

El fracaso a anticuerpos monoclonales frente a CGRP o su receptor no implica la inefectividad a otros fármacos de la misma clase terapéutica



Failure to monoclonal antibodies against CGRP or its receptor does not preclude lack of efficacy to other drugs from the same therapeutic class

Sr. Editor:

En agosto del año 2018 fueron aprobados por la Agencia Europea del Medicamento¹ los primeros fármacos preventivos de migraña que actuaban sobre la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estos fármacos demostraron reducir el número de días de cefalea y migraña al mes, en ensayos clínicos aleatorizados y controlados frente a placebo en pacientes con migraña episódica y crónica con fallo de eficacia y/o tolerancia a cero a dos tratamientos preventivos previos o a dos a cuatro trata-

mientos preventivos previos²⁻⁸. Dichos resultados motivaron su aprobación europea, nacional, regional y local, siendo financiados por el Sistema Nacional de Salud, en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia con fracaso a tres fármacos preventivos previos y migraña crónica con fallo a tres preventivos previos, siendo uno de ellos la toxina botulínica⁹. Pese a la existencia de directrices nacionales, la aprobación de estos fármacos ha variado en las distintas comunidades autónomas, e incluso en servicios de farmacia hospitalarios individuales, aludiéndose a la bioequivalencia para justificar la aprobación de uno u otro, con base en criterios de «eficiencia».

Desde el punto de vista teórico, son esperables las diferencias respecto a su efectividad y perfil de efectos adversos, pese a que la magnitud de estas probablemente sea pequeña^{10,11}. La diana terapéutica no es exactamente la misma, siendo el receptor del CGRP, en el caso de erenumab, y el CGRP circulante, en el caso de galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab¹¹⁻¹³. Erenumab es un fármaco humano, mientras que el resto son anticuerpos humanizados^{12,13}. Se han reportado casos aislados de respuesta a un fármaco en pacientes que habían tenido fracaso previo a otro fármaco del grupo¹⁴. Dado que las comisiones de farmacia basan sus decisiones en la evidencia disponible,

Tabla 1 Variables demográficas y clínicas

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	M	M	M	M	M	M	H
Edad	54	62	34	44	24	50	33
Tipo de migraña	MC	MC	MC	MC	MC	MC	MC
Meses de evolución de migraña antes de primer Ac	21 años	40 años	14 años	30 años	12 años	4 años	14 años
Preventivos previos a primer Ac	BB, TPM, ZNS, PGB, AMT, DLX, MLT, RBF, BTX, LSN, CDS, Bloq (n = 12)	BB, TPM, ZNS, PGB, ATL, DLX, MLT, RBF, BTX, LSN, CDS, MTZ, CQ10, Bloq (n = 14)	BB, TPM, ZNS, PGB, ATL, DLX, MLT, RBF, BTX, LSN, CDS, Bloq (n = 12)	BB, TPM, ZNS, PGB, ATL, DLX, MLT, BTX, LSN (n = 9)	BB, TPM, ZNS, PGB, ATL, DLX, MLT, BTX, LSN (n = 9)	FLN, BB, TPM, ZNS, TB, AMT, Dsv, Bloq (n = 8)	TPM, AMT, BB, Bloq (n = 3)
Primer AM	Ere	Ere	Galca	Ere	Galca	Frema	Frema
DCM antes de primer Ac	30	30	30	30	30	25	19
DMM antes de primer Ac	12	14	10	12	14	10	8
DCM después de primer Ac	24	8	30	30	30	3	16
DMM después de primer Ac	8	4	9	13	12	2	4
Motivo de cambio	EA	EA	Efec	Efec	Efec	Far	Far
Segundo AM	Galca	Galca	Ere	Galca	Ere	Galca	Galca
DCM después de segundo Ac	11	10	30	22	30	20	6
DMM después de segundo Ac	7	6	4		6	6	6

Ac: anticuerpos; BB: betabloqueantes; TPM: tiporamato; ZNS: zonisamida; PGB: pregabalina; AMT: amitriptilina; DLX: duloxetina; MLT: melatonina; RBF: riboflavina; BTX: toxina botulínica; LSN: lisinopril; CDS: candesartan; Bloq: bloqueos anestésicos; CQ10: coenzima Q10; FLZ: flunarizina; DSV: Desvenlafaxina; M: mujer; H: hombre; ME: migraña episódica; MC: migraña crónica; Galca: galcanezumab; Ere: erenumab; Frema: fremanezumab; AMM: anticuerpo monoclonal; DCM: días de cefalea al mes; DMM: días de migraña al mes; EA: efectos adversos; Efec: efectividad insuficiente; Far: aprobación de tratamiento por farmacia.

consideramos de gran interés reportar una serie de casos de pacientes que obtuvieron respuesta terapéutica a un fármaco habiendo fracasado previamente a otros fármacos de la misma familia.

Presentamos una serie de siete pacientes, todos ellos con migraña crónica, con uso previo de entre tres y 14 fármacos preventivos (media 9,5), en los cuales la respuesta terapéutica tras tres meses de uso no fue equiparable con ambos monoclonales. La [tabla 1](#) resume los fármacos empleados, el motivo de su sustitución y el resultado con cada uno de los tratamientos.

La migraña es la tercera enfermedad más prevalente del mundo, siendo la primera causa de años de vida vividos con discapacidad entre los 15 y los 49 años, edades centrales de la vida en las que la productividad académica, personal y laboral es máxima¹⁵. A diferencia de otras enfermedades neurológicas, la discapacidad causada a consecuencia de los ataques de migraña frecuentes e incapacitantes es tratable mediante tratamientos preventivos, que han demostrado reducir la frecuencia de episodios de cefalea, la intensidad de estos, el absentismo, el presentismo y la respuesta a tratamientos sintomáticos¹⁶. Por todos estos motivos consideramos de gran interés aportar evidencia, pese a tratarse de una serie de casos, que justifique el considerar el uso de un segundo tratamiento de la vía del CGRP en aquellos pacientes con fracaso previo a otro fármaco de la misma familia y animamos a la realización de estudios que evalúen de manera específica este tema.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Agencia Europea de Medicamentos. Informe de Evaluación Pública Europea. Aimovig. Publicado por primera vez el 8 de Ago de 2018, actualizado el 9 de Sep de 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_en.pdf [Consultado el 8 de Oct de 2020].
2. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15:382–90, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00019-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00019-3).
3. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017 Jun;16:425–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2).
4. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.* 2017 Nov 30;377:2123–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>.
5. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia.* 2018 May;38:1026–37, <http://dx.doi.org/10.1177/0333102418759786>.
6. Holland HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selszer KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic

migraine. The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018;91:e2211–21, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>.

7. Mulleners WM, Kim BK, 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;19:814–25.
8. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2019 Sep 21;394:1030–40, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de erenumab (Aimovig) en la profilaxis de la migraña, versión 1. 2019.
10. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet.* 2019 Nov 9;394(10210):1765–74, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8).
11. 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 Jul 17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>.
12. Tringali G, Navarra P. Anti-CGRP and anti-CGRP receptor monoclonal antibodies as antimigraine agents. Potential differences in safety profile postulated on a pathophysiological basis. *Peptides.* 2019 Jun;116:16–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2019.04.012>.
13. Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltrán E, et al. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *J Headache Pain.* 2017 Sep 25;18:96, <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-017-0807-1>.
14. Ziegeler C, May A. Non-Responders to Treatment With Antibodies to the CGRP-Receptor May Profit From a Switch of Antibody Class. *Headache.* 2020 Feb;60:469–70, <http://dx.doi.org/10.1111/head.13729>.
15. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:459–80, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X).
16. Guerrero Peral AL, García-Moncó JC, Oterino Durán A, Díaz Insa S, Irimia Sieira P, Migraña crónica. En: Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P, editores. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Ed. Luzán 5; 2020. ISBN: 978-84-18420-19-1.

J. Porta-Etessam^{a,b,c,*}, N. González-García^a,
Á.L. Guerrero^{d,e,f}
y D. García-Azorín^{d,f}

^a Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^c Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^d Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^e Departamento de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^f Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jporta@yahoo.com (J. Porta-Etessam).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.009>
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Un caso de síndrome de desmielinización osmótica de inicio tardío



A case of late-onset osmotic demyelination syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de desmielinización osmótica (SDO) es una complicación neurológica grave y rara de diversas desregulaciones metabólicas. Aunque la corrección rápida del desequilibrio sódico grave (<120 mmol/l) es la más frecuente (casi el 50% de los casos¹⁻³), se han descrito otros factores concomitantes (abstinencia o abuso de alcohol, hipopotasemia, hipomagnesemia y otros como la bulimia nerviosa³⁻⁶). El SDO aparece principalmente entre los días 1 y 14 desde que se inicia el tratamiento de la hiponatremia y su presentación clínica es variable: consiste en una encefalopatía inicial que tras mejorar es seguida de una fase de disartria, disfagia, alteraciones oculomotoras y cuadriparesia, pudiendo evolucionar a un síndrome de enclaustramiento^{1,2}). En nuestro centro, una mujer de 30 años fue atendida en urgencias por una caída tras perder la consciencia. Sus antecedentes médicos incluían abuso de alcohol, *cannabis* y cocaína, trastorno de la conducta alimentaria (probablemente bulimia) y uso crónico y compulsivo de fármacos diuréticos para adelgazar. En nuestra primera evaluación, la paciente mostraba un estado de alerta fluctuante, alternando episodios de agitación y de disminución del nivel de consciencia. Tras la realización de pruebas (incluyendo análisis de sangre, electrocardiograma y TC craneal), fue diagnosticada de hiponatremia e hipopotasemia hipoosmolares severas (Na 107 mmol/l; K 1,8 mmol/l; osmolaridad 215 mOsm/kg), prolongación significativa del intervalo QT (660 ms) y un hematoma epidural, por lo que ingresó en la UCI. Allí recibió tratamiento, entre

otros, con suero salino hipertónico intravenoso, tras lo cual experimentó un aumento de 17 mmol/l de sodio en menos de 24 h (figs. 1A y B). Después de una semana desde el inicio de los síntomas pudo ser dada de alta sin afectación clínica ni neurológica (sodio y potasio al alta de 138 y 3,8 mmol, respectivamente).

Once días después del alta (es decir, 21 desde la pérdida de consciencia), la paciente consultó a urgencias por debilidad de extremidades derechas, que había empeorado progresivamente en las 48 h previas. La exploración neurológica mostró disfagia mixta, disartria y ausencia bilateral del reflejo nauseoso, con parálisis severa facio braquiocrural derecha, una leve parálisis crural izquierda y piramidismo bilateral. Los electrolitos en sangre fueron normales. Ingresó en neurología para estudio, realizándose una RM cerebral que mostró un área bien delimitada ocupando toda la zona central de la protuberancia, hipointensa en T1 e hiperintensa en secuencias T2 y FLAIR (figs. 2A-C) altamente sugestiva de desmielinización osmótica pontina. La paciente inició fisioterapia intensiva durante su hospitalización y continuó ambulatoriamente. A los 3 meses de seguimiento la paciente podía caminar sin ayuda, aunque presentaba una ligera ataxia.

A pesar de que el mecanismo no es totalmente conocido, el SDO se debe a que, en situación de hiponatremia, se produce una pérdida de sustancias osmóticamente activas en los astrocitos, de forma que al corregir la alteración iónica, si el aumento de tonicidad es más rápido que la síntesis de osmoles, la movilización de agua del espacio intracelular al extracelular provoca que el volumen cerebral disminuya de un valor por encima del normal a uno excesivamente bajo⁷⁻¹⁴.

Por lo que sabemos hasta el momento, este es el primer caso de SDO de aparición tardía (más de 14 días desde el evento desencadenante). Inferimos que probablemente, junto con las alteraciones electrolíticas descritas, la presencia concomitante previa de múltiples factores de riesgo para el desarrollo de SDO (alcoholismo, abuso de drogas, uso

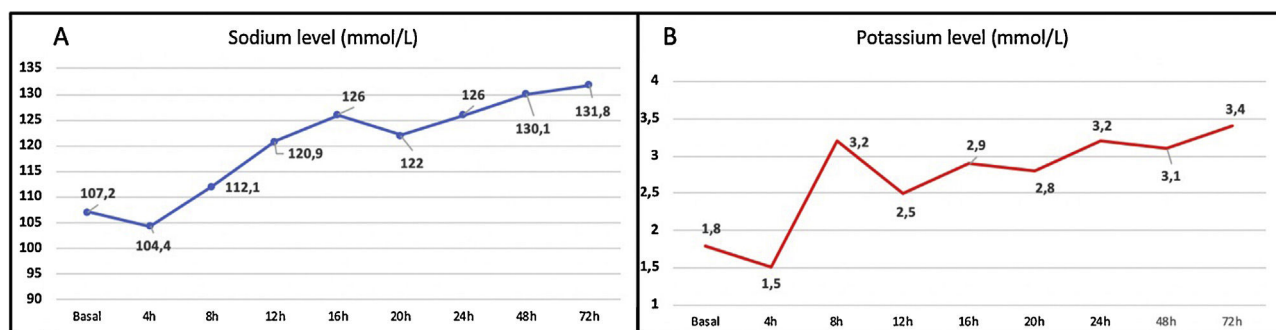


Figura 1 Niveles de sodio (A) y potasio (B) durante las primeras 72 h desde la admisión en urgencias.