



Anticuerpos monoclonales anti-PRGC y modificación de la historia natural de la migraña

Anti-CGRP monoclonal antibodies and modification of the natural history of migraine

Mariano Huerta Villanueva^{1,2}, Sergio Campoy Díaz^{1,2} y Albert Muñoz Vendrell²

¹Sección de Neurología, Hospital de Viladecans, Viladecans

²Servicio de Neurología, Unidad de Cefaleas, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Resumen

Los tratamientos con anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) y su receptor son los primeros tratamientos preventivos para la migraña diseñados para actuar específicamente sobre una diana terapéutica clave en su fisiopatología. Por ello dichos tratamientos han levantado expectativas sobre su capacidad para modificar la historia natural de la migraña. Revisaremos su impacto clínico, su mecanismo de acción bloqueando periféricamente el sistema trigémino vascular y los cambios que se han detectado a nivel central que implican efectos neuromoduladores más allá del bloqueo periférico. La experiencia en vida real tras la retirada de los tratamientos indica que una proporción importante de los pacientes empeora progresivamente a lo largo de los primeros meses, pero en un grupo de pacientes el efecto se prolonga. El debate no está completamente cerrado. Los anticuerpos anti-PRGC han demostrado ser modificadores de la enfermedad a corto plazo.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales. PRGC. Migraña. Modificación enfermedad. Prevención.

Abstract

Treatments with monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor are the first preventive treatments for migraine designed to act specifically on a key therapeutic target in its pathophysiology. Therefore, these treatments have raised expectations about their ability to modify the natural history of migraine. We will review its clinical impact, its mechanism of action peripherally blocking the trigeminal vascular system, and the central changes that have been detected which imply neuromodulatory effects beyond peripheral blockade. Real-life studies after treatment withdrawal have shown a progressive worsening in a significant proportion of patients over the first few months, but in a group of patients the effect is persistent. The debate is not completely closed. Anti-PRGC antibodies have shown to be short-term disease modifiers.

Keywords: Monoclonal antibodies. CGRP. Migraine. Disease modification. Prevention.

Autor de correspondencia:
Mariano Huerta Villanueva
E-mail: mhuerta.hv@gencat.cat

Fecha de recepción: 20-09-2022
Fecha de aceptación: 30-09-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000043

Disponible en internet: 29-11-2022
Kranion. 2022;17:144-50
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos 30 años se ha demostrado el papel clave que juega el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) en el sistema trigémino vascular y en la fisiopatología de la migraña. El conocimiento de esa nueva diana ha permitido el desarrollo de alternativas terapéuticas específicas contra PRGC, en un ejemplo de medicina translacional desde el laboratorio a la clínica¹, y ha despertado la esperanza de que los tratamientos con anticuerpos contra el PRGC o su receptor resulten capaces de modificar la historia natural de la enfermedad². En estos últimos años hemos reunido información relevante acerca de los efectos clínicos de estos tratamientos, y algunos datos relativos a su impacto en la fisiopatología de la migraña. Recientemente hemos ido conociendo la evolución en vida real de algunas series de pacientes cuando dichos tratamientos se han retirado. Con esos datos vamos a intentar evaluar si podemos decir o no que los tratamientos con anticuerpos contra el PRGC o su receptor son tratamientos capaces de modificar la historia natural de la migraña, es decir, capaces de retardar, congelar o invertir su curso natural.

HISTORIA NATURAL DE LA MIGRAÑA

La migraña es una enfermedad neurológica compleja y crónica que se manifiesta por ataques recurrentes de cefalea de intensidad moderada o severa. En el caso de la migraña con aura la cefalea se precede o acompaña de síntomas focales neurológicos reversibles, generalmente visuales o sensitivos que se desarrollan gradualmente y suelen durar menos de una hora. La frecuencia de los ataques es variable. Hablamos de migraña episódica cuando la cefalea es menos de 15 días al mes, y de migraña crónica cuando la cefalea es 15 o más días al mes, de los cuales al menos ocho son de carácter migrañoso³. Aunque la migraña episódica es más frecuente que la migraña crónica, se ha estimado que un 2-7% de los pacientes con migraña episódica evolucionan a migraña crónica cada año⁴⁻⁷. Por otra parte, el estudio CaMEO ha mostrado que cerca del 75% de los pacientes con migraña crónica seguidos a lo largo de un año presenta al menos un mes con menos de 15 días de cefalea, existiendo una gran variabilidad a corto plazo⁷. Múltiples factores inciden en el riesgo de cronificación de la migraña, pero la frecuencia de los ataques y el consumo frecuente de algunas medicaciones sintomáticas o la ineficacia de estas resulta relevante⁴⁻⁵. Por lo tanto, un tratamiento preventivo eficaz que reduzca la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña, que reduzca la necesidad del tratamiento sintomático y mejore la respuesta a este se estima que podría impactar sobre la historia de la migraña. Aunque la prevalencia de la migraña se reduce a partir de la quinta y sexta décadas de la vida, una proporción de los pacientes cronifican su migraña, como ya se ha dicho. Una cuestión relevante es si

aparecen cambios estructurales en los pacientes con migraña crónica de larga evolución, que limiten las posibilidades terapéuticas. Se han descrito entre otros hallazgos la presencia de depósitos de hierro en la sustancia gris periacueductal⁸.

IMPACTO CLÍNICO DEL TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS ANTI-PRGC

El tratamiento con anticuerpos contra el PRGC (galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab) o contra el receptor del PRGC (erenumab) ha demostrado ser efectivo y seguro en el tratamiento de la migraña episódica y crónica en diferentes ensayos clínicos⁹, incluso en pacientes en que varios tratamientos preventivos previos habían fracasado¹⁰. Los datos de adherencia a los tratamientos con anticuerpos anti-PRGC resultan superiores a los de los tratamientos preventivos orales. Un estudio comparativo directo de un anticuerpo contra el receptor del PRGC, erenumab, frente a un tratamiento preventivo oral, topiramato, confirma la menor tasa de abandonos por efectos adversos del primero¹¹. Existen estudios abiertos de tratamientos prolongados con anticuerpos anti-PRGC, que en el caso de erenumab alcanzan los cinco años¹², en los que los tratamientos siguen siendo efectivos y resultan bien tolerados y seguros. El tratamiento con anticuerpos anti-PRGC reduce la frecuencia de los días de migraña, reduce el consumo de tratamiento sintomático⁹, y en estudios *post hoc* en pacientes con criterios de uso excesivo de medicación sintomática resulta efectivo¹³⁻¹⁶. Este conjunto de resultados sobre aspectos clave en la cronificación despierta expectativas sobre el potencial de estos tratamientos como modificadores de la historia natural de la enfermedad.

EL PRGC EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA. EFECTO PRIMARIO DE LOS ANTICUERPOS ANTI-PRGC

El PRGC es un péptido neurotransmisor que se produce en las neuronas sensitivas periféricas y en diversos lugares del sistema nervioso central, que juega un papel relevante en la fisiopatología de la migraña en el sistema trigémino vascular y en la señalización central de las vías sensitivas dolorosas ascendentes. El PRGC está presente a nivel periférico en neuronas del ganglio trigeminal (fibras C) y en el nervio trigeminal y sus terminales periféricas, sobre las arterias cerebrales y de la duramadre. Asimismo, a nivel periférico también encontramos receptores del PRGC en el ganglio trigeminal en neuronas sensitivas A δ y en células gliales. El ganglio esfenopalatino también expresa PRGC y su receptor. Sin embargo, a nivel central también se expresan el PRGC y sus receptores en el núcleo trigeminal caudal, en vías sensitivas ascendentes y asociadas con el procesamiento del dolor, como la sustancia gris periacueductal, en el cerebelo, el hipotálamo o a nivel cortical¹.

Dada la permeabilidad limitada de la barrera hematoencefálica (BHE) hacia moléculas grandes, la acción directa de los anticuerpos anti-PRGC a nivel central se considera de mínima relevancia¹⁷ y su principal efecto se cree a nivel periférico, modulando la interacción entre neuronas sensitivas de tipo C y tipo A δ en el ganglio trigeminal y las fibras trigeminales^{1,18}, y bloqueando las respuestas mediadas por el PRGC a nivel de la duramadre^{19,20}.

La migraña se considera una patología neurológica que se origina primariamente en el cerebro, con un trastorno del procesamiento de los estímulos, con activación hipotalámica durante los pródromos, auras atribuidas a fenómenos de depresión cortical propagada y una disfunción del sistema modulador del dolor. Sin embargo, tratamientos como los anticuerpos anti-PRGC muestran que un efecto periférico sobre el sistema trigémino-vascular puede tener un gran impacto en el control de la enfermedad, a pesar de que la migraña sea una disfunción fundamentalmente cerebral.

IMPACTO DE LOS TRATAMIENTOS CON ANTICUERPOS ANTI-PRGC EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Los efectos producidos por el bloqueo periférico del PRGC o su receptor no son completamente conocidos, y no queda claro cómo un bloqueo periférico de las aferencias nociceptivas podría modificar la evolución de la migraña y actuar sobre mecanismos centrales al inicio del ataque.

Por una parte, se interpreta que la activación persistente del sistema trigémino-vascular en la migraña induce sensibilización central, por lo que su bloqueo podría abortar o prevenirla, impactando en la posibilidad de cambios estructurales asociados a la activación persistente de las redes implicadas en el procesamiento del dolor.

Existen receptores de PRGC, como se ha comentado, en varias áreas corticales, cerebelosas y en el hipotálamo²¹. La concentración de PRGC en pacientes migrañosos está sujeta a cambios cíclicos, como se ha visto en análisis de sangre venosa tanto a nivel de la yugular externa ipsilateral a la cefalea como a nivel periférico²². Teniendo en cuenta que pequeñas cantidades de PRGC sí pueden cruzar la BHE, y asumiendo que las concentraciones intratecales y extratecales se equilibran buscando un gradiente de concentración similar, un descenso en el PRGC periférico por la acción de los anticuerpos podría conducir, de forma indirecta, a una reducción de la activación central de receptores de PRGC.

Además, ciertas áreas del sistema nervioso central como el área postrema, que en la migraña puede jugar un papel en las náuseas y vómitos, o el hipotálamo no están completamente protegidas por la BHE²³, por lo que también se podría argumentar que una pequeña cantidad de anticuerpos podrían llegar hasta ellas incluso con la BHE intacta. Dichas acciones podrían justificar el efecto de los anticuerpos anti-PRGC no solo sobre la cefalea,

sino también sobre síntomas centrales como la fotofobia, la fonofobia o los pródromos²⁴.

Algunos autores han objetivado mediante diferentes técnicas neurofisiológicas las modificaciones fisiopatológicas que se producen en pacientes con migraña tras el tratamiento con anticuerpos anti-PRGC (Tabla 1):

- A nivel de las aferencias trigeminales, un estudio de 17 pacientes observó una inhibición parcial de las respuestas corticales producidas por la estimulación de fibras A δ sensitivas trigeminales después de siete días de una dosis de erenumab²⁵. De forma similar, un estudio evaluó el *blink reflex* nociceptivo antes y tras tres meses de tratamiento con anti-PRGC en 22 pacientes con migraña episódica, demostrando una normalización significativa de los valores de R2²⁶. Estos hallazgos se replicaron también con erenumab en un grupo de 20 pacientes, en los que además de una reducción del *blink reflex* a los 28 días, se observó una normalización de los potenciales evocados somatosensoriales a los 56 días, suponiendo que el efecto central del fármaco actúa primero a nivel del tronco y posteriormente a nivel cortical²⁷. Ambos trabajos sugieren, por tanto, que el tratamiento induce modificaciones funcionales centrales del procesamiento nociceptivo.
- A nivel de las aferencias visuales y el córtex occipital, en un estudio de 13 pacientes se demostró una normalización de los potenciales visuales evocados *steady state* y de los niveles de oxihemoglobina en el córtex occipital medidos por espectroscopía funcional con infrarrojos a los tres meses de tratamiento con galcanezumab, sugiriendo una acción a nivel cortical que restauraría la reactividad occipital anormal más allá de las redes del dolor²⁸.

Por otro lado, se han descrito también hallazgos de neuroimagen funcional que apoyarían efectos centrales de los anticuerpos anti-PRGC (Tabla 1):

- Un estudio de RM funcional en 27 pacientes tras dos semanas de tratamiento con erenumab observó una reducción de la activación hipotalámica tras estímulo nociceptivo trigeminal, pero solo en pacientes respondedores. También mostró una reducción en la activación talámica contralateral, del giro temporal y giro lingual contralaterales, del opérculo ipsilateral y de diversas zonas del cerebelo²⁹.
- De forma similar, el mismo grupo realizó un estudio con 26 pacientes tratados con galcanezumab. En estos se observó, tras 2-3 semanas de tratamiento, una reducción de la activación hipotalámica, más intensa en los respondedores, pero apreciada en el global de pacientes³⁰. Sin embargo, el resto de los cambios a nivel central (tálamo, giro temporal, opérculo...) objetivados con erenumab²⁹ no fueron demostrables en este estudio. Estas diferencias entre los dos tratamientos sugieren que los anticuerpos contra el ligando y contra el receptor inducen una modulación similar en el área hipotalámica si los

TABLA 1. Estudios con pruebas neurofisiológicas o de neuroimagen funcional en pacientes con migraña tras tratamiento con anticuerpos anti-PRGC

Estudios	n	Anticuerpos	Técnica	Tiempo tras el inicio del tratamiento	Efecto
De Tommaso et al., 2021 ²⁵	17	Erenumab	PE láser trigeminales	7 días	Inhibición parcial de la respuesta cortical
Thiele et al., 2021 ²⁶	22 (+ 22 CS)	Erenumab (12) Galcanezumab (5) Fremanezumab (5)	<i>Blink reflex</i> nociceptivo	3 meses	Normalización de R2
Casillo et al., 2022 ²⁷	20	Erenumab	<i>Blink reflex</i> nociceptivo PE somatosensoriales	28 días (T1) 56 días (T2)	Reducción de R2 en T1 y T2 Habituación de los PE somatosensoriales en T2
De Tommaso et al., 2022 ²⁸	13 (+ 10 CS)	Galcanezumab	PE visuales <i>steady state</i> Espectroscopía funcional con infrarrojos	3 meses	Normalización de los PE visuales Normalización de los niveles de oxiHb en córtex occipital
Ziegeler et al., 2020 ²⁹	27	Erenumab	RM funcional tras estímulo nociceptivo trigeminal	2 semanas	Reducción de la activación hipotalámica en respondedores Reducción de la activación en tálamo CL, giro temporal medial CL, giro lingual CL, opérculo IL y varios focos del cerebelo
Basedau et al., 2022 ³⁰	26	Galcanezumab	RM funcional tras estímulo nociceptivo trigeminal	2-3 semanas	Reducción de la activación hipotalámica

PE: potenciales evocados; CS: controles sanos; oxiHb: oxihemoglobina; RM: resonancia magnética; CL: contralateral; IL: ipsilateral; T1: tiempo 1; T2: tiempo 2; PRGC: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

pacientes responden al tratamiento, mientras el resto de los cambios en la modulación inducida por los tratamientos son diferentes y específicos para cada tipo de anticuerpo. Por su naturaleza, el erenumab puede actuar por otros mecanismos de acción (p. ej., intracelular) además de simplemente bloquear o inactivar el receptor³¹. Esto podría explicar las distintas respuestas centrales tras erenumab y galcanezumab, y podría también justificar por qué algunos pacientes que no responden a un anticuerpo anti-PRGC pueden tener una mejor respuesta al cambiar a la otra clase de anticuerpos³².

Con todos estos datos, se confirma que los anticuerpos anti-PRGC producen de alguna forma cambios a nivel central, sea por un mecanismo directo o indirecto (reducción de la aferencia nociceptiva). Además, probablemente existen distintos fenotipos de migraña con distinta susceptibilidad al tratamiento, habiéndose demostrado comportamientos divergentes en los hallazgos neurofisiológicos y biomoleculares entre pacientes respondedores y no respondedores a los tratamientos anti-PRGC^{29,33}.

EVOLUCIÓN DE LA MIGRAÑA TRAS LA RETIRADA DE LOS ANTICUERPOS ANTI-PRGC

Clínicamente el aspecto más decisivo para evaluar si los anticuerpos anti-PRGC cambian la historia natural de la migraña es evaluar qué pasa tras su retirada.

La duración recomendable del tratamiento con anticuerpos anti-PRGC ha sido motivo de controversia. Inicialmente un primer documento de consenso de la *European Headache Federation* (EHF) proponía, de forma análoga a los preventivos orales usados hasta la fecha y considerando las fluctuaciones de la enfermedad, considerar la retirada del tratamiento con anticuerpos anti-PRGC tras 6-12 meses de tratamiento ininterrumpido³⁴. Tras la experiencia creciente en vida real en relación con la interrupción de los tratamientos que describimos a continuación, la actualización del consenso de la EHF de 2022 sugiere mantener el tratamiento entre 12-18 meses de forma ininterrumpida, evaluando cada caso individualmente y recomienda alargar el tratamiento aún más si es preciso³⁵.

En primer lugar, disponemos algunos datos en relación con la retirada del tratamiento con anticuerpos anti-PRGC en los pacientes de los ensayos clínicos (Tabla 2), en una población seleccionada con datos que pueden no ser extrapolables a la población general. En los ensayos clínicos pivotales de Galcanezumab los pacientes se siguieron prospectivamente durante cuatro meses tras el fin de la fase activa, es decir cinco meses tras la última dosis, equivalente a un tiempo de eliminación de cinco vidas medias, y aunque los pacientes sufrieron una progresiva pérdida del efecto terapéutico, los días de migraña al mes (DMM) no alcanzaron los niveles basales previos al tratamiento³⁶. Un estudio observacional retrospectivo unicéntrico de una pequeña muestra de pacientes

TABLA 2. Estudios del efecto de la suspensión del tratamiento con anti-PRGC

Estudios	n	Anticuerpos	Estudio	Seguimiento	Efecto
Kuruppu et al., 2021 ³⁶	1773 ME 1113 MC	Galcanezumab	Control postensayos clínicos EVOLVE1, EVOLVE-2 y REGAIN	4 meses (5 tras la última dosis)	Leve reducción progresiva de la eficacia, pero efecto persistente tras 4 meses tanto en ME como en MC
Raffaelli et al., 2019 ³⁷	16 MC	Galcanezumab(9) Erenumab (7)	Control unicéntrico postensayos clínicos	12 semanas	Reducción de eficacia progresiva, pero efecto persistente
Terhart et al., 2021 ³⁸	61	Erenumab (29) Galcanezumab y fremanezumab (32)	Estudio de vida real	16 semanas	Empeoramiento progresivo en escalas de calidad de vida y HIT-6, ya significativo desde el primer mes
Vernieri et al., 2021 ³⁹	154	Erenumab Galcanezumab	Estudio de vida real	3 meses	Empeoramiento, pero a los 3 meses aún significativamente mejor que en situación basal 39/84 (46,4%) MC revertida a ME cronificada de nuevo 30/64 (42,3%) pacientes con CUEM recidivada
De Matteis et al., 2021 ⁴⁰	32	Erenumab	Estudio de vida real	4 semanas	10/32 (31%) reiniciaron tratamiento por empeoramiento hasta la situación basal
Rafaelli et al., 2022 ⁴¹	62	Erenumab Galcanezumab y fremanezumab	Estudio de vida real	16 semanas	En las semanas 13-16, los DMM, DCM y días de consumo de tratamiento agudo volvieron a niveles basales pretratamiento
Iannone et al., 2022 ⁴²	44 MC	Erenumab Galcanezumab	Estudio de vida real	3 meses	Empeoramiento, pero a los 3 meses aún significativamente mejor que basal 1/4 de los pacientes con beneficio sostenido
Gantenbein et al., 2021 ⁴³	52	Erenumab (51) Galcanezumab (1)	Estudio de vida real	3 meses	Empeoramiento progresivo A los 3 meses el 88,9% había reiniciado el tratamiento

ME: migraña episódica; MC: migraña crónica; DMM: días de migraña al mes; DCM: días de cefalea al mes; CUEM: cefalea con uso excesivo de medicación; PRGC: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

procedentes de las fases abiertas de los ensayos clínicos pivotales con galcanezumab y erenumab también mostró que tras tres meses de la retirada de los tratamientos si bien se objetivaba empeoramiento, este no alcanzaba tampoco los niveles previos³⁷.

En segundo lugar, se han practicado varios estudios de vida real, en relación con las suspensiones obligatorias en algunos países europeos de los tratamientos con anticuerpos anti-PRGC tras 6-12 meses (Tabla 2). El empeoramiento de la migraña objetivado en estos estudios tras la retirada parece ser más severo de lo comunicado en los pacientes de los ensayos clínicos^{38,39,40,41,44}. Se han reportado empeoramientos rápidos ya desde el primer mes tras la retirada⁴⁰. En general, los estudios publicados de experiencia en vida real coinciden en señalar un empeoramiento progresivo. En algunos se objetiva una frecuencia de DMM equiparable a los registros basales de los pacientes a los tres meses sin tratamiento^{39,45} y en otros a los cuatro meses⁴¹. Tras la retirada del tratamiento aumenta el consumo de medicación aguda y la insatisfacción del pacien-

te³⁹, empeoran las escalas de calidad de vida e impacto de la cefalea³⁸, y una proporción creciente de pacientes vuelve a cumplir criterios de migraña crónica y de uso excesivo de medicación sintomática³⁹. En un estudio de Rafaelli et al., además, se objetivó un empeoramiento más rápido de los pacientes con erenumab (ya el segundo mes tras la retirada) respecto a galcanezumab y fremanezumab (a partir del tercer mes), quizás por la vida media más corta del primero⁴¹. Los reinicios del tratamiento han resultado en general efectivos nuevo^{42,45}.

Sin embargo se debe destacar que una parte de los pacientes no empeoran en algunas series y no precisan reiniciar el tratamiento con anticuerpos anti-PRGC. Así, una cuarta parte de los pacientes de la serie de Lanonne et al. presentaban beneficio sostenido⁴². También en la serie de Vernieri et al. un tercio de los pacientes con migraña crónica tres meses después de dejar el tratamiento seguían con menos de la mitad de los días de cefalea al mes que antes haber iniciado el tratamiento con anticuerpos anti-PRGC, más de la mitad de aquellos con

migraña crónica que había revertido a episódica se mantuvieron en rango de migraña episódica y menos de la mitad de los pacientes con uso excesivo de medicación habían recidivado³⁹. Por último, en la serie de Gantenbein et al., a pesar de observar que la frecuencia de DMM aumenta al retirar el tratamiento con anticuerpos anti-PRGC, a los tres meses casi el 50% de los pacientes no llegan aún a los niveles de DMM basales⁴³.

Teniendo en cuenta la vida media de los anticuerpos anti-PRGC es poco probable que los niveles de estos tras tres meses jueguen un papel significativo en este efecto de mejoría persistente (a los tres meses aproximadamente se ha eliminado siete octavas partes). Aunque dicha mejoría puede explicarse por la reducción del consumo de tratamiento sintomático y la mejoría de la cefalea por uso excesivo de medicación, o por la disminución de estrés como desencadenante de ataques por la baja frecuencia de estos, no podemos descartar un cierto efecto modificador de la enfermedad de los anticuerpos monoclonales anti-PRGC en algunos pacientes.

Estudios con un control clínico más prolongado sobre los pacientes en situación de vida real (seguimiento por lo menos durante un periodo de cinco semividas plasmáticas de los anticuerpos monoclonales anti-PRGC) nos ayudarán a descartar un efecto terapéutico ligado su presencia residual, y evaluar mejor si existe un efecto modificador de historia de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Los anticuerpos contra el PRGC y su receptor han resultado tratamientos preventivos para los pacientes con migraña episódica y crónica eficaces y seguros. A pesar de su mecanismo de acción periférico sobre el sistema trigémino-vascular de forma directa o indirecta modifican mecanismos centrales implicados en la fisiopatología de la migraña. Sin embargo, una proporción considerable de los pacientes respondedores empeora de nuevo en los primeros meses tras la retirada del tratamiento con anticuerpos anti-PRGC, lo que hace pensar que para ellos el tratamiento solo sería modificador de la enfermedad a corto plazo. En algunos pacientes el efecto puede ser más prolongado, dejando abierta la incógnita sobre un efecto modificador de la enfermedad. En cualquier caso, la historia natural de la migraña es tan variable que dificulta atribuir la mejoría de un grupo solo al tratamiento. Está por ver si el tratamiento a más largo plazo con anticuerpos contra el PRGC y su receptor, manteniendo el control de las aferencias nociceptivas por la modulación periférica del sistema trigémino-vascular, será capaz de inducir un efecto neuromodulador central que cambie la historia natural de la migraña.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no comunican conflictos de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krausse DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(6):338-50.
- Martelletti P, Edvinsson L, Ashina M. Shaping the future of migraine targeting calcitonin-gene-related-peptide with the disease-modifying migraine drugs (DMMDs). *J Headache Pain.* 2019;20(1):60.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia.* 2018;38:1-21.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache.* 2008;48:1157-68.
- Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology.* 2015;84:688-95.
- Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain.* 2012;13:615-24.
- Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewart WF, Manack Adams A, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment, and clinical trial design. *J Headache Pain.* 2017;18:101.
- Domínguez C, López A, Ramos-Cabrer P, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Villalba C, et al. Iron deposition in periaqueductal gray matter as a potential biomarker for chronic migraine. *Neurology.* 2019;92(10):e1076-85.
- Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet.* 2019;394(10210):1765-74.
- Seivives H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):86.
- Reuter W, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomized, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalgia.* 2022;42(2):108-18.
- Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol.* 2021;28(5):1716-25.
- Silberstein SD, Cohen JM, Seminario 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;21:114.
- Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology.* 2019;92(20):e2309-e2320.
- Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedynak J, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalgia.* 2021;41(3):340-52.
- Marmura MJ, Diener HC, Cowan RP, Tepper SJ, Diamond ML, Starling AJ, et al. Preventive migraine treatment with eptinezumab reduced acute headache medication and headache frequency to below diagnostic thresholds in patients with chronic migraine and medication-overuse headache. *Headache.* 2021;61:1421-31.

17. Johnson KW, Morin SM, Wroblewski VJ, Johnson MP. Peripheral and central nervous system distribution of the CGRP neutralizing antibody [125I] galcanezumab in male rats. *Cephalgia*. 2019;39(10):1241-8.
18. Edvinsson JCA, Warfvinge K, Krause DN, Blixt FW, Sheykhzade M, Edvinsson L, et al. C-fibers may modulate adjacent A δ -fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *J Headache Pain*. 2019;20(1):105.
19. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, Schain AJ, Noseda R, Stratton J, Burstein R. Fremenezumab-A humanized monoclonal anti-CGRP antibody-inhibits thinly myelinated (A δ) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. *J Neurosci*. 2017;37(44):10587-96.
20. Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: Role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache*. 2017;57(Suppl 2):47-55.
21. Warfvinge K, Edvinsson L, Pickering DS, Sheykhzade M. The presence of calcitonin gene-related peptide and its receptors in rat, pig and human brain: Species differences in calcitonin gene-related peptide pharmacology. *Pharmacology*. 2019;104(5-6):332-34.
22. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-7.
23. Eftekhar S, Gaspar RC, Roberts R, Chen TB, Zeng Z, Villarreal S, et al. Localization of CGRP receptor components and receptor binding sites in rhesus monkey brainstem: A detailed study using *in situ* hybridization, immunofluorescence, and autoradiography. *J Comp Neurol*. 2016;524(1):90-118.
24. Chiariugi A. A Popperian view on anti-CGRP biologics in migraine. *Headache*. 2019;59(10):1855-60.
25. de Tommaso M, Delussi M, Gentile E, Ricci K, Quitadamo SG, Libro G. Effect of single dose Erenumab on cortical responses evoked by cutaneous a-delta fibers: A pilot study in migraine patients. *Cephalgia*. 2021;41(9):1004-14.
26. Thiele A, Klehr L, Strauß S, Angermaier A, Schminke U, Kronenbuerger M, et al. Preventive treatment with CGRP monoclonal antibodies restores brain stem habituation deficits and excitability to painful stimuli in migraine: results from a prospective case-control study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):149.
27. Casillo F, Sebastianelli G, Di Renzo A, Cioffi E, Parisi V, Di Lorenzo C, et al. The monoclonal CGRP-receptor blocking antibody erenumab has different effects on brainstem and cortical sensory-evoked responses. *Cephalgia*. 2022; 42(11-12):1236-45.
28. de Tommaso M, La Rocca M, Quitadamo SG, Ricci K, Tancredi G, Clemente L, et al. Central effects of galcanezumab in migraine: a pilot study on steady state visual evoked potentials and occipital hemodynamic response in migraine patients. *J Headache Pain*. 2022;23(1):52.
29. Ziegeler C, Mehnert J, Asmussen K, May A. Central effects of erenumab in migraine patients: An event-related functional imaging study. *Neurology*. 2020;95(20):e2794-e2802.
30. Basedau H, Sturm LM, Mehnert J, Peng KP, Schellong M, May A. Migraine monoclonal antibodies against CGRP change brain activity depending on ligand or receptor target - an fMRI study. *Elife*. 2022;11:e77146.
31. Bhakta M, Vuong T, Taura T, Wilson DS, Stratton JR, Mackenzie KD. Migraine therapeutics differentially modulate the CGRP pathway. *Cephalgia*. 2021;41(5):499-514.
32. Ziegeler C, May A. Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. *Headache*. 2020;60(2):469-70.
33. De Icco R, Fiamingo G, Greco R, Bottiroli S, Demartini C, Zanaboni AM, et al. Neuropathophysiological and biomolecular effects of erenumab in chronic migraine: An open label study. *Cephalgia*. 2020;40(12):1336-45.
34. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):58.
35. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022;23(1):67.
36. Kuruppu DK, North JM, Kovacik AJ, Dong Y, Pearlman EM, Hutchinson SL. Onset, maintenance, and cessation of effect of galcanezumab for prevention of migraine: A narrative review of three randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2021; 38(3):1614-26.
37. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. *J Headache Pain*. 2019;20(1):66.
38. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, Steinicke M, et al. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain*. 2021;22(1):158.
39. Vernieri F, Brunelli N, Messina R, Costa CM, Colombo B, Torelli P, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):154.
40. De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, Caponetto V, Pistoia F, Giamberardino MA, et al. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol Sci*. 2021;42(8):3297-303.
41. Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalgia*. 2022;42(4-5):326-34.
42. Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiariugi A, Gepetti P, De Cesaris F. Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. *Eur J Neurol*. 2022;29(5):1505-13.
43. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flügel D, Schankin CJ, Viceic D, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. *Cephalgia*. 2021;41(11-12):1181-6.
44. Nsaka M, Scheffler A, Wurthmann S, Schenck H, Kleinschmitz C, Glas M, et al. Real-world evidence following a mandatory treatment break after a 1-year prophylactic treatment with calcitonin gene-related peptide (pathway) monoclonal antibodies. *Brain Behav*. 2022;12(7):e2662.
45. Raffaelli B, Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, et al. Resumption of migraine preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies after a 3-month drug holiday: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2022;23(1):40.