores. La respuesta excelente se asoció con frecuencias menores de cefalea y de uso de tratamiento sintomático. No se produjeron efectos adversos graves. Los más comunes fueron estreñimiento, vértigo y reacción en el lugar de inyección.

**Conclusiones:** Galcanezumab en la vida real es un tratamiento seguro, bien tolerado y más eficaz que en los ECA para la prevención de la migraña. Una menor frecuencia de cefalea e intensidad de migraña y un menor uso de tratamiento sintomático pueden predecir la respuesta al tratamiento.

**Palabras clave:** Anticuerpos Monoclonales; CGRP; Galcanezumab; Migraña; Tratamiento preventivo

## 2.- INTRODUCCION

### 2.1.- CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA

La migraña es un tipo de cefalea primaria que se caracteriza por la aparición de episodios recurrentes de dolor moderado o intenso, unilateral y pulsátil, acompañado de sintomatología vegetativa y sensibilidad a luz y ruidos. Los ataques suelen durar entre 4 y 72 horas. Además, un 30% de ellos son precedidos o acompañados por algún tipo de síntoma neurológico focal transitorio, lo que se denomina aura. El diagnóstico de la migraña es clínico, y se realiza aplicando los criterios de la tercera edición de la clasificación de las cefaleas de la Internacional Headache Society (IHS), publicada en 2018 (1). (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: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Localización unilateral.</li><li>2. Carácter pulsátil.</li><li>3. Dolor de intensidad moderada o severa.</li><li>4. Empeorada por o condiciona el abandono de la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).</li></ol>
D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Náuseas y/o vómitos.</li><li>2. Fotofobia y fonofobia.</li></ol>
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

**TABLA 1.** Criterios diagnósticos de migraña según CIC-3.

En Europa, la prevalencia de la migraña se estima en torno a un 15% (2), y en España en un 12,6%. Predomina en el sexo femenino en una proporción 2-3/1 (17,2% en las mujeres y 8% en los hombres). La franja de edad de 30-39 años es la que reúne mayor número de pacientes (3,4). Se trata de una de las enfermedades más incapacitantes en todo el mundo (5), y supone una importante limitación para el desarrollo de la vida personal y laboral. Por todo ello, es una enfermedad que implica elevados costes socioeconómicos (6).

Atendiendo a la frecuencia con la que se producen los episodios, la migraña se clasifica, por convenio, en migraña episódica (ME) (menos de 15 días de cefalea al mes) y migraña crónica (MC) ( $\geq 15$  días cefalea/mes, 8 de ellos migrañosos, durante  $>3$  meses) (TABLA 2). La prevalencia de la migraña crónica es de 2-3% y aproximadamente el 2,5-3% de los pacientes con migraña episódica evolucionan a migraña crónica en el transcurso de un año (7).

Criterios diagnósticos 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 B y C 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: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Criterios C y D para la Migraña sin aura.</li> <li>2. Criterios B y C para la Migraña con aura.</li> <li>3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.</li> </ol>
D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

**TABLA 2.** Criterios diagnósticos de migraña crónica según CIC-3.

## 2.2.- TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Respecto al manejo terapéutico de la migraña, hay 3 opciones; por un lado, el control de los factores desencadenantes de los ataques de migraña o de los factores precipitantes de su empeoramiento; por otro el tratamiento sintomático de los ataques de dolor; y, finalmente, el tratamiento preventivo, que pretende disminuir la frecuencia de episodios de cefalea.

Para el tratamiento sintomático se emplean analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ergóticos o triptanes, según la severidad del ataque. Es importante evitar en lo posible el uso excesivo de estos fármacos, limitando los AINE y el paracetamol a un uso menos de 15 días al mes, y el uso de triptanes, ergotamina, opioides, analgésicos o combinaciones de fármacos a un uso de menos de 10 días al mes.

En cuanto al tratamiento preventivo, las recomendaciones oficiales de la Sociedad Española de Neurología consideran que está indicado en los casos en los que se produzcan  $\geq 3$  crisis/mes, crisis especialmente duraderas o intensas, o en los que exista escasa respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático.

Inicialmente, el tratamiento preventivo debe ser en monoterapia con las mínimas dosis eficaces, e individualizado en función de la eficacia, los posibles efectos secundarios, y la comorbilidad del paciente. Como norma general, hay que mantener la terapia como mínimo durante 3 meses y hasta un máximo de 6-12 meses. La duración mínima del tratamiento para considerar que un fármaco es ineficaz y recurrir a otro son 4-6 semanas.

Los grupos de fármacos clásicos que se pueden administrar son los siguientes: betabloqueantes, neuromoduladores, antihipertensivos (IECA y ARA-II), calcioantagonistas y antidepresivos (TABLA 3) (7).

Grupo	Fármacos	Indicaciones
Betabloqueantes	<b>Propranolol</b>	Migraña episódica sin aura (1ª elección)
	Nadolol	Especialmente si temblor esencial o hipertensión
	Nebivolol	
Neuromoduladores	<b>Topiramato</b>	Migraña con aura (1ª elección)
	Valproato	Migraña sin aura.
	Zonisamida	Migraña de alta frecuencia o crónica (1ª elección)
Antidepresivos	<b>Amitriptilina</b>	Migraña especialmente si depresión o cefalea
	Venlafaxina	tensional. No respuesta/intolerancia a betabloqueantes.
Calcioantagonistas	Flunaricina	Migraña con o sin aura (2ª elección)
Antihipertensivos	Candesartan	Migraña con o sin aura (2ª elección)
	Lisinopril	

**TABLA 3.** Indicaciones de los fármacos preventivos orales clásicos para la migraña (Manual de práctica clínica de cefaleas, Sociedad Española de Neurología, 2020)

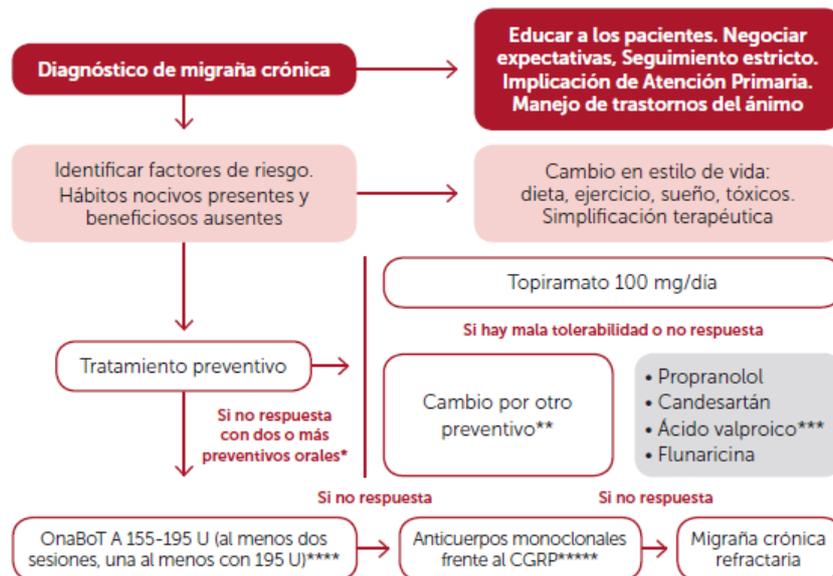
El ácido valproico está contraindicado en mujeres en edad fértil (efecto teratógeno).

Actualmente, estos tratamientos preventivos están infrautilizados y la adherencia terapéutica es pobre debido a los efectos adversos que provocan, al retardo de su efecto terapéutico y a que su eficacia es moderada, por lo que es necesario explorar nuevas opciones(7).

En pacientes no respondedores a los tratamientos preventivos orales, se puede emplear la Onabotulinumtoxin A (OnabotA). Junto al topiramato, se trata de los únicos dos fármacos con máximo nivel de evidencia en el tratamiento preventivo de la migraña crónica (8). Por lo tanto, en los pacientes con migraña crónica, será de elección el tratamiento preventivo con topiramato a dosis de 100mg/día.

Si hay mala tolerabilidad o ausencia de respuesta, se cambiará por otro preventivo como propranolol, candesartán o flunaricina.

Si no hay respuesta tras el uso de dos preventivos orales puede indicarse la Onabotulinumtoxin A, fármaco del que se aplicarán como mínimo dos sesiones, y al menos una de ellas a dosis elevada (195U), antes de considerar la falta de respuesta. En caso de que todos estos tratamientos fracasen, el siguiente escalón terapéutico serán los anticuerpos monoclonales frente al CGRP, tema en el que incidimos en el siguiente apartado (7).



**FIGURA 1.** Algoritmo de tratamiento preventivo de la Migraña Crónica (Manual de práctica clínica de cefaleas, Sociedad Española de Neurología, 2020)

### 2.3.- ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CGRP: GALCANEZUMAB.

En este contexto, en el que nos encontramos migrañas resistentes a múltiples tratamientos y baja adherencia a las terapias preventivas clásicas, surgen los anticuerpos monoclonales (AMC) dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP): Galcanezumab, Fremanezumab y Eptinezumab, o contra su receptor: Erenumab. Se trata de la primera terapia concebida específicamente como tratamiento preventivo de la migraña (9).

El mecanismo de acción de estos fármacos es la unión del AMC al CGRP, o a su receptor, inhibiendo su función. Su utilidad se fundamenta en la implicación del CGRP en la fisiopatología de la migraña como uno de los principales péptidos activadores del sistema trigémino-vascular gracias a sus efectos vasodilatadores y facilitadores de la nocicepción. Se ha demostrado la elevación del CGRP en líquido cefalorraquídeo y en suero en los pacientes con migraña crónica, y también en el trascurso de los ataques de migraña. Además, se ha comprobado que niveles altos de CGRP en sangre predicen la respuesta a OnabotA y que sus niveles disminuyen con dicho tratamiento, lo que se correlaciona con el nivel de respuesta (10) .

El Galcanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG4 que se une directamente al CGRP y se administra vía subcutánea, una vez al mes, en dosis de 120mg tras una primera dosis de carga de 240 mg (11).

Se ha demostrado la tolerabilidad, seguridad y eficacia frente a placebo en la reducción de la frecuencia de la migraña del Galcanezumab en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III para la migraña episódica (EVOLVE 1 y 2) (12,13) , uno de fase III para la migraña crónica (REGAIN) (14) y uno de fase III para la migraña refractaria a entre 2 y 4 tratamientos preventivos previos (CONQUER) (15) . En los últimos meses se han publicado algunos estudios que demuestran eficacias superiores en condiciones de vida real que las halladas en los ensayos clínicos (16,17)

Los efectos adversos más frecuentes detectados en los pacientes sometidos a este tratamiento son estreñimiento, reacción cutánea en el lugar de inyección y reacciones de hipersensibilidad. También se han comunicado en algunos pacientes eventos cardiovasculares en los que no se ha podido excluir la relación causal con el Galcanezumab.

En el momento actual, el Galcanezumab, al igual que Erenumab y Fremanezumab, está financiado en España para pacientes con al menos 8 días de migraña al mes (migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica), en los que hayan fracasado previamente al menos 3 fármacos preventivos, utilizados con dosis y duración suficientes para ser eficaces; en pacientes con migraña crónica uno de estos fármacos debe haber sido Onabotulinumtoxin A (11).

El documento de uso de la Comisión Asesora en Farmacoterapia en Castilla y León (CAFCYL) ha mantenido estos criterios de reembolso (18).

Se excluyen del tratamiento las pacientes embarazadas y en situación de lactancia por no existir pruebas de seguridad en estos grupos al no haberse incluido en los ensayos.

Además, por su efecto inhibitor de la vasodilatación, podría existir un incremento del riesgo en aquellos pacientes con tendencia a presentar eventos isquémicos: ictus, accidente isquémico transitorio, angina inestable, infarto agudo de miocardio, trombosis venosa...; por lo que no se recomienda en estos pacientes (11).

En los ensayos clínicos la respuesta observada ha sido muy heterogénea; desde grandes respondedores a ausencia de respuesta, sin que se hayan podido determinar claros factores predictores de respuesta (10) .

### 3.-HIPOTESIS

Es de interés, en el inicio de la utilización de cualquier nuevo fármaco, determinar su eficacia, seguridad y tolerabilidad en vida real.

Ciertas características demográficas o clínicas podrían predecir la respuesta al tratamiento preventivo con Galcanezumab en pacientes migrañosos.

### 4.-OBJETIVOS

1. Estudiar la eficacia, la seguridad y la tolerancia del Galcanezumab en condiciones de práctica clínica real.
2. Evaluar si existen características clínicas o demográficas que puedan predecir la eficacia de Galcanezumab como tratamiento preventivo de la migraña.

### 5.-MATERIAL Y MÉTODOS:

#### 5.1.-DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio realizado es de tipo observacional y prospectivo. El proyecto recibió el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Valladolid (PI 20-1790 como proyecto general y PI 21- 2282 referido expresamente a este TFG). Se siguieron las guías STROBE para estudios observacionales (19).

#### 5.2.- CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se incluyeron aquellos pacientes, atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, diagnosticados de migraña episódica de alta frecuencia (HFEM) o de migraña crónica, según criterios de la IHS, que comenzaron la

terapia con Galcanezumab, siguiendo las indicaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico de CAFCYL.

En este centro se inició la prescripción de anticuerpos monoclonales frente al CGRP en junio de 2021 y Galcanezumab fue el único fármaco de este grupo disponible hasta diciembre de 2021. En el estudio incluimos los 53 pacientes que en abril de 2021 habían cumplido los primeros 6 meses de seguimiento.

A los pacientes se les animaba a autoadministrarse la medicación tras ser instruidos por el servicio de farmacia y la unidad de cefaleas. El fármaco se usa por vía subcutánea con una dosis de carga de 240 mg y, posteriormente, una dosis de 120 mg al mes.

Se llevó a cabo seguimiento trimestral tanto por parte de la Unidad de Cefaleas como del servicio de Farmacia.

### 5.3.-VARIABLES Y DATOS RECOGIDOS

Los datos clínicos y demográficos de los pacientes se obtuvieron de las historias clínicas, tanto en papel como informatizadas (Jimena 4),

De acuerdo con las indicaciones de CAFCYL en la aprobación en Castilla y León de estos tratamientos, todos los pacientes deben cumplimentar un calendario en el mes anterior al inicio de tratamiento y durante toda la duración del mismo. De acuerdo con esas indicaciones las visitas de seguimiento han de ser trimestrales. En las condiciones de pandemia en la que se llevó a cabo este proyecto la mayoría de los seguimientos se llevaron a cabo por vía telefónica. La base final de datos anonimizada se completó en el programa informático *Statistical Package for Social Sciences (SPSS®)*, versión 25.0.

Las variables recogidas en la base fueron de tipo demográfico, clínico, comorbilidades, tratamientos previos, efectos adversos y respuesta al tratamiento.

Las variables demográficas que se evaluaron fueron el sexo, la edad, el tiempo (años) de evolución de la migraña y el tiempo (meses) desde el inicio de la situación de migraña crónica.

Las variables clínicas que se evaluaron fueron el tipo de migraña, la presencia de aura, los días de cefalea y de migraña a mes, la intensidad del dolor según la escala EVA, los días al mes de consumo de medicación sintomática (AINES, triptanes, ergóticos, opiáceos), el número de visitas a urgencias como consecuencia de la

migraña y el nivel de discapacidad y de impacto en la vida diaria a causa de la migraña, estas dos últimas medidas en puntuación de la escala MIDAS y la escala HIT-6, respectivamente.

Se recogieron la presencia y tipo de comorbilidades psiquiátricas, trastornos del sueño, dolor crónico, trastornos gastrointestinales, alergias y enfermedad cardiovascular.

Se incluyeron el número de tratamientos preventivos previos que habían fracasado por grupos (betabloqueantes, neuromoduladores, antihipertensivos, calcioantagonistas, antidepresivos y OnabotA), cuáles fueron los fármacos empleados y si el fracaso fue por intolerancia o por fallo de eficacia, además del número de sesiones y dosis máxima del tratamiento con OnabotA, el uso de bloqueos anestésicos y la participación previa en ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales frente al CGRP.

En cada visita de seguimiento (3 y 6 meses tras el inicio del tratamiento) se recogió en los calendarios de cefaleas si el paciente mantenía el tratamiento o si por el contrario se le retiraba por indicación de los especialistas, si habían aparecido los efectos adversos más frecuentes, como estreñimiento, vértigo, reacción cutánea, dolor de espalda, infección de vías respiratorias altas, u otros diferentes, las variables de tipo clínico sobre la migraña y la cefalea referidas anteriormente, y la respuesta al tratamiento.

La respuesta la medimos en disminución de los días de cefalea al mes respecto a la situación basal, y la clasificamos en 5 grupos según la tasa de respuesta: 0%, 0-25%, 25-50%, 50-75% y >75%. Se consideró el tratamiento eficaz con una tasa de respuesta superior al 50% y respuesta excelente cuando la tasa fue >75%.

#### 5.4.- ASPECTOS ÉTICOS

Con todos los datos recogidos se elaboró una base anonimizada específica para el proyecto en la cual se incluyeron todas las variables y no se hizo figurar ninguna información identificativa de los pacientes.

El estudio se desarrolló en concordancia con la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En todo momento se veló por el anonimato de los participantes y se trató la información personal que se recabó de manera confidencial conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018.

Al tratarse de un estudio fundamentado en la práctica clínica habitual no se consideró necesaria la solicitud de un consentimiento informado, lo que obtuvo la conformidad del Comité Ético de Investigación médica del área de Valladolid.

### 5.5.- ANALISIS ESTADISTICO

Los test de hipótesis empleados fueron t de Student para relacionar variables cuantitativas con cuantitativas y Chi-cuadrado para relacionar variables cualitativas entre sí. Se consideró estadísticamente significativo un p valor < 0,05.

## 6.- RESULTADOS

### 6.1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA (TABLA 4).

Se incluyeron 53 pacientes en el estudio, de los cuales, la gran mayoría fueron mujeres (n=49, 92,5%) y solo 4 fueron hombres (7,5%). La media de edad fue de 44,5 años (rango 19-66 años, DE 11,3).

De los 53 pacientes, 47 estaban diagnosticados de migraña crónica (88,7%) y 6 de migraña episódica de alta frecuencia (11,3%). En el 28,3%, los ataques de migraña se acompañaban de aura.

El tiempo medio de evolución de la migraña fue de 25,4 años (DE 12,6), y el tiempo de evolución de la migraña crónica entre los 47 pacientes que la padecían fue de 85 meses (DE 56,8). Los pacientes sufrían 24,9 días de cefalea (DE 6,3) y 15,1 días de migraña (DE 6,1) al mes. En el 35,8% (n=19) de los pacientes, la cefalea se presentaba diariamente. La intensidad del dolor medida con la escala EVA (1-10) fue de 8,8 puntos (DE 1) para el dolor migrañoso y 5,7 puntos (DE 2,4) para el dolor no migrañoso.

En el aspecto de la discapacidad causada por la cefalea, la puntuación de la escala MIDAS fue de 90,9 puntos de media (DE 50,6), que corresponde a discapacidad grave (puntuación >21).

Los resultados de la escala HIT-6 de impacto de la cefalea en la vida diaria respecto al funcionamiento profesional, doméstico y social, demostraron una puntuación media de 69,4 (DE 4,8), que implica un impacto muy severo (puntuación > 60).

El consumo medio de AINES fue de 25,6 días al mes (DE 20,3) y de triptanes 12,6 días/mes (DE 11,7). Se observó un uso excesivo de medicación sintomática en 47 pacientes, que representaron el 88,7% del tamaño muestral.

Edad (años), media (DE)	44,5 (11,3)
Género (femenino), n (%)	49 (92,5%)
Migraña crónica, n (%)	47 (88,7%)
Tiempo de evolución migraña (años), media (DE)	25,4 (12,6)
Días de cefalea al mes, media (DE)	24,9 (6,3)
Días de migraña al mes, media (DE)	15,1 (6,1)
Cefalea diaria, n (%)	19 (35,8%)
Dolor migrañoso (puntos EVA), media (DE)	8,8 (1)
Dolor no migrañoso (puntos EVA), media (DE)	5,7 (2,4)
Puntuación escala MIDAS, media (DE)	90,9 (50,6)
Puntuación escala HIT-6, media (DE)	69,4 (4,8)
Consumo de tto sintomático(días/mes), media (DE)	25,6 (20,3)
Consumo de triptanes (días/mes), media (DE)	12,6 (11,7)
Uso excesivo de medicación sintomática, n (%)	47 (88,7%)

**TABLA 4.** Resumen de las características demográficas y clínicas basales de la muestra.

El número de tratamientos preventivos previos sin respuesta fue de media 4,6 (DE 1). Las frecuencias de pacientes en los que se había administrado previamente cada fármaco aparecen en la TABLA 5.

Tratamientos preventivos previos (nº), media (DE)	4,6 (1)
Uso de betabloqueantes, n (%)	45 (84,9%)
Uso de antihipertensivos, n (%)	28 (52,8%)
Uso de calcioantagonistas, n (%)	31 (58,5%)
Uso de neuromoduladores, n (%)	51 (96,2%)
Uso de antidepresivos, n (%)	41 (77,4%)
Uso de Onabot A, n (%)	45 (84,9%)

**TABLA 5.** Resumen de los tratamientos previos empleados en los pacientes.

Las comorbilidades más comunes entre los pacientes estudiados fueron las enfermedades psiquiátricas (n=38, 71%) y el dolor crónico (n=29, 54,7%). El 49,1%

padecía trastornos del sueño y patología alérgica, el 45,3% tenía algún tipo de trastorno gastrointestinal y el 41,5% algún factor de riesgo cardiovascular.

## 6.2.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

### 6.2.1.- Respuesta a los 3 meses de tratamiento (visita 1):

Los pacientes incluidos tuvieron de media 14,2 días (DE 10,1) de cefalea y 6 (DE 5,7) de migraña al mes. La intensidad media del dolor no migrañoso en puntos de la escala EVA fue de 4,2 (DE 2,3) y del dolor migrañoso 7,3 (DE 2,6). La puntuación media en la escala MIDAS fue 34 (DE 33,4) y en la escala HIT-6 56,3 (DE 8,8).

El consumo medio de AINES se redujo hasta 10,1 (DE 12) días/mes y el de triptanes hasta 4,4 (DE 5) días/mes.

De los 53 pacientes, 31 (58,5%) fueron respondedores (tasa de respuesta >50%) y 22 (41,5%) fueron no respondedores. 14 pacientes (26,4%) respondieron de forma excelente al tratamiento (tasa de respuesta >75%).

Se suspendió el tratamiento en los 8 (15,1%) pacientes que experimentaron una tasa de respuesta inferior al 25%. El resto (n=45, 84,9%), continuaron. No se produjo ninguna retirada debido a efectos adversos.



**FIGURA 2.** Frecuencias de las tasas de respuesta al tratamiento a los 3 meses.

En el análisis realizado para evaluar los factores predictores de respuesta, únicamente se encontró relación estadísticamente significativa para una respuesta >50% en los pacientes con menor número de días de cefalea al mes, p: 0,02. No encontramos

relación con la respuesta al tratamiento en el resto de las variables estudiadas (TABLAS 6 y 7).

Variable	Respondedor n=31	No respondedor n=22	p valor
Tiempo evolución migraña	24±12,4	27,5±	0,33
Días cefalea/mes	<b>23,4±6,8</b>	<b>27,1±4,7</b>	<b>0,02</b>
Días migraña/mes	14,6±5,8	15,8±6,5	0,48
Intensidad dolor migrañoso	8,7±0,99	9,1±0,9	0,09
Intensidad dolor no migrañoso	5,7±2,3	4,5±2,5	0,09
Días consumo tto sintomático/mes	23±19,6	29,3±21	0,27
Días consumo triptanes/mes	13,1±12,8	12±10	0,72
Puntuación escala MIDAS	91,2±57,8	90,5±40,1	0,96
Puntuación escala HIT-6	68,4±4,8	70,8±4,6	0,07
Nº de ttos preventivos previos	4,6±1	4,7±0,9	0,5
Sexo femenino	96,8%	86,4%	0,3
Cefalea diaria	29%	27,3%	0,26
Aura	29%	27,3%	1

**TABLA 6.** Resultados del análisis de factores predictores de respuesta >50% a los 3 meses de tratamiento.

Variable	Respuesta excelente n=14	No respuesta excelente n=39	p valor
Tiempo evolución migraña	25,9±12,2	25,3±12,9	0,88
Días cefalea/mes	24±5,9	25,2±6,4	0,53
Días migraña/mes	15,7±5,9	14,8±6,1	0,64
Intensidad dolor migrañoso	8,6±1,2	8,9±0,9	0,48
Intensidad dolor no migrañoso	5,9±2,3	4,9±2,4	0,21
Días consumo tto sintomático/mes	23,1±16,5	26,5±21,6	0,56
Días consumo triptanes/mes	12,4±7,8	12,7±12,9	0,9
Puntuación escala MIDAS	97,8±59,8	88,4±47,6	0,6
Puntuación escala HIT-6	68,6±4,8	69,6±4,9	0,51
Nº de ttos preventivos previos	4,4±0,9	4,7±1	0,23
Sexo femenino	92,9%	92,3%	1

Cefalea diaria	28,6%	38,5%	0,75
Aura	14,3%	33,3%	0,3

**TABLA 7.** Resultados del análisis de factores predictores de respuesta >75% a los 3 meses de tratamiento.

### 6.2.2.- Respuesta a los 6 meses de tratamiento (visita 2):

A los 6 meses del inicio del tratamiento con Galcanezumab, se volvió a valorar la evolución de los pacientes. Los 45 pacientes que continuaban con el tratamiento padecieron de media 11,6 días (DE 8,9) de cefalea y 4,3 (DE 4) de migraña al mes. La intensidad media del dolor no migrañoso (escala EVA) fue de 4,6 (DE 1,8) y del dolor migrañoso 7,4 (DE 2,5). La puntuación media en la escala MIDAS fue 25,6 (DE 28,2) y en la escala HIT-6 53,5 (DE 8,5).

El consumo medio de AINES fue de 7,4 (DE 8,8) días/mes y el de triptanes de 3,8 (DE 4,5) días/mes.

Considerando el total de 53 pacientes, 31 (58,5%) fueron respondedores (tasa de respuesta >50%) y 22 (41,5%) fueron no respondedores. 18 pacientes (34%) respondieron de forma excelente al tratamiento (tasa de respuesta >75%).

Se analizó la relación entre las respuestas >50% y >75% con las variables cuantitativas demográficas y clínicas basales. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los días de cefalea al mes para ambas respuestas, en la intensidad del dolor migrañoso para la respuesta >50% y en el consumo de AINES en cuanto a la respuesta >75%. Por lo tanto, una menor frecuencia de la cefalea, una menor intensidad del dolor migrañoso y un menor consumo de tratamiento sintomático en los pacientes podrían predecir la eficacia del tratamiento con Galcanezumab. (TABLAS 8 y 9).

Variable	Respondedor n=31	No respondedor n=22	p valor
Tiempo evolución migraña	25,4±11,7	25,6±14,1	0,96
Días cefalea/mes	<b>23,4±6,7</b>	<b>27,1±4,9</b>	<b>0,03</b>
Días migraña/mes	15,2±5,8	14,9±6,6	0,85
Intensidad dolor migrañoso	<b>8,6±1</b>	<b>9,2±0,7</b>	<b>0,02</b>
Intensidad dolor no migrañoso	5,26±2,7	5,1±2	0,74
Días consumo tto	22,4±19,4	30,2±21	0,18

sintomático/mes			
Días consumo triptanes/mes	13,3±12,8	11,6±10	0,59
Puntuación escala MIDAS	91,4±57	90,3±41,6	0,94
Puntuación escala HIT-6	68,8±4,7	70,1±5,1	0,35
Nº de ttos preventivos previos	4,5±1	4,8±0,9	0,21
Sexo femenino	93,5%	90,9%	1
Cefalea diaria	29%	45,5%	0,26
Aura	25,8%	31,8%	0,76

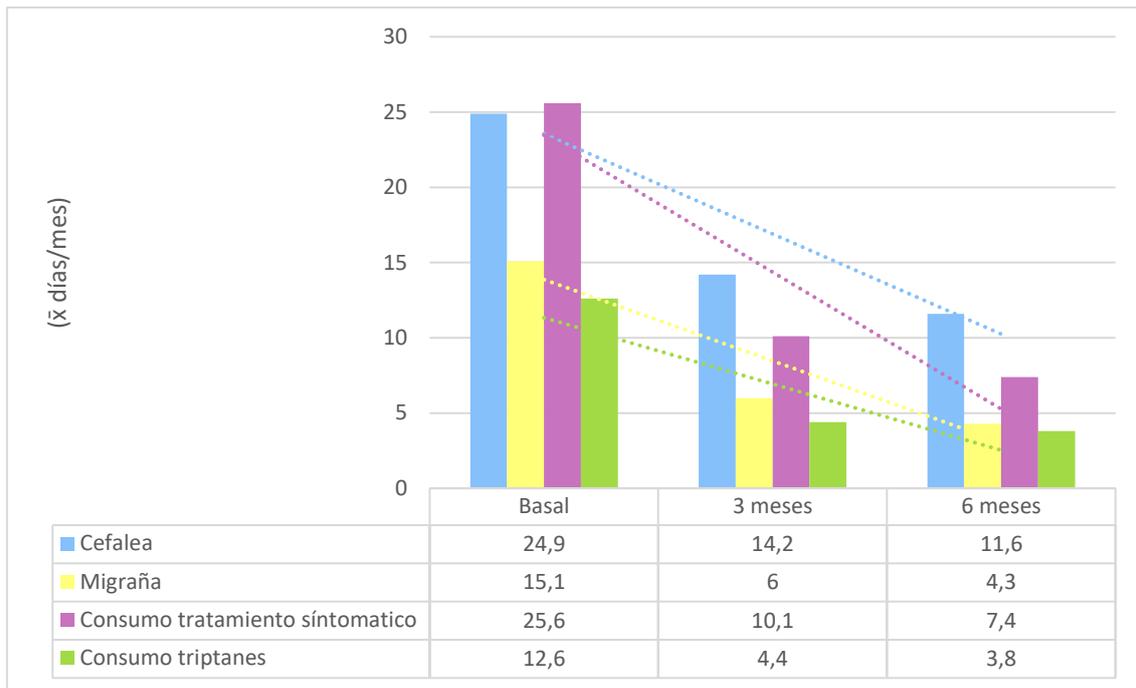
**TABLA 8.** Resultados del análisis de factores predictores de respuesta >50% a los 6 meses de tratamiento.

Variable	Respondedor n=18	No respondedor n=35	p valor
Tiempo evolución migraña	28,6±10,6	23,8±13,4	0,17
Días cefalea/mes	<b>22,2±7,2</b>	<b>26,3±5,3</b>	<b>0,04</b>
Días migraña/mes	15±5,7	15,1±6,3	0,96
Intensidad dolor migrañoso	8,6±1,2	8,9±0,8	0,3
Intensidad dolor no migrañoso	5±3,1	5,3±2	0,75
Días consumo tto sintomático/mes	<b>18,2±13,1</b>	<b>29,4±22,3</b>	<b>0,03</b>
Días consumo triptanes/mes	13±9,7	12,4±12,7	0,86
Puntuación escala MIDAS	91,9±47,9	90,4±52,7	0,92
Puntuación escala HIT-6	68,6±4,1	69,8±5,2	0,41
Nº de ttos preventivos previos	4,3±1	4,8±0,9	0,07
Sexo femenino	88,9%	94,3%	0,6
Cefalea diaria	27,8%	40%	0,55
Aura	22,2%	31,4%	0,54

**TABLA 9.** Resultados del análisis de factores predictores de respuesta >75% a los 6 meses de tratamiento.

### 6.2.3.- Resultados globales de eficacia en el periodo completo de tratamiento:

Para terminar, se representan en la FIGURA 3 las medias de los días de cefalea, de migraña, de consumo de tratamiento sintomático y de consumo de triptanes al mes, medidas en tres ocasiones: momento basal, visita número 1 y visita número 2 (6 meses de tratamiento). Estas variables son indicadores de la eficacia del tratamiento. Se aprecia su reducción desde la situación basal.



**FIGURA 3.** Evolución de algunas variables a lo largo del tratamiento con Galcanezumab.

### 6.3.- SEGURIDAD Y TOLERANCIA:

Los efectos adversos que aparecieron en relación con el uso de Galcanezumab fueron de carácter leve. Las manifestaciones más frecuentes fueron estreñimiento, vértigo y reacción cutánea en el lugar de inyección (TABLA 10). Otros fueron astenia e inestabilidad. No hubo retiradas del tratamiento por falta de tolerancia. No se produjeron efectos adversos cardiovasculares en ninguno de los pacientes estudiados.

Efecto adverso	Visita 1 (3 meses, n=53)	Visita 2 (6 meses, n=45)
Estreñimiento	15 (28,3%)	9 (20%)
Vértigo	9 (17%)	6 (13,3%)
Reacción cutánea	6 (11,3%)	1 (2,2%)
Astenia	4 (7,6%)	1 (2,2%)
Dolor de espalda	1 (1,9%)	0 (0%)
Raynaud	0	1 (2,2 %)

**TABLA 10.** Reacciones adversas al Galcanezumab presentadas por los pacientes.

### 7.- DISCUSIÓN:

Nuestro estudio ha demostrado que el anticuerpo monoclonal anti-CGRP Galcanezumab es seguro y eficaz como tratamiento preventivo de la migraña crónica y

episódica de alta frecuencia, en pacientes en los que existe fallo de respuesta a varios fármacos preventivos previos, en condiciones de vida real.

El 58,5% de nuestros 53 pacientes experimentó una tasa de respuesta (reducción de días de cefalea al mes) superior al 50% a los 3 y a los 6 meses de tratamiento, el 26,4% tuvo una respuesta superior al 75% a los 3 meses de tratamiento, incrementándose ese porcentaje hasta un 34% a los 6 meses de tratamiento. Se retiró el medicamento al 15,1% de los pacientes por fallo de eficacia a los 3 meses de tratamiento. La reducción media de los días de cefalea al mes comparada con la situación basal fue de 10,7 días y de 13,3 días a los 3 y a los 6 meses de tratamiento, respectivamente. La reducción media de los días de migraña al mes fue de 9,1 días y de 10,8 días a los 3 y a los 6 meses de tratamiento. Esto es más del doble de la reducción demostrada con dosis de 120 mg/mes en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pivotaes del fármaco: REGAIN (-4,8 a los 3 meses de tratamiento) (14), EVOLVE 1 (-4,7) y 2 (-4,3) (a los 6 meses de tratamiento) (12,13) .

En cuanto a la tasa de respuesta >50%, fue mayor la observada en nuestro estudio que en el ensayo REGAIN (27,6%), pero menor que las obtenidas en los ensayos EVOLVE-1 (62,3%) y EVOLVE-2 (59,3%). Hay que tener en cuenta que la representación de la migraña crónica en nuestra muestra es mayoritaria (88,7% de los pacientes), por lo que nuestros resultados podrían ser más comparables con los del ensayo REGAIN, que se realizó sobre pacientes con MC, que con los de los EVOLVE, cuyo sustrato fueron pacientes con ME.

Además, nuestra muestra estaba formada por pacientes en los que habían fracasado como mínimo tres medidas preventivas previas. Estos pacientes, que estaban infrarrepresentados en los ensayos EVOLVE y REGAIN, se incluyeron en el estudio CONQUER . En el estudio CONQUER se observó una reducción de 5,6 días de migraña al mes en la población general y de 8,15 en pacientes con MC, ambos resultados obtenidos tras 6 meses de tratamiento. La frecuencia de respondedores fue de 37,7% a los 3 meses de tratamiento y de 53,1% a los 6 meses de tratamiento. Parece que la respuesta >50% fue mejor y también más rápida en nuestro estudio, pues se mantuvo igual desde la primera visita de seguimiento.

En términos de discapacidad, medida con la escala MIDAS, el beneficio observado fue superior al de los ECA, incluso partiendo de una situación basal peor(90,9 puntos). Al final del periodo de seguimiento de nuestros pacientes se observó una reducción de 64,4 puntos. La reducción en el estudio REGAIN fue de 22 puntos, y en los estudios EVOLVE de 21 puntos.

Recientemente, se publicó el estudio italiano GARLIT, de características similares al nuestro, que también pretendía mostrar la eficacia y seguridad del Galcanezumab en condiciones de vida real. Se incluyeron 163 pacientes con HFEM y MC (79,8%) refractarias a 3 o más tratamientos preventivos previos. A los 6 meses de tratamiento se observó una reducción de 8 días/mes de migraña en los pacientes con HFEM y de 13 días/mes para los pacientes con MC. El 76,5% de los pacientes con HFEM y el 63,5% de los pacientes con MC experimentaron una tasa de respuesta >50%. En estos últimos, la disminución de puntuación MIDAS fue de 50. Estos resultados son consistentes con los de nuestro estudio. Se encontró relación estadísticamente significativa entre un menor IMC y un menor número de tratamientos preventivos administrados previamente y la respuesta al tratamiento (17). En nuestro estudio no se incluyó el IMC en las variables a evaluar, pero sí el número de tratamientos que habían fracasado, y la relación con la tasa de respuesta >50% no fue estadísticamente significativa. En cambio, observamos una relación significativa del menor número de días de cefalea al mes y la menor intensidad del dolor migrañoso con la tasa de respuesta >50% y del menor número de días de cefalea y consumo de tratamiento sintomático al mes con la respuesta >75%.

El primer estudio realizado en España con el fin de valorar el desarrollo del tratamiento con los anti-CGRP en condiciones de práctica clínica incluyó 155 pacientes de una clínica especializada en cefaleas a los que se administró Erenumab o Galcanezumab (46 pacientes), siguiendo los criterios de financiación de nuestro país, durante 3 meses. Los resultados fueron ligeramente inferiores a los nuestros en cuanto a la disminución de los días de cefalea (-9,1) y migraña (-8,5), frecuencia de pacientes con respuesta >50% (39,5%) y reducción de la discapacidad (-32 puntos MIDAS). Las características clínicas de los pacientes que demostraron dotar de predisposición a una respuesta >50% fueron el sexo masculino, una puntuación MIDAS más baja y la menor frecuencia de quejas cognitivas subjetivas.

En nuestro estudio, Galcanezumab fue bien tolerado y no surgieron efectos adversos graves. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron estreñimiento (28,3%), vértigo (17%) y reacciones en el lugar de la inyección (11,3%), a los 3 meses de tratamiento. Otros efectos adversos fueron astenia e inestabilidad. Se observó fenómeno de Raynaud en un paciente los 6 meses de tratamiento. Hubo un caso de pielonefritis que no parecía estar en relación con el tratamiento. Las tasas de estreñimiento y vértigo fueron muy superiores a las descritas en los ECA (estreñimiento 1%, vértigo 0,7%). No se produjeron episodios cardiovasculares ni cerebrovasculares, acontecimientos que sí que surgieron en los ECA (11). No se

interrumpió el tratamiento en ningún caso por fallo de tolerancia, la tasa de retirada se debió únicamente a fallos de eficacia (15,1%).

En el estudio GARLIT tampoco se produjeron reacciones adversas que llevaran al abandono de la medicación y sólo el 6,1% no continuaron tratándose por fallo de eficacia. Las manifestaciones que se observaron con mayor frecuencia fueron estreñimiento y reacción en el lugar de inyección. En una proporción mucho menor aparecieron artralgias, mareo y fenómeno de Raynaud.

Los efectos adversos más comunes presentados en el otro estudio español de vida real fueron estreñimiento (20,0%), fatiga (7,1%) y un aumento transitorio de la presión arterial (5,2%).

En ninguno de los estudios de vida real se produjeron episodios cardiovasculares ni cerebrovasculares. Es necesario tener en cuenta que no se incluyen en la muestra individuos con enfermedades cardiovasculares graves, por no estar recomendado el uso de Galcanezumab en este tipo de pacientes.

Nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones. La muestra estudiada era de pequeño tamaño y, además, los pacientes incluidos sufrían migrañas muy refractarias, con un fracaso medio a 4,6 tratamientos preventivos previamente, lo que favorece una peor respuesta. Además, el estudio se limita a un solo anticuerpo monoclonal, el Galcanezumab, por lo que no podemos extrapolar los resultados al uso de los anti-CGRP en general. El hecho de corresponder a un único centro hace que no puedan necesariamente ser extrapolados a otros ámbitos. Aunque seguimos evaluando prospectivamente la eficacia y seguridad de estos fármacos, el seguimiento mostrado en este trabajo de 6 meses es limitado.

## 8.- CONCLUSIONES

El anticuerpo monoclonal anti-CGRP Galcanezumab ha demostrado ser un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado en pacientes con migraña crónica y episódica de alta frecuencia, refractarias a otros fármacos preventivos, en condiciones de práctica clínica, en la vida real.

Una menor frecuencia de la cefalea, una menor intensidad del dolor migrañoso y un consumo inferior de medicación sintomática, aparecen como factores predictores de respuesta a Galcanezumab en esta población.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA:

---

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*;2018; 38(1):1-211.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010;11 (4): 289-99.
3. Navarro Perez M, Marín García M, Bellosta-Diago E, Santos-Lasaosa S. Epidemiología de la migraña en España y Latinoamérica. *Rev Neurol (Barc)* 2016; 62:385-95.
4. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C, et al. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31(4): 463-70.
5. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona P-J, Fernández E, et al. La carga de enfermedad en España: resultados del Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016. *Med Clín* 2018;151(5): 171-90.
6. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*.2018; 17(11): 954-76.
7. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. 4th ed. Madrid: Luzán S; 2020.
8. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47(2): 170-80.
9. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019; 59(1): 1-18.
10. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurología* 2019; 34 (6): 3-5.
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2019 nov p. 1-11. Acceso el 20 de abril de 2021.
12. 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(9):1080.
13. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38(8):1442-54.
14. 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.

15. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19(10): 814-25.
  16. Torres-Ferrús M, Gallardo VJ, Alpuente A, Caronna E, Gine-Cipres E, Pozo-Rosich P. The impact of anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant migraine patients: a real-world evidence observational study. *J Neurol.*2021; 268 (3): 10
  17. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, Egeo G, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain.* 2021; 22(1): 35.
  18. Belén Calabozo Freile, Teresa Sánchez. Galcanezumab (Emgality®), erenumab (Aimovig®) y fremanezumab (Ajovy®) en profilaxis de migraña. Informe de la Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León. CAFCYL; 2020 sep. Acceso el 3 de mayo de 2021.
  19. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4): 344-9.
-

## 10.- ANEXOS

### **ANEXO 1.** Variables recogidas en la base de datos.

Centro
Sexo
Edad en años cumplidos
Edad de comienzo de migraña
Tiempo de evolución de la migraña en años
Tiempo de evolución de la migraña crónica en meses
Tipo de migraña
Aura
Días cefalea/mes (basal)
Cefalea diaria (basal)
Días migraña/mes (basal)
Intensidad media del dolor migrañoso en escala EVA (basal)
Intensidad media del dolor no migrañoso en escala EVA (basal)
Días de consumo de AINES/mes (basal)
Días de consumo de triptanes/mes (basal)
Días de consumo de ergóticos/mes (basal)
Días de consumo de opiáceos/mes (basal)
Número de visitas a urgencias/mes (basal)
Puntuación escala MIDAS (basal)
Situación laboral del paciente
Puntuación escala HIT-6 (basal)
¿Presenta la paciente una comorbilidad psiquiátrica?
Comorbilidad psiquiátrica especificar
¿Presenta la paciente una comorbilidad de trastornos del sueño?
Comorbilidad trastornos del sueño especificar
¿Presenta la paciente una comorbilidad de dolores crónicos?
Comorbilidad dolores crónicos especificar
¿Presenta la paciente una comorbilidad gastrointestinal?
Comorbilidad gastrointestinal especificar
¿Presenta la paciente una comorbilidad alérgica?
Comorbilidad alérgica especificar
¿Presenta la paciente una comorbilidad de riesgo cardiovascular?
Comorbilidad riesgo cardiovascular especificar
Otras comorbilidades
Fallo de tratamientos preventivos previos
Número de tratamientos preventivos previos
Uso de betabloqueantes
Uso de otros antihipertensivos
Uso de calcio antagonistas
Uso de neuromoduladores
Uso de antidepresivos
Uso de topiramato
Ineficacia del topiramato
Intolerancia al topiramato
Uso de valproato
Ineficacia del valproato
Intolerancia al valproato
Uso de zonisamida
Ineficacia del zonisamida

Intolerancia al zonisamida
Uso de otros neuromoduladores
Especificar otros neuromoduladores
Uso de propranolol
Ineficacia del propranolol
Intolerancia al propranolol
Uso de nebivolol
Ineficacia del nebivolol
Intolerancia al nebivolol
Uso de otros betabloqueantes
Especificar otros betabloqueantes
Uso de flunaricina
Ineficacia de la flunaricina
Intolerancia a la flunaricina
Uso de amitriptilina
Ineficacia de la amitriptilina
Intolerancia a la amitriptilina
Uso de venlafaxina
Ineficacia de la venlafaxina
Intolerancia a la venlafaxina
Uso de otros antidepresivos
Especificar otros antidepresivos
Uso de candesatrán
Ineficacia del candesartán
Intolerancia al candesartán
Uso de lisinopril
Ineficacia del lisinopril
Intolerancia al lisinopril
Uso de botox
Ineficacia del botox
Intolerancia al botox
Número de sesiones de botox
Dosis máxima de botox (U)
Uso de bloqueos anestésicos
Ineficacia del bloqueo anestésico
Intolerancia al bloqueo anestésico
Uso de Ac Monoclonal en ensayo preventivo previo
Uso de otra medicación preventiva
Especificar otra medicación preventiva
Uso excesivo de medicación actual (basal)
Ac monoclonal pautado
Continua con el tratamiento (3m)
Retirada por efecto adverso (3m)
Presencia de estreñimiento (3m)
Presencia de infección de vías respiratorias altas (3m)
Presencia de dolor de espalda (3m)
Presencia de reacción cutánea (3m)
Presencia de evento cardiovascular (3m)
Presencia de vértigo (3m)
Presencia de otros efectos adversos (3m)
Especificar otros efectos adversos (3m)
Días cefalea/mes (3m)
Días migraña/mes (3m)

Intensidad media del dolor migrañoso en escala EVA (3m)
Intensidad media del dolor no migrañoso en escala EVA (3m)
Días de consumo de AINES/mes (3m)
Días de consumo de triptanes/mes (3m)
Días de consumo de ergóticos/mes (3m)
Días de consumo de opiáceos/mes (3m)
Número de visitas a urgencias/mes (3m)
Reducción de la frecuencia de la migraña en % (3m)
Respondedor (3m)
Respuesta excelente (3m)
Grado de satisfacción del paciente (3m)
Puntuación escala MIDAS (3m)
Situación laboral del paciente
Puntuación escala HIT-6 (3m)
Continua con el tratamiento (6m)
Retirada por efecto adverso (6m)
Presencia de estreñimiento (6m)
Presencia de infección de vías respiratorias altas (6m)
Presencia de dolor de espalda (6m)
Presencia de reacción cutánea (6m)
Presencia de evento cardiovascular (6m)
Presencia de vértigo (6m)
Presencia de otros efectos adversos (6m)
Especificar otros efectos adversos (6m)
Días cefalea/mes (6m)
Días migraña/mes (6m)
Intensidad media del dolor migrañoso en escala EVA (6m)
Intensidad media del dolor no migrañoso en escala EVA (6m)
Días de consumo de AINES/mes (6m)
Días de consumo de triptanes/mes (6m)
Días de consumo de ergóticos/mes (6m)
Días de consumo de opiáceos/mes (6m)
Número de visitas a urgencias/mes (6m)
Reducción de la frecuencia de la migraña en % (6m)
Respondedor (6m)
Respuesta excelente (6m)
Grado de satisfacción del paciente (6m)
Puntuación escala MIDAS (6m)
Puntuación escala HIT-6 (6m)

**ANEXO 2.** Escalas MIDAS y HIT-6 de discapacidad e impacto de la cefalea.

FECHA:

**MIDAS - Evaluación de la discapacidad en pacientes migrañosos**

Este cuestionario nos ayudará a comprender los días que usted perdió por haber sufrido crisis de migraña, en cada una de las siguientes áreas: Personal, profesional y familiar **durante los últimos 3 meses.**

**INSTRUCCIONES:** Por favor, conteste las siguientes preguntas respecto a todos los dolores de cabeza que ha sufrido en los últimos 3 meses. Escriba un "0" si la cefalea no ha afectado su actividad en los últimos 3 meses. Recuerde que su sinceridad es muy importante

¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por su cefalea?

---

¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo por sus cefaleas? (No incluya los días que ha incluido en la pregunta 1).

---

¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus cefaleas?

---

¿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 incluya los días mencionados en la pregunta 3).

---

¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus cefaleas?

---

¿Cuántos días en los últimos 3 meses sufrió de cefalea? (Si el dolor ha durado más de un día, contabilizar días por separado).

---

En una escala de 0-10, ¿cómo se podría puntuar el dolor sufrido con su cefalea? (Donde 0=no dolor, y 10=peor dolor imaginable).

---

Estudio:	/Paciente:	/Visita:
----------	------------	----------

FECHA:

### **Cuestionario impacto cefalea (HIT-6)**

Este cuestionario nos ayudará a comprender el impacto de la migraña en sus actividades habituales. Marque una "X" en la casilla que mejor corresponda con cada pregunta. Recuerde que su sinceridad es muy importante. Debe contestar todas las preguntas.

Gracias por su tiempo.

Al responder las siguientes preguntas, considere el último mes:
---

<b>CUESTIONARIO HIT-6 (Headache Impact Test-6)</b>					
	<b>Nunca</b> (6 puntos)	<b>Pocas veces</b> (8 puntos)	<b>A veces</b> (10 puntos)	<b>Muy a menudo</b> (11 puntos)	<b>Siempre</b> (13 puntos)
1.- En el <u>último mes</u> , ¿Con qué frecuencia su dolor de cabeza es <i>intenso</i> ?					
2.- En el <u>último mes</u> , ¿Con qué frecuencia el dolor <i>limita</i> su capacidad para realizar sus <i>actividades habituales</i> (domésticas, trabajo, estudios, ocio)?					
3.- En el <u>último mes</u> , ¿Con qué frecuencia, durante una cefalea <i>desearía poder acostarse</i> ?					
4.- En el <u>último mes</u> , ¿Con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado/a para trabajar o realizar sus actividades diarias <i>debido a su dolor de cabeza</i> ?					
5.- En el <u>último mes</u> , ¿Con qué frecuencia se ha sentido <i>harto/a</i> o <i>irritado/a</i> <i>debido a su dolor de cabeza</i> ?					
6.- En el <u>último mes</u> , ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza le ha <i>dificultado</i> para concentrarse en sus actividades?					
<b>Puntuación total:</b>					

**ANEXO 3.** *Cuestionarios para los pacientes.*

Tabla de Recogida de Datos Basal

Iniciales	
Nº Historia	
Sexo	
Edad	
Años desde el inicio de la migraña	
Meses de migraña crónica (o HFEM)	
Diagnóstico (HFEM o CM)	
Aura, tipo y % de ataques	
Días de dolor el último mes	
Días de dolor migrañoso el último mes	
Intensidad dolor <b>no</b> migrañoso el último mes	
Intensidad <b>dolor migrañoso</b> el último mes	
Días de AINEs el último mes	
Días de <b>triptanes</b> el último mes	
Días de ergóticos el último mes	
Días de opiáceos el último mes	
Días de urgencias el último mes	
Comorbilidad Psiquiátrica actual	

Comorbilidad Trastornos del sueño actuales	
Comorbilidad Otros dolores crónicos actuales	
Comorbilidad Trastornos GI actuales	
Comorbilidad Alergias	
Comorbilidad factores riesgo vascular	
Fallo a preventivos previos	

Tabla de Recogida de Datos V1 o 3 meses

Iniciales	
Nº Historia	
Días de dolor el último mes	
Días de dolor migrañoso el último mes	
Intensidad dolor <b>no</b> migrañoso el último mes	
Intensidad dolor <b>migrañoso</b> el último mes	
Días de AINEs el último mes	
Días de <b>triptanes</b> el último mes	
Días de ergóticos el último mes	
Días de opiáceos el último mes	
Días de urgencias el último mes	
Posibles Eventos adversos	

Tabla de Recogida de Datos V2 o 6 meses

Iniciales	
Nº Historia	
Días de dolor el último mes	
Días de dolor migrañoso el último mes	
Intensidad dolor <b>no migrañoso</b> el último mes	
Intensidad dolor <b>migrañoso</b> el último mes	
Días de AINEs el último mes	
Días de <b>triptanes</b> el último mes	
Días de ergóticos el último mes	
Días de opiáceos el último mes	
Días de urgencias el último mes	
Posibles Eventos adversos	



# EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA MIGRAÑA CON GALCANEZUMAB: RESULTADOS EN VIDA REAL. FACTORES PREDICTORES DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.



**Autora:** Marina Hernández Barredo.

**Tutores:** Ángel Luis Guerrero Peral, David García Azorín y Álvaro Sierra Mencia.

Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología del HCUV.

Universidad de Valladolid. Grado en Medicina.



## OBJETIVOS

Estudiar la eficacia, la seguridad y la tolerancia del Galcanezumab en condiciones de vida real

Evaluar si existen factores predictores de respuesta al tratamiento

## CONCLUSIONES

Galcanezumab en condiciones de vida real es un tratamiento seguro, bien tolerado y más eficaz que en los Ensayos Clínicos Aleatorizados para la prevención de la migraña.

Una menor frecuencia de cefalea e intensidad de migraña y un menor uso de tratamiento sintomático pueden predecir la respuesta al tratamiento.

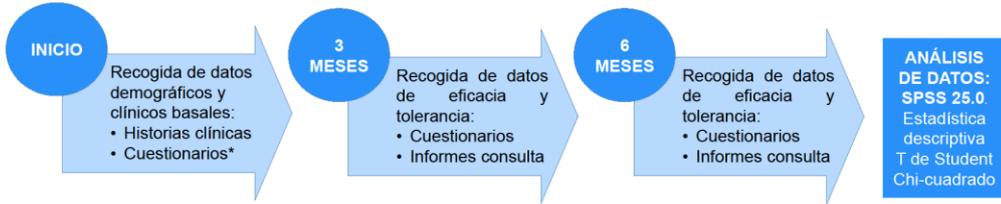
## MATERIAL Y METODOS

Criterios reembolso Gerencia Regional de Salud para Galcanezumab:  
 ≥ 8 días de migraña al mes y fallo previo de ≥ 3 medicamentos preventivos  
 → Migraña Crónica y Migraña Episódica de Alta Frecuencia

Tasa de reducción de los días/mes de cefalea respecto basal

≥ 50% → Respuesta al tratamiento  
 ≥ 75% → Respuesta excelente al tratamiento

Inyección subcutánea. Dosis: 240 mg de carga, 120 mg mensual.



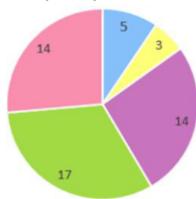
VARIABLES CUESTIONARIO*
Días/mes de cefalea
Días/mes de migraña
Intensidad dolor no migrañoso
Intensidad dolor migrañoso
Días/mes consumo de AINES
Días/mes consumo triptanes
Días/mes consumo opiáceos
Días/mes consumo ergóticos
Días/mes de urgencias

## RESULTADOS

**Tabla 1.** Características basales de la muestra: **53** pacientes.

Edad (años), media (DE)	44,5 (11,3)
Género (femenino), n (%)	49 (92,5%)
Migraña crónica, n (%)	47 (88,7%)

**Figura 1.** Frecuencias de las tasas de respuesta a los 3 meses de tratamiento (n=53):



0% 0-25% 25-50% 50-75% >75%

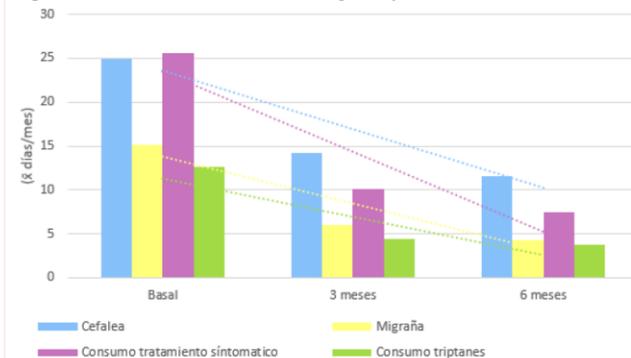
- 58,5% respondedores
- 26,4% respuesta excelente

15% abandonaron el estudio por falta de eficacia

A los 6 meses de tratamiento:

- 58,5% respondedores
- 34% respuesta excelente

**Figura 2.** Reducción de la cefalea, migraña y consumo de fármacos a lo largo del tratamiento.



Reducción respecto a la situación basal (a los 3 y 6 meses respectivamente):

- 10,7 y 13,3 días/mes de cefalea
- 9,1 y 10,8 días/mes de migraña
- 15,5 y 18,2 días/mes de consumo de tratamiento sintomático
- 8,2 y 8,8 días/mes de consumo de triptanes.

**Tabla 2.** Resultados análisis factores predictores de respuesta al tratamiento.

	Variable	Respuesta	No resp.	p
Tasa de resp. >50%	Días/mes de cefalea (3 m)	23,4±6,8	27,1±4,7	0,02
	Días/mes de cefalea (6 m)	23,4±6,7	27,1±4,9	0,03
	Intensidad dolor migraña (6m)	8,6±1	9,2±0,7	0,02
Tasa de resp. >75%	Días/mes de cefalea (6 m)	22,2±7,2	26,3±5,3	0,04
	Días/mes tto sintomático (6m)	18,2±13,1	29,4±22,3	0,03

\*\*Significativo p > 0,05

### Seguridad y tolerancia:

- NO efectos adversos graves
- Los más comunes a los 3 meses:
  - Estreñimiento 28,3%
  - Vértigo 17 %
  - Reacción en el lugar de inyección 11,3%

**BIBLIOGRAFÍA:**  
 1. Santos-Lacort S, Belvisi R, Cuadrado M, Díaz-Iñsa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurología* 2019; 34 (6): 3-5.  
 2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2019 nov p. 1-11. Acceso el 20 de abril de 2021.  
 3. Venneri F, Altamura C, Brandi N, Costa CM, Aurilia C, Egno G, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain* 2021; 22(1): 35.