



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVOS FÁRMACOS
EN LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA**

Autora: Ainhoa Plaza Arbeo

Fecha: Julio 2020

Tutora: María Soledad Fernández Alfonso

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Introducción y antecedentes	3
2.1. Fisiopatología	3
2.2. Tratamiento general de la migraña	4
3. Objetivo	5
4. Material y métodos	5
5. Resultados	6
5.1. Toxina botulínica tipo A (Botox®)	6
5.2. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP	10
5.3. Posible uso de los nuevos preventivos en el embarazo y la lactancia	15
6. Discusión.....	16
6.1. Toxina botulínica tipo A.....	16
6.2. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP	16
7. Conclusiones.....	17
8. Bibliografía.....	18

1. Resumen

La migraña es una cefalea primaria que impacta negativamente en la calidad de vida y que se caracteriza por presentarse de forma recurrente en ataques de entre 4 y 72 horas con una intensidad severa o moderada. Según su frecuencia se puede distinguir entre migraña episódica y migraña crónica. En cuanto a su fisiopatología, el hipotálamo está considerado el posible iniciador de los ataques de migraña, el cuál activa posteriormente al sistema trigeminovascular. Dicho sistema provoca vasodilatación e inflamación mediante la liberación de neuropéptidos como el CGRP y la continua estimulación de estos mecanismos conduce a la sensibilización nociceptiva. Respecto al tratamiento de la migraña, este se divide en sintomático y preventivo. El tratamiento preventivo es necesario en algunos pacientes para reducir la frecuencia y gravedad de las crisis de migraña y aquí se desarrollan los más novedosos: la toxina botulínica tipo A y los anticuerpos monoclonales contra al CGRP. En cada uno de estos tratamientos se desarrolla el mecanismo de acción, la pauta posológica, la eficacia y la seguridad, así como el posible uso en el embarazo y la lactancia.

La toxina botulínica tipo A está indicada en la prevención de la migraña crónica y actúa inhibiendo la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos e impidiendo la translocación de ciertos receptores de membrana. La administración es intramuscular en zonas de la cabeza y el cuello y aspectos como el intervalo de administración y la duración del tratamiento son controvertidos. Los buenos datos de eficacia y tolerabilidad llevan a plantearse una mejora de su posicionamiento terapéutico en los próximos años.

Los anticuerpos monoclonales contra el CGRP son cuatro: erenumab (único dirigido contra el receptor de CGRP), galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab (dirigidos contra el ligando). Todos están indicados para migraña crónica y migraña episódica. Los intervalos de administración, según el anticuerpo, son cada mes o cada tres meses y todos son de administración subcutánea, excepto eptinezumab, que es de administración intravenosa. Son necesarios más estudios para poder evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo, aunque los datos disponibles son prometedores.

2. Introducción y antecedentes

La migraña se encuentra entre los tipos de cefalea primaria más comunes, además está clasificada como la octava enfermedad en cuanto a impacto negativo en la calidad de vida. Así mismo, la migraña es 2-3 veces más prevalente en las mujeres y tiene un fuerte componente hereditario¹. Según la *International Headache Society*², la migraña se define como cefaleas recurrentes que se manifiestan en ataques de entre 4 y 72 horas, caracterizándose por localización unilateral (en la mitad de los casos¹), de carácter pulsátil e intensidad severa o moderada. Se agrava con el movimiento y se asocia con náuseas y/o fotofobia y fonofobia.

Se pueden diferenciar cuatro fases durante un ataque de migraña³: pródromos, aura, cefalea y síntomas asociados, y resolución. Los pródromos constituyen un estado premonitorio que comienza entre algunas horas y dos días antes del comienzo de la migraña. Los síntomas prodrómicos pueden ser ansiedad, irritabilidad, fonofobia, tristeza, hiperfagia, sed o cambios en la diuresis. El aura consiste en síntomas transitorios de entre 5 y 60 minutos de duración, que coinciden o preceden durante máximo una hora al ataque de migraña. En la mayoría de los casos el aura es de carácter visual^{1,3} (visualización de un escotoma en zig-zag con bordes brillantes), aunque también puede ser de tipo sensitivo o motor. La fase de cefalea y síntomas asociados (descrita anteriormente) es, en muchos casos, la única fase que experimentan los pacientes¹. Por último, la fase de resolución ocurre tras la desaparición de la cefalea y se caracteriza por síntomas similares a los prodrómicos.

Según la frecuencia de las migrañas, se puede diferenciar entre migraña episódica y migraña crónica. La migraña episódica se define cuando se tienen menos de 15 días de cefalea al mes⁴. La migraña crónica se define cuando se tienen 15 o más días de cefalea al mes durante más de 3 meses, de los cuáles, al menos 8 días son ataques migrañosos². También se han encontrado diferencias entre estos dos tipos de migraña en diferentes líquidos biológicos: los niveles de CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) se encuentran elevados en saliva y líquido cefalorraquídeo (LCR) durante el ataque de migraña en la migraña episódica y también en la fase interictal (entre ataques) en la migraña crónica⁵. Además, las concentraciones de CGRP son más altas en la migraña crónica que en la migraña episódica³. Sin embargo, otros estudios^{6,7} no han hallado estas diferencias, encontrando tanto en migraña crónica como en la fase interictal de la migraña episódica niveles elevados de glutamato, CGRP y NGF (factor de crecimiento nervioso), y disminuidos de β -endorfina en LCR, y el mismo patrón en sangre, salvo para el NGF.

2.1. Fisiopatología

El origen del dolor en la migraña parece encontrarse en el hipotálamo¹, que acabará activando al sistema trigeminovascular. La presencia de signos premonitorios como fatiga, poliuria, sed o alteración del apetito, junto con la activación del hipotálamo antes del ataque de migraña, llevan a pensar en dicha estructura como el regulador central de las vías migrañosas. Además, el hipotálamo es el regulador principal de la homeostasis y los ciclos circadianos, regulados a su vez por los ciclos de luz-oscuridad, lo que explicaría la fotofobia que padecen muchos pacientes incluso en el periodo interictal y la susceptibilidad a ciertos factores desencadenantes como dormir demasiado o muy poco, saltarse comidas o situaciones de estrés⁸.

El sistema trigeminovascular (STV) está formado por los vasos menínges, las aferencias sensitivas procedentes de la rama oftálmica del nervio trigémino que rodean dichos vasos (fibras nociceptoras tipo A δ y C) y eferencias procedentes de la porción

parasimpática del nervio facial. De esta forma, la información nociceptiva es llevada al núcleo caudado del trigémino, integrado en el complejo trigeminocervical, y posteriormente al tálamo y a la corteza somatosensitiva (Figura 1⁸). Actualmente hay dos teorías, no excluyentes entre sí, que explican la activación del STV⁵:

- 1) La depresión cortical propagada, asociada al aura. Consiste en una onda de despolarización neuronal y glial que se acompaña de cambios en el flujo sanguíneo y en el metabolismo energético que implica la liberación de mediadores químicos como prostaglandinas, glutamato y óxido nítrico. A nivel cortical, neuronas y glía liberan ATP y glutamato y, además, se produce la activación de metaloproteasas que rompen la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de dichos mediadores para activar las terminales del trigémino que rodean a los vasos meníngeos.
- 2) En el tronco del encéfalo, el locus coeruleus y el núcleo dorsal del rafe actúan como generadores de dolor, ya que estudios de neuroimagen han demostrado su activación junto con áreas del sistema límbico. Además, dichos núcleos y sobre todo la sustancia gris periacueductal, forman parte del sistema de control antinociceptivo descendente. Se han encontrado evidencias de acumulación de hierro en pacientes migrañosos en esta sustancia gris periacueductal, pudiendo catalizar la actuación de radicales libres y, de esta forma, contribuir a la desregulación del sistema nociceptivo trigeminovascular⁹.

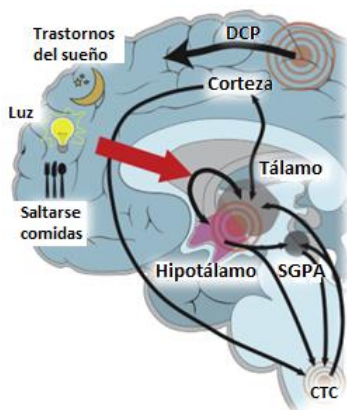


Figura 1. Factores como trastornos del sueño, la luz o saltarse comidas pueden desencadenar migraña. El hipotálamo activa al STV por medio de la depresión cortical propagada (DCP) y la activación del locus coeruleus y el núcleo dorsal del rafe. Desde el complejo trigeminocervical (CTC) la información viaja al tálamo y a la corteza. SGPA: Sustancia gris periacueductal. (Modificado de Akerman S. et al, 2017)

La activación del STV conduce a vasodilatación y a inflamación meníngea estéril por medio de la liberación de péptidos vasoactivos como la sustancia P, el CGRP, el VIP (péptido intestinal vasoactivo), el PACAP (polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria) o la neuroquinina A, entre otros^{5,8}.

Además, la estimulación repetida de las vías del dolor, conduce a la sensibilización nociceptiva, es decir, a la disminución de los umbrales del dolor⁹. Esta sensibilización ocurre tanto a nivel central como periférico y se manifiesta en forma de hiperalgesia y alodinia cutánea⁸, síntomas también asociados con la migraña, y especialmente con la migraña crónica. Más concretamente, la estimulación repetida de las fibras trigeminales puede incrementar la liberación de los neurotransmisores y neuropéptidos anteriormente mencionados, así como la regulación al alza de canales iónicos y receptores como el TRPA1 o el TRPV1 en terminales nociceptivas⁹.

2.2. Tratamiento general de la migraña

El tratamiento de la migraña se puede dividir en dos tipos: el tratamiento sintomático o abortivo y el tratamiento preventivo.

El tratamiento sintomático es obligatorio en todos los pacientes y comprende dos tipos de medicación. La medicación no específica se utiliza en las crisis leves-moderadas, y se trata de analgésicos y AINEs (antiinflamatorios no esteroideos). La medicación específica se utiliza en las crisis moderadas-graves, y aquí se encuentran los “triptanes” (agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D}) y los ergóticos (relegados a un segundo plano por los triptanes). Además, estos fármacos pueden acompañarse de medicación coadyuvante antiemética o procinética (domperidona, metoclopramida) en pacientes con náuseas o vómitos^{1,10}.

El tratamiento preventivo está indicado en las siguientes situaciones¹⁰:

- Pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes.
- Pacientes con crisis de varios días de duración, intensas y con poca respuesta o intolerancia a la medicación sintomática.
- Pacientes que consumen medicación sintomática dos o más días a la semana.
- Pacientes con auras prolongadas o auras con hemiparesia, afasia o clínica del tronco (coma, diplopía, ...).
- Pacientes que experimentan crisis epilépticas durante las crisis de migraña.

El tratamiento preventivo debe mantenerse durante un periodo de 6-12 meses. El objetivo del tratamiento es reducir la frecuencia de las crisis y hacer que éstas sean más leves y más fáciles de manejar^{1,10}. Se calcula que el 38% de los pacientes con migraña necesitan preventivo y sin embargo solo el 11% de los pacientes lo recibe en la actualidad³. Entre los fármacos preventivos se encuentran: algunos beta-bloqueantes (propranolol, nadolol, atenolol, metoprolol), antiepilépticos (topiramato, valproato sódico), antidepresivos (amitriptilina), calcioantagonistas (flunarizina) y ARA-II (candesartán)^{1,3}. Dichos preventivos orales presentan una tolerabilidad y eficacia limitadas: el 50% de los pacientes consiguen una reducción del 50% en los días de migraña¹¹ y entre el 17 y el 29% de los pacientes con migraña crónica abandonan el tratamiento debido a efectos adversos¹². Actualmente, a estos tratamientos preventivos, se incorporan la toxina botulínica tipo A (en el caso de la migraña crónica) y los anticuerpos monoclonales contra el CGRP (indicados para migraña crónica y migraña episódica).

3. Objetivo

El objetivo de este trabajo consiste en explorar las terapias farmacológicas más novedosas para la prevención de la migraña: la toxina botulínica tipo A y los anticuerpos monoclonales contra el CGRP, valorando también el posicionamiento terapéutico de cada una de ellas. En cada terapia, se desarrolla el mecanismo de acción, la forma de administración, la pauta posológica, la eficacia y la seguridad. Además, se ha incluido un apartado sobre el posible uso de estos preventivos en el embarazo y la lactancia.

4. Material y métodos

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos científicos en bases de datos como PubMed y Google Scholar, utilizando palabras clave como *migraine pathophysiology*, *chronic migraine*, *migraine prophylaxis*, *botox migraine* o *cgrp migraine*. También se han consultado guías oficiales de práctica clínica y fichas técnicas e informes de posicionamiento terapéutico disponibles en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y en la página web de la *Food and Drug Administration* (FDA). Dicha búsqueda se ha llevado a cabo entre enero y abril de 2020 y se han seleccionado los documentos más recientes.

5. Resultados

5.1. Toxina botulínica tipo A (Botox®)

La toxina botulínica tipo A, también llamada “OnabotulinumtoxinA” o “Botox®”, está aprobada en España desde el año 2012 para la prevención de la migraña crónica en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a al menos dos tratamientos preventivos^{13,14}. Además, según la *Guía oficial de práctica clínica del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología* (GECSEN)¹⁰, podría considerarse su uso en migraña episódica de alta frecuencia en caso de respuesta inadecuada o intolerancia a otros preventivos.

Mecanismo de acción

Esta sustancia es una de las neurotoxinas sintetizadas por la bacteria *Clostridium botulinum*. Se trata de una proteína compuesta por una cadena pesada y otra cadena ligera unidas por un puente disulfuro. Al entrar en contacto con las terminaciones nerviosas presinápticas, la cadena pesada se une a receptores de membrana y este complejo es endocitado por la neurona. Una vez dentro, la proteína sufre un cambio conformacional, se rompe el enlace disulfuro y la cadena ligera pasa al citoplasma neuronal. En el citoplasma, dicha cadena escinde la proteína SNAP-25 (siglas en inglés de Synaptosomal Associated Protein), la cual se encuentra anclada en la cara interna de la membrana plasmática y forma parte del complejo SNARE (siglas en inglés de Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment protein REceptor). De esta forma, la toxina impide la exocitosis de neurotransmisores y neuropéptidos ya que el complejo SNARE es el que permite la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana de las terminaciones nerviosas para su salida a la hendidura sináptica¹³(Figura 2¹⁵).

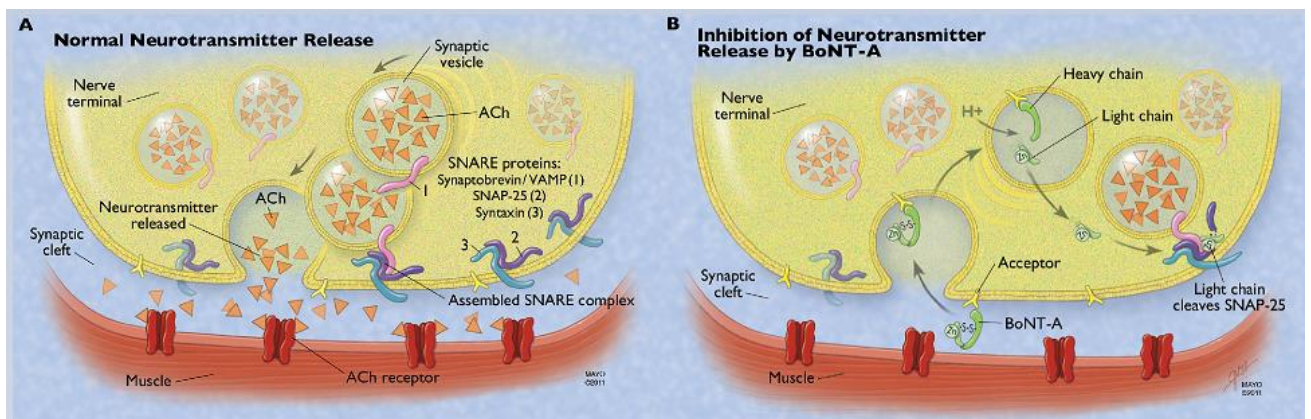


Figura 2. Mecanismo de acción de la toxina botulínica (BoNT-A) en la unión neuromuscular. (Tomado de Robertson CE et al, 2012)

Esto se ha comprobado mediante cultivos celulares y animales de experimentación, donde se ha visto que la toxina bloquea la liberación de neuropéptidos y neurotransmisores implicados en la migraña (sustancia P, CGRP, glutamato) y bloquea la translocación de receptores de membrana como el receptor vaniloide TRPV1 o el receptor purinérgico P2X3. A nivel clínico, también se ha observado una disminución de los niveles de CGRP en respondedores respecto a los no respondedores al tratamiento⁹.

A través de estos mecanismos de acción, la toxina disminuye la sensibilización de las terminaciones nerviosas periféricas e, indirectamente, la sensibilización central. Resulta poco probable que la toxina tenga efectos directos a nivel central ya que en animales de experimentación solo se han detectado fragmentos resultantes de la escisión de la proteína SNAP-25 en neuronas más periféricas¹³.

La familia de receptores TRP (receptores de potencial transitorio) participa en la transducción de diversas modalidades somatosensoriales, y concretamente los receptores TRPA1 y TRPV1 (que en algunas ocasiones se encuentran formando un complejo) juegan un importante papel en el dolor y la inflamación neurogénica en fibras sensoriales¹⁶. El receptor TRPV1 tiene una extensa distribución tisular y celular y su actividad es potenciada por mediadores pro-inflamatorios. Dichos mediadores también promueven su translocación a la membrana plasmática provocando de esta forma la sensibilización de los nociceptores con las consecuentes manifestaciones de hiperalgesia y alodinia¹⁷. Además de presentarse a nivel neuronal, estos receptores se han encontrado también en células endoteliales donde regulan la secreción de CGRP¹⁶.

Antecedentes: Eficacia de la toxina botulínica frente a placebo

Los ensayos clínicos que dieron lugar a la aprobación de la toxina botulínica para la profilaxis de la migraña son los ensayos PREEMPT¹⁸. Dichos ensayos tuvieron una fase doble ciego controlada por placebo de 24 semanas, seguida por una fase abierta de tratamiento durante 33 semanas. De esta forma, puesto que las inyecciones se administran trimestralmente, los del grupo placebo (P/T) recibieron dos ciclos de placebo y tres ciclos de toxina botulínica, mientras que el otro grupo (T) recibió cinco ciclos de toxina botulínica. En la semana 24, la reducción en días de cefalea al mes fue de 8,8 para el grupo T, diferenciándose del grupo placebo en 2,3 días. A las 56 semanas, la reducción de al menos un 50% en días de cefalea fue de aproximadamente un 70% en el grupo T y de un 63% en el grupo P/T. A partir de estos datos, se demostró la eficacia de la toxina botulínica frente a placebo, así como la obtención de mejores resultados con el tratamiento continuado y más temprano.

Cómo se realiza el tratamiento y eficacia del mismo

El tratamiento con toxina botulínica se realiza mediante inyecciones de administración intramuscular que deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello (*Figura 3*¹⁴), con una dosis mínima recomendada de 155 unidades (U) repartidas en 31 puntos. Se pueden administrar 40 U adicionales en los grupos musculares temporal, occipital y trapecio (*Figura 4*¹⁴), completando hasta un máximo de 39 puntos en los casos que se considere necesario¹⁴. Los neurólogos recomiendan incrementar la dosis de 155 U en el caso de ausencia de respuesta, respuesta insuficiente o una duración insuficiente de la respuesta tras la primera infiltración¹³.

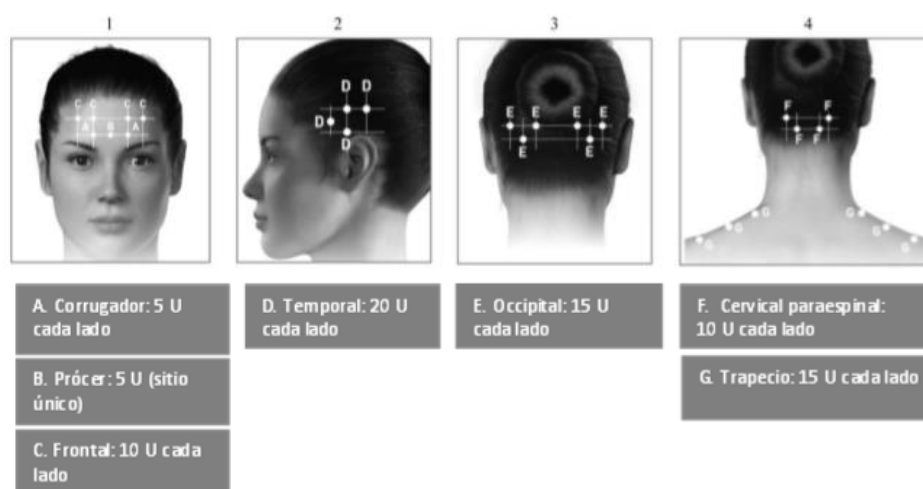


Figura 3. Puntos de inyección de la toxina botulínica. (Tomado de la Ficha técnica de BOTOX)

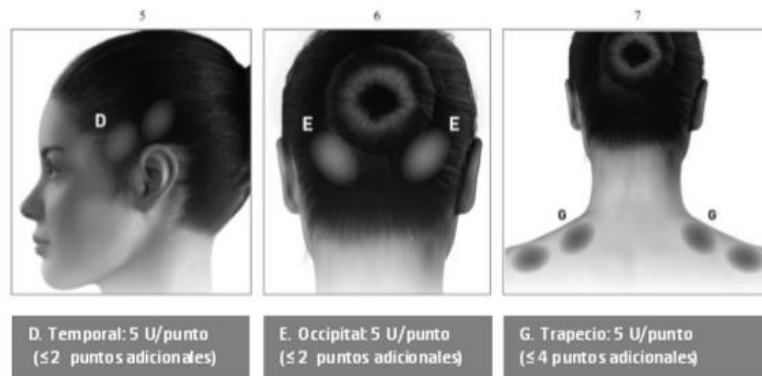


Figura 4. Grupos musculares recomendados para inyecciones adicionales opcionales. (Tomado de la Ficha técnica de BOTOX)

El intervalo recomendado de administración, de forma general, es cada 12 semanas (3 meses)¹⁴, aunque es controvertido. Muchos pacientes indican haber sufrido pérdida de los efectos del tratamiento días o incluso semanas antes de completarse dicho periodo¹⁹, aun habiendo recibido dosis mayores como recomiendan los protocolos. La heterogeneidad en la duración de la respuesta entre pacientes puede deberse a diferencias en la velocidad de recuperación fisiológica según la capacidad de regeneración neuronal de cada persona¹⁹. Por ello, se plantea reducir el intervalo de 12 semanas, al menos en los pacientes que lo precisen, ya que la interrupción del efecto de la toxina puede suponer un factor más que contribuya a la refractariedad de la migraña¹⁹. Por otra parte, varios estudios también han demostrado la posibilidad de alargar dicho intervalo uno¹³, dos²⁰ o incluso cinco²¹ meses más en los pacientes con buena respuesta pasado al menos un año de tratamiento.

Según la *Guía oficial de práctica clínica del GECSSEN*¹⁰, se propone iniciar el tratamiento con la toxina botulínica en pacientes intolerantes, con contraindicación o falta de respuesta a al menos dos preventivos (un beta-bloqueante y topiramato). Además, se ha observado que un menor tiempo de evolución de la migraña se asocia con mejor respuesta al tratamiento, por lo que se recomienda iniciarlo de forma precoz^{13,21}. En la práctica clínica, es muy común que se mantenga el preventivo oral que estuviese tomando el paciente junto con este tratamiento, y conforme pase el tiempo y según la respuesta del paciente, puede irse disminuyendo la dosis del preventivo oral o incluso retirarlo por completo¹³. En un estudio realizado en hospitales de Castilla y León con pacientes que recibieron al menos cinco ciclos de tratamiento²⁰, del 68,7% que remitieron a migraña episódica, en el 13,9% se redujo la dosis del preventivo oral y en el 45,2% pudo retirarse dicho preventivo.

En referencia a cuántos ciclos de toxina botulínica hay que intentar antes de afirmar el fallo de la terapia, la *Guía del GECSSEN*¹⁰ establece 3 ciclos: la mayoría de los pacientes comienzan a obtener respuesta en el primer ciclo, pero aproximadamente el 15% lo hace en el segundo y un 10% de los pacientes aparentemente refractarios responde en el tercer ciclo¹³. En la mayoría de los estudios y guías de práctica clínica, se considera a los pacientes respondedores y candidatos a continuar con el tratamiento cuando obtienen una reducción de al menos un 30% en los días de cefalea. Como objetivos para evaluar la eficacia se utilizan días de migraña o cefalea al mes, consumo de medicación sintomática y escalas para la determinación del impacto de las cefaleas (*HIT-6: Headache Impact Test*, evalúa la frecuencia y severidad de las cefaleas en el último mes utilizando una escala de Likert; *MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale*, evalúa el grado de incapacidad provocado por la migraña en los últimos tres meses)¹².

No existe ningún consenso sobre cuánto se debe mantener el tratamiento, ya que se han encontrado diferencias en cuanto a la eficacia a lo largo del tiempo. En el estudio REPOSE²² y el estudio COMPEL²³, los pacientes fueron obteniendo un aumento progresivo en la respuesta hasta alcanzar su máximo al final de los estudios. En el estudio COMPEL²³ se inyectaron hasta 9 ciclos y en el estudio REPOSE²² se inyectaron hasta 13 ciclos, aunque los pacientes tratados disminuyeron especialmente a partir del noveno ciclo. En un estudio prospectivo realizado siguiendo la guía de práctica clínica del Reino Unido²¹, 127 de un total de 200 pacientes (63,5%) respondieron al tratamiento tras 2 ciclos, de los cuáles 113 recibieron al menos 5 ciclos y 28 recibieron al menos 13 ciclos (más de 3 años de tratamiento). Se calcula que pasado el primer año tan solo un 10% de los pacientes podría cesar el tratamiento²⁴; sin embargo, en el seguimiento durante más de 5 años²⁴, se observa una pérdida importante de respuesta a partir del segundo año (aunque ninguno de los pacientes que continuaron el tratamiento durante más de 3 años dejó de responder). En un estudio realizado en Italia con seguimiento de los pacientes durante 48 meses²⁵, los días con cefalea al mes fueron menores en todos los puntos respecto al inicio, aunque no siempre estadísticamente significativos respecto al punto anterior, observándose la mayor diferencia a los 6 y a los 12 meses (*Figura 5*²⁵); además este estudio también demostró una reducción de la discapacidad asociada a la migraña en la escala MIDAS durante los 4 años de tratamiento. En el estudio de Castilla y León²⁰, el 15,7% de los pacientes interrumpieron el tratamiento pasado el primer año por falta de eficacia, habiendo obtenido la mayoría entre un 30 y un 50% de mejora durante ese año de tratamiento. Es difícil cesar el tratamiento con toxina botulínica porque muchos pacientes empeoran volviendo a requerir el tratamiento²¹ (*Figura 6*²¹), es por ello que muchos médicos consideran la toxina botulínica como una terapia de larga duración²⁵. Aun así, las actuales recomendaciones de la *European Headache Federation*²⁶ son cesar el tratamiento cuando se tengan menos de 10 días de cefalea al mes durante 3 meses.

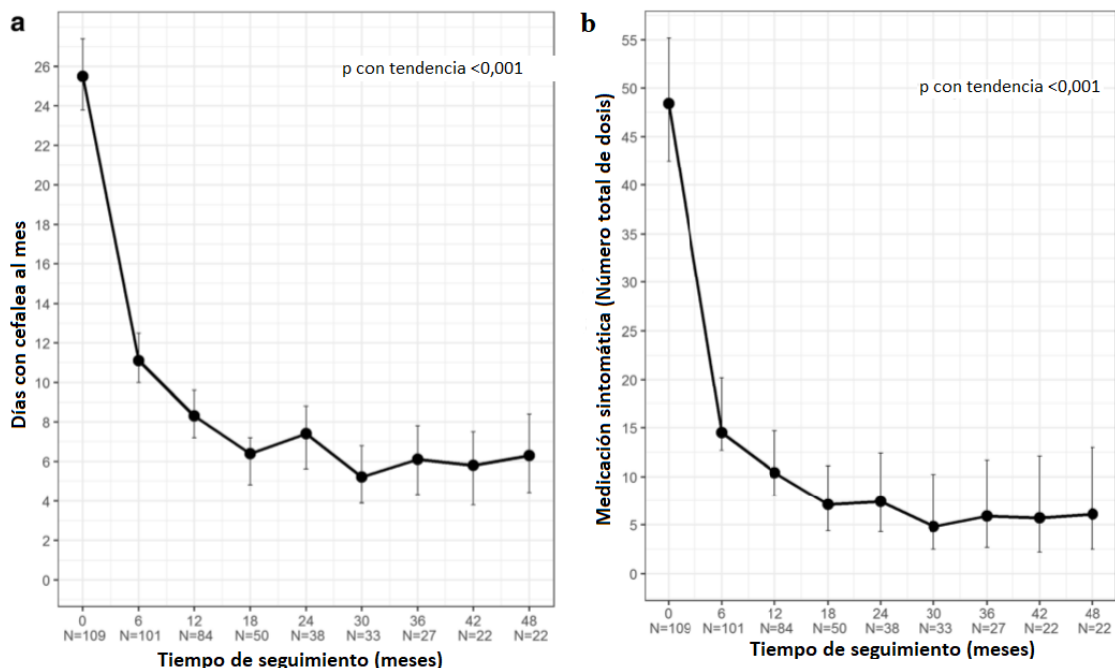


Figura 5. Gráficas de la media de días con cefalea al mes (a) y el número de dosis de medicación sintomática (b) antes de empezar el tratamiento (0) y hasta los 48 meses, a intervalos de 6 meses. Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% sobre las medias estimadas. (Modificado de Santoro A et al, 2020)

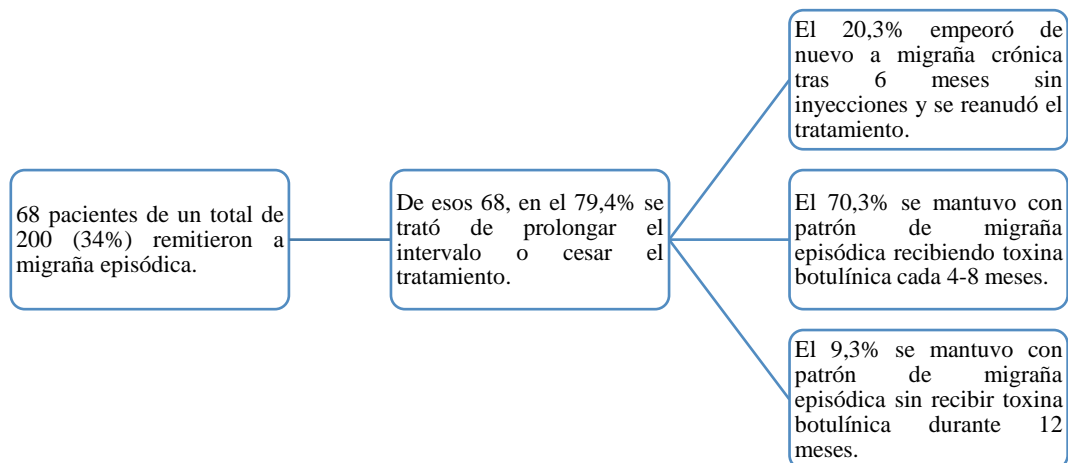


Figura 6. Datos de pacientes que interrumpieron el tratamiento siguiendo las recomendaciones de la guía de práctica clínica del Reino Unido (Elaboración propia. Fuente: Andreou AP et al, 2018)

Seguridad

En los ensayos que dieron lugar a la indicación para migraña crónica, la tasa de abandono debida a efectos adversos fue tan solo del 3,4%¹³, e incluso nula en estudios posteriores^{21,25}, y los estudios de larga duración indican que dicha tolerabilidad se mantiene a lo largo del tiempo^{22,23,24}. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran: dolor cervical, debilidad muscular, sensación de rigidez muscular y ptosis palpebral y, en general, son de carácter transitorio¹⁴.

5.2. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP

Debido a la implicación del CGRP en la fisiopatología de la migraña, se han desarrollado recientemente anticuerpos contra dicha molécula o contra su receptor. La mayoría ya se encuentran aprobados por la EMA (*European Medicines Agency*): erenumab (2018), galcanezumab (2018) y fremanezumab (2019), salvo eptinezumab que solo se encuentra aprobado por la FDA (2020). Los cuatro anticuerpos son válidos tanto para tratar la migraña episódica como la migraña crónica¹¹ y, por lo tanto, están indicados para la profilaxis de la migraña en pacientes con al menos cuatro días de migraña al mes^{27,28,29}. Sin embargo, su financiación (por ahora los únicos comercializados en España son erenumab y galcanezumab) es para pacientes con al menos ocho días de migraña al mes y tres o más fracasos de tratamientos preventivos, incluyendo toxina botulínica en el caso de la migraña crónica^{4,30}.

Implicación del CGRP en la migraña

El CGRP es la molécula que se ha implicado con mayor consistencia en la activación del STV. Es un potente vasodilatador y facilita la nocicepción. Tanto el CGRP como su receptor, se expresan en diferentes neuronas del ganglio del trigémino, como las terminaciones aferentes del núcleo caudado del trigémino, el cerebelo, la duramadre, la sustancia gris periacueductal, el tálamo, el hipotálamo, el sistema límbico y el córtex⁵.

El CGRP se encuentra elevado en los pacientes migrañosos en diversos líquidos biológicos, estudios experimentales han demostrado que la inyección intravenosa de este neuropéptido induce una cefalea con características migrañosas tan solo en las personas diagnosticadas de migraña y que los niveles de CGRP se normalizan tras el tratamiento con sumatriptán o rizatriptán⁵. Además, existen evidencias de su papel en la sensibilización central, interviniendo en la transición de migraña episódica a migraña crónica³¹, y en la fotofobia⁵. La sensibilización central ocurre por medio del incremento

en la liberación de CGRP y glutamato a nivel presináptico, así como por el incremento en la excitabilidad postsináptica³². El CGRP también causa sensibilización periférica incrementando la expresión genética del P2X3 y el BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), ya que ambos dan lugar a la potenciación de la transmisión nociceptiva a través de las aferencias del trigémino³². Por otra parte, el CGRP participa en la inflamación neurogénica de la migraña a través de la vasodilatación, la extravasación plasmática facilitada por la neuroquinina A y la sustancia P, y la liberación de agentes pro-inflamatorios al interactuar con receptores de mastocitos y células gliales³².

Se ha planteado la posibilidad de utilizar los niveles de CGRP como biomarcador en la migraña, pero por el momento se descarta, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes tienen niveles similares a personas sin cefalea⁵. También existe la posibilidad de utilizar esta medición como predictor de respuesta a estos anticuerpos monoclonales y para ello sería necesario demostrar que los pacientes con niveles elevados de CGRP obtienen una mejor respuesta a los anticuerpos, así como que los pacientes en los que otros neuropéptidos tienen mayor influencia obtienen una respuesta inferior⁵.

Mecanismos de acción y farmacocinética

Estos anticuerpos son todos inmunoglobulinas de tipo G (IgG), la mayoría son anticuerpos humanizados diseñados contra el ligando CGRP (galcanezumab-IgG4-, fremanezumab-IgG2-, eptinezumab-IgG1-) con excepción de erenumab (IgG2) que es un anticuerpo totalmente humano y diseñado contra el receptor del CGRP.

En cuanto a su farmacocinética, tienen vida media larga (semanas) posibilitando una menor frecuencia de administración respecto a tratamientos preventivos orales y, debido a su tamaño, no atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que actúan a nivel periférico³¹ (nervios trigeminales, meninges, vasos sanguíneos⁶) (*Figura 7*³³). Además, en vez de ser metabolizados por el hígado son hidrolizados a pequeños péptidos o aminoácidos, lo que permite evitar problemas de interacciones con otros medicamentos⁵.

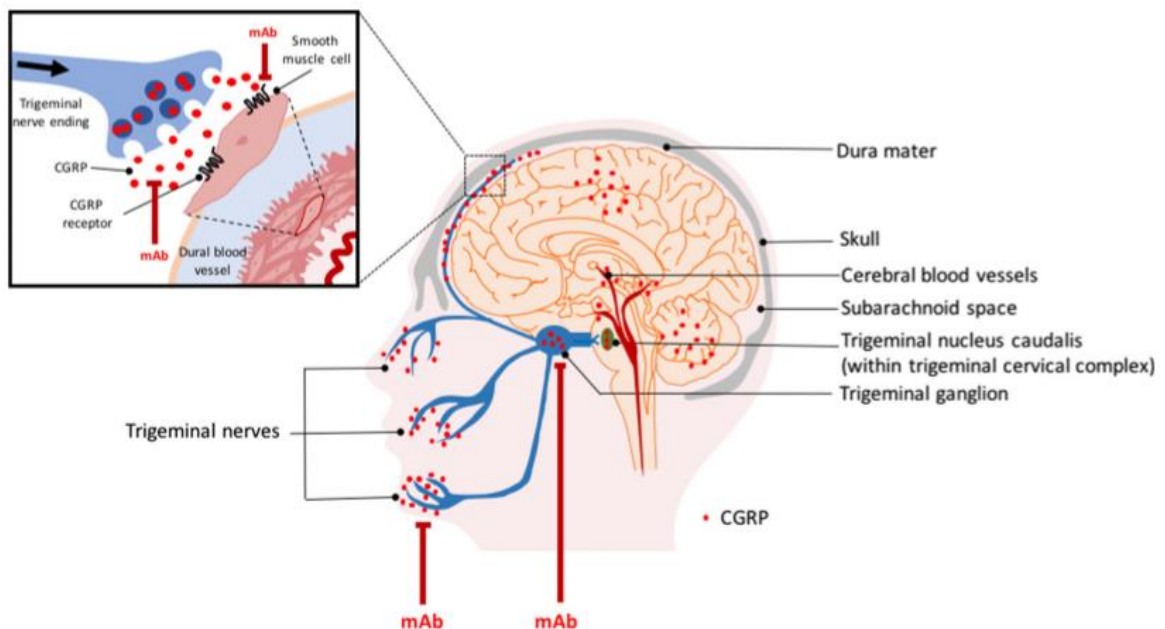


Figura 7. Posibles sitios de acción de los anticuerpos monoclonales (mAb) contra el CGRP. (Tomado de Ong J. et al, 2018)

Cómo se realiza el tratamiento y eficacia del mismo

En este apartado, se desarrollan por separado los diferentes anticuerpos ya que poseen vías de administración y pautas posológicas distintas, además se explica su eficacia tanto en migraña crónica como en migraña episódica. En la mayoría de los estudios se considera a los pacientes respondedores cuando obtienen una reducción de al menos un 50% en los días de cefalea y como objetivos para evaluar la eficacia se utilizan días de migraña o cefalea al mes, consumo de medicación sintomática y las escalas para la determinación del impacto de las cefaleas (*HIT-6*, *MIDAS*, *MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*, que mide la funcionalidad). Tanto en los estudios como en la práctica clínica, al igual que ocurría con la toxina botulínica, se permite el uso concomitante del tratamiento preventivo oral que estuviese tomando el paciente. Es importante resaltar que en los respondedores se observa un rápido comienzo de acción, concretamente una semana tras el inicio del tratamiento^{27,28,31}.

Erenumab (Aimovig®)

Se administra por vía subcutánea mediante jeringa o pluma precargada en abdomen, muslos o deltoides mensualmente, pudiendo emplearse la dosis de 70 mg (recomendada) o 140 mg. En los ensayos clínicos, la mayoría de los respondedores obtuvieron mejoría clínica en los tres primeros meses, por lo que si en este plazo no se obtuviera respuesta se consideraría la interrupción del tratamiento²⁷.

En el ensayo pivotal realizado en pacientes con migraña crónica²⁷ que comparó placebo vs erenumab 70 mg vs erenumab 140 mg, el 68% de los pacientes no habían respondido a uno o más tratamientos preventivos y, a las 12 semanas, se obtuvo una reducción de 6,6 días en los días de migraña al mes (DMM), resultando en alrededor de un 19% los respondedores que obtuvieron una reducción de al menos el 75%. La diferencia de erenumab frente a placebo fue de 2,5 DMM. En la extensión abierta de este ensayo, la eficacia se mantuvo durante 1 año observándose una reducción de 9,3 DMM respecto al inicio del ensayo tras 52 semanas de tratamiento.

Un estudio realizado en un centro alemán³⁴, evaluó a pacientes con migraña crónica durante las 12 semanas siguientes al cese del tratamiento tras haber recibido erenumab (durante 1 año) o galcanezumab (durante 9 meses). Comprobó que los pacientes no volvían a la situación de antes del tratamiento, aunque sí se observó un incremento en los días de cefalea a lo largo del tiempo, concretamente se observó un incremento significativo en los días con cefalea severa entre las semanas 9-12.

En el ensayo pivotal STRIVE realizado en pacientes con migraña episódica^{27,35} que comparó placebo vs erenumab 70 mg vs erenumab 140 mg, entorno al 21% de los respondedores obtuvieron una reducción de al menos un 75% en DMM entre las semanas 13 y 24. Cabe destacar que la diferencia de erenumab frente a placebo fue de 1,4 (70 mg) y 1,9 (140 mg) DMM. En la extensión activa de este ensayo, en la semana 52, la media de respondedores (reducción de al menos un 50% en DMM) fue de un 62,9%.

Galcanzumab (Emgality®)

Se administra por vía subcutánea mediante pluma precargada en abdomen, muslo, parte posterior del brazo o región glútea. La pauta posológica recomendada es de 120 mg una vez al mes tras una dosis de carga inicial de 240 mg. La respuesta al tratamiento debe evaluarse en un plazo de tres meses²⁸.

El ensayo pivotal REGAIN^{28,36} evaluó a pacientes con migraña crónica durante un periodo de 3 meses, recibiendo placebo, galcanezumab 120 mg o galcanezumab 240 mg,

con una extensión abierta posterior de 9 meses. A los 3 meses, se observó una diferencia de 4,7 DMM respecto al estado basal en los pacientes tratados con galcanezumab, diferenciándose en aproximadamente 2 días del placebo, y una tasa de respondedores con reducción de al menos un 50% en DMM del 27,5%. El 64% de los pacientes presentaban uso excesivo de medicación sintomática al inicio y, en estos, se observó una reducción de 2,4 DMM respecto al estado basal y significativa frente a placebo.

Los ensayos pivotaes EVOLVE-1 y EVOLVE-2^{28,36} evaluaron a pacientes con migraña episódica durante un periodo de 6 meses recibiendo placebo, galcanezumab 120 mg o galcanezumab 240 mg. En estos ensayos, la media de reducción de DMM respecto al estado basal fue de 4,4, diferenciándose del placebo en 1,9 DMM, y la tasa de respondedores con al menos un 50% menos de DMM fue de un 59,7%. En la *Figura 8*³⁶ se puede observar la respuesta acumulada mantenida durante los 6 meses. Además, es importante resaltar que se obtuvo una media de 13,8% de respondedores con reducción del 100% en DMM^{28,37}.

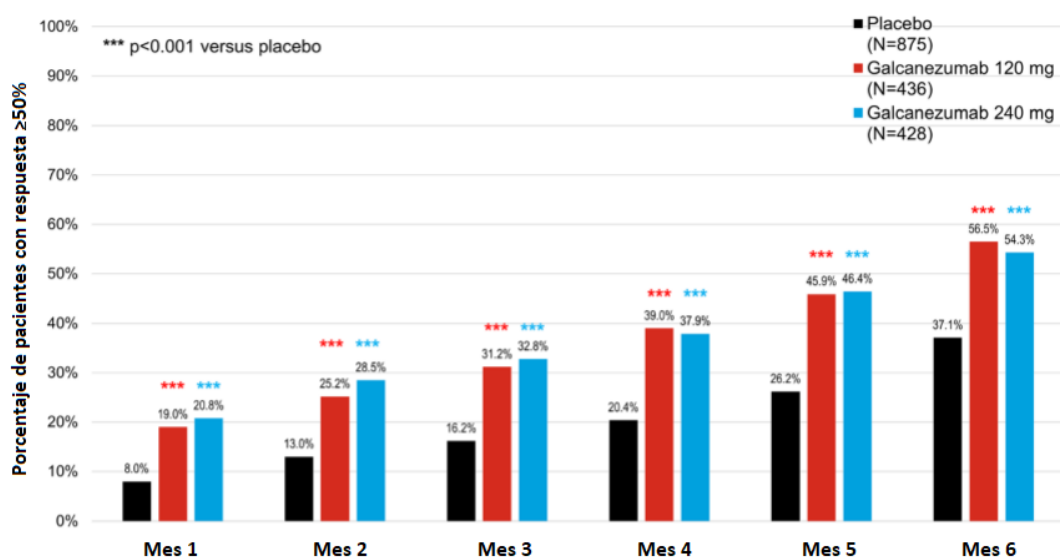


Figura 8. Porcentaje de pacientes con migraña episódica que alcanzaron una respuesta acumulada mantenida $\geq 50\%$ (en cada mes y en los meses siguientes). (Modificado de Förderreuther S. et al, 2018).

En cuanto a la eficacia a largo plazo, la respuesta se mantuvo durante un año en un estudio abierto y no controlado por placebo que evaluó a pacientes con migraña crónica y migraña episódica³⁸. La tasa de pacientes que obtuvieron una reducción de al menos el 50% en DMM fue de un 69,6%.

Fremanezumab (Ajovy®)

Se administra por vía subcutánea mediante jeringa o pluma precargada en el abdomen, el muslo o el brazo. Existen dos opciones de pauta posológica: 225 mg al mes o 675 mg cada tres meses, y la respuesta al tratamiento debe evaluarse en un plazo de tres meses²⁹.

El ensayo pivotal que evaluó a pacientes con migraña crónica^{29,39} comparó placebo vs fremanezumab mensual (tras una dosis inicial de 675 mg) vs fremanezumab trimestral durante un periodo de 12 semanas. Los DMM se redujeron una media de 4,9 días, diferenciándose del placebo en 1,8 días, y la tasa de respuesta de al menos un 50% fue de un 37,6% en el caso de fremanezumab trimestral y de un 40,8% en fremanezumab mensual.

El ensayo pivotal que evaluó a pacientes con migraña episódica⁴⁰ comparó placebo vs fremanezumab mensual vs fremanezumab trimestral durante un periodo de 12 semanas.

La reducción media en DMM fue de 3,6, diferenciándose del placebo en 1,2 días. Los pacientes que obtuvieron una reducción de al menos un 50% en DMM fueron el 46%.

En cuanto a la eficacia a largo plazo, tanto para migraña episódica como para migraña crónica, la eficacia se mantuvo hasta 12 meses más en un estudio posterior²⁹. El 61% de los pacientes que completaron este estudio obtuvieron una respuesta de al menos un 50% en el último mes.

Eptinezumab (Vyepti®)

Se administra por vía intravenosa en una infusión de 30 minutos de duración. La pauta posológica recomendada es 100 mg cada tres meses, aunque también algunos pacientes podrían recibir 300 mg cada 3 meses⁴¹.

El ensayo pivotal PROMISE-2 evaluó a pacientes con migraña crónica^{41,42} recibiendo placebo, eptinezumab 100 mg o eptinezumab 300 mg durante un periodo de 6 meses, aunque los objetivos principales para evaluar la eficacia corresponden a los 3 primeros meses. En los tres primeros meses, la media de reducción en DMM fue de 7,9, diferenciándose del placebo en 2,3 días, y la tasa de respondedores con reducción de al menos un 75% de DMM fue de 26,7% (eptinezumab 100 mg) y 33,1% (eptinezumab 300 mg) frente a 15% en el grupo placebo. Se puede observar la evolución en DMM durante los seis meses en la *Figura 9*⁴¹.

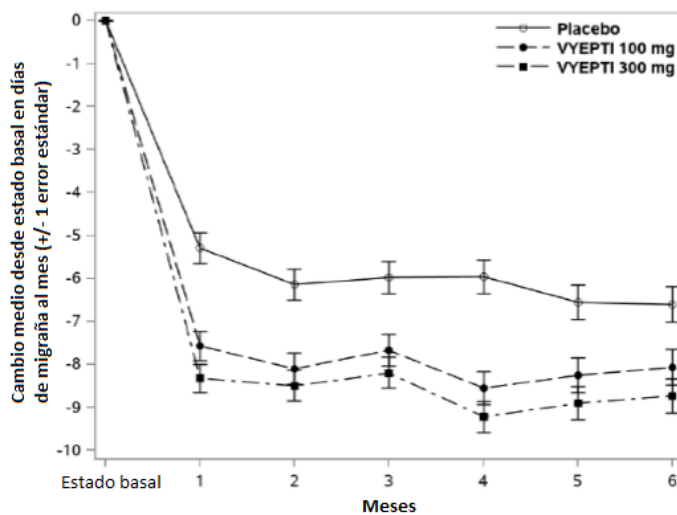


Figura 9. Cambio desde el estado basal en días de migraña al mes durante el estudio. (Modificado de Full prescribing information Vyepti™)

El ensayo pivotal PROMISE-1^{41,43} que evaluó a pacientes con migraña episódica comparó placebo vs eptinezumab 30mg vs eptinezumab 100 mg vs eptinezumab 300 mg durante un periodo de 12 meses. Al igual que en el caso de migraña crónica, los objetivos principales para evaluar la eficacia corresponden a los 3 primeros meses, periodo en el que de media con las dosis de 100 mg y 300 mg se redujeron 4,1 días los DMM diferenciándose del placebo en 1 día. El objetivo principal de reducción de los DMM no fue significativo en el grupo de eptinezumab 30 mg. En esos 3 meses, un 22,2% (eptinezumab 100 mg) y un 29,7% (eptinezumab 300 mg) frente a un 16,2% (placebo) obtuvieron una reducción de al menos un 75% en DMM.

Seguridad

La tasa de eventos adversos con los cuatro anticuerpos es muy similar a placebo y el abandono de los ensayos debido a estos es menor del 4%⁵. Las reacciones adversas más frecuentes y significativas frente a placebo con los anticuerpos de administración subcutánea son las reacciones en el lugar de la inyección (dolor, induración o eritema y

prurito o reacción local), las cuales suelen ser de carácter transitorio^{27,28,29}. Tanto en los ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización con dichos anticuerpos, se han notificado algunos casos de reacciones de hipersensibilidad^{27,28,29}: erupción cutánea, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas. En el caso de eptinezumab, las reacciones adversas más frecuentes, aunque de baja incidencia, son nasofaringitis y reacciones de hipersensibilidad⁴¹.

En todos los artículos se hace referencia a la preocupación por la falta de datos de seguridad a largo plazo. Esto se debe fundamentalmente al papel que tiene el CGRP como vasodilatador en el sistema cardiovascular y cerebrovascular. Aunque es cierto que en la gran mayoría de los ensayos se ha excluido a pacientes con presencia o antecedentes de enfermedades cardiovasculares y/o cerebrovasculares, hay algunos estudios que excluyen dicho riesgo vascular. Un estudio evaluó el efecto de una dosis única por vía intravenosa de erenumab 140 mg en pacientes con angina de pecho estable bajo condiciones de ejercicio controladas y éstos mostraron una duración del ejercicio similar al grupo placebo y sin empeoramiento de la isquemia miocárdica²⁷. Y otro estudio realizado durante un periodo de 168 días con fremanezumab en mujeres con una edad media de 56 años (riesgo cardiovascular incrementado por la edad), administró por vía intravenosa una única dosis de 300, 1000, 1500 o 2000 mg y no halló cambios hemodinámicos ni electrocardiográficos significativos frente a placebo⁴⁴. Sin embargo, los *informes de posicionamiento terapéutico*^{4,30} muestran datos de algunos pacientes que han sufrido acontecimientos adversos cardiovasculares y en los que no se puede excluir la relación causal con la administración de los anticuerpos.

Inmunogenicidad

En todos los ensayos, se ha observado la aparición de anticuerpos anti-fármaco (frente a los anticuerpos anti-CGRP) en un pequeño porcentaje de los pacientes, algunos de los cuáles han resultado tener actividad neutralizante *in vitro*^{29,30,35,43}. A pesar de ello, no se ha demostrado que este hecho tenga consecuencias en la eficacia o en la seguridad^{27,28,29,41}.

5.3. Posible uso de los nuevos preventivos en el embarazo y la lactancia

Debido a la influencia de los cambios hormonales, la frecuencia de las migrañas puede variar durante estos periodos. En la mayoría de los casos, se reduce su frecuencia debido a que los niveles hormonales, aunque más elevados, se mantienen constantes en comparación con las fluctuaciones que se producen en condiciones normales. Sin embargo, esto no ocurre tanto en la migraña crónica o con aura⁴⁵. Además, el posible estrés derivado de la gestación también puede contribuir a desencadenar la migraña. Debido a las limitaciones durante estas etapas en el tratamiento sintomático y en el tratamiento preventivo, el cuál trata de evitarse mediante medidas no farmacológicas, se ha querido revisar la posible utilización de los nuevos preventivos.

La toxina botulínica está clasificada por la FDA en la categoría C y el GECSSEN⁴⁵ no recomienda de forma general su uso en el embarazo, puesto que se ha demostrado riesgo para el feto en los ensayos en animales. Sin embargo, dado que en diversos estudios clínicos no se ha demostrado su influencia en abortos o teratogénesis^{45,46} y tampoco parece probable que atraviese la barrera placentaria⁴⁶, puede considerarse su utilización en pacientes refractarias que ya estaban siendo tratadas con buena respuesta⁴⁵. Durante la lactancia, el uso de la toxina botulínica se considera seguro, al igual que el de otros fármacos preventivos, sin haberse reportado ninguna reacción adversa⁴⁵.

En cuanto a los anticuerpos monoclonales contra el CGRP, aún no están clasificados por la FDA, ya que no hay datos sobre su uso en humanos⁴⁷. Las fichas técnicas^{27,28,29,41} indican que no se han demostrado efectos perjudiciales en el feto en los ensayos con animales, aunque en los ensayos con erenumab se detectaron concentraciones cuantificables del fármaco en las crías recién nacidas²⁷, por lo que atraviesan la barrera placentaria al igual que el resto de IgGs. Por el momento, se desaconseja el uso en el embarazo⁵, debido especialmente al riesgo teórico de que la inhibición del CGRP pueda desencadenar eclampsia^{4,30}. Respecto a la lactancia, las fichas técnicas^{27,28,29} afirman que podría considerarse su uso pasados unos días tras el parto, pues se sabe que las concentraciones de IgGs en la leche materna van disminuyendo con el tiempo.

6. Discusión

6.1. Toxina botulínica tipo A

El intervalo de administración es uno de los puntos controvertidos en el tratamiento con la toxina botulínica. En varios estudios en los que se ha prolongado el intervalo de tres meses, hay pacientes que han sufrido pérdida de eficacia y no se puede descartar que este hecho sea debido al cambio en el intervalo de administración^{20,21,24}. Por ello, es probable que lo más seguro sea mantener el periodo de tres meses en todos los pacientes, ya que en muchos conlleva el riesgo de empeoramiento de la migraña y una posible refractariedad al tratamiento. En cuanto a la reducción del periodo de tres meses en los pacientes que lo requieran son necesarios más datos para establecer la seguridad de dicho procedimiento.

Es considerable plantearse la futura mejora del posicionamiento terapéutico de la toxina botulínica en la prevención de la migraña crónica. Los expertos indican que se ha demostrado mejor eficacia cuánto antes se aplica el tratamiento^{13,21} y en la mayoría de los estudios las tasas de respondedores son superiores al 60%^{20,21,24}. Además, se trata de un tratamiento coste-efectivo ya que, en comparación con otros preventivos orales, es el único tratamiento que reduce las visitas a urgencias¹³. Otro aspecto a favor de la toxina botulínica es la tolerabilidad: en general, los efectos adversos se sitúan por debajo del 20%¹³, y en un estudio post-autorización en el que se comparó la toxina botulínica frente a topiramato⁴⁸, el abandono del estudio debido a efectos adversos fue del 4% con la toxina botulínica frente al 51% con topiramato. En cualquier caso, son necesarios más ensayos en donde se comparen la toxina botulínica frente al resto de preventivos.

La duración del tratamiento es muy controvertida. A pesar de lo que recomiendan los protocolos actuales²⁶, parece recomendable continuar el tratamiento siempre que siga habiendo respuesta al mismo, al menos los primeros años, debido a la posibilidad de sufrir una recaída²¹. Además, el perfil de seguridad parece mantenerse a lo largo del tiempo, incluso en el tratamiento durante más de cinco años²⁴.

Así mismo, es relevante señalar el posible uso de la toxina botulínica durante el embarazo: aún es necesario observar lo que ocurrirá en el futuro puesto que no han sido muchas las mujeres tratadas, sin embargo los datos disponibles son prometedores, ya que no se han demostrado evidencias de daño fetal en la práctica clínica y está clasificada en la misma categoría de la FDA (la C) que los demás tratamientos preventivos recomendados en primera línea⁴⁵.

6.2. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP

En general, los anticuerpos monoclonales presentan ciertas ventajas respecto a los preventivos orales. La menor frecuencia de administración facilita la adherencia al tratamiento, y la ausencia de metabolización por el hígado evita problemas de

interacciones con otros fármacos, especialmente importante en estos pacientes en los que es frecuente el uso excesivo de medicación y las patologías concomitantes⁵. Además, el comienzo del efecto es mucho más rápido que el de los preventivos orales, una semana en el caso de los anticuerpos frente a un mes en el caso de los preventivos orales¹¹.

En cuanto a la eficacia, son necesarios estudios con periodos de tratamiento más prolongados. Con erenumab, galcanezumab y fremanezumab, tanto en el caso de migraña episódica como en el de migraña crónica, inicialmente los porcentajes de pacientes respondedores son inferiores al 50%^{27,28,29,36,39,40}. Sin embargo, en los estudios a largo plazo de 1 año de duración, se observan porcentajes de pacientes respondedores de alrededor del 60%^{27,29,38}. Además, es importante resaltar los pacientes llamados “hiperrespondedores”, pacientes que han obtenido una reducción de al menos un 75% en DMM^{27,42,43} o incluso del 100%, en el caso de galcanezumab en pacientes con migraña episódica³⁷. El tratamiento con eptinezumab, a pesar de los cortos periodos estudiados hasta ahora, revela tasas de pacientes respondedores^{42,43} similares a las de los pacientes tratados con el resto de anticuerpos durante más tiempo, por lo que parece prometedor. De forma general, son necesarios estudios que comparen directamente los diferentes anticuerpos con el resto de preventivos disponibles.

Respecto a la seguridad, los datos son alentadores y más teniendo en cuenta que los efectos secundarios sí son un problema frecuente en el tratamiento preventivo actual^{5,11}. Sin embargo, se requieren estudios post-comercialización en los que se evalúe la seguridad a largo plazo, debido fundamentalmente al efecto vasodilatador del CGRP. Por el momento, la inmunogenicidad no es un aspecto preocupante debido a las bajas tasas de anticuerpos y al aparentemente nulo efecto en la eficacia o la seguridad. A pesar de ello, son necesarios estudios más prolongados para poder valorar mejor la inmunogenicidad.

Por último, actualmente no se dispone de datos sobre el uso de los anticuerpos en el embarazo y la lactancia: quizás puedan utilizarse durante la lactancia, pero, debido al papel vasodilatador del CGRP, el uso durante el embarazo parece arriesgado.

7. Conclusiones

La migraña es una enfermedad que empeora notablemente la calidad de vida y, para reducir la frecuencia de las crisis y su intensidad, muchos pacientes requieren un tratamiento preventivo. Los datos actuales sobre eficacia y seguridad de los tratamientos preventivos orales muestran la necesidad de nuevos medicamentos en este campo. La mejora del conocimiento sobre su fisiopatología ha permitido incorporar nuevas terapias: la toxina botulínica tipo A y los anticuerpos monoclonales contra el CGRP.

En cuanto a la toxina botulínica tipo A, se espera una mejora de su posicionamiento terapéutico en los próximos años. Esto se debe a los buenos datos sobre eficacia y seguridad, que se mantienen en tratamientos prolongados, y a las evidencias que demuestran una mejor eficacia cuanto antes se inicia el tratamiento. En lo referente a la administración de la toxina, parece recomendable mantener el intervalo de tres meses entre inyecciones, así como el mantenimiento del tratamiento mientras perdure la respuesta al mismo.

Respecto a los anticuerpos monoclonales contra el CGRP, la mejora de su posicionamiento terapéutico aún se ve lejana en el tiempo. Presentan múltiples ventajas frente a los preventivos actuales como la ausencia de interacciones con otros medicamentos y el rápido inicio del efecto. Sin embargo, son necesarios estudios que

evalúen estas terapias a largo plazo, aunque los datos disponibles sobre eficacia y seguridad son prometedores.

En definitiva, el tratamiento preventivo de la migraña puede cambiar en los próximos años gracias a la aparición de estas terapias, así como al posible desarrollo de nuevos tratamientos como consecuencia del mejor conocimiento de su fisiopatología.

8. Bibliografía

1. Pascual J. Cefalea y migraña. *Medicine* [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2020];12(71):4145–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2019.01.010>
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* [Internet]. 2018 [citado 8 Feb 2020];38(1):1–211. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102417738202>
3. Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE). GUÍA OFICIAL DE CEFALÉAS 2019 [Internet]. 2019 [citado 8 Feb 2020]. Disponible en: http://www.saneurologia.org/wp-content/uploads/2019/03/Guia_Cefaleas_san-2019.pdf
4. Departamento de medicamentos de uso humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de la migraña. [Internet]. 2019 [citado 8 Feb 2020]; IPT, 62/2019.V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x17133>
5. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado M., Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral A., et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología* [Internet]. 2019 [citado 6 Feb 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>
6. Onderwater G. L. J., Van Dongen R. M., Zielman R., Terwindt G. M., Ferrari M. D. Primary headaches. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2020];146:267–284. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804279-3.00016-2>
7. Van Dongen R.M., Zielman R., Noga M., Dekkers O.M., Hankemeier T., van Den Maagdenberg A.MJM, et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* [Internet]. 2016 [citado 22 Feb 2020];37(1):49–63. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102415625614>
8. Akerman S, Romero-Reyes M, Holland PR. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 [citado 13 Feb 2020];172:151–70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919795>
9. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache* [Internet]. 2017 [citado 31 Ene 2020];57(1):109–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/head.12999>
10. Grupo de estudio de cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN). Guía oficial de práctica clínica en cefaleas [Internet]. 2015 [citado 4 Mar 2020]. Disponible en: http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf
11. Pascual J. Tratamiento de la migraña en el año 2020. *Med Clin* [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2020];152(6):226–228. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2018.10.017>
12. Grupo de trabajo del Protocolo para el manejo del paciente con migraña crónica. Protocolo para el manejo del paciente con migraña crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) [Internet]. 2016 [citado 13 Mar 2020]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/pr_1_iacs_protocolo_migranya_profesionales-1.pdf
13. Gago-Veiga A., Santos-Lasaosa S, Cuadrado M., Guerrero Á., Irimia P, Láinez J., et al. Evidencia y experiencia de bótox en migraña crónica: Recomendaciones para la práctica clínica diaria. *Neurología* [Internet]. 2019 [citado 31 Ene 2020];34(6):408–417. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.008>
14. Departamento de medicamentos de uso humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica BOTOX 50 unidades Allergan, polvo para solución inyectable. [Internet]. [citado 22 Feb 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70602/FT_70602.html
15. Robertson CE, Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2012 [citado 26 Mar 2020];8:35–48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22275844>

16. Fernandes E, Fernandes M, Keeble J. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *British Journal of Pharmacology* [Internet]. 2012 [citado 5 Feb 2020];166(2):510–521. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1476-5381.2012.01851.x>
17. Montiel AF. Los canales de comunicación sensorial TRPs como dianas farmacológicas. [Internet]. 2011 [citado 5 Feb 2020];54(3):290-294. Disponible en: <https://www.academia.edu/25007499/2. Los canales de comunicación sensorial TRPs como dianas farmacológicas>
18. Aurora SK, Dodick DW, Diener H., DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2014 [citado 18 Abr 2020];129(1):61–70. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ane.12171>
19. Khan FA, Mohammed AE, Poongkunran M, Chimakurthy A, Pepper M. Wearing Off Effect of OnabotulinumtoxinA Near the End of Treatment Cycle for Chronic Migraine: A 4-Year Clinical Experience. *Headache* [Internet]. 2019 [citado 3 Feb 2020];60(2):430–440. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.13713>
20. Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, et al. Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain* [Internet]. 2016 [citado 6 Feb 2020];17(1):1–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27957623>
21. Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A, Murphy M, Palmisani S, Fenech C, et al. Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. *Eur J Neurol* [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2020];25(8):1069–1075. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.13657>
22. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain* [Internet]. 2019 [citado 25 Abr 2020];20(1):26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30845917>
23. Blumenfeld A, Stark R, Freeman M, Orejudos A, Manack Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* [Internet]. 2018 [citado 25 Abr 2020];19(1):1–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29404713>
24. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia* [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2020];35(10):864–868. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102414561873>
25. Santoro A., Copetti M., Miscio AM., Leone AM., Fontana A. Chronic migraine long-term regular treatment with onabotulinumtoxinA: a retrospective real-life observational study up to 4 years of therapy. *Neurol Sci* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04283-y>
26. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* [Internet]. 2018 [citado 28 Abr 2020];19:1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0921-8>
27. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Aimovig 140 mg solución inyectable en pluma precargada. [Internet]. [citado 4 Mar 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181293004/FT_1181293004.pdf
28. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Emgality 120 mg solución inyectable en pluma precargada. [Internet]. [citado 4 Mar 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1181330001/FT_1181330001.pdf
29. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Ajovy 225 mg solución inyectable en jeringa precargada. [Internet]. [citado 4 Mar 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191358001/FT_1191358001.pdf
30. Departamento de medicamentos de uso humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de la migraña. [Internet]. 2019 [citado 10 Feb 2020]; IPT, 63/2019.V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x17133>
31. Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators – The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class. *Headache* [Internet]. 2019 [citado 8 Feb 2020];59(6):951–970. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.13510>

32. Urits I, Jones M, Gress K, Charipova K, Fiocchi J, Kaye A, et al. CGRP Antagonists for the Treatment of Chronic Migraines: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2019 [citado 14 Mar 2020];23(5):1–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30874961>
33. Ong J, Wei D, Goadsby P. Recent Advances in Pharmacotherapy for Migraine Prevention: From Pathophysiology to New Drugs. *Drugs* [Internet]. 2018 [citado 25 Mar 2020];78(4):411–437. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29396834>
34. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. *J Headache Pain* [Internet]. 2019 [citado 8 Feb 2020];20(1):1–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31159727>
35. 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* [Internet]. 2017 [citado 3 Feb 2020];377(22):2123–2132. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
36. Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer V, Aurora S, Láinez M. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *J Headache Pain* [Internet]. 2018 [citado 8 Feb 2020];19(1):1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30594122>
37. Martin V, Samaan KH, Aurora S, Pearlman EM, Zhou C, Li X, et al. Efficacy and Safety of Galcanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: A Narrative Review. *Adv Ther* [Internet]. 2020 [citado 30 Abr 2020];37(5):2034–49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32319039>
38. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, Wang S, Dycke A, Selzler KJ, et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurology* [Internet]. 2018 [citado 30 Abr 2020];18. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1193-2>
39. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [citado 3 Feb 2020];377(22):2113–2122. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>
40. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 [citado 30 Abr 2020];319(19):1999–2008. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853>
41. U.S. Food and Drug Administration. Full prescribing information Vyepti™ (eptinezumab-jjmr) injection, for intravenous use. [Internet]. [citado 17 Mar 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf
42. Lipton R, Goadsby P, Smith J, Schaeffler B, Biondi D, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* [Internet]. 2020 [citado 30 Abr 2020];94(13):e1365–e1377. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32209650>
43. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2020];40(3):241–254. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102420905132>
44. Bigal ME, Walter S, Bronson M, Alibhoy A, Escandon R. Cardiovascular and hemodynamic parameters in women following prolonged CGRP inhibition using LBR-101, a monoclonal antibody against CGRP. *Cephalalgia* [Internet]. 2014 [citado 18 Mar 2020];34(12):968–976. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102414527646>
45. González-García N, Díaz de Terán J, López-Veloso AC, Mas Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Cefalea: embarazo y lactancia. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN). *Neurología* [Internet]. 2019 [citado 20 Abr 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.12.003>
46. Robinson AY, Grogan PM. OnabotulinumtoxinA Successfully Used as Migraine Prophylaxis During Pregnancy: A Case Report. *Military Medicine* [Internet]. 2014 [citado 20 Abr 2020];179(6):e703–e704. Disponible en: <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00477>
47. Burch R. Headache in Pregnancy and the Puerperium. *Neurol Clin* [Internet]. 2019 [citado 20 Abr 2020];37(1):31–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.09.004>
48. Rothrock J.F., Adams A.M., Lipton R.B., Silberstein S.D., Jo E., Zhao X., et al. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *J Headache Pain* [Internet]. 2019 [citado 18 Abr 2020];59(10): 1700–1713. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/head.13653>