



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Efectividad y seguridad de nuevos fármacos
antimigrañosos en el área de salud de Cádiz.*

AUTOR/A

Juan Tudela Tomás

DIRECTOR/ES

Rosa María Ramos Guerrero
María Eugenia Rodríguez Mateos

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Efectividad y seguridad de nuevos fármacos
antimigrañosos en el área de salud de Cádiz.*

AUTOR

Juan Tudela Tomás

DIRECTORAS

Rosa María Ramos Guerrero

María Eugenia Rodríguez Mateos

2025



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D. Juan Tudela Tomás, habiendo cursado el Programa de Doctorado Biología Molecular y Biotecnología de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Efectividad y seguridad de nuevos fármacos antimigrañosos en el área de salud de Cádiz.

y dirigida por:

D.: María Eugenia Rodríguez Mateos

D.: Rosa María Ramos Guerrero

D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 10 de Febrero de 2025

(firma)

Firmado por TUDELA TOMAS JUAN - ***3965** el día 13/02/2025
con un certificado emitido por AC FNMT Usuarios

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento, art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

Agradecimientos

No puedo evitar que me haga gracia el hecho de que cuando empecé este proyecto, una de las primeras cosas que se pasaban por mi cabeza fue la sección de agradecimientos (“¿A quién mencionaré?”; “Tengo que poner esto sí o sí”; “Esta anécdota la tendré que contar”), y ahora, cuatro años después, casi se me olvida escribirla. Cuatro años dan para mucho, o no, supongo que depende de tus circunstancias. Puede ser perfectamente una pequeña etapa más y totalmente continuista en tu vida, y que eso sea genial. Pero también puede parecerle toda una vida, debido a la gran cantidad de cambios o sucesos que experimentas, y es esta la categoría en la que, inevitablemente, me incluyo. He tenido la suerte de visitar lugares en los que me perdería encantado, de experimentar muchas alegrías y risas, de disfrutar nuevas y viejas aficiones, de recibir unas buenas dosis de realidad, de conocer gente para el recuerdo... A este proyecto le costó bastante arrancar, y pese a diversas dificultades durante el camino, aquí está. Me uno ahora a grandes colegas como el Dr. Octopus, el Dr. Doofenshmirtz, el Dr. No, la Dra. Harleen Quinzel, el Dr. Lecter o el Dr. Muerte... (¿será cierto que los estudios de posgrado te corrompen?) Tengo que agradecer a mis directoras el haberse ofrecido sin pensárselo dos veces. A todo aquel que me ha ayudado y dado ánimos a lo largo de estos años, y a quien no. A mis padres, por ayudarme en tantas cosas desde siempre y aún a día de hoy. A mis amigos de toda la vida, que siguen ahí desde el instituto, y dan igual los años, cada reencuentro y cada conversación cargada de referencias sobre nuestras frikadas se mantiene atemporal y es sanadora. A los no tan viejos y a los nuevos, por su buen humor continuo y su habilidad para sacarme de casa, proponer planes distintos y hacer que los sencillos sean perfectos. A quien siempre estará, de un modo u otro. A quien siempre me ayuda, aunque sea escuchando (¡y aunque sean 5 minutos!), reconduciendo las turbulencias, haciendo boberías, bruncheando, valorando los pequeños momentos y todo lo bueno que tenemos... Y por supuesto, a Tolkien.

Publicaciones

Artículos de investigación

- Tudela-Tomas, J., Ramos-Guerrero, R.-M., & Rodriguez-Mateos, M.-E. (2024). Reversion of chronic to episodic migraine in working age and botulinum toxin-resistant patients treated with fremanezumab: A real-life study. *Brain and Behavior*, 14, e3631. <https://doi.org/10.1002/brb3.3631>
- Tudela-Tomas, J., Ramos-Guerrero, R.-M., & Rodriguez-Mateos, M.-E. (2025). Reversion of chronic to episodic migraine in working age and botulinum toxin-resistant patients treated with erenumab: A real-life study. En preparación.

Comunicaciones a congresos

- Tudela-Tomás, J., Corrales-Paz, M., Menguiano-Romero, Y., Manzano-Martin, M. V., Huertas-Fernández, M. J., Rodríguez-Mateos, M. E. (2024). Chronic migraine reversion and symptomatic medication reduction with Fremanezumab. 28th Congress of the European Association of Hospital Pharmacist, Burdeos, Francia.
- Tudela-Tomás, J., Corrales-Paz, M., Menguiano-Romero, Y., Manzano-Martin, M. V., Huertas-Fernández, M. J., Rodríguez-Mateos, M. E. (2025). Chronic migraine reversion and symptomatic medication reduction with Erenumab. 17th European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics Congress (EACPT2025), Helsinki, Finlandia.

Otras Comunicaciones

- Tudela-Tomás, J., Menguiano-Romero, Y., Ocaña-de la Rosa, M. A., Giráldez-Pérez, T., Alegre-del Rey, E. J. Comparación indirecta ajustada entre pembrolizumab, nivolumab y durvalumab en cáncer de pulmón no microcítico reseccable (2024). 69 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (A Coruña, España).
- Pla-Pasán, R., Menguiano-Romero, Y., Sánchez-Lobón, I., Rodríguez-Moreta, C., Tudela-Tomás, J. Experiencia de uso de fremanezumab en el tratamiento de la migraña crónica y episódica (2022). 67 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Barcelona, España).

Sesiones Clínicas Hospitalarias

- Tudela Tomás, J. Evaluación de resultados de atogepant en la profilaxis de la migraña, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz (2024).
- Tudela Tomás, J. Evaluación de resultados de rimegepant en la profilaxis de la migraña, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz (2024).
- Tudela Tomás, J. Evaluación de resultados de pembrolizumab en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz (2024).

Formación Sanitaria Especializada

- Tudela Tomás, J. Farmacéutico Interno Residente, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz (1/10/2020-30/09/2024).
- Tudela Tomás, J. Movilidad-Estancia Nacional, Unidad de Farmacocinética Clínica, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Clínico Universitario de Salamanca (01-30/06/2023).
- Tudela Tomás, J. Movilidad-Estancia Nacional, Unidad de Farmacogenética, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (01-31/10/2023).
- Tudela Tomás, J. Movilidad-Estancia Nacional, Unidad de Evaluación y Posicionamiento de Medicamentos, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz (02-30/11/2023).

CONTENIDO

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	3
SUMMARY	5
INTRODUCCIÓN	7
1.1 Epidemiología	9
1.2 Manifestaciones	12
1.3 Diagnóstico	15
1.4 Tipos de migraña	15
1.5 Fisiopatología	15
1.5.1 Hiperexcitación	15
1.5.2 Sensibilización de neuronas nociceptivas	16
1.5.3 Transmisión del dolor	16
1.5.4 Proceso del ataque de migraña	16
1.5.5 CGRP y migraña	23
1.6 Factores de riesgo y comorbilidades	27
1.6.1 Edad y sexo	27
1.6.2 Factores metabólicos	27
1.6.3 Hipertensión y enfermedad cardiovascular	28
1.6.4 Alteraciones hormonales	28
1.6.5 Genética/Epigenética	31
1.7 Comorbilidades psiquiátricas	32
1.8 Riesgo de cronificación	36
1.9 Tratamiento	36
1.9.1 Tratamiento sintomático	36
1.9.2 Tratamiento profiláctico	40
2. OBJETIVOS	49
2.1 Objetivos	51
2.1.1 Objetivos generales	51
2.1.2 Objetivos específicos	51
3. MATERIALES Y MÉTODOS	53
3.1 Solicitud de autorización	55
3.2 Bases de datos	55
3.3 Historias clínicas digitales	55
3.4 Hoja de información al paciente y consentimiento informado	56
3.5 Cuestionario de migraña	56
3.6 Comparación indirecta	58
3.6.1 Comparación indirecta de disminución de las medianas de MHDs	58
3.6.2 Comparación indirecta de porcentajes de pacientes con reversión	59
3.7 Análisis estadístico	60
4. REVERSIÓN DE MIGRAÑA CRÓNICA A EPISÓDICA: FREMANEZUMAB	61
4.1 Migraña y fremanezumab: Resultados	63
4.1.1 Selección de pacientes	63
4.1.2 Características de los pacientes	63
4.1.3 Resultados de efectividad	63
4.1.4 Resultados de seguridad	67

4.2 Migraña y fremanezumab: Discusión	67
4.2.1 Tamaño muestral	67
4.2.2 Selección de fremanezumab	73
4.2.3 Resistencia a toxina botulínica	73
4.2.4 Sexo de los pacientes	73
4.2.5 Edad de los pacientes	74
4.2.6 Duración del tratamiento	74
4.2.7 Fracaso previo a erenumab	75
4.2.8 Comorbilidades	75
4.2.9 Resultados de efectividad: MHDs	76
4.2.10 Resultados de efectividad: DHHs	82
4.2.11 Resultados de efectividad: MSMDs	82
4.2.12 Resultados de efectividad: SMO	85
4.2.13 Resultados de efectividad: NRS	87
4.2.14 Resultados de efectividad: Otras características	87
4.2.15 Resultados de seguridad	90
5. REVERSIÓN DE MIGRAÑA CRÓNICA A EPISÓDICA: ERENUMAB	91
5.1 Migrañas y erenumab: Resultados	93
5.1.1 Selección de pacientes	93
5.1.2 Características de los pacientes	93
5.1.3 Resultados de efectividad	93
5.1.4 Resultados de seguridad	97
5.2 Migrañas y erenumab: Discusión	97
5.2.1 Tamaño muestral	97
5.2.2 Selección de erenumab y resistencia a toxina botulínica	103
5.2.3 Sexo de los pacientes	103
5.2.4 Edad de los pacientes	103
5.2.5 Duración del tratamiento	103
5.2.6 Comorbilidades	104
5.2.7 Resultados de efectividad: MHDs	106
5.2.8 Resultados de efectividad: DHHs	109
5.2.9 Resultados de efectividad: MSMDs	109
5.2.10 Resultados de efectividad: SMO	110
5.2.11 Resultados de efectividad: NRS	110
5.2.12 Resultados de efectividad: Otras características	110
5.2.13 Resultados de seguridad	110
6. COMPARACIÓN INDIRECTA FREMANEZUMAB-GALCANEZUMAB	111
7. CONCLUSIONES	117
7.1 Conclusiones	119
7.1.1 Conclusiones específicas	119
7.1.2 Conclusiones generales	120
8. BIBLIOGRAFÍA	123

ABREVIATURAS

ACEIs: *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

ADR: *Adverse drug reactions*, reacciones adversas a medicamentos

ARB: *Angiotensin II Receptor Blockers*, antagonistas del receptor de angiotensina II

ASA: *Acetylsalicylic acid*, ácido acetilsalicílico

BBB: *Blood Brain Barrier*, barrea hematoencefálica

BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*, factor neurotrófico derivado del cerebro

CGRP: *Calcitonin gene related peptide*, péptido relacionado con el gen de la calcitonina

CGRPR: Receptor del CGRP

CLR: *Calcitonin receptor like receptor*, receptor similar al receptor de calcitonina

CM: *Chronic migraine*, migraña crónica

CRP: *C reactive protein*, proteína C reactiva

DALYs: *Disability Adjusted Life Years*, Años de Vida Ajustados por Discapacidad

DHHs: *Daily headache hours*, horas al día con dolor de cabeza

DM: Diabetes mellitus

EE: Error estándar

EM: *Episodic migraine*, migraña episódica

GBD2019: *Global Burden of Disease study 2019*

GWAS: *Genome-wide association study*, estudio de asociación de genoma completo

HDL: *High density lipoproteins*, lipoproteínas de alta densidad

HIT-6: *Headache Impact Test*, Test de impacto del dolor de cabeza

IC: Intervalo de Confianza

IL: Interleuquina

MHDs: *Monthly headache days*, días mensuales con dolor de cabeza

MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*, escala de evaluación de la discapacidad por migraña

MSMDs: *Medication symptomatic monthly days*, días mensuales con empleo de tratamiento sintomático

NMDA: N-metil-D-aspartato

NRS: *Numerical Rating Scale*, escala de calificación numérica

NSAIDs: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*, antiinflamatorios no esteroideos

OR: *Odds ratio*, razón de probabilidades

PACAP: *Pituitary adenylate cyclase activator peptide*, péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria

PGE₂: Prostaglandina E₂

PGI₂: Prostaglandina I₂

PYLLs: *Potential Years of Life Lost*, Años Potenciales de Vida Perdidos

RAMP1: *Receptor activity modifier protein 1*, proteína 1 modificadora de la actividad del receptor

RCT: *Randomized clinical trial*, ensayo clínico aleatorizado.

SMO: *Symptomatic medication overuse*, abuso de medicación sintomática.

SNAP-25: *Synaptosomal-Associated Protein 25*, proteína asociada a sinaptosomas 25

SNARE: *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor*, receptor de proteínas solubles de unión al factor sensible a la N -etilmaleimida

SNPs: *Single nucleotide polymorphisms*, polimorfismos de un solo nucleótido

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor-alpha*, factor de necrosis tumoral-alfa

YLDs: *Years Lived with Disability*, Años Vividos con Discapacidad

RESUMEN

La migraña es una patología consistente en cefaleas episódicas y recurrentes acompañadas de sensibilidad a la luz, el sonido o el movimiento. A nivel clínico, se caracteriza por una sintomatología y fases diferenciadas, que contribuyen a su diagnóstico. Se puede clasificar en migraña episódica (EM) con hasta 14 días mensuales, y migraña crónica (CM), a partir de 15 días mensuales. A nivel fisiopatológico, el protagonista más actual es el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), un potente vasodilatador que además estimula la liberación de mediadores neurológicos y facilita la transmisión nociceptiva. El tratamiento sintomático se sustenta en antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y triptanes, existiendo un alto riesgo de que el SMO cronifique la patología. En el tratamiento profiláctico, a los fármacos tradicionales se les han unido nuevos tratamientos centrados en CGRP o su receptor (CGRPR). Estos nuevos tratamientos son los anticuerpos monoclonales fremanezumab, erenumab, galcanezumab y eptinezumab, de efectividad y seguridad demostrada. Los estudios que evalúan la reversión de CM a EM mediante el tratamiento profiláctico con anticuerpos anti-CGRP son muy escasos y, todavía más, en pacientes en edad laboral y cumpliendo el criterio de haber recibido y fracasado previamente el tratamiento con la toxina botulínica tipo A (criterio de restricción de financiación en CM en España), sin existir estudios de este tipo para fremanezumab y erenumab.

El objetivo principal de este proyecto fue estudiar la reversión de CM a EM en pacientes en edad laboral y resistentes a la toxina botulínica tratados con fremanezumab y erenumab, teniendo como objetivos complementarios: determinar la influencia de las posibles características clínicas de los pacientes en la reversión de CM a EM, evaluar los beneficios de fremanezumab y erenumab en la patología, detectar las reacciones adversas a medicamentos (ADR) ocasionadas por fremanezumab y erenumab y realizar una comparación de la efectividad de fremanezumab y galcanezumab.

Se llevó a cabo un estudio observacional de medicamentos, incluyendo a los pacientes con CM y edad inferior a 65 años, bajo tratamiento con fremanezumab en pauta de una inyección mensual de 225mg o erenumab en pauta de inyección mensual de 140mg, durante al menos tres meses. Se realizaron entrevistas en las que se recopilaron las variables para evaluar su posible influencia en la reversión de CM a ME: sexo, edad, duración del tratamiento con el anticuerpo monoclonal, fracaso previo a erenumab (en el caso de los pacientes con fremanezumab), control sintomático con triptanes, NSAIDs o combinado con ambos, hipertensión, diabetes mellitus (DM) tipo 1,

depresión y ansiedad. Las variables de efectividad fueron evaluadas antes de iniciar el tratamiento y en el momento de la entrevista, y fueron: número de días mensuales con cefalea (MHDs), número de horas al día con cefalea (DHHs), número de días mensuales con empleo de tratamiento sintomático (MSMDs), porcentaje de pacientes con abuso de medicación sintomática (SMO) e intensidad del dolor de cabeza según la puntuación en la *Numerical Rating Scale* (NRS). Se definieron como convertidores a aquellos pacientes que alcanzaron la reversión, es decir, aquellos en los que disminuyó el número de MHDs a menos de 15 días, tras al menos tres meses de tratamiento. En cuanto a la detección de posibles ADR, se preguntó a los pacientes si habían experimentado algún cambio en su salud de cualquier tipo tras comenzar el tratamiento. Para realizar la comparación indirecta entre fremanezumab y galcanezumab, se utilizaron los resultados de un estudio en vida real de galcanezumab en pacientes con CM y SMO, y las variables de efectividad comparadas fueron la disminución de las medianas de MHDs y el porcentaje de pacientes con reversión al final del estudio.

Tras la realización del estudio, se detectaron la ansiedad y el fracaso previo a erenumab como posibles predictores negativos para la reversión de CM a EM en el tratamiento con fremanezumab, y la ansiedad y la depresión en el caso del tratamiento con erenumab. Se evaluaron los beneficios de fremanezumab y erenumab en pacientes con CM en edad laboral y resistentes a toxina botulínica tipo A. Se detectaron ADR ocasionadas por fremanezumab y erenumab cuya naturaleza permitió considerarlos como fármacos seguros. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas tras el tratamiento con fremanezumab y erenumab en MHDs, DHHs, MSMDs y SMO tanto en convertidores como en la población total del estudio. Se demostró que los resultados de efectividad de fremanezumab y erenumab, así como las elevadas tasas de reversión, fueron superiores a los obtenidos en los ensayos clínicos de autorización, probablemente debido en parte a la corta duración de estos ensayos. La comparación indirecta entre fremanezumab y galcanezumab no demostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas alternativas terapéuticas, a falta de estudios en vida real o ensayos clínicos aleatorizados (RCT) que los comparen entre sí. En conclusión, se llevó a cabo con éxito el primer estudio de reversión de CM a ME en pacientes en edad laboral resistentes a toxina botulínica en tratamiento profiláctico con fremanezumab y erenumab, alcanzándose satisfactoriamente los objetivos propuestos al comienzo de la Tesis Doctoral.

SUMMARY

Migraine is a pathology consisting of episodic and recurrent headaches accompanied by sensitivity to light, sound or movement. Clinically, it is characterised by distinct symptoms and phases, which contribute to its diagnosis. It can be classified into episodic migraine (EM) with up to 14 days per month, and chronic migraine (CM), from 15 days per month. At the pathophysiological level, the most current protagonist is calcitonin gene-related peptide (CGRP), a potent vasodilator that also stimulates the release of neurological mediators and facilitates nociceptive transmission. Symptomatic treatment is based on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and triptans, with a high risk of chronic SMO. In prophylactic treatment, traditional drugs have been joined by new treatments focused on CGRP or its receptor (CGRPR). These new treatments are the monoclonal antibodies fremanezumab, erenumab, galcanezumab and eptinezumab, which have been shown to be effective and safe. Studies evaluating the reversion of CM to EM by prophylactic treatment with anti-CGRP antibodies are very scarce and, even more so, in patients of working age and meeting the criteria of having previously received and failed treatment with botulinum toxin type A (funding restriction criterion in CM in Spain), with no studies of this type for fremanezumab and erenumab.

The main objective of this project was to study the reversion of CM to EM in working-age, botulinum toxin-resistant patients treated with fremanezumab and erenumab, with complementary objectives: to determine the influence of possible clinical characteristics of the patients on the reversion of CM to EM, to evaluate the benefits of fremanezumab and erenumab in the pathology, to detect adverse drug reactions (ADR) caused by fremanezumab and erenumab and to make a comparison of the effectiveness of fremanezumab and galcanezumab.

An observational drug study was conducted, including patients with CM and age less than 65 years, under treatment with fremanezumab in a monthly injection regimen of 225mg or erenumab in a monthly injection regimen of 140mg, for at least three months. Interviews were conducted in which variables were collected to assess their possible influence on the reversion of CM to MoE: sex, age, duration of treatment with the monoclonal antibody, previous erenumab failure (in the case of fremanezumab patients), symptomatic control with triptans, NSAIDs or combined with both, hypertension, type 1 diabetes mellitus (DM), depression and anxiety. Effectiveness variables were assessed before treatment initiation and at the time of interview and were: number of monthly headache days (MHDs), number of hours per day with headache (DHHs), number of monthly symptomatic treatment days (MSMDs), percentage of patients with symptomatic

medication abuse (SMO) and headache intensity according to the Numerical Rating Scale (NRS) score. Converters were defined as those patients who achieved reversal, i.e. those in whom the number of MHDs decreased to less than 15 days, after at least three months of treatment. For the detection of possible ADR, patients were asked if they had experienced any change in their health of any kind after starting treatment. For the indirect comparison between fremanezumab and galcanezumab, results from a real-life study of galcanezumab in patients with CM and SMO were used, and the effectiveness endpoints compared were the decrease in median MHDs and the percentage of patients with reversal at the end of the study.

Following the study, anxiety and prior erenumab failure were identified as potential negative predictors for CM to EM reversion in fremanezumab treatment, and anxiety and depression in the case of erenumab treatment. We evaluated the benefits of fremanezumab and erenumab in working-age, botulinum toxin type A-resistant CM patients. ADRs caused by fremanezumab and erenumab were detected and their nature allowed them to be considered as safe drugs. Statistically significant differences were obtained after treatment with fremanezumab and erenumab in MHDs, DHHs, MSMDs and SMOs in both converters and the total study population. The effectiveness results of fremanezumab and erenumab, as well as the high reversal rates, were shown to be superior to those obtained in the authorisation clinical trials, probably due in part to the short duration of these trials. Indirect comparison between fremanezumab and galcanezumab did not demonstrate statistically significant differences between the two therapeutic alternatives, in the absence of real-life studies or randomised clinical trials (RCTs) comparing the two. In conclusion, the first study of CM reversion to EM in working age patients resistant to botulinum toxin in prophylactic treatment with fremanezumab and erenumab was successfully carried out, satisfactorily achieving the objectives proposed at the beginning of the Doctoral Thesis.

1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Con una férrea rigurosidad, es afirmable que la migraña siempre ha acompañado al *Homo sapiens*. Las representaciones pictóricas, han plasmado los comportamientos, y los textos han descrito los síntomas de sus sufridores, desde tiempos tan lejanos como la existencia de las propias artes (A. P. Friedman, 1972). Íntimamente, la patología se ha desarrollado unida a estas y otras disciplinas, acompañando en las sombras a nombres propios como Julio Cesar, Edgar Allan Poe, Frederich Chopin, Virginia Wolff, Piotr Ilich Chaikovski, Alfred Nobel, Friedrich Nietzsche y, puestos a hablar de evolución, incluso Charles Darwin (S. S. Cohen, 1904; MacLaurin, 1925; Usher, 1956; Williams, 1960).

Son, aproximadamente, unos veintiséis siglos los que han transcurrido desde que el griego Hipócrates realizara las primeras alusiones puramente científicas a este mal, alejándose del terror supersticioso de los mesopotámicos y describiéndolo como “la aparición de una luz brillante en el ojo, seguida de un potente dolor que se establecía en la cabeza, a veces abarcándola por completo”(Jones, 1999; Trompoukis & Vadikohas, 2007). Al otro lado del mundo, y unos mil trescientos años después, uno de los precursores de la medicina moderna, conocido en la cultura occidental como Avicena, documentaba, entre otros tipos de dolores de cabeza, uno que se veía potenciado por el movimiento, de carácter severo, abarcando toda la cabeza, y acompañado de sensibilidad a la luz y al sonido, (Abokrysha, 2009; Afshar, Steensma, & Kyle, 2020; Zargarán, Borhani-Haghighi, Faridi, Daneshamouz, & Mohagheghzadeh, 2016).

Actualmente, la práctica clínica explica la migraña como “un dolor de cabeza episódico, asociado con ciertas características, como la sensibilidad a la luz, el sonido o el movimiento” o “un síndrome recurrente de dolor de cabeza asociado con otros síntomas de disfunción neurológica de diversas formas” (Peter J. Goadsby, 2018).

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Regresando al tiempo actual, los más recientes y llamativos resultados de los que se dispone, fueron divulgados por el *Institute for Health Metrics and Evaluation*, como parte del proyecto *Global Burden of Disease study 2019* (GBD2019), como un intento de cuantificación de la pérdida de salud en el mundo a lo largo del tiempo, incluyendo datos de 281.586 fuentes, y realizando 3,5 miles de millones de estimaciones para 369 patologías y 204 territorios (Abbafati et al., 2020). En relación a conceptos de

la epidemiología en las ciencias de la salud, en este caso es recomendable detenerse en los años de vida ajustados por discapacidad (DALYs). Los DALYs se diseñaron para estimar el impacto de la enfermedad y la discapacidad en una población, y pudiendo utilizarse en estudios de coste-efectividad (Murray, Lopez, & Jamison, 1994). Para calcular este parámetro, basta con realizar el sumatorio de otros dos parámetros: los años vividos con discapacidad (YLDs) y los años potenciales de vida perdidos (PYLL). Se trata pues, de una medida “mala”, que debe tratar de minimizarse (Gold, Stevenson, & Fryback, 2002). En este contexto, revisando los resultados del GBD2019, llama la atención que los dolores de cabeza se encuentran situados en la decimocuarta posición en la clasificación de los DALYs, para todas las edades y géneros (T. J. Steiner et al., 2020). Pero es más llamativo que, dentro de las mujeres, se encuentra situado en la décima posición, por encima incluso de los síndromes depresivos (T. J. Steiner et al., 2020). Como broche final, dentro de las mujeres consideradas adultas jóvenes (15-49 años) se encuentra en segunda posición, siendo solo superada por los desórdenes ginecológicos ((T. J. Steiner et al., 2020)). No es conveniente detenerse solamente en estos hallazgos, si lo deseable es disponer de una adecuada visión de la implicación real de los dolores de cabeza en el mundo. Se han mencionado los YLDs, como uno de los componentes para el cálculo de los DALYs, pero este no es el único acercamiento que se realizará hacia ellos. De hecho, el GBD2019 otorga una clasificación aparte para los YLDs, que resulta todavía más esclarecedora. A nivel global, los dolores de cabeza causaron 48 millones de YLDs, constituyendo un 5.2% del total de YLDs, y siendo un 88.3% de ellos causados por la migraña (*Institute for Health Metrics and Evaluation* (2021). En lo referente a la clasificación de YLDs (Tabla 1.1), los dolores de cabeza se sitúan en tercera posición para todas las edades y géneros. Se repite posición, para la clasificación específica en mujeres de todas las edades, donde el dolor lumbar se lleva la primera posición, y es en las mujeres adultas jóvenes donde se alcanza el segundo lugar, situada únicamente por debajo de los desórdenes ginecológicos (T. J. Steiner et al., 2020).

Las más recientes estimaciones, sitúan a la migraña como la enfermedad neurológica más común del mundo, con una prevalencia de entre el 14% y el 15% a nivel mundial, estimada en 1.1 miles de millones de casos en 2019 (IC95%, 0.98-1.3), una cifra notoriamente incrementada con respecto a hace tres décadas, con una prevalencia estimada de unos 721.9 millones de casos (IC95%, 624.9-833.4) en 1990 (Safiri et al., 2022; Timothy J. Steiner & Stovner, 2023).

Tabla 1.1
Impacto de las patologías en los YLDs según género y edad.

Adaptado de (T. J. Steiner et al., 2020).

Género	Rango edad (años)	Posición	Patología	% del total de YLDs [Intervalo de Confianza 95% (IC95%)]
Ambos	Todos	1	Dolor lumbar	7.4 [6.2-8.7]
		2	Trastorno depresivo	5.5 [4.3-6.8]
		3	Cefalea	5.4 [1.1-10.6]
	15-49	1	Cefalea	8.0 [1.6-15.7]
		2	Dolor lumbar	7.6 [6.1-9.3]
		3	Trastorno depresivo	7.3 [5.7-9.2]
Masculino	Todos	1	Dolor lumbar	7.0 [5.8-8.2]
		2	Pérdida auditiva asociada a la edad	5.2 [4.3-6.4]
		3	Diabetes	4.9 [4.2-5.7]
		4	Trastorno depresivo	4.7 [3.7-5.9]
		5	Cefalea	4.6 [1.0-9.0]
	15-49	1	Dolor lumbar	7.8 [6.3-9.6]
		2	Cefalea	7.0 [1.5-13.8]
		3	Trastorno depresivo	6.6 [5.2-8.3]
Femenino	Todos	1	Dolor lumbar	7.7 [6.5-9.2]
		2	Trastornos ginecológicos	6.2 [5.1-7.3]
		3	Cefalea	6.0 [1.2-12.0]
		4	Trastorno depresivo	6.0 [4.8-7.5]
	15-49	1	Trastornos ginecológicos	10.7 [8.7-12.9]
		2	Cefalea	8.7 [1.6-16.2]
		3	Trastorno depresivo	7.8 [6.0-9.9]

Los mayores datos de prevalencia, se encuentran en Bélgica e Italia, con una tasa de prevalencia estandarizada por edad de 22,400 (IC95%, 19,305.2-26,215.8) y 20,337.7 (IC95%; 17,724.7-23,405.8) por cada 100,000 habitantes, respectivamente (Safiri et al., 2022). En España, se estima que la prevalencia es de un 11.02% (Navarro-Pérez, Marín-Gracia, Bellosta-Diago, & Santos-Lasaosa, 2020).

1.2 MANIFESTACIONES

La migraña engloba un conjunto de síntomas entre los que la cefalea es el factor distintivo (P. J. Goadsby & Holland, 2019).

Un ataque de migraña puede durar entre 4-72h y se compone de cuatro fases (Dodick, 2018) (Figura 1.1):

- Fase premonitoria o pródromos: síntomas no dolorosos que pueden aparecer horas o días antes de la cefalea, y entre los que se incluyen bostezos, rigidez de la nuca, cansancio, sed y dificultad para la concentración (Maniyar, Sprenger, Monteith, Schankin, & Goadsby, 2015).
- Aura. En el caso de producirse, puede ser antes o de forma simultánea a la cefalea. Lo más común son los síntomas visuales (90%), con aparición de un punto ciego en la visión o de objetos brillantes. Pueden suceder también alteraciones sensitivas (30-54%), como hormigueo en las extremidades y debilidad motora, y del lenguaje (31%) (Kissoon & Cutrer, 2017).
- Cefalea. Caracterizada por ser hemicraneal y de alta intensidad, puede manifestarse de forma progresiva o explosiva. Empeora con el movimiento, y se asocia frecuentemente a náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia, y alodinia (Aguilar-Shea, Membrilla, & Diaz-De-Teran, 2022).
- Postdromos. Los síntomas más frecuentes en esta fase son el cansancio, la somnolencia y la hipersensibilidad al ruido, siendo más intensos y prolongados en función de la intensidad del dolor (Bose, Karsan, & Goadsby, 2018).

Durante el periodo entre crisis, aunque los pacientes aparentemente estén en condiciones fisiológicas normales, la predisposición genética, y factores como la falta de sueño, el estrés, o incluso olores y cambios climatológicos, pueden desencadenar un ataque (Kelman, 2007).

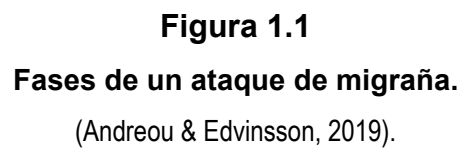


Tabla 1.2
Características diferenciales de la migraña y otras cefaleas.

Adaptado de (Lee, Ang, Soon, Ong, & Loh, 2018).

Características del dolor	Cefalea tensional	Migraña	Cefalea en racimos
Localización	Bilateral	Unilateral	Variable
Características	Opresivo	Palpitante	Variable
Intensidad	Leve a moderado	Moderado a severo	Severo a muy severo
Efectos en actividades	No se agrava con actividades diarias	Se agrava con actividades diarias	Agitación
Otra sintomatología	No	Náuseas/vómitos, hipersensibilidad a luz, aura	Autónomos craneales: enrojecimiento, lagrimeo o inflamación ocular, congestión nasal, sudoración
Duración	30 minutos-7 días	4-72h	15-180 minutos

1.3 DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico clínico de la migraña, el paciente debe haber sufrido al menos 5 ataques que presenten las características propias de la migraña, como la duración generalmente superior a las 4 horas, y al menos 2 de las siguientes características: manifestación hemicraneal, calidad pulsátil, intensidad de dolor moderada o intensa y empeoramiento con la actividad física (Tabla 1.2). Como adición al diagnóstico, se debe cumplir uno de los siguientes fenómenos: náuseas o vómitos; o sensibilidad a la luz y al ruido (Aguilar-Shea et al., 2022). El fenotipo del dolor permite diferenciarlo de otros tipos de cefaleas (Lee et al., 2018).

1.4 TIPOS DE MIGRAÑA

Con respecto a la clasificación, la migraña se puede dividir en función de la presencia o no de aura, y de la frecuencia de la cefalea. Según la frecuencia, se distinguen migraña episódica (EM), con hasta 14 días de migraña al mes, y migraña crónica (CM) con 15 o más días de migraña al mes. Para esta última, se requiere que al menos 8 de los días de cefalea cursen con características propias de migraña, descritas anteriormente (Aguilar-Shea et al., 2022). Habitualmente, se subdivide la EM en EM de baja frecuencia, con hasta 7 días de migraña al mes, y EM de alta frecuencia con entre 8 y 14 días de migraña al mes (Jedynak, Eross, Gendolla, Rettiganti, & Stauffer, 2021).

Hasta un 70% de los pacientes con cefalea crónica, puede desarrollar la conocida como cefalea por abuso de medicamentos, una cefalea secundaria causada por el exceso de medicación sintomática empleada en las cefaleas agudas, lo que aumenta inadvertidamente la frecuencia e intensidad de las mismas, creándose un círculo vicioso. De hecho, la CM acompañada de abuso de medicación sintomática (SMO) se considera la cefalea más frecuente (Vos et al., 2015). Los medicamentos más frecuentemente implicados, ordenados de mayor a menor incidencia, son los opiáceos, combinaciones de paracetamol-ácido acetilsalicílico (ASA)-cafeína, triptanes y antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) (Fischer & Jan, 2024).

1.5 FISIOPATOLOGÍA

1.5.1 Hiperexcitación

Las membranas celulares, y las de las neuronas implicadas en la transmisión del dolor (o neuronas nociceptivas) no son una excepción, mantienen una estabilidad voltaica denominada potencial de membrana, caracterizado porque la distribución de iones a nivel intra y extracelular provoca que el interior celular posea valores negativos

de potencial, del orden de 70 milivoltios negativos. Cuando este potencial, sufre una despolarización que alcanza un determinado nivel umbral, se produce lo que se conoce como potencial de acción, que permite la generación y transmisión del impulso nervioso (Clay, 2005).

1.5.2 Sensibilización de neuronas nociceptivas

En determinadas circunstancias, por ejemplo, si se produce una bajada del nivel umbral previamente mencionado, puede producirse una sensibilización de las neuronas nociceptivas, aumentando una respuesta a los estímulos externos. Las repercusiones clínicas de este fenómeno, pueden ser la hiperalgesia, en la que los estímulos dolorosos provocan un dolor desproporcionado, y la alodinia, caracterizada por que estímulos que no deberían causar dolor, lo provocan.

1.5.3 Transmisión del dolor

La mayor parte de la sensibilidad de la cabeza depende del nervio trigémino, que corresponde al V par craneal. Éste está dividido en tres ramas: la oftálmica (V1), la maxilar (V2) y la mandibular (V3). Otros nervios implicados, aunque en menor medida, son el nervio facial, glosofaríngeo y las primeras raíces cervicales que generan los nervios occipitales (Chichorro, Porreca, & Sessle, 2017).

Retomando el nervio trigémino, éste posee proyecciones en las cortezas somatosensorial, motora, auditiva, olfatoria, visual y áreas de asociación parietal (Figura 1.2).

Estas proyecciones, permiten comprender la sintomatología característica de la migraña, como la fotofobia, la fonofobia, la alodinia y el carácter cognitivo y emocional del dolor (Nosedá, Jakubowski, Kainz, Borsook, & Burstein, 2011).

1.5.4 Proceso del ataque de migraña

Como se ha comentado, antes de que se perciba un ataque de migraña, existe una fase premonitoria, caracterizada por los pródromos, entre los que se incluyen fatiga, fotofobia, rigidez cervical, aumento del apetito, bostezos, alteraciones del ritmo gastrointestinal y cambios de humor (Kelman, 2004). La aparición de toda esta sintomatología, parece poner de manifiesto la implicación del hipotálamo, el tronco del encéfalo y ciertas áreas corticales (Maniyar, Sprenger, Monteith, Schankin, & Goadsby, 2014). A nivel del hipotálamo, que tiene influencia en la periodicidad horaria de los ataques (Van Oosterhout et al., 2018), es la parte anterior del mismo, concretamente, la que se encuentra implicada en la generación del ataque (Schulte, Allers, & May, 2017).

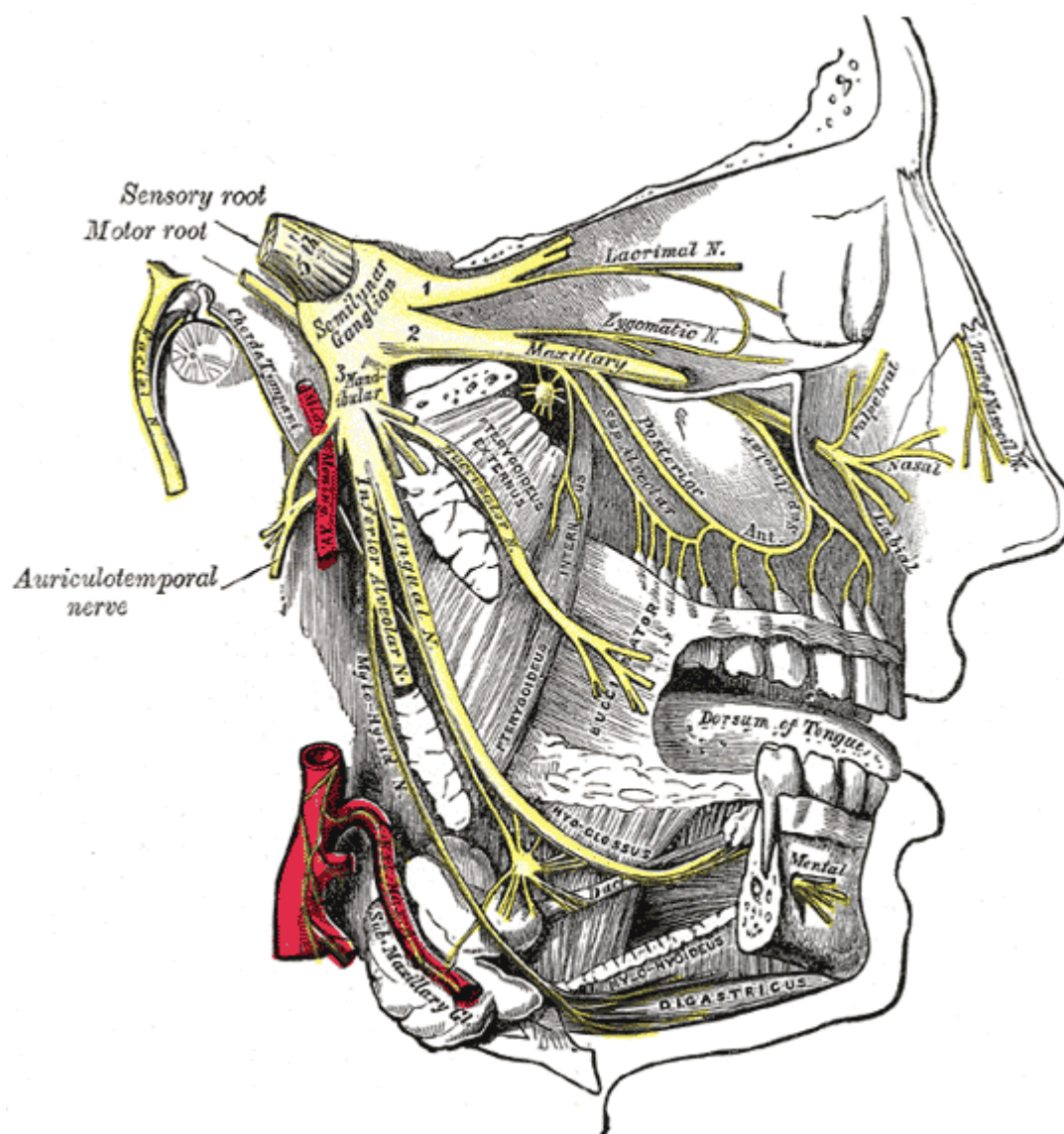


Figura 1.2
Proyecciones del nervio trigémino.
(Gray, 1918).

A continuación, ocurre un fenómeno denominado depresión cortical propagada, un proceso de despolarización neuronal iniciado a nivel occipital y que se propaga por la corteza cerebral (Leao, 1944). La causa, parece ser que unas neuronas hiperexcitables están continuamente despolarizándose y repolarizándose, acumulando potasio a nivel extracelular, y sodio y calcio a nivel intracelular, lo que genera un cambio lento en el potencial de membrana (Leao, 1944). Esto lleva a la activación del sistema trigémino vascular (Figura 1.3), el cual provoca diferentes eventos en el proceso fisiopatológico.

Se ha demostrado que la transmisión de señales nociceptivas en el sistema trigémino vascular involucra a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), así como un aumento de glutamato (Figura 1.3A), principal neurotransmisor excitatorio, en los pacientes con migraña (Storer & Goadsby, 1999; Zielman et al., 2017). Esta relación es bidireccional, ya que el glutamato estimula la depresión cortical propagada, la cual mejora la liberación del glutamato. La implicación de los receptores de serotonina en la fisiopatología de la migraña es ampliamente conocida (S. J. Tepper, Rapoport, & Sheftell, 2002). Los receptores 5-HT_{1B} intervienen en la vasoconstricción de las arterias cerebrales cuando son estimulados por la serotonina. El efecto vasoconstrictor de 5-HT_{1B} también se ve en las arterias coronarias, mientras que el receptor 5-HT_{1D} está localizado dentro del cerebro y está involucrado en la inhibición de la liberación de neuropéptidos nociceptivos del sistema trigémino, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), otro activador del sistema trigémino vascular (Figura 1.3A) (P. J. Goadsby & Hoskin, 1998; Longmore et al., 2000). Las prostaglandinas E₂ (PGE₂) e I₂ (PGI₂), así como el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) también actúan como partícipes de la activación y sensibilización del trigémino (Figura 1.3A) (Frimpong-Manson, Ortiz, McMahon, & Wilkerson, 2024).

CGRP y PACAP se liberan de las terminaciones nerviosas del nervio trigémino para causar vasodilatación en las arterias meníngeas (Figura 1.3B). Los mecanismos de transducción de señales conducen a la activación de la proteína quinasa A o C, así como a la liberación de óxido nítrico. La desgranulación de los mastocitos también produce sustancias inflamatorias como más PGI₂, que conduce a la sensibilización de los nociceptores meníngeos, así como a la vasodilatación (Frimpong-Manson et al., 2024) (Z. Zhang, Winborn, Marquez de Prado, & Russo, 2007)

El óxido nítrico, un potente vasodilatador, ha sido confirmado como una molécula capaz de causar dolor de tipo migrañoso mediante su infusión, y que mantiene en pie el componente vascular de las teorías sobre la migraña a día de hoy (Iversen, Olesen, & Tfelt-Hansen, 1989; Juhasz et al., 2003).

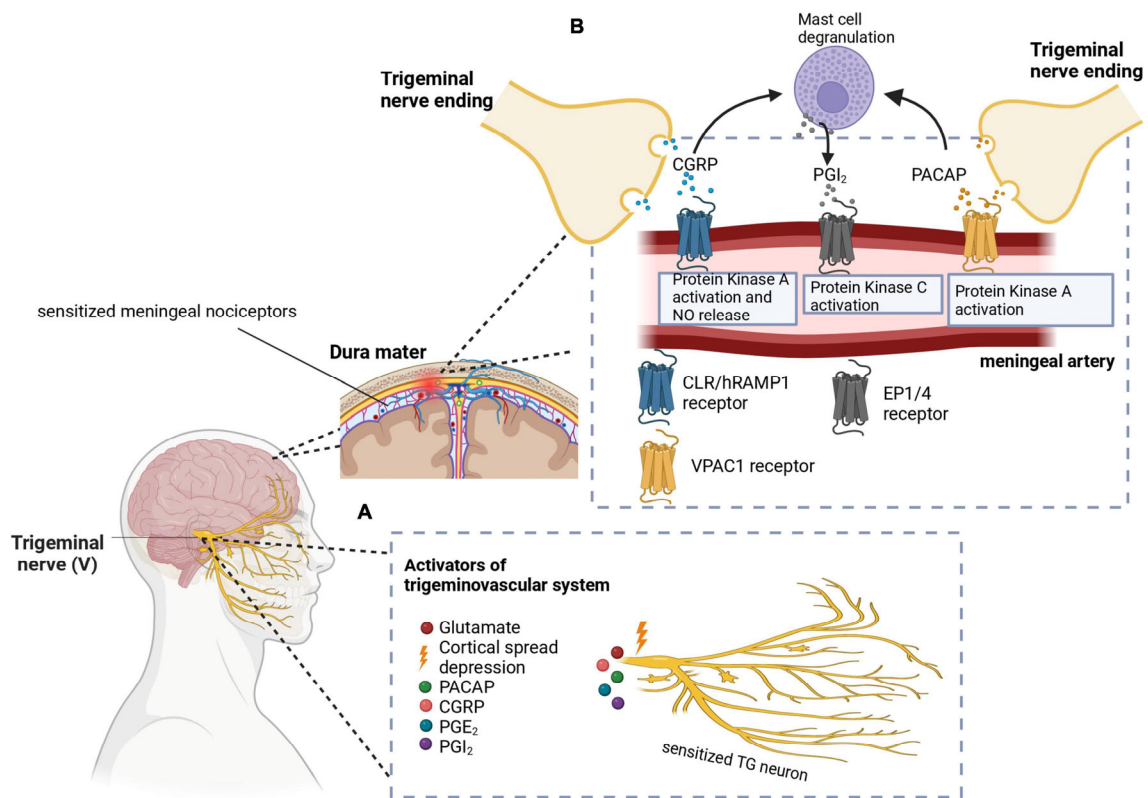


Figura 1.3

Mediadores neuroquímicos en la fisiopatología de la migraña.

(A) Activadores del sistema trigémino vascular. (B) Sensibilización de nociceptores meníngeos (Frimpong-Manson et al., 2024).

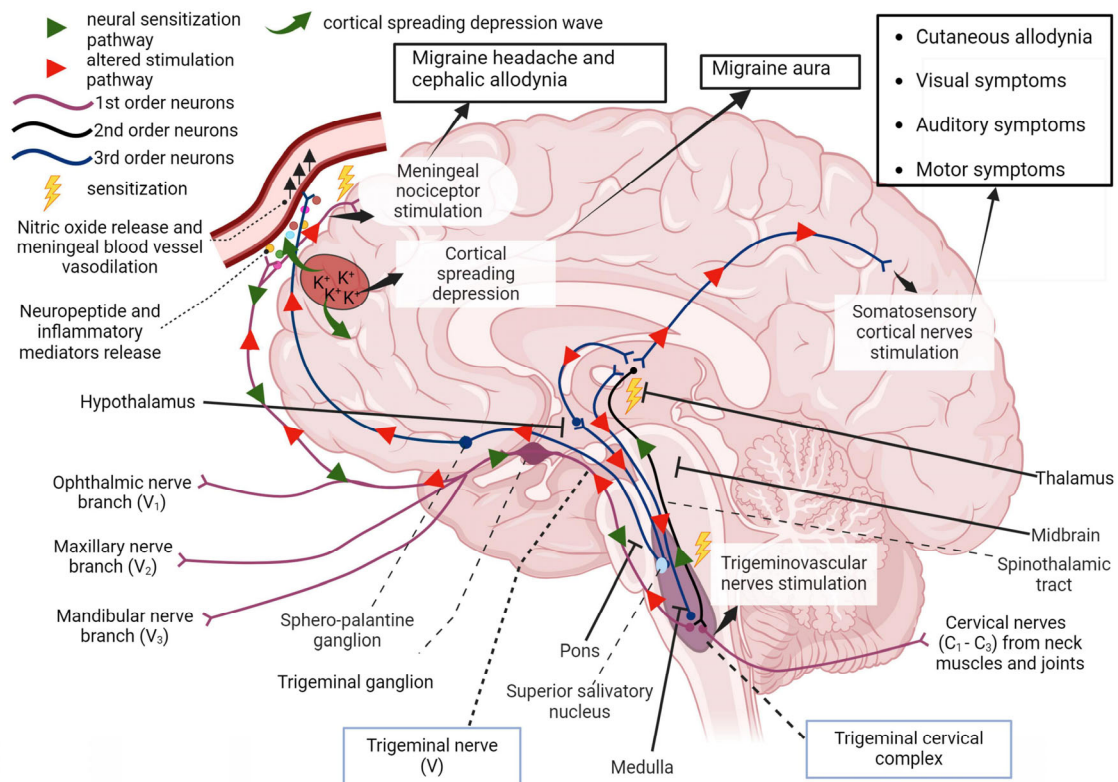


Figura 1.4
Transmisión de la información nociceptiva.
 (Frimpong-Manson et al., 2024).

Aunque el óxido nítrico es capaz de inducir migraña a través de mecanismos vasodilatadores, aumentando el flujo sanguíneo a la arteria meníngea, también puede actuar a través de la liberación de péptidos y sustancias inflamatorias como la PGE₂, la neuroquinina A y el AMPc, lo que provoca la sensibilización de los nociceptores meníngeos, y conduce a la migraña (Figura 1.4) (Sarchielli, Alberti, Codini, Floridi, & Gallai, 2000).

Los nervios aferentes de primer orden del nervio trigémino transmiten la información sensitiva desde la región orofacial y las meninges al tálamo. La vía de señalización aferente alterada sensibiliza a los nervios de segundo orden en el complejo cervical trigeminal a través del ganglio trigeminal y los impulsos llegan al tálamo a través del tracto espinotalámico.

Las proyecciones neuronales de tercer orden del tálamo que inervan la corteza somatosensorial, el hipotálamo y otras áreas del cerebro experimentan un proceso estimulador aberrante que causa síntomas somáticos de migraña, como deterioro auditivo, visual y motor (Figura 1.4) (M. Ashina, Hansen, et al., 2019; Frimpong-Manson et al., 2024; P. J. Goadsby, Holland, et al., 2017; Mungoven, Henderson, & Meylakh, 2021).

Estos hallazgos confirman mecanismos neurogénicos para explicar la fisiopatología de la migraña, ocurriendo a la par que la vasodilatación, lo que ha fortalecido la teoría neurovascular de la migraña (Frimpong-Manson et al., 2024).

Uno de los inconvenientes que acompaña a esta patología, es el aumento paulatino de la sintomatología. La repetición de los procesos descritos, provoca que el paciente sienta cada vez más ataques de dolor. Esto se denomina sensibilización. Por un lado, se produce una sensibilización periférica: las neuronas sensitivas de primer orden (que corresponden a los receptores localizados en las meninges), manifiestan hipersensibilidad por la activación repetida del trigémino, disminuyendo el potencial umbral necesario para desencadenarse los potenciales de acción (Burstein, Nosedá, & Borsook, 2015). Por otro lado, se produce también sensibilización central: los nociceptores hipersensibilizados que se acaban de mencionar, estimulan a neuronas localizadas en el núcleo caudal del trigémino y del tálamo, produciéndose hiperalgesia y alodinia (Burstein et al., 2015). Otra posible causa de la sensibilización central, es la falta de habituación que ocurre en los pacientes con migraña: en lugar de producirse una respuesta cada vez menor antes estímulos repetitivos (lo que se denomina habituación), se produce una respuesta de la misma amplitud o incluso mayor (Brighina, Palermo, & Fierro, 2009).

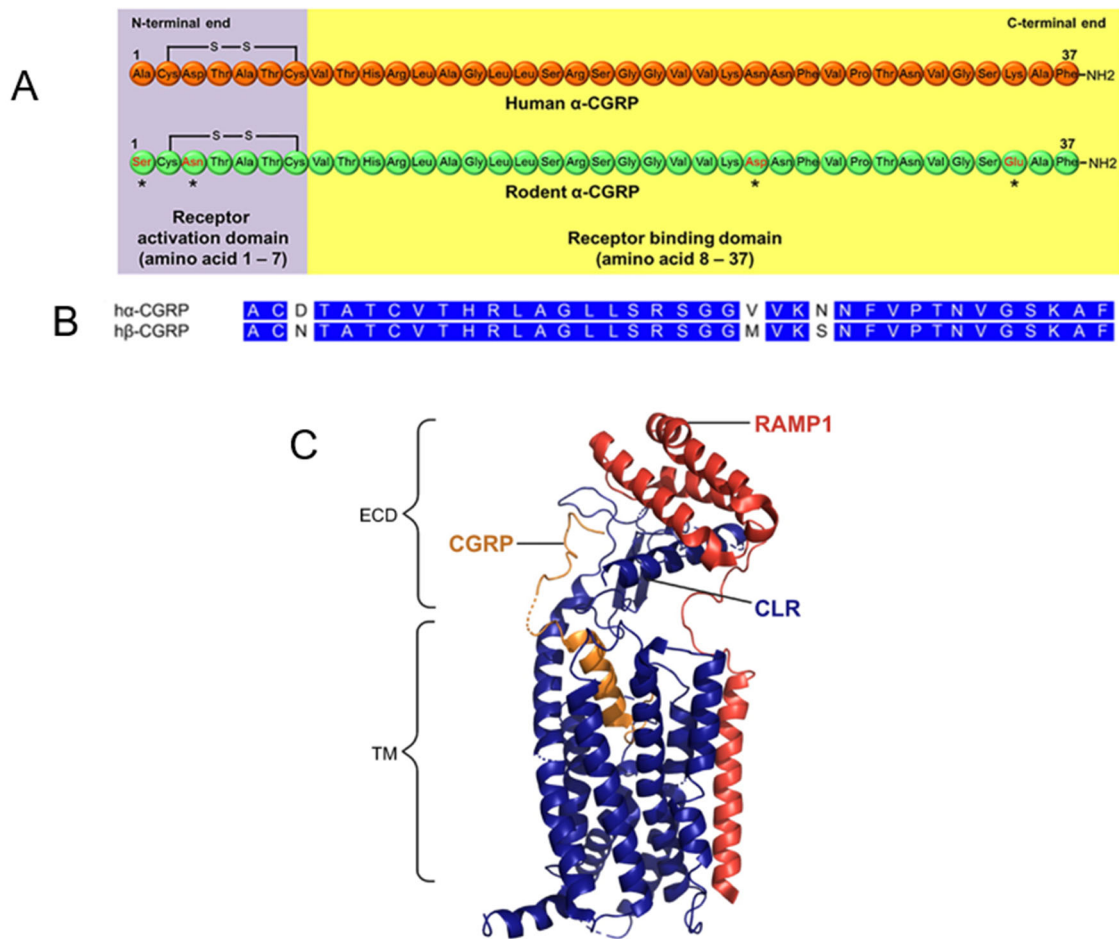


Figura 1.5
Estructuras de CGRP y CGRPR.

(A) Secuencia peptídica de CGRP-alfa en humanos y roedores. (B) Secuencia de aminoácidos de CGRP-alfa y beta en humanos. Los aminoácidos resaltados en azul representan los que son comunes para ambas isoformas (C). Modelo estructural de la interacción entre CGRP y su receptor CGRPR.

CLR: Receptor similar al receptor de calcitonina; ECD: Dominio extracelular; RAMP1: Proteína 1 modificadora de la actividad del receptor; TM: Dominio transmembrana (Kumar, Williamson, Hess, DiPette, & Potts, 2022; A. F. Russo & Hay, 2023).

1.5.5 CGRP y migraña

En todos los procesos fisiopatológicos que se han descrito en este apartado, existe un denominador común, cuyo papel protagónico le ha convertido en el centro de los estudios de los últimos años, el CGRP.

Se trata de un neuropéptido de 37 aminoácidos (Figura 1.5A), ubicuo a lo largo del organismo, con implicación fisiológica en el sistema cardiovascular y la función sensitiva (Ho, Edvinsson, & Goadsby, 2010).

Posee dos isoformas, CGRP-alfa y CGRP-beta (Figura 1.5B) (Kee, Kodji, & Brain, 2018). Actúa sobre un receptor, CGRPR, que es un heterodímero constituido por el receptor similar al receptor de calcitonina (CLR) y la proteína 1 modificadora de la actividad del receptor (RAMP1) (Figura 1.5C) (Liang et al., 2018).

Su elevación, causada por el sistema trigémino vascular, se ha detectado en pacientes migrañosos comparando con controles, así como en la vena yugular durante el transcurso de los ataques (Cernuda-Morollón et al., 2013; P. J. Goadsby, Edvinsson, & Ekman, 1990). El CGRP es un potente vasodilatador, y está presente en aferencias que inervan los vasos meníngeos. También aumenta la transmisión sináptica, mediada por glutamato (Dodick, 2018).

Su liberación periférica en las meninges, provoca vasodilatación, pudiendo existir relación con la inflamación causada y la activación de los nociceptores meníngeos (A. F. Russo, 2015). Es capaz, además, de aumentar la liberación de sustancia P, otro potente vasodilatador, y también interviene en la liberación de histamina (Ottosson & Edvinsson, 1997). Su liberación en el tronco cerebral, es posible que esté asociada al fenómeno de la sensibilización central (Z. Zhang et al., 2007).

En el ganglio del trigémino (Figura 1.6a), el CGRP liberado por las neuronas puede indicar a las neuronas vecinas, a las células satélite gliales y a las células de Schwann que expresen receptores que influyen en la producción de sustancias como el óxido nítrico, el factor neurotrófico derivado del cerebro y los componentes de los receptores de CGRP. Estas sustancias pueden devolver la señal a las neuronas o pueden ser transportadas a través de las prolongaciones de las vías aferentes trigeminales hasta el núcleo espinal del trigémino. La señalización de CGRP en los vasos arteriales (Figura 1.6b), por ejemplo, en los vasos piales de la médula espinal, provoca vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo.

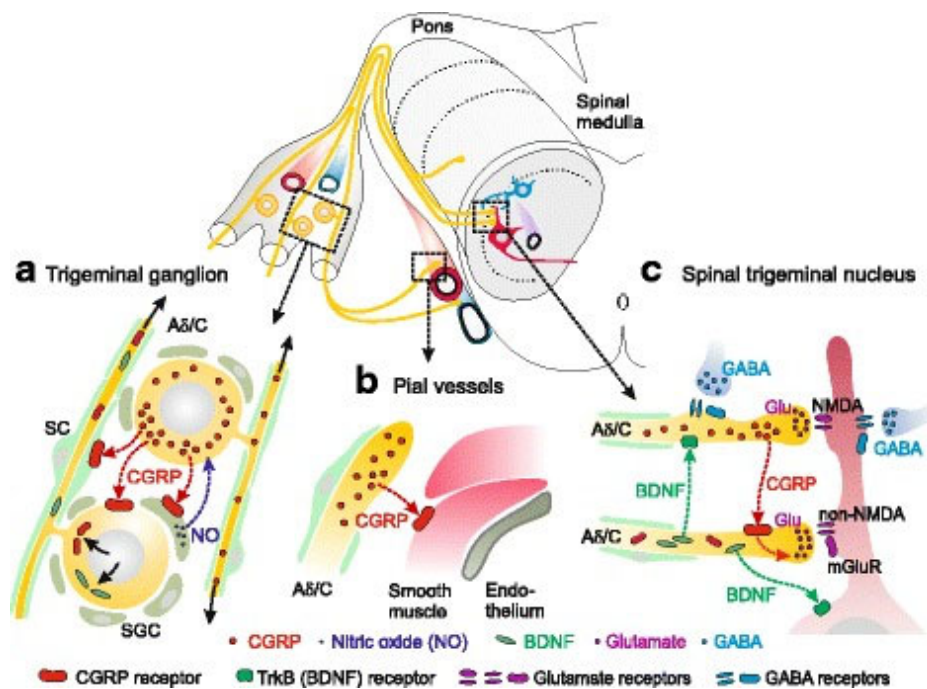
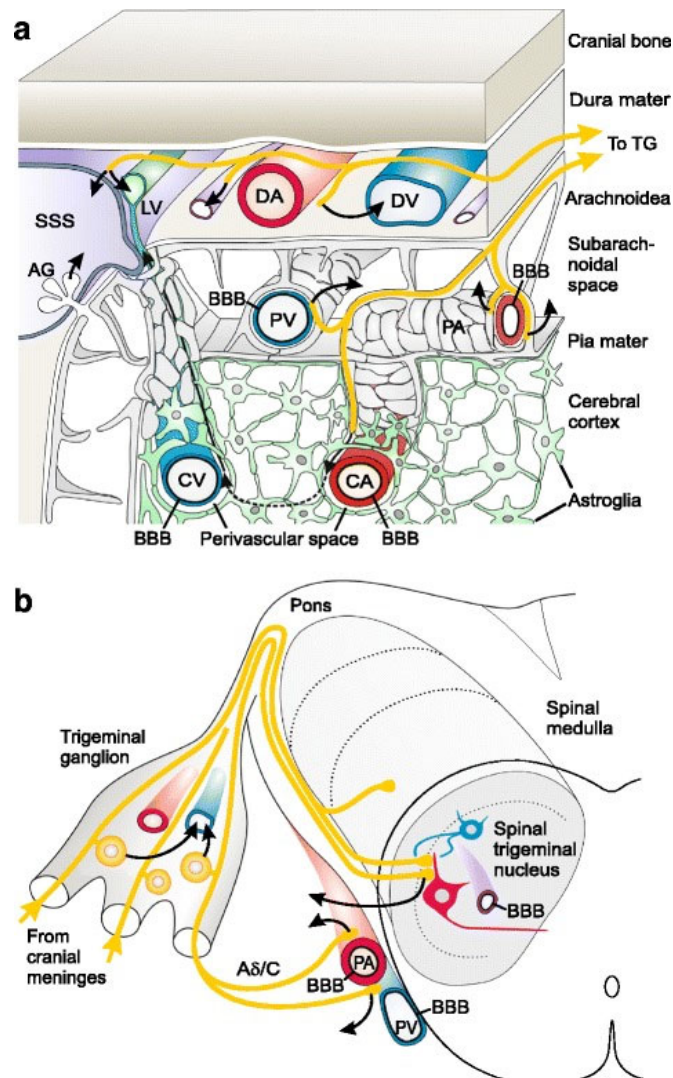


Figura 1.6

Función del CGRP en la fisiopatología de la migraña.

(a) En el ganglio trigeminal. (b) En los vasos sanguíneos. (c) En el núcleo espinal del trigémino.

Aδ/C: vías aferentes trigeminales; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; NO: óxido nítrico; SC: células de Schwann; SGC: células satélite gliales (Messlinger, 2018).

**Figura 1.7****Distribución del CGRP y vasos sanguíneos cerebrales.**

(a) Meninges. (b) Ganglio y núcleo espinal del trigémino.

A δ /C: vías aferentes trigeminales; BBB: barrera hematoencefálica; CA: arteriolas corticales; CV: venas corticales; DA: arterias durales; DV: venas durales; PA: arterias piales; PV: venas piales (Messlinger, 2018).

En el núcleo espinal del trigémino (Figura 1.6c), el CGRP se libera de los terminales centrales de los aferentes del trigémino y envía señales a otros terminales centrales que posean receptores de CGRP, lo que puede provocar un aumento de la liberación de neurotransmisores (como glutamato) y facilitar la transmisión nociceptiva. La liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) puede potenciar pre y postsinápticamente la transmisión sináptica, mientras que las neuronas con neurotransmisores inhibidores como GABA pueden contrarrestar los procesos sinápticos pronociceptivos (Messlinger, 2018).

Lo más probable es que el CGRP liberado por las fibras aferentes del trigémino que inervan las arterias durales (Figura 1.7a) sea captado por los capilares y los vasos venosos y sea transportado con el torrente sanguíneo hasta la vena yugular interna. Lo mismo puede ocurrir en el ganglio del trigémino (Figura 1.7b), que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica (BBB) (Messlinger, 2018).

Por el contrario, los vasos sanguíneos piales y de la superficie de la corteza cerebral y la médula oblongada están equipados con BBB (Figura 1.7a y 1.7b). Es probable que el CGRP no penetre en la BBB, sino que deba difundirse hacia el espacio perivascular circundante bordeado por una capa de leptomeninge y finalmente hacia el líquido cefalorraquídeo dentro del espacio subaracnoideo.

Aquí, el CGRP puede liberarse en el espacio perivascular entre la pared del vaso y los extremos astrogiales circundantes. A continuación, puede ser transportado con el flujo linfático a través del tejido cerebral y recogido en los espacios perivascuales venosos a través del espacio subaracnoideo hasta la duramadre, donde puede finalmente recolectarse en los vasos linfáticos (Messlinger, 2018).

Por último, en lo referente a la fisiopatología, es importante mencionar al PACAP, protagonista emergente en la fisiopatología de la migraña. Se encuentra como dos isoformas, PACAP-38 y PACAP-27, activando las neuronas trigémino vasculares y llevando a la vasodilatación de las arterias meníngeas (Akerman & Goadsby, 2015; Miyata et al., 1989; Miyata et al., 1990). Además, la unión de PACAP-38 a los receptores VPAC1 y VPAC2 induce una potente desgranulación de mastocitos en la duramadre, como se comentó (Baun, Pedersen, Olesen, & Jansen-Olesen, 2012; Frimpong-Manson et al., 2024).

1.6 FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES

1.6.1 Edad y sexo

Aunque para la mitad de los pacientes, la manifestación de la migraña ocurre antes de los 20 años, la migraña es más prevalente entre los 25 y los 55 años, aumentando la incidencia a lo largo de la edad adulta, hasta decaer a partir de los 55 años (Dodick, 2018).

Múltiples estudios epidemiológicos han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de la migraña en ambos sexos, con una afectación tres veces superior en mujeres con respecto a hombres.

Esta mayor prevalencia, puede estar relacionada con las hormonas sexuales (comentado más adelante), factores genéticos y las respuestas fisiológicas al estrés y el dolor (Buse, Silberstein, Manack, Papapetropoulos, & Lipton, 2013; Peterlin, Gupta, Ward, & Macgregor, 2011; Safiri et al., 2022). Las pacientes femeninas, además, afirman padecer un dolor significativamente mayor y un mayor uso de los analgésicos (Marcus, 2001; Pavlovic, Akcali, Bolay, Bernstein, & Maleki, 2017). Estudios de neuroimagen, han detectado patrones de activación específicos para el sexo, con un incremento de la actividad de la ínsula y el precúneo en mujeres, regiones que están involucradas en el procesamiento sensitivo, afectivo y del dolor (Vincent & Tracey, 2010).

1.6.2 Factores metabólicos

Hoy en día es ampliamente conocida la asociación entre migraña y obesidad, estando esta última asociada con una mayor prevalencia de la enfermedad, aumento de la cifra de dolores de cabeza mensuales y mayor riesgo de cronificación (Peterlin, 2010; Bigal y Liberman, 2006; Bigal y Lipton, 2006). Las concentraciones plasmáticas de CGRP se encuentran incrementadas en individuos obesos, especialmente en mujeres. Además, la ingesta de grasas es un factor que actúa como estimulante de la secreción del péptido (Zelissen, Koppeschaar, Lips, & Hackeng, 1991). Por último, no debe pasarse por alto, que la obesidad en si misma es un estado de inflamación de bajo grado, en el que se produce la secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina (IL) 6 y la proteína C reactiva (CRP), por parte de los adipocitos (Weyer et al., 2002).

Ha sido ampliamente estudiada la asociación entre la migraña y el perfil lipídico de los pacientes. Encontrándose aún sin un mecanismo fisiopatológico certero, no debe descartarse la posible relación con las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Un estudio llevado a cabo en 2,800 pacientes migrañosos, notificó la disminución de los niveles de

estas lipoproteínas con respecto al grupo control, así como de la proporción de la subunidad apoA1 de las mismas. Una posible y prometedora justificación, sería una hipotética alteración funcional de estas lipoproteínas, de conocido efecto anti oxidativo, antiinflamatorio y antitrombótico, que provocaría una incorrecta estructura y funcionalidad del endotelio vascular (Onderwater et al., 2019). En este mismo estudio, las determinaciones permitieron detectar disminuciones en los niveles de ácidos grasos omega-3 en los pacientes varones, implicados en la protección de los vasos sanguíneos y de carácter antiinflamatorio (Serhan, Chiang, & Van Dyke, 2008). Para concluir, es preciso mencionar, que ha sido planteada la posible actuación de algunas subclases de estas lipoproteínas y de estos ácidos a nivel cerebral, tras demostrarse la capacidad de paso a través de la barrera hematoencefálica (Vitali, Wellington, & Calabresi, 2014; Wang & Eckel, 2014).

A raíz de su fisiopatología, con alto componente autoinmune, y de su elevada prevalencia, se ha tendido a buscar de forma reiterada la asociación entre la migraña y la diabetes mellitus (DM). La literatura científica reciente, no ha concluido que se pueda establecer una asociación entre migraña y DM tipo 2, a falta de estudios con mayores tamaños muestrales y metodologías de trabajo similares (Hosseinpour et al., 2021). No obstante, entre la DM tipo 1 y la migraña, parece haber una relación de causalidad inversa (Hagen et al., 2018). Las hipótesis, no confirmadas, que respaldan estos resultados, apuntan en la dirección del mayor endurecimiento de los vasos sanguíneos provocado en la DM, la neuropatía, y el mantener constantes los niveles de insulina (White, 2015).

1.6.3 Hipertensión y enfermedad cardiovascular

En múltiples estudios, se ha asociado la hipertensión, particularmente la no controlada y de larga duración, con la migraña con o sin aura (Gardener et al., 2016). Además, la hipertensión es responsable del aumento de riesgo de complicaciones cardio y cerebrovasculares en migrañosos (Scher, Terwindt, et al., 2005). A su vez, un metaanálisis que aglutina hasta más de 1 millón de pacientes, ha demostrado que los eventos cardio y cerebrovasculares aumentan de forma significativa en pacientes con migraña (Mahmoud et al., 2018).

1.6.4 Alteraciones hormonales

La relación entre la migraña y los estrógenos es compleja, e involucra modulación genómica y no genómica (Craft, 2007; Tassorelli, Greco, Allena, Terreno, & Nappi, 2012). Los estrógenos modulan la neurotransmisión serotoninérgica, implicada en la patogénesis de la migraña, aumentando la expresión de la hidroxilasa del triptófano

y disminuyendo la expresión del transportador recuperador de serotonina (Gupta, McCarson, Welch, & Berman, 2011; V. T. Martin & Behbehani, 2006; Zacur, 2006).

Además, los estrógenos también activan el sistema opioide endógeno, ejerciéndose un efecto analgésico frente al dolor inflamatorio persistente (Warnock, Cohen, Blumenthal, & Hammond, 2017). Por último, los estrógenos también son capaces de llevar a cabo cambios a nivel vascular, modulando la vasodilatación y suprimiendo la respuesta vascular inflamatoria (Krause, Duckles, & Pelligrino, 2006; Miller & Duckles, 2008). Además, hallazgos recientes sugieren que existe una posible relación inversa entre los niveles de estrógenos y el CGRP (Gupta et al., 2011).

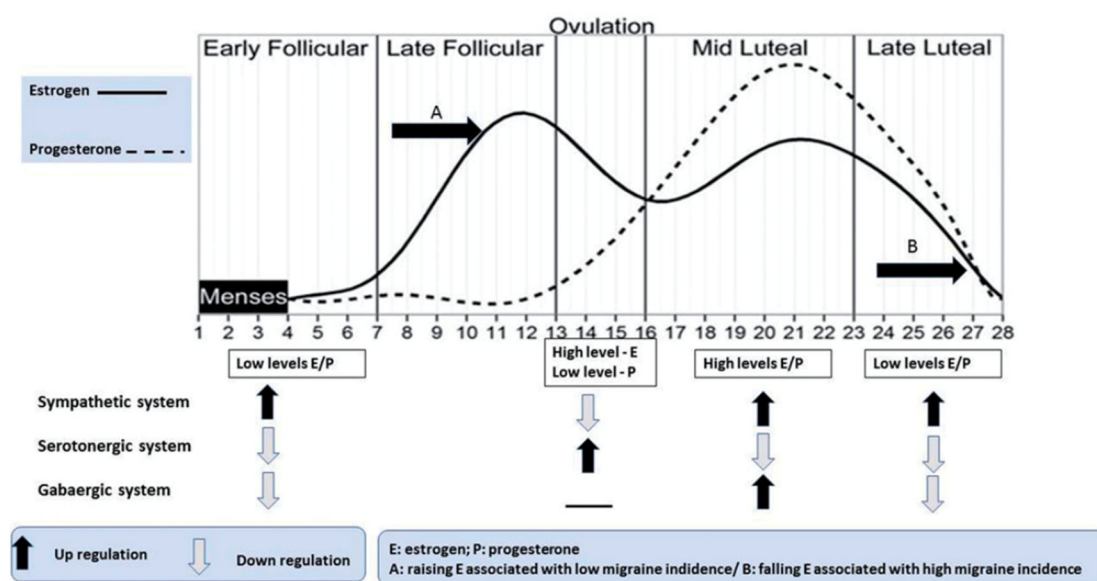
Antes de la pubertad, la prevalencia de la migraña en niños y niñas es similar y se sitúa en torno al 4% (Bille, 1997). Es al alcanzar la madurez, cuando la diferencia se hace de notar, aumentando la prevalencia en mujeres hasta el 18%, y quedando la de los hombres en torno al 6% (Lipton, Stewart, Diamond, Diamond, & Reed, 2001).

La condición de la migraña puede variar en función de en qué fase del ciclo menstrual se encuentre la paciente (Figura 1.8). El complejo balance de neurotransmisores durante el ciclo, implicados también en el mecanismo de acción de la migraña, ejercen una inevitable influencia en la patología (Brandes, 2006). En la fase perimenstrual (Figura 1.8), los bajos niveles de estrógenos y progesterona predisponen a los ataques de migraña. Por el contrario, cuando la progesterona coincide con altos niveles de estrógenos, puede mejorar la sintomatología, mediante la activación de la vía GABAérgica (Hipolito Rodrigues, Maitrot-Mantelet, Plu-Bureau, & Gompel, 2018).

Es frecuente dentro de la población femenina, el empleo de tratamientos anticonceptivos, buscando otorgar de mayor regularidad al ciclo menstrual, así como la posibilidad de tratamiento de la dismenorrea, el síndrome premenstrual o el hirsutismo, entre otros (Armstrong, 2010).

Los anticonceptivos que contienen estrógenos, están formados por una combinación de etinilestradiol y un derivado progestágeno, pudiendo presentarse como comprimidos, parches o anillos vaginales (Faubion, Casey, & Shuster, 2012).

Ha sido estimado, que una disminución de estradiol equivalente a 10µg de etinilestradiol, es capaz de actuar como desencadenante de un episodio de migraña en pacientes con esta patología (Calhoun, 2012) Por lo tanto, el tratamiento con estrógenos mediante el empleo de anticonceptivos, es potencialmente capaz de evitar el declive premenstrual de estas hormonas (Faubion et al., 2012).

**Figura 1.8****Relación entre el ciclo menstrual y los ataques de migraña.**

(Hipolito Rodrigues et al., 2018).

El principal inconveniente, es que los anticonceptivos tradicionales, tienden a presentarse en formulaciones que proporcionan tratamiento para 21 días, seguidos de 7 días de formas farmacéuticas sin principio activo. Con el objetivo de minimizar aún más el declive de los estrógenos en el organismo, el empleo de formulaciones extendidas (84 días activas/7 días inactivas) o continuas (365 días activas) pueden permitir entornos hormonales más favorables (Edelman et al., 2006; LaGuardia, Fisher, Bainbridge, LoCoco, & Friedman, 2005; Sulak, Willis, Kuehl, Coffee, & Clark, 2007). De igual modo, se ha estudiado la utilización de regímenes con 24 días de actividad y 4 días de actividad, comparándolos con el tradicional de 21 días/7 días, y obteniéndose un beneficio significativamente mayor para la primera alternativa, de período de descanso más corto, y siendo la pauta más recomendada para pacientes con migraña puramente menstrual (De Leo et al., 2011).

1.6.5 Genética/Epigenética

Estudios dirigidos han demostrado la existencia de factores hereditarios en la migraña, con una heredabilidad estimada de entre un 35% y un 60% (Grangeon et al., 2023).

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), han detectado docenas de variantes génicas para la migraña sin aura, resultando decepcionantes los hallazgos para la migraña con aura (De Boer, Terwindt, & van den Maagdenberg, 2020). De hecho, en el último GWAS realizado, que incluyó 59,674 casos y 316,078 controles, se detectó asociación entre la migraña sin aura y las alteraciones en los genes *TSPAN2*, *TRPM8*, *PHACTR1*, *FHL5*, *ASTN2*, *FGF6* y *LRP1*, mientras que no se detectó asociación ninguna en la migraña con aura (Gormley et al., 2016).

Las variaciones detectadas en la migraña con aura, se sustentan en polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) (De Boer et al., 2020). Una variedad ampliamente investigada en la migraña con aura es la migraña hemipléjica familiar, heredada con carácter autosómico dominante (Russell & Ducros, 2011). Entre el 70% y el 90% de los individuos con una mutación en los genes implicados, expresan la enfermedad, pudiendo ser estos los genes *CACNA1A*, *ATP1A2* y *SCN1A*, y el más recientemente documentado *PRRT2* (Bron, Sutherland, & Griffiths, 2021; Riant et al., 2022).

CACNA1A codifica una subunidad de los canales de calcio estimulados por voltaje (Figura1.9), expresados en las terminaciones neuronales de cerebro y cerebelo. La mayoría de sus mutaciones, son de sentido erróneo, causantes de un exceso de

funcionalidad, que incrementa el paso de calcio y, con ello, la neurotransmisión glutamatérgica y la excitabilidad neuronal (Tottene et al., 2002).

El gen *ATP1A2* (Figura 1.9) codifica la isoforma $\alpha 2$ de la subunidad catalítica de la ATPasa de sodio/potasio de los astrocitos (De Fusco et al., 2003). Sus mutaciones frecuentemente se traducen en pérdida de funcionalidad, causante de disminuir la recuperación de glutamato necesaria tras la excitación neuronal, prolongando la misma, y provocando transmisiones excitatorias a nivel cortical (Capuani et al., 2016).

Por su parte, *SCN1A* codifica canales de sodio dependientes de voltaje (Figura 1.9), implicados en la génesis y propagación de potenciales de acción en las neuronas corticales, especialmente en las interneuronas inhibitorias gabaérgicas (M. S. Martin et al., 2010). Sus mutaciones, principalmente de sentido erróneo, tienden a provocar hiperactivación de los canales, con la subsecuente hiperactividad de las interneuronas inhibitorias (Cestèle et al., 2008).

En cuanto al gen más recientemente relacionado, *PRRT2*, expresa la proteína de mismo nombre, localizada en los terminales presinápticos (Figura 1.9), y que se relaciona con las proteínas del complejo de exocitosis. Por lo tanto, está implicada en la liberación de neurotransmisores, así como en la formación de sinapsis y el desarrollo cerebral (Grangeon et al., 2023). Sus alteraciones, se han asociado a distintas variedades de epilepsia, retraso mental y trastornos más severos como la discinesia paroxística (Cloarec et al., 2012).

1.7 COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS

Existen múltiples comorbilidades asociadas a la migraña, las cuales gozan de gran importancia, pues no solo desbloquean nuevos escenarios terapéuticos a abordar en los pacientes, sino que además permiten conocer mejor los mecanismos de la enfermedad (Scher, Bigal, & Lipton, 2005).

El Estudio del Tratamiento y la Sintomatología de la Migraña en América tenía como principal finalidad, evaluar el diagnóstico, tratamiento y comorbilidades de individuos con migraña, mediante un análisis prospectivo, con controles a los 6 y 12 meses, y compararlos con individuos sin migraña. El estudio fue completado por un total de 15,133 individuos migrañosos y 77,453 no migrañosos. Dentro del primer grupo, existía una probabilidad más de tres veces superior de experimentar insomnio: *Odds Ratio* (OR) 3.79 [3.6, 4.0], depresión (OR 3.18 [3.0, 3.3]) y ansiedad (3.18 [3.0, 3.3]) (Buse et al., 2020).

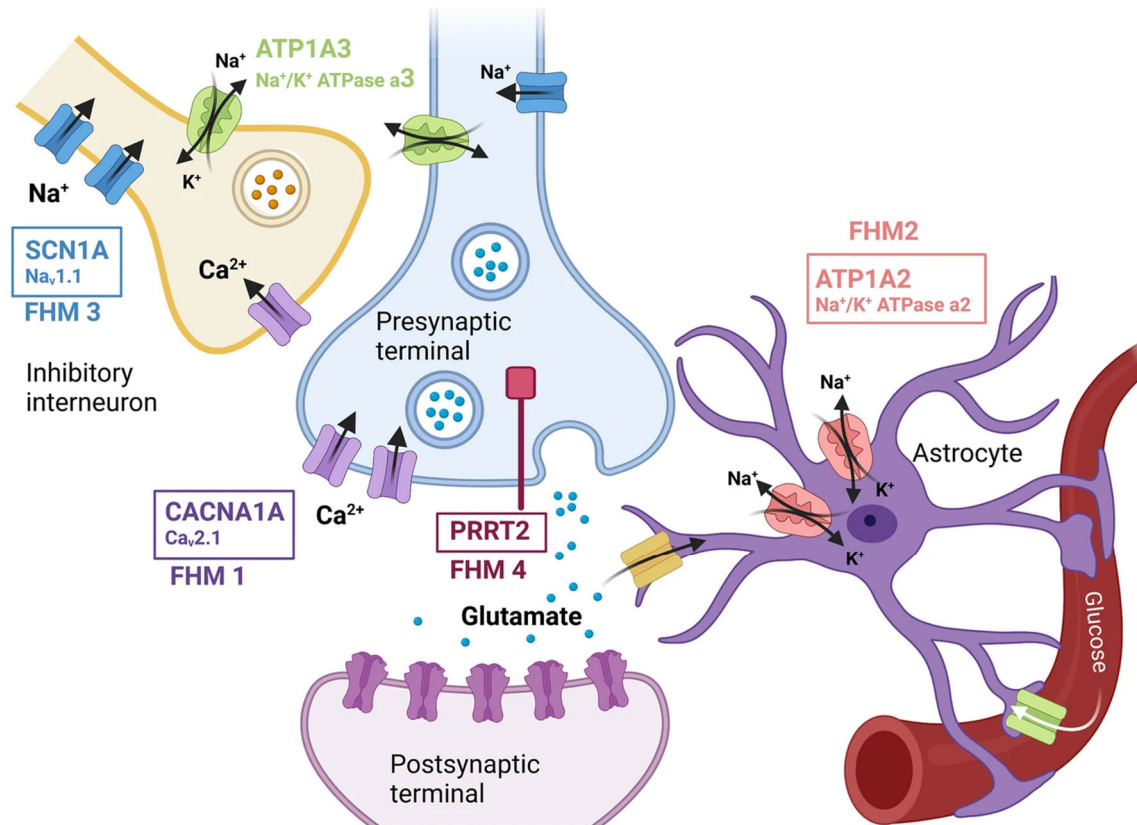


Figura 1.9

Relación de mutaciones con la fisiopatología de la migraña.

(Grangeon et al., 2023).

El valor del OR para la ansiedad, se ve aumentado en los grupos de edad más joven (23-34> 35-44> 45-54), mientras que disminuye en el sexo masculino, en individuos casados y con buen empleo. En cuanto a la depresión, el OR posee los mismos patrones de comportamiento. En el insomnio, los OR aumentan con la edad, así como con la intensidad del dolor (Buse et al., 2020).

Analizando en primer lugar la depresión, estudios previos han propuesto una relación bidireccional entre la depresión y la migraña (Q. Zhang, Shao, Jiang, Tsai, & Liu, 2019). Un dolor severo, es capaz de empeorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes, desembocando en sintomatología depresiva (Ligthart, Nyholt, Penninx, & Boomsma, 2010). Pero, ¿es posible que la depresión cause dolor? A falta de una evidencia más sólida, el papel de las vías de serotonina y noradrenalina como mediadoras en los síntomas vegetativos, no solo emocionales, podría explicar una posible asociación, y justificar la remisión del dolor causadas por la toma de fármacos antidepresivos (Stahl, 2002).

Tanto la depresión como la migraña, poseen cierto carácter hereditario (Ligthart et al., 2010). Se ha hipotetizado acerca de la posibilidad de que variantes genéticas comunes, predispongan a la migraña, la depresión y la ansiedad. Estudios realizados en gemelos, afirman que alrededor del 20% de la variabilidad en la depresión y la migraña se debe a genes compartidos (Ligthart et al., 2010; Schur, Noonan, Buchwald, Goldberg, & Afari, 2009); Schur, 2009). Por ejemplo, una mutación en el gen *SLC6A4*, relacionado con un transportador de serotonina, provoca un polimorfismo caracterizado por la menor actividad transcripcional, y ha sido asociado al incremento de riesgo de depresión, y posteriormente de migraña ((Gonda, Rihmer, Juhasz, Zsombok, & Bagdy, 2007; Lesch et al., 1996).

Preocupantemente, se ha establecido a la depresión, como uno de los factores que predispone a la cronificación de la migraña, y con un efecto incrementado en función de la severidad de la sintomatología depresiva (S. Ashina et al., 2012). Además, se ha observado una fuerte correlación entre la migraña y la ideación suicida, así como entre los dolores de cabeza a lo largo de la vida de un individuo y los intentos de suicidio (Calati, Courtet, Norton, Ritchie, & Artero, 2017; L. E. Friedman, Gelaye, Bain, & Williams, 2017).

La decisión acerca del tratamiento de la depresión en pacientes migrañosos debe ser individualizada. La elección de la medicación, dependerá de la sintomatología, las interacciones farmacológicas, efectos adversos, la adherencia y, naturalmente, las preferencias del paciente. Lamentablemente, los antidepresivos de segunda generación

no han mostrado efectividad en la profilaxis de la migraña (Evans & Rosen, 2008). No obstante, como se comentará más adelante, los antidepresivos tricíclicos, en particular la amitriptilina, sí han mostrado efectividad en el tratamiento de la migraña, y poseen también efectividad a la hora de tratar la depresión (Jackson et al., 2010).

Analizando más detenidamente la relación con la ansiedad, existe asociación positiva entre el dolor y los ataques de pánico y el trastorno de ansiedad generalizada (McWilliams, Goodwin, & Cox, 2004). Otros resultados, muestran incluso el doble de frecuencia de trastornos de pánico y ansiedad social, en pacientes con migraña en comparación con sujetos sin migraña (Jette, Patten, Williams, Becker, & Wiebe, 2008). La fuerza de las asociaciones es mayor en pacientes con CM (Baskin & Smitherman, 2009). La alta prevalencia de dolores de cabeza primarios en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada tiene un impacto significativo en su calidad de vida, y se requiere de una evaluación estrecha y correcta para un mejor manejo del paciente y obtener resultados clínicos más favorables (Mercante, Peres, & Bernik, 2011).

Con respecto a los trastornos del sueño, los metaanálisis reflejan que los pacientes con migraña tienen más de tres veces más probabilidades de experimentar insomnio (Buse et al., 2020). La asociación ocurre también con otros trastornos del sueño, como apnea del sueño, narcolepsia o alteraciones del ritmo circadiano (Tiseo et al., 2020). No obstante, la relación entre sueño y migraña aparenta ser bidireccional, y es que las alteraciones del sueño son algunos de los desencadenantes de migraña más comunes, y por ello son de los más frecuentemente estudiados (Peroutka, 2014).

El impacto en la calidad de vida de la migraña abarca una amplia gama de consecuencias negativas. Al impacto de la sintomatología crítica e intercrítica de la enfermedad, se añaden el de la frecuente necesidad de atención médica y medicación, reforzado por el estigma social existente. Las repercusiones se extienden al ámbito personal del paciente, con dificultades en el rendimiento escolar y laboral, las dificultades para asistir a reuniones sociales, y el sentimiento de que la enfermedad recae en familiares y amistades (T. J. Steiner et al., 2014).

Los profesionales sanitarios emplean herramientas para evaluar el grado de discapacidad de la migraña en los pacientes, siendo la más empleada la escala MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*), un cuestionario de cinco preguntas que engloban los ámbitos doméstico, laboral y sociofamiliar, obteniéndose una puntuación que mide de forma explícita el tiempo perdido por la enfermedad (Stewart, Lipton, Kolodner, Liberman, & Sawyer, 1999). La escala MIDAS ha demostrado alta fiabilidad,

reproducibilidad, facilidad, consistencia interna y alta validez (Lipton et al., 2001; W. F. Stewart et al., 1999)(Stewart 1999 neurology, Lipton 2001 headache).

1.8 RIESGO DE CRONIFICACIÓN

En cuanto a la CM, específicamente, se han descrito una serie de factores de riesgo, los denominados “factores de riesgo de cronificación”, que favorecen la progresión de migraña episódica a crónica. Dentro de estos, destaca en primer lugar, el SMO, definida como “la toma de medicación analgésica durante más de 15 días al mes o la toma de fármacos de la familia de los triptanes durante más de 10 días al mes” (Clasificación Internacional de trastornos del dolor de cabeza, 2013). El SMO, provoca un aumento de la frecuencia de los dolores de cabeza en la migraña, lo que resulta en un riesgo de cronificación de la patología (Katsarava et al., 2004).

De igual modo, casi paralelamente a este fenómeno, se encuentra la ineffectividad de la medicación sintomática. Según los resultados obtenidos en el Estudio Americano de Prevalencia y Prevención de la Migraña, obtenidos tras el análisis de más de 5,000 pacientes con migraña, la ineffectividad de la medicación sintomática puede duplicar el riesgo de cronificación de la patología (Lipton et al., 2015). Si bien, no está definido un mecanismo concreto, es de esperar que un tratamiento inadecuado provoque un incremento de la toma de medicación sintomática y/o de sus dosis, lo que puede llevar a la progresión de la patología, y a que se desencadenen procesos de sensibilización, con el mismo resultado (May & Schulte, 2016).

1.9 TRATAMIENTO

El tratamiento de la migraña se sustenta en la fisiopatología previamente expuesta. La aceptación actual de la hipótesis neurovascular, justifica el empleo de fármacos vasoconstrictores y reguladores de la neuroquímica cerebral.

Los dos grandes grupos de tratamientos son los medicamentos sintomáticos y los profilácticos.

1.9.1 Tratamiento sintomático

Dada la presentación clínica de la migraña, es muy frecuente el uso de tratamientos para el control de las manifestaciones clínicas (Bigal, Borucho, Serrano, & Lipton, 2009).

Existe mucha evidencia científica que respalda el uso de paracetamol, ASA y NSAIDs como el ibuprofeno, diclofenaco y dexketoprofeno (Marmura, Silberstein, & Schwedt, 2015). La Academia Americana de Neurología los posicionó como alternativas efectivas en su guía de tratamiento de los años 2000 (Silberstein, 2000). El paracetamol,

por su menor potencia, se recomienda únicamente en pacientes con intolerancia a ASA y NSAIDs o restricción de los mismos (Derry & Moore, 2013).

Como medicación adyuvante, está recomendado el empleo de antagonistas del receptor D2 de dopamina, tales como metoclopramida y domperidona, por sus efectos antieméticos y neurolépticos, en paciente con episodios acompañados de náuseas o vómitos (Marmura et al., 2015).

Uno de los fármacos más antiguos es la ergotamina, de potente acción vasoconstrictora, lo que conlleva el riesgo de sufrir cefalea de rebote, además de poseer contraindicación en pacientes con patologías cardiovasculares (Tfelt-Hansen et al., 2000). En España, se encuentra comercializada en comprimidos y supositorios combinados con paracetamol y cafeína.

La familia de fármacos de elección para las crisis moderadas y severas, es la de los triptanes, con actividad específica para la migraña, a través de su mecanismo como agonistas no selectivos de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} (Figura 1.10) (Zobdeh et al., 2021). Su efecto vasoconstrictor los contraindica en pacientes con diagnóstico de hipertensión no controlada, enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica (Johnston & Rapoport, 2010).

Los principios activos actualmente comercializados en España son almotriptán, eletriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán (en mayo de 2024 fue suspendida la comercialización de frovatriptán), cuya prescripción debe ser individualizada (Tabla 1.3) en función del momento de aparición de la crisis (de día o de noche), la gravedad del inicio de ésta (rápida o progresiva), la presencia y momento de aparición de náuseas y vómitos, el nivel de discapacidad y la frecuencia de las crisis (Gladstone & Dodick, 2004).

Como se mencionó anteriormente, el fracaso en el control del dolor puede conducir a un alto riesgo de abuso del tratamiento, con un efecto contraproducente en la práctica clínica (Lipton et al., 2019; Lipton et al., 2013). Los triptanes, pese a su uso ampliamente extendido, poseen una tasa de interrupción del tratamiento entre el 50% y el 82% (Yang et al., 2021).

Entre los fármacos más recientes se encuentran los ditanes, agonistas selectivos del receptor 5-HT_{1F}, por lo que, a diferencia de los triptanes, carecen de efecto vasoconstrictor, centrando su mecanismo de acción en la disminución de la liberación de neuropéptidos y la disminución del dolor (Kuca et al., 2018). En España, se encuentra comercializado actualmente lasmiditan.

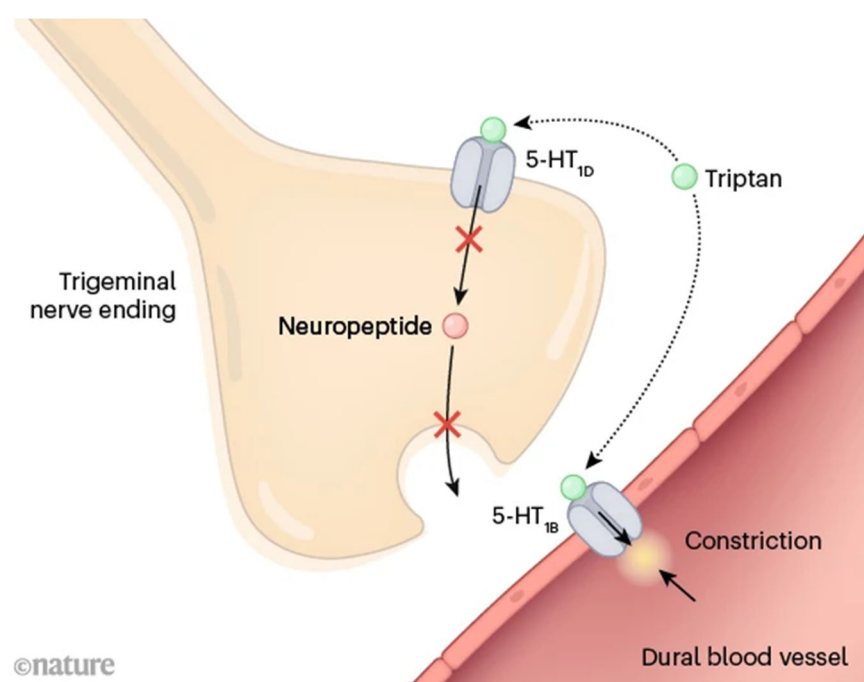


Figura 1.10

Mecanismo de acción de los triptanes.

(Savage, 2020).

Tabla 1.3**Indicaciones de los triptanes según el tipo de migraña.**

Adaptada de (Aguilar-Shea et al., 2022).

Tratamiento	Formulación y dosificación	Tipo de paciente
Eletriptán	Comprimido 40 mg	Migraña asociada con intensidad moderada a severa y recurrencia.
Rizatriptán	Tableta 10 mg Comprimido de desintegración oral	Migraña asociada a ataques de intensidad moderada a severa, de alta intensidad y corta duración. Dolor o síntomas gastrointestinales que evolucionan rápidamente.
Sumatriptán	Comprimido 50 mg Aerosol nasal 10/20 mg Inyección 6 mg	Ataques de dolor intenso resistentes a la vía oral y nasal. Ataques resistentes a la vía oral. Dolor o síntomas gastrointestinales de rápida evolución. Riesgo potencial de embarazo. Niños y adolescentes.
Zolmitriptán	Comprimido 5/2,5 mg Comprimido de desintegración oral 5/2,5 mg Aerosol nasal 5/2,5 mg	Ataques estándar. Ataques que ocurren durante el sueño. Dolor o síntomas gastrointestinales que evolucionan rápidamente.
Almotriptán	Comprimido 12,5 mg	Ataque estándar. Intolerancia a otros triptanes.
Frovatriptán	Comprimido 2,5 mg	Migrañas leves de larga duración (>24 h) y/o recurrencia frecuente de cefaleas. Migraña menstrual como profilaxis. Intolerancia a otros triptanes.
Naratriptán	Comprimido 2,5 mg	Migrañas leves de larga duración (>24 h) y/o recurrencia frecuente del dolor de cabeza

También han sido desarrollados recientemente, fármacos antagonistas frente al receptor de CGRP, los gepantes, que actúan mediante la unión al receptor CLR/RAMP1 (Croop et al., 2019). En España, rimegepant es el único comercializado que posee indicación en tratamiento sintomático, aunque recibió resolución expresa de no financiación para esta indicación. También se han desarrollado, aunque no estén comercializadas en España, las moléculas ubrogepant y zavegepant.

1.9.2 Tratamiento profiláctico

Los tratamientos profilácticos para prevenir la aparición de ataques de migraña se utilizan ampliamente en la práctica clínica, con el objetivo de reducir su frecuencia, duración o gravedad, mejorando la calidad de vida y la capacidad funcional del paciente (Aguilar-Shea et al., 2022). Deben ser considerados en pacientes con crisis frecuentes, fracasos, intolerancia, efectos adversos o abuso de medicación sintomática, auras prolongadas (que no suelen responder al tratamiento agudo), interferencia en la calidad de vida del paciente y migraña menstrual (Lipton & Silberstein, 2018).

En líneas generales, se considera que el tratamiento profiláctico es exitoso si se consigue una reducción de la frecuencia de los ataques al menos un 50% en un plazo de tres meses (Silberstein, 2015).

Los fármacos anticonvulsivantes empleados habitualmente y con datos de efectividad demostrados son gabapentina, lamotrigina, ácido valproico y topiramato (Figura 1.11), siendo este último el más utilizado y efectivo (Calabresi, Galletti, Rossi, Sarchielli, & Cupini, 2007; Diener et al., 2007).

La principal problemática con estos tratamientos, es su perfil de efectos adversos, entre los que destacan la depresión, alteraciones de apetito y peso, caída de cabello o sensación de hormigueo (Linde, Mulleners, Chronicle, & McCrory, 2013).

También se emplean los antidepresivos, por su efecto neuro regulador, siendo el más empleado amitriptilina (Figura 1.12), perteneciente a la familia de los antidepresivos tricíclicos, y que conlleva el riesgo de efectos adversos como somnolencia, mareo, agresividad, taquicardia, aumento de peso e hiperhidrosis (Silberstein, 2015). Además, el ajuste posológico puede ser problemático, ya que cada patología quizás requiera de una dosis, pudiendo darse el caso de que la dosis máxima tolerada sea adecuada para tratar la migraña, pero insuficiente para tratar la depresión (Silberstein, 2007; Baskin, 2011).

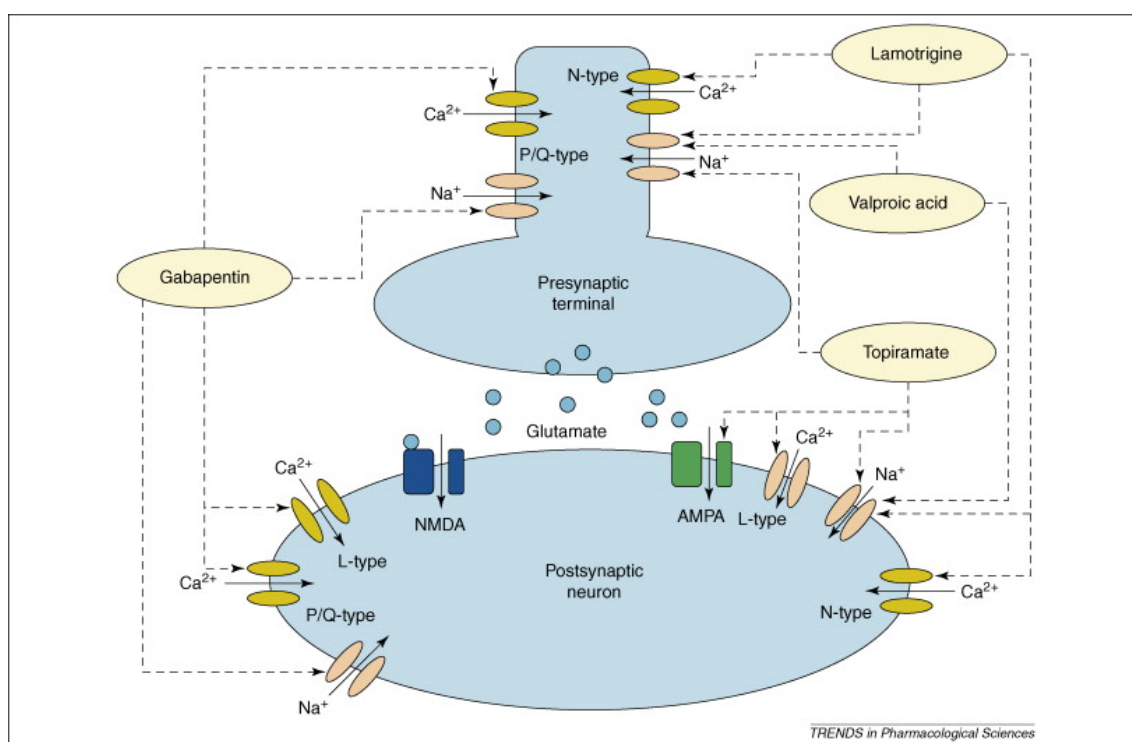


Figura 1.11

Mecanismo de acción de los principales anticonvulsivantes para la profilaxis de migraña.

(Calabresi et al., 2007).

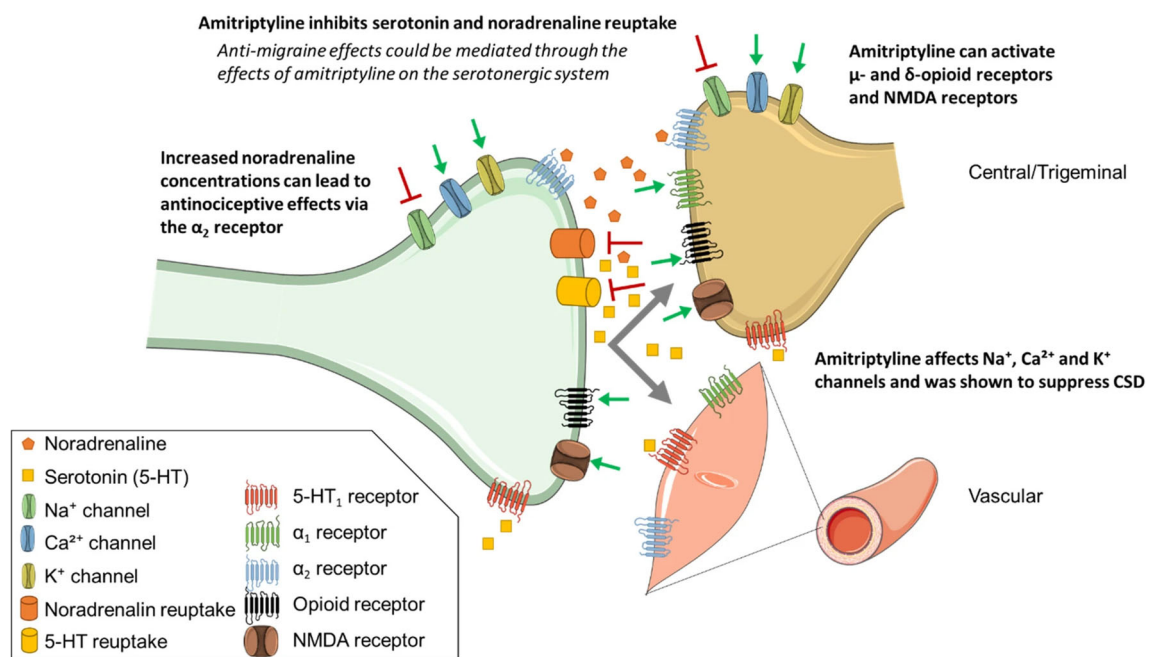


Figura 1.12
Mecanismo de acción de amitriptilina.

(Lampl et al., 2023).

Atendiendo al componente vascular, es frecuente el empleo de fármacos para la hipertensión arterial. Una de las clases de fármacos más empleadas son los betabloqueantes, destacando el propranolol en cuanto a la evidencia disponible y frecuencia de empleo (Silberstein et al., 2012). También existe evidencia sobre el empleo de flunarizina, bloqueante no específico de los canales de calcio y, en menor medida, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEIs) como lisinopril y antagonistas frente al receptor de angiotensina II (ARB) como candesartán (Dorosch, Ganzer, Lin, & Seifan, 2019; Stubberud, Flaaen, McCrory, Pedersen, & Linde, 2019).

En pacientes con CM, existe una alternativa específica que consiste en el empleo de onabotulinumtoxinA o toxina botulínica tipo A. Se administra mediante inyecciones realizadas por un neurólogo experto, en 31 localizaciones estándar más otras adicionales según los focos de dolor del paciente, recibéndose un total de 195 unidades (Aguilar-Shea et al., 2022; Diener et al., 2010). Las inyecciones deben realizarse cada 12 semanas, y los efectos son evaluables tras un mínimo de tres sesiones de tratamiento (Aguilar-Shea et al., 2022). Su mecanismo de acción (Figura 1.13), consiste en impedir el proceso normal de fusión de la vesícula sináptica con la membrana presináptica (Pozo-Rosich, Alpuente, Silberstein, & Burstein, 2024).

Esta fusión está mediada por proteínas receptoras de proteínas solubles de unión al factor sensible a la N -etilmaleimida (SNARE). Entre ellas syntaxina, proteína asociada a sinaptosomas 25 (SNAP-25) y sinaptobrevina. La syntaxina y la SNAP-25 están asociadas con la membrana presináptica y la sinaptobrevina está asociada con la vesícula sináptica (Figura 1.13a). Conforme la vesícula sináptica se acerca a la membrana, se forma el complejo SNARE, lo que conduce a la fusión de la vesícula con la membrana, lo que lleva a la liberación de neurotransmisores. La toxina entra en la terminal presináptica mediante la unión a los receptores presinápticos (Figura 1.13b) que experimentan endocitosis y escinde SNAP-25, lo que evita la fusión de vesículas sinápticas y bloquea la liberación de neurotransmisores y la inserción de receptores presinápticos en la membrana presináptica (Pozo-Rosich et al., 2024).

En cuanto a los gepanes, mencionados en el tratamiento sintomáticos, en España están disponibles rimegepant y atogepant desde 2022 y 2023, respectivamente. Los resultados del ensayo clínico de rimegepant, aunque estadísticamente significativos, no resultan muy alentadores, además de una pauta de tratamiento cada 48 horas, lo que dificulta la adherencia de los pacientes, y un perfil de interacciones complejo para pacientes polimedicados (Croop et al., 2021; "Ficha Técnica de Vydura® (rimegepant)," 2022).

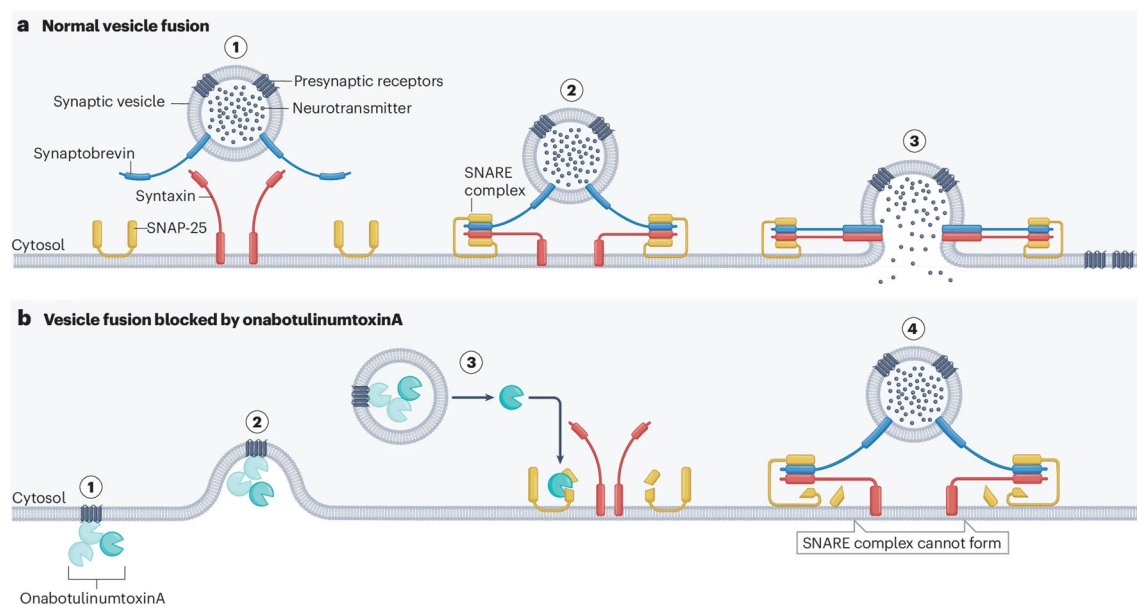


Figura 1.13

Mecanismo de acción de la toxina botulínica.

(a) Fusión de vesículas sinápticas. (b) Bloqueo de fusión por toxina botulínica (Pozo-Rosich et al., 2024).

Por otro lado, atogepant ha mostrado resultados más prometedores, contando además con una pauta de una toma cada 24h, y la existencia de una presentación de menor dosis para pacientes que tengan interacciones medicamentosas (Ailani, Burch, & Robbins, 2021; "Ficha Técnica de Aquipta® (atogepant)," 2023).

La implicación del CGRP en la fisiopatología de la migraña llevó al desarrollo de anticuerpos monoclonales inhibidores de este neuropéptido, para su empleo como tratamiento profiláctico.

En la actualidad, existen cuatro anticuerpos monoclonales frente a CGRP comercializados: eptinezumab (2022), fremanezumab (2019), galcanezumab (2018) y erenumab (2018). Los tres primeros, son anticuerpos monoclonales humanizados que se unen de forma potente y selectiva al CGRP, mientras que erenumab es el único que se dirige al receptor de CGRP (Figura 1.14) (Deng et al., 2020).

La mayor parte del CGRP se libera de las aferencias trigéminas tanto en los tejidos meníngeos como en la primera sinapsis en el núcleo espinal trigémino, mientras que sus receptores se distribuyen en el sistema nervioso central y periférico, así como en el sistema cardiovascular (Favoni et al., 2019; Messlinger, 2018).

Ni el CGRP ni los anticuerpos monoclonales pueden atravesar adecuadamente la barrera hematoencefálica, pero actúan en el ganglio trigémino para influir en la producción de las sustancias pronociceptivas y los receptores, que luego son transportados a lo largo de las terminales centrales hacia el núcleo espinal trigémino; es decir, el efecto antinociceptivo central se obtiene a través de una vía de acción periférica (Messlinger, 2018).

Todos estos anticuerpos se administran por vía subcutánea, estando comercializados en España como jeringas o plumas precargadas, con la excepción de eptinezumab, de administración intravenosa hospitalaria. La pauta de tratamiento, es de una inyección mensual, aunque en el caso de fremanezumab, existe la posibilidad de administrar tres inyecciones cada 12 semanas.

La evaluación de los efectos se debe realizar a partir de las 12 semanas de tratamiento, acorde con los resultados obtenidos en los ensayos clínicos (M. Ashina et al., 2020; Ferrari et al., 2019; Reuter et al., 2018; Skljarevski et al., 2018).

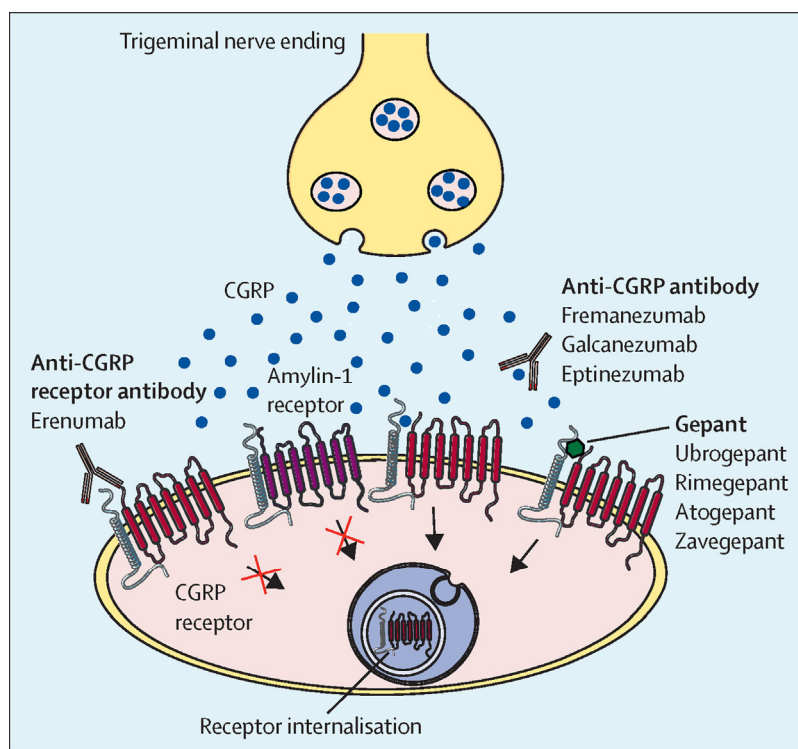


Figura 1.14

Mecanismo de acción de fármacos frente a CGRP.

(Al-Hassany, Goadsby, Danser, & MaassenVanDenBrink, 2022).

Los cuatro anticuerpos monoclonales han demostrado eficacia, incluido en pacientes con CM, y con una baja tasa de reacciones adversas a medicamentos (ADR), siendo los más comunes los eritemas y endurecimientos en el lugar de inyección, alteraciones gastrointestinales (diarrea o estreñimiento) e infección del tracto respiratorio superior (Lipton, Goadsby, et al., 2020; Reuter et al., 2018; Silberstein et al., 2017; Skljarevski et al., 2018).

La principal preocupación son los riesgos cardiovasculares, debido al efecto cardioprotector y vasodilatador del CGRP (MaassenVanDenBrink, Meijer, Villalón, & Ferrari, 2016). Además, ya de por sí, la propia patología de la migraña puede tener riesgos cardiovasculares.

Aunque estudios de cohortes han demostrado baja incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes sin factores de riesgo previos tratados con los anticuerpos, también se ha demostrado el aumento de las cifras de tensión arterial, por lo que es recomendable establecer el riesgo cardiovascular de cada paciente antes del inicio del tratamiento, un seguimiento adecuado cuando sea preciso y un control regular de la tensión arterial (De Vries Lentsch, van der Arend, Maassen VanDenBrink, & Terwindt, 2022; Van Der Arend et al., 2024). Por lo tanto, no se recomienda el empleo de estos fármacos en paciente con eventos isquémicos cardiovasculares o cerebrovasculares recientes (Loder & Burch, 2018). Hallazgos recientes de ensayos clínicos aleatorizados (RCT) doble ciego, demostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos cardiovasculares entre erenumab y placebo, incluido en pacientes con riesgo cardiovascular tras años de tratamiento, por lo que es frecuente el empleo de erenumab en este grupo de pacientes (Kudrow et al., 2023; Kudrow et al., 2020).

A día de hoy, no existen datos que hayan demostrado la superioridad de un anticuerpo monoclonal con respecto al resto, por lo que las recomendaciones de uso de unos u otros se basan en criterios de eficiencia (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019a, 2019b, 2020, 2023).

En España, el uso de los anticuerpos monoclonales está restringido a pacientes con ocho o más días de migraña al mes, y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos tres meses, siendo uno de estos tratamientos la toxina botulínica A, en el caso de la CM (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019a, 2019b, 2020, 2023).

Este posicionamiento es similar al realizado por la *European Headache Federation* en 2019, requiriendo dos fracasos previos, pero que ha sido posteriormente

actualizado en 2022, considerando como válido su uso en primera línea según el criterio del clínico (Simona Sacco et al., 2022; S. Sacco et al., 2019).

En el año 2024, la *American Headache Society* ha publicado una guía clínica actualizada, donde recomienda también el empleo de los anticuerpos monoclonales en primera línea (Charles, Digre, Goadsby, Robbins, & Hershey, 2024).

2

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS

Los estudios que evalúan la reversión de CM a EM mediante el tratamiento profiláctico con anticuerpos anti-CGRP son muy escasos y, todavía más, en pacientes en edad laboral y cumpliendo el criterio de haber recibido y fracasado previamente el tratamiento con la toxina botulínica tipo A. En la actualidad, no se dispone de estudios en vida real de estas características con fremanezumab y erenumab para evaluar este potencial beneficio clínico en este perfil de pacientes.

2.1.1 Objetivos generales

El objetivo principal de este proyecto fue estudiar la reversión de CM a EM en pacientes en edad laboral y resistentes a la toxina botulínica tratados con fremanezumab y erenumab. Los objetivos complementarios fueron:

- Determinar la influencia de las posibles características clínicas de los pacientes en la reversión de CM a EM.
- Evaluar los beneficios de fremanezumab y erenumab en la patología de los pacientes con CM en edad laboral.
- Detectar las ADR ocasionadas por fremanezumab y erenumab.
- Realizar una comparación de la efectividad de fremanezumab y galcanezumab.

2.1.2 Objetivos específicos

Para la consecución de los objetivos generales, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Redactar un plan de investigación detallado para la autorización del desarrollo del estudio por parte del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Provincia de Cádiz.
- Desarrollar de un cuestionario para los pacientes que recogiera todas las variables de interés para obtener la evaluación de efectividad y seguridad del tratamiento.
- Revisar de las historias clínicas de todos los pacientes con migraña del centro que se encontraban en tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a CGRP.
- Seleccionar los pacientes tratados con fremanezumab y erenumab, con diagnóstico confirmado de migraña de tipología crónica que cumplieran los criterios de inclusión del estudio.

- Reclutar los pacientes candidatos para la explicación del estudio, entrega de hoja de información al paciente y firma, si procedía, de consentimiento informado para su inclusión en el estudio.
- Entrevistar a los pacientes para la toma de los datos del estudio.
- Aplicar el tratamiento matemático y estadístico de los datos recopilados mediante *software* estadístico, construir tablas, elaborar gráficas y analizar los resultados.

3

MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN

Al tratarse de un estudio que requería la solicitud y utilización de datos confidenciales pertenecientes a pacientes, se desarrolló previamente un plan de investigación estructurado, con la finalidad de solicitar la autorización para su puesta en marcha, al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Provincia de Cádiz. El dictamen favorable del Comité, con Número de Protocolo 140.22, hizo constar al proyecto como viable, poseedor de suficiente rigor metodológico, con una evaluación de costes económicos correcta y con los requisitos éticos necesarios en relación a los objetivos del estudio, siguiendo las recomendaciones establecidas en la Declaración de Helsinki (The World Medical Association Ethics Unit, 2013).

3.2. BASES DE DATOS

En primer lugar, fue necesario localizar a los posibles pacientes candidatos para la realización del estudio. Los anticuerpos frente a CGRP son fármacos de dispensación hospitalaria, y como tales, su prescripción y dispensación debe estar registrada electrónicamente. En el caso de los hospitales de la provincia de Cádiz, se utiliza el software ATHOS Prisma®. Esta herramienta, permite la realización de una prescripción en formato electrónico, por parte del médico especialista, específica para cada paciente, garantizado una correcta trazabilidad y disminuyendo al máximo los potenciales errores de prescripción. Estas prescripciones, deben ser validadas, previa a la dispensación de la medicación hospitalaria, por el servicio de farmacia, confirmando que se trata de la medicación correcta para el paciente, para la indicación adecuada y con una correcta pauta posológica. Es menester, reflejar todas y cada una de las dispensaciones de medicación en el programa, con la finalidad de garantizar una adecuada adherencia al tratamiento y un correcto seguimiento del paciente y su patología. Mediante la herramienta de prescripción electrónica se puede, por tanto, generar un registro de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con un fármaco específico, para una patología en concreto, y comprendido en un período de fechas de interés.

3.3. HISTORIAS CLÍNICAS DIGITALES

Se realizó una búsqueda en las historias digitales de salud con el fin de confirmar que los pacientes del listado del registro de dispensaciones, cumplieran los criterios para ser aceptados en el estudio.

Se incluyeron a los pacientes bajo tratamiento con fremanezumab en pauta de una inyección mensual de 225mg o erenumab en pauta de inyección mensual de

140mg. Se excluyeron a los pacientes que no estuvieran diagnosticados de CM, así como aquellos que no hubieran sido tratados durante al menos tres meses con los fármacos. Este periodo de tratamiento, está justificado en base a los resultados de autorización de fremanezumab y erenumab, donde se demostró efectividad superior a placebo en la profilaxis de episodios en pacientes con CM a los tres meses de tratamiento (Silberstein et al., 2017; S. Tepper et al., 2017). También quedaron excluidos del estudio aquellos pacientes que no pudieran otorgar consentimiento por sí mismos, así como los pacientes mayores de 65 años, dada la intencionalidad de orientar el estudio hacia población en edad laboral.

3.4. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Al tratarse de un estudio observacional de medicamentos, regulados por el Real Decreto 957/2020 del 3 de noviembre, y según la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, se elaboraron un modelo de hoja de información al paciente y un impreso de consentimiento informado, explicados y entregados por el investigador principal al paciente, para garantizar el correcto y pleno entendimiento acerca de la dinámica y la finalidad del estudio, así como la voluntariedad y anonimato para participar en este, el correcto tratamiento que recibirían los datos obtenidos y la total libertad para abandonarlo en cualquier momento (Boletín Oficial del Estado 274, 2002; Boletín Oficial del Estado 310, 2020).

3.5. CUESTIONARIO DE MIGRAÑA

La finalidad del cuestionario, fue obtener de primera mano, durante una entrevista al paciente, los datos acerca de la evolución de su patología, pudiendo realizar comparaciones entre los periodos previos al tratamiento y durante la administración del mismo. El proceso de entrevistas se llevó a cabo en las consultas de atención farmacéutica del Hospital Puerta del Mar de Cádiz, España, comenzando el 13 de febrero de 2023 y finalizando el 28 de abril de 2023. Todos los datos recopilados fueron almacenados en una base de datos anonimizada.

En las entrevistas a cada paciente se recopilaban las siguientes variables para evaluar su posible influencia en la reversión de CM a ME: sexo, edad, duración del tratamiento con el anticuerpo monoclonal, fracaso previo a erenumab (en el caso de los pacientes con fremanezumab), control sintomático con triptanes, NSAIDs o combinado con ambos, hipertensión, DM tipo 1, depresión y ansiedad.

En referencia al tiempo de tratamiento con los anticuerpos monoclonales, se decidió reflejar el porcentaje de pacientes con tratamiento superior a 12 meses, teniendo en cuenta que fue el punto de corte para la toma de datos en estudios de reversión previamente publicados (Altamura et al., 2022). Se decidió recopilar si se había realizado el cambio o *switch* de erenumab a fremanezumab para valorar la posible influencia en la reversión del fracaso previo a un anticuerpo monoclonal con mecanismo de acción distinto.

Se optó por recopilar el diagnóstico de hipertensión dado que se trata de una patología tradicionalmente estudiada de forma concomitante con la migraña, y con posibles influencias en el proceso de cronificación (Barbanti, Aurilia, Egeo, & Fofi, 2010).

La inclusión del diagnóstico de DM tipo 1 fue decidida en base a la posible asociación inversa entre ésta y la prevalencia de la migraña (Hagen et al., 2018).

Únicamente se consideraron válidos los diagnósticos de hipertensión, DM tipo 1, depresión o ansiedad, en aquellos pacientes con diagnóstico realizado por un médico especialista o de atención primaria, y con prescripción actual de tratamiento hipotensor, hipoglucemiante, antidepresivo o ansiolítico, respectivamente.

Para evaluar la reversión de CM a EM, se utilizó como variable principal el número de días mensuales con cefalea (MHDs), antes de comenzar el tratamiento con fremanezumab y en el momento de la entrevista. Se definieron como convertidores a aquellos pacientes en los que disminuyó el número de MHDs a menos de 15 días, tras al menos tres meses de tratamiento con fremanezumab. Los pacientes que no alcanzaron este objetivo se definieron como no convertidores.

El resto de variables de efectividad fueron evaluadas antes de comenzar el tratamiento con fremanezumab y en el momento de la entrevista, siendo seleccionadas: número de horas al día con cefalea (DHHs); número de días mensuales con empleo de tratamiento sintomático (MSMDs); porcentaje de pacientes con SMO e intensidad del dolor de cabeza según la puntuación en la *Numerical Rating Scale* (NRS).

La NRS fue desarrollada en 1978 y es ampliamente utilizada por su sensibilidad y la auditoría de sus resultados (Karcioglu, Topacoglu, Dikme, & Dikme, 2018). Abarca de los números 0 al 10, representando del menor al máximo dolor posible, respectivamente. A los pacientes se les indicó que marcaran el valor máximo que experimentaban a lo largo de un mes, tanto antes de iniciar el tratamiento como en el momento del estudio.

El criterio para considerar el empleo de medicación aguda como abusiva, se estableció en la toma de medicación durante al menos 15 días al mes (Olesen et al., 2006).

Para la detección de posibles ADR, se preguntó a los pacientes si habían experimentado algún cambio en su salud de cualquier tipo tras comenzar el tratamiento.

3.6 COMPARACIÓN INDIRECTA

Para realizar la comparación indirecta entre fremanezumab y galcanezumab, se utilizaron los resultados de un estudio en vida real de galcanezumab en pacientes con migraña crónica y cefalea por abuso de medicamentos (Guerzoni, Baraldi, Castro, Cainazzo, & Pani, 2023). Las variables de efectividad comparadas fueron la disminución de las medianas de MHDs y el porcentaje de pacientes con reversión al final del estudio.

3.6.1 Comparación indirecta de disminución de las medianas de MHDs

La comparación indirecta de medianas, requirió en primer lugar el cálculo de la disminución de las medianas de MHDs en cada estudio, empleando la mediana basal y la mediana en el momento del estudio (final), y sus errores estándar (EE), para expresar el resultado con Intervalo de confianza al 95% (IC95%) (Campbell & Gardner, 1988; Hollander, 2014):

$$EE_{\text{Fármaco Basal}} \approx \frac{(\text{Límite superior} - \text{Límite inferior})}{2xZ}$$

$$EE_{\text{Fármaco Final}} \approx \frac{(\text{Límite superior} - \text{Límite inferior})}{2xZ}$$

$$EE_{\text{Disminución Mediana}} \approx \sqrt{EE^2_{\text{Fármaco Basal}} + EE^2_{\text{Fármaco Final}}}$$

$$\text{Disminución mediana} = \text{Mediana}_{\text{Fármaco Final}} - \text{Mediana}_{\text{Fármaco Basal}}$$

$$IC95\% = \text{Disminución Mediana} \pm Z \times EE_{\text{Disminución Mediana}}$$

Siendo el valor $Z=1.96$ para un IC95% (Bland & Altman, 1996).

Una vez obtenidas las disminuciones de las medianas de MHDs con su IC95% para cada fármaco (F=fremanezumab, G=galcanezumab), se pudo proceder a realizar su comparación indirecta, realizando la diferencia de estas medianas, empleando los EE de cada fármaco para calcular el error de la diferencia, y calculando los límites del IC95% de la diferencia de medianas (Campbell & Gardner, 1988; Hollander, 2014).

Diferencia Disminución Medianas =

Disminución Mediana_F – Disminución Mediana_G

$$EE_{\text{Diferencia}} \approx \sqrt{EE_F^2 + EE_G^2}$$

Límite inferior Diferencia =

Diferencia – Z x EE diferencia

Límite superior Diferencia =

Diferencia + Z x EE diferencia

IC95% = (Límite inferior Diferencia, Límite superior Diferencia)

Siendo el valor Z=1.96 para un IC95% (Bland & Altman, 1996).

3.6.2 Comparación indirecta de porcentaje de pacientes con reversión

Para realizar la comparación indirecta de los porcentajes (P) de reversión, se calcularon los EE para cada porcentaje (F=fremanezumab, G=galcanezumab), teniendo en cuenta el tamaño muestral (n), y posteriormente se calculó el EE para la diferencia de los porcentajes (Altman, 1991; Higgins, 2011; Newcombe, 1998).

$$EE_F \approx \frac{\sqrt{P_F \times (1 - P_F)}}{n_F}$$

$$EE_G \approx \frac{\sqrt{P_G \times (1 - P_G)}}{n_G}$$

$$EE_{\text{Diferencia}} \approx \sqrt{EE_F^2 + EE_G^2}$$

Posteriormente, se calculó la diferencia de ambos porcentajes, y se calcularon los límites del IC95% de esta diferencia (Altman, 1991; Higgins, 2011; Newcombe, 1998).

Diferencia = P_F – P_G

Límite inferior Diferencia = Diferencia – Z x EE_{Diferencia}

Límite superior Diferencia = Diferencia + Z x EE_{Diferencia}

IC95% = (Límite inferior Diferencia, Límite superior Diferencia)

Siendo Z=1,96 para un IC95% (Bland & Altman, 1996).

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el estudio de la reversión, se compararon las medianas de MHDs, DHHs, MSMDs, porcentaje de pacientes con SMO y puntuación en la NRS en convertidores y no convertidores. También se compararon el porcentaje de pacientes con tratamiento de al menos 12 meses, hipertensión, diabetes mellitus, depresión, ansiedad y control sintomático con NSAIDs, triptanes o ambos. Las medianas se representaron con su IC95% y sus comparaciones se realizaron mediante el test U de Mann-Whitney. Para las comparaciones de porcentajes de las variables categóricas se elaboraron tablas de contingencia y se utilizó la prueba de exactitud de Fisher de dos colas. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos fueron desarrollados mediante SPSS 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4

REVERSION DE
MIGRAÑA CRÓNICA
A EPISÓDICA:
FREMANEZUMAB

4 REVERSIÓN DE MIGRAÑA CRÓNICA A EPISÓDICA:

FREMANEZUMAB

En este capítulo se describe el estudio acerca de la reversión de CM a EM, sobre pacientes en edad laboral, resistentes a toxina botulínica y tratados con fremanezumab.

4.1 MIGRAÑA Y FREMANEZUMAB: RESULTADOS

4.1.1 Selección de pacientes

Un total de 90 pacientes potencialmente elegibles tratados con fremanezumab fueron identificados a través de registros médicos digitales, de los cuales 12 fueron rechazados porque no habían tomado la medicación durante al menos 3 meses, lo que implicaba no haber recibido la medicación durante el tiempo mínimo que mostraban los ensayos clínicos y empleado en la práctica clínica (Silberstein et al., 2017). 9 fueron rechazados porque tenían un diagnóstico de EM. De los 69 pacientes elegibles, 15 no firmaron el consentimiento informado y, por tanto, no participaron en el estudio. Finalmente, se incluyeron en el estudio un total de 54 pacientes (Figura 4.1).

4.1.2 Características de los pacientes

Se recogieron datos demográficos y clínicos de todos los pacientes del estudio (Tabla 4.1). La mediana de edad de la población del estudio fue de 51.5 años (47.4-55.3; IC95%), con una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (9.4-15.0; IC95%).

Según las características basales de ambos tipos de pacientes (Tabla 4.2), el número total de pacientes convertidores fue de 40 (74.1%) y el de no convertidores de 14 (25.9%).

El porcentaje de pacientes con fracaso previo del tratamiento con erenumab fue menor en los pacientes convertidores que en los no convertidores (10.0% frente a 35.7%, $p=0.041$). El porcentaje de pacientes con diagnóstico de ansiedad fue menor en los pacientes convertidores que en los no convertidores (27.5% vs 64.3%, $p=0.024$). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las demás características basales entre los convertidores y los no convertidores.

4.1.3 Resultados de efectividad

En esta sección se detallan los resultados de efectividad con fremanezumab, obtenidos sobre la reversión de CM a EM, en los pacientes estudiados.

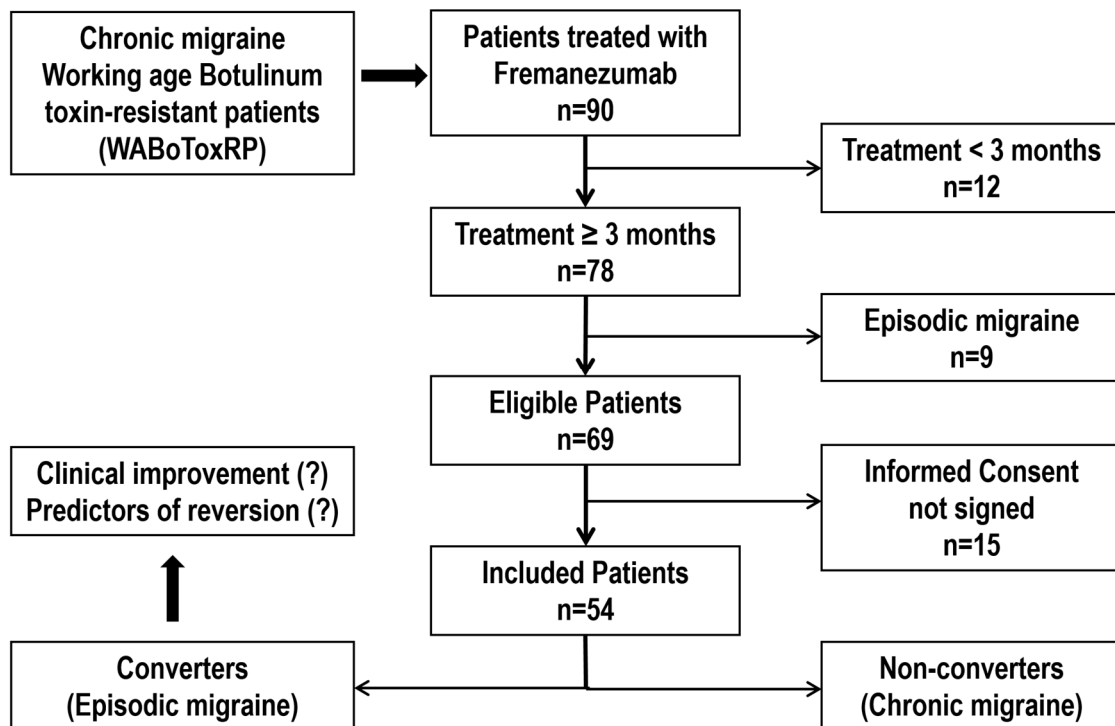
**Figura 4.1****Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.**

Tabla 4.1**Características clínicas y demográficas de los pacientes del estudio.**

Característica (total pacientes=54)	Datos
Sexo femenino (n; %)	50 (92.6%)
Edad, años (mediana, IC95%)	51.5 (47.4-55.3)
Duración del tratamiento, meses (mediana, IC95%)	12.0 (9.4-15.0)
≥12 meses de tratamiento (n; %)	31 (59.3%)
MHDs basal (mediana, IC95%)	28.0 (28.0-29.0)
DHHs basal (mediana, IC95%)	24.0 (21.0-24.0)
MSMDs basal (mediana, IC95%)	30.0 (28.3-30.0)
SMO basal (n; %)	52 (96.3%)
NRS basal (mediana, IC95%)	8.0 (8.0-9.0)
Fracaso previo a erenumab (n; %)	9 (16.7%)
Medicación sintomática (n; %)	
•Triptanes	44 (81.5%)
•NSAIDs	38 (70.4%)
•Combinado	30 (55.6%)
Hipertensión (n; %)	11 (20.4%)
DM tipo 1 (n; %)	3 (5.6%)
Depresión (n; %)	20 (37.0%)
Ansiedad (n; %)	20 (37.0%)

Abreviaturas: DHHs: Horas diarias con cefalea; DM: Diabetes mellitus IC: Intervalo de confianza; MHDs: Días mensuales con cefalea; MSMDs: Días mensuales con medicación sintomática; NRS: Escala de calificación numérica; NSAIDs: Antiinflamatorios no esteroideos; SMO: Abuso de medicación sintomática.

Tabla 4.2**Características clínicas y demográficas de pacientes convertidores frente a no convertidores.**

Característica	Convertidores (n=40)	No convertidores (n=14)	P valor
Sexo femenino (n; %)	36 (90.0%)	13 (92.9%)	1.000
Edad, años (mediana, IC95%)	52 (49.4-56.6)	45 (40.0-58.1)	0.077
Duración del tratamiento, meses (mediana, IC95%)	13.5 (11.4-16.0)	8.5 (7.9-14.1)	0.080
≥12 meses de tratamiento (n; %)	26 (65.0%)	5 (35.7%)	0.068
MHDs basal (mediana, IC95%)	28.0 (23.8-28.0)	29.0 (29.0-30.0)	0.074
DHHs basal (mediana, IC95%)	23.5 (22.0-24.0)	24.0 (21.0-24.0)	0.627
MSMDs basal (mediana, IC95%)	29.0 (25.8-30.0)	30.0 (28.0-30.0)	0.067
SMO basal (n; %)	39 (97.5%)	13 (92.9%)	0.274
NRS basal (mediana, IC95%)	8.0 (8.0-8.5)	9.0 (9.0-10.0)	0.065
Fracaso previo a erenumab (n; %)	4 (10.0%)	5 (35.7%)	0.041
Medicación sintomática (n; %)			
•Triptanes	34 (85.0%)	10 (71.4%)	0.424
•NSAIDs	29 (72.5%)	9 (64.3%)	0.735
•Combinado	24 (60.0%)	6 (42.9%)	0.353
Hipertensión (n; %)	7 (17.5%)	4 (28.5%)	0.448
DM tipo 1 (n; %)	2 (5.0%)	1 (7.1%)	1.000
Depresión (n; %)	12 (30.0%)	8 (57.1%)	0.108
Ansiedad (n; %)	11 (27.5%)	9 (64.3%)	0.024

Abreviaturas: DHHs: Horas diarias con cefalea; DM: Diabetes mellitus IC: Intervalo de confianza; MHDs: Días mensuales con cefalea; MSMDs: Días mensuales con medicación sintomática; NRS: Escala de calificación numérica; NSAIDs: Antiinflamatorios no esteroideos SMO: Abuso de medicación sintomática.

La mediana de MHDs (Figura 4.2a) cayó de 28.0 (28.0-29.0, IC95%) a 6.0 (5.0-8.0, IC95%; $p<0.001$) en la población total, mientras que disminuyó de 28.0 (23.8-28.0, IC95%) a 5.0 (5.0-6.0, IC95%; $p<0.001$) en los convertidores y de 29.0 (29.0-30.0, IC95%) a 23.0 (23.0-30.0, IC95%; $p=0.014$) en los no convertidores.

La mediana de DHHs (Figura 4.2b) cayó de 24.0 (21.0-24.0, IC95%) a 22.0 (22.0-23.0, IC95%; $p=0.015$) en la población total, mientras que disminuyó de 23.5 (22.0-24.0, IC95%) a 21.5 (18.0-24.0, IC95%; $p=0.012$) en los convertidores y de 24.0 (21.0-24.0, IC95%) a 23.5 (22.0-24.0, IC95%; $p=0.701$) en los no convertidores.

La mediana de MSMDs (Figura 4.2c) cayó de 30.0 (28.3-30.0, IC95%) a 5.0 (4.0-8.0, IC95%; $p<0.001$) en la población total, mientras que disminuyó de 29.0 (25.8-30.0, IC95%) a 4.5 (3.0-5.0, IC95%; $p<0.001$) en los convertidores y de 30.0 (28.0-30.0, IC95%) a 24.0 (14.7-30.0, IC95%; $p=0.009$) en los no convertidores.

El porcentaje de pacientes con SMO (Figura 4.2d) cayó de 96.3% a 22.2% ($p<0.001$) en la población total, mientras que disminuyó de 97.5% a 2.5% ($p<0.001$) en los convertidores y de 92.9% a 71.4% ($p=0.123$) en los no convertidores.

La mediana de la puntuación NRS (Figura 4.2e) pasó de 8.0 (8.0-9.0, 95%CI) a 8.0 (7.0-8.0, 95%CI; $p=0.057$) en la población total, mientras que disminuyó de 8.0 (8.0-8.5, 95%CI) a 7.5 (5.0-8.0, 95%CI; $p=0.079$) en los convertidores y pasó de 9.0 (9.0-10.0, 95%CI) a 9.0 (7.0-10.0, 95%CI; $p=0.319$) en los no convertidores.

4.1.4 Resultados de seguridad

Los ADR detectados en los pacientes del estudio fueron: dolor en el lugar de inyección (38.9%, $n=21$), eritema en el lugar de inyección (5.6%, $n=3$) e induración en el lugar de inyección (5.6%, $n=3$).

4.2 MIGRAÑA Y FREMANEZUMAB: DISCUSIÓN

4.2.1 Tamaño muestral

El tamaño muestral de este estudio fue reducido ($n=54$). Esto es debido al tener que limitar su desarrollo a pacientes reales en tratamiento con fremanezumab en un único centro médico, en lugar de plantear un RCT en el que poder reclutar la muestra deseada. En el futuro, sería planteable el colaborar con otros centros para incluir más pacientes, respetando los criterios de inclusión y exclusión, aumentando el tamaño muestral.

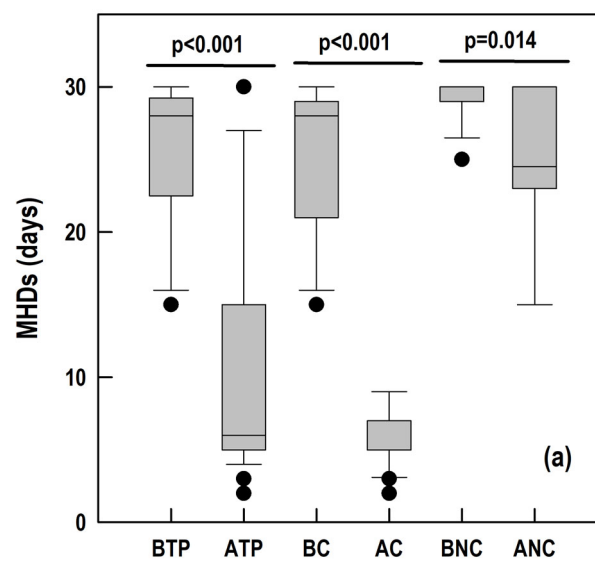


Figura 4.2

Resultados de efectividad de fremanezumab en población total, convertidores y no convertidores.

(a) Días mensuales con dolor de cabeza (MHDs).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

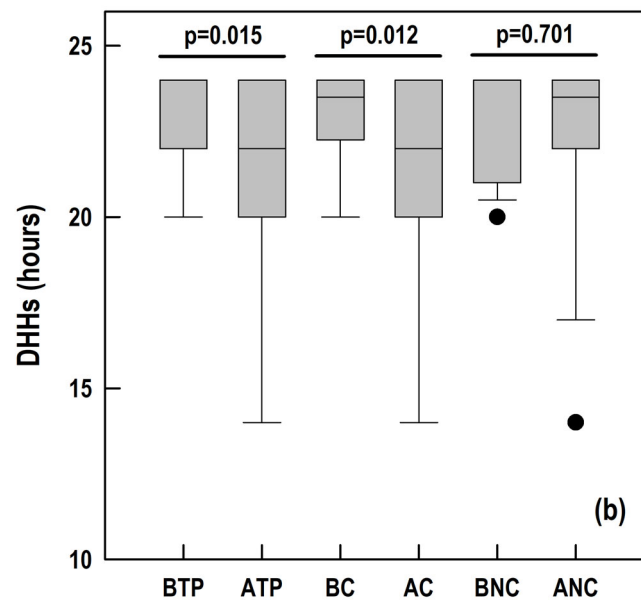


Figura 4.2

Resultados de efectividad de fremanezumab en población total, convertidores y no convertidores.

(b) Horas al día con dolor de cabeza (DHHs).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

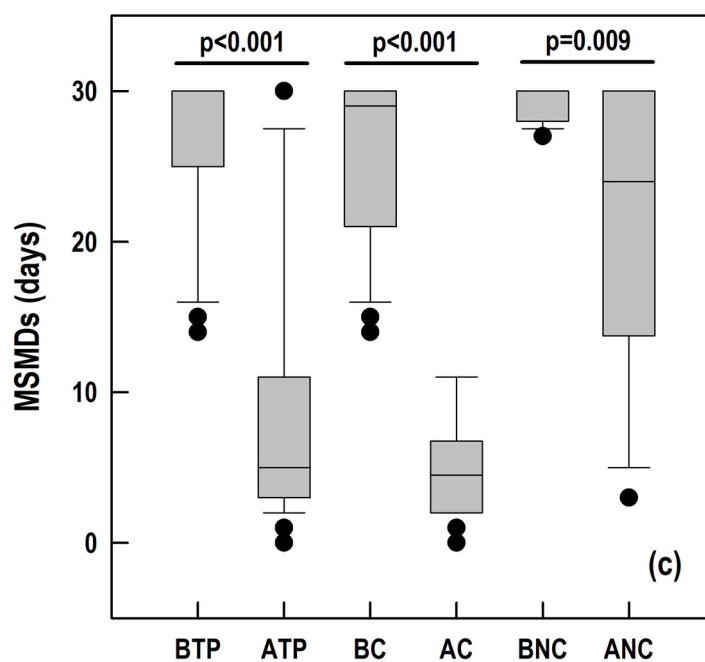


Figura 4.2

Resultados de efectividad de fremanezumab en población total, convertidores y no convertidores.

(c) Días mensuales con empleo de tratamiento sintomático (MSMDs).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

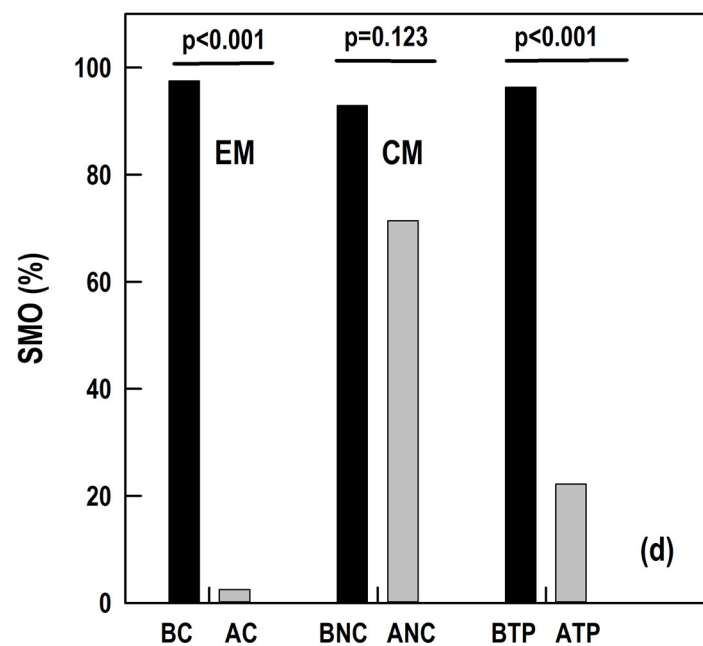


Figura 4.2

Resultados de efectividad de fremanezumab en población total, convertidores y no convertidores.

(d) Abuso de medicación sintomática (SMO).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

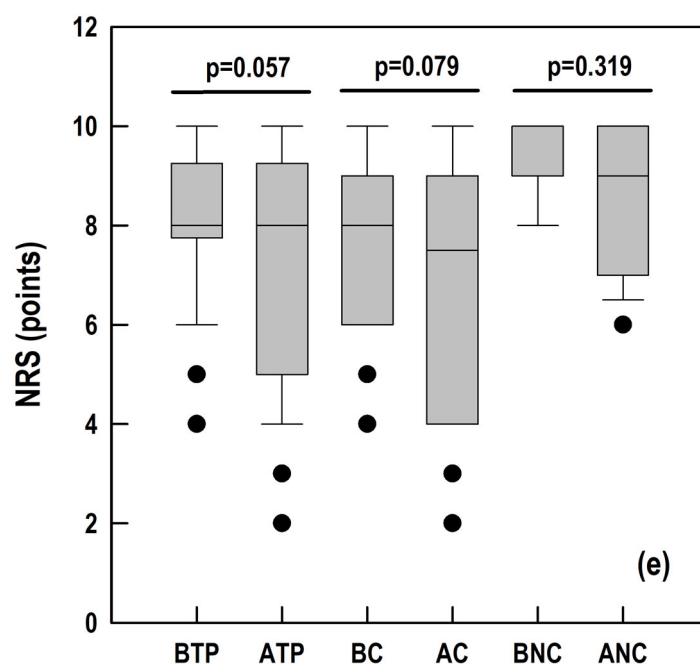


Figura 4.2

Resultados de efectividad de fremanezumab en población total, convertidores y no convertidores.

(e) Escala de calificación numérica (NRS).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

4.2.2 Selección de fremanezumab

Los anticuerpos monoclonales frente a CGRP tienen el mejor perfil de eficacia y seguridad de todos los tratamientos disponibles para la profilaxis de la migraña (Lamp et al., 2023).

En la actualidad, ni los ensayos en vida real ni los metaanálisis han demostrado un beneficio mayor en uno de los anticuerpos con respecto a los demás (Kong, Buse, Zhu, & Xu, 2024). Como ya se ha comentado previamente, según la resolución de financiación de los cuatro anticuerpos monoclonales en España, la elección entre ellos debe basarse en criterios de eficiencia (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019a, 2019b, 2020, 2023). Es este el motivo por el cual, en el protocolo de profilaxis de migraña del centro de desarrollo de este estudio, se ha empleado fremanezumab como tratamiento de elección, relegando galcanezumab a fracasos o intolerancias, y empleando erenumab como tratamiento de elección en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (Kudrow et al., 2023; Kudrow et al., 2020).

4.2.3 Resistencia a toxina botulínica

El papel de la toxina botulínica A es de vital importancia en este estudio. En el análisis post hoc del estudio HALO, un RCT fase 3 de reversión de CM a EM, se incluyeron pacientes con tratamiento previo con toxina botulínica A, en una proporción del 20% (n=108) (Lipton, Cohen, et al., 2020). Los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con fracaso a toxina botulínica tipo A en los pacientes no convertidores con respecto a los convertidores (20% vs 10%), concluyendo que el fracaso a la toxina disminuía las probabilidades de reversión a EM. En el ensayo de profilaxis de CM con fremanezumab, se incluyeron pacientes con fracaso previo a la toxina, en una proporción del 13% en los brazos de fremanezumab mensual y placebo, pero sin estratificación de resultados en función de si habían fracasado o no a la toxina (Silberstein et al., 2017). Por lo tanto, en este estudio se plantea un escenario de gran interés y novedoso, al haber fracasado todos los pacientes en el tratamiento con la toxina. Un escenario, que previsiblemente es perjudicial para el fármaco, al incorporar una línea previa más como fracaso terapéutico.

4.2.4 Sexo de los pacientes

Destaca notablemente el alto porcentaje de mujeres de este estudio (90.0% y 92.9%, $p=1.000$) en convertidores y no convertidores, respectivamente (Tablas 4.1 y 4.2). Como se trató previamente, la prevalencia de migraña en mujeres ha sido ampliamente descrita, y es bien conocida la influencia de los estrógenos, cuyas variaciones pueden actuar como desencadenantes, ya desde la pubertad, y en

momentos como el embarazo y la premenopausia (Lay & Broner, 2009). El elevado porcentaje de mujeres en este estudio, supone una buena base para el mismo, al reflejar las características de la población real tratada con el fármaco, como también sucedía en el ensayo clínico de profilaxis en CM de fremanezumab, con un 88% de mujeres en los brazos de fremanezumab trimestral y placebo (Silberstein et al., 2017). Dado que no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, se descartó la posible influencia del sexo como factor predictivo de reversión de CM a EM. Estos resultados son concordantes con la bibliografía científica, según los cuales, el género no se identifica como un predictor de respuesta al tratamiento con fremanezumab (Argyriou et al., 2023; Nowaczewska et al., 2022).

4.2.5 Edad de los pacientes

La edad de la muestra de este estudio, es acorde a la población que se tenía como objetivo, con una mediana de 51.5 años (52.0 y 45.0 años en convertidores y no convertidores, respectivamente). Se da también el hecho, de que todos los pacientes están dentro de la franja de 25 a 55 años, dentro del cual es mayor la incidencia de la migraña (Dodick, 2018). La intencionalidad de seleccionar una población en edad laboral, radica en el gran impacto discapacitante de la migraña en la vida laboral de los pacientes, lo que los hace una población de especial interés clínico (T. J. Steiner et al., 2014). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los convertidores y los no convertidores. Este resultado va en la misma dirección que la evidencia científica disponible, según la cual, la edad se ha descartado como posible factor predictivo a la hora de influir en la reversión de CM a EM (Argyriou et al., 2023; Nowaczewska et al., 2022; Seok, Cho, & Chung, 2006).

4.2.6 Duración del tratamiento

Se detectó (Tablas 4.1 y 4.2) que el porcentaje de pacientes tratados durante al menos 12 meses era ligeramente superior, aunque no estadísticamente significativo, en los convertidores en comparación con los no convertidores (65.0% frente a 35.7%, $p=0.068$). Dados los resultados clínicos de eficacia con fremanezumab, los estudios notificados de reversión de CM a EM con fremanezumab se limitan a tres meses de duración (M. Ashina, Ning, et al., 2019; J. M. Cohen et al., 2018; Lipton, Cohen, et al., 2020; Singh et al., 2018). Debido a la naturaleza de este estudio, los períodos de tratamiento oscilan, inevitablemente, entre los 3 meses y más de 12 meses. No obstante, está presente la ventaja de que más de la mitad de los pacientes (59.3% Tabla 4.1) fueron tratados al menos 12 meses, lo que alarga el período de seguimiento de una forma bastante homogénea. Los resultados de este estudio, llevan a la posibilidad de

plantear otros estudios de reversión, pero con un periodo de seguimiento de 12 meses, como ya se hizo con galcanezumab (Altamura et al., 2022).

4.2.7 Fracaso previo a erenumab

Se ha comentado previamente, que erenumab se reservaba para pacientes con factores de riesgo cardiovascular en el centro donde se desarrolló este estudio. No obstante, el que existan pacientes en este estudio sometidos a tratamiento previo con erenumab, es debido a que iniciaron tratamiento antes de que se implantara el protocolo de profilaxis de migraña. El porcentaje de pacientes con fracaso previo a erenumab (Tablas 4.1 y 4.2) fue significativamente inferior en los convertidores en comparación con los no convertidores (10.0% frente a 35.7%, $p=0.041$). A día de hoy, la literatura científica acerca del cambio o *switch* de un anticuerpo monoclonal frente al receptor de CGRP a otro frente al propio CGRP es prácticamente inexistente. La información se limita a pacientes tratados con erenumab incluidos en estudios de vida real con fremanezumab, pero sin estratificación o análisis que busque si el éxito del tratamiento es distinto en estos pacientes (M. Ashina et al., 2023). Un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico, de 25 pacientes, todos ellos tratados previamente con erenumab, mostró que el beneficio clínico de fremanezumab puede darse también en estos pacientes (Overeem et al., 2022). No obstante, los resultados del análisis de subgrupos, mostraron que solo los pacientes con EM tuvieron una reducción significativa de los MHD ($p=0.002$), mientras que no hubo diferencias significativas en los pacientes con CM ($p=0.72$), por lo que, al igual que en este estudio, los pacientes con CM parecen tener un peor pronóstico tras cambiar de erenumab a fremanezumab (Overeem et al., 2022). Hasta el momento, se desconoce si hay algún motivo que lleve a unos pacientes a responder a unos profilácticos y no a otros. La única diferencia entre erenumab y fremanezumab radica en el destino en el que se une la molécula. Quizás, el bloquear a CGRP, impidiendo que tenga acciones en otros receptores, como AMY1, podría ser una justificación, a falta de que se confirme si este receptor tiene realmente alguna implicación en la fisiopatología de la migraña (Edvinsson, Grell, & Warfvinge, 2020; Edvinsson, Haanes, Warfvinge, & Krause, 2018).

4.2.8 Comorbilidades

Ya ha sido comentado que la ansiedad es más frecuente en los pacientes con migraña que en la población general (Jette et al., 2008; McWilliams et al., 2004). En este estudio, el diagnóstico de ansiedad (Tablas 4.1 y 4.2) fue mayor en la población no convertida, y con diferencias estadísticamente significativas (64.3% vs 27.5%, $p=0.024$), resultados que apuntan en la misma dirección que la evidencia disponible. La ansiedad es una comorbilidad más frecuente en pacientes con CM que con EM (Blumenfeld et al.,

2011). También se ha propuesto que la ansiedad no controlada puede conducir a un empeoramiento de la patología de base, pudiendo tratarse de un factor de riesgo de cronificación (S Ashina et al., 2010).

En la proporción de pacientes con depresión (Tabla 4.2) tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas (30% vs 57.1%, $p=0.108$). Dentro de los estudios de reversión de CM a EM publicados, se hace mención a la depresión en un estudio combinado de erenumab y fremanezumab, dentro de la variable trastornos del estado de ánimo (Nowaczewska et al., 2022). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los convertidores y los no convertidores. Se ha comentado previamente la asociación existente entre la depresión y la cronificación y empeoramiento de la patología migrañosa (S. Ashina et al., 2012). Esta conclusión es ampliamente aceptada, y los resultados de un metaanálisis reciente, llevan a pensar que la depresión podría ser un factor que predisponga a la no reversión en los pacientes con más sintomatología (Hong et al., 2023).

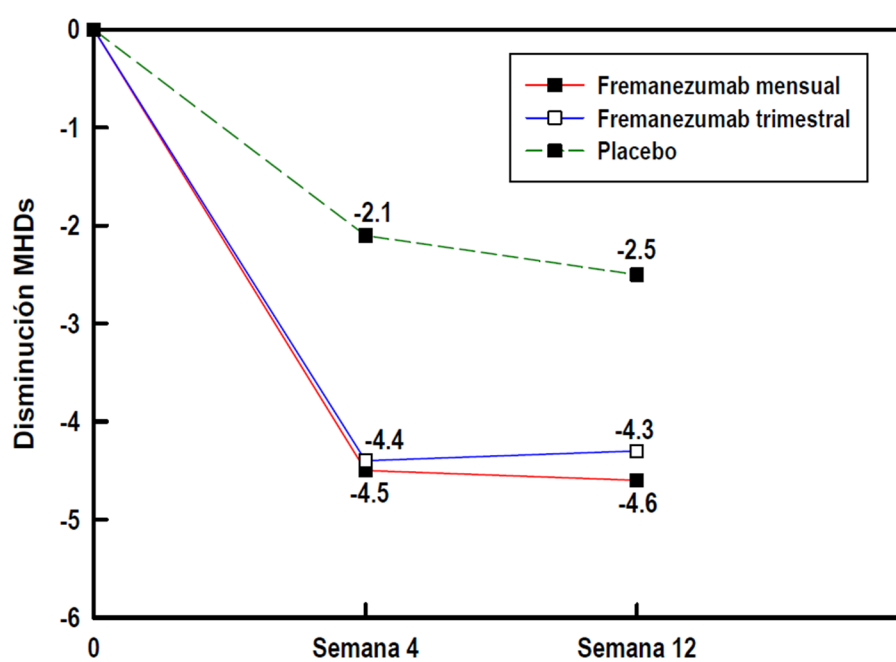
Son necesarios más estudios de reversión de CM a EM de larga duración, para poder esclarecer la validez de los predictores de reversión planteados, y que exista la posibilidad de detectar nuevos predictores.

En cuanto al análisis del resto de las características clínicas y demográficas de los pacientes convertidores y no convertidores (Tabla 4.2), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de características, además de las mencionadas (fracaso previo a erenumab y diagnóstico de ansiedad). Esto es de vital importancia porque demuestra la homogeneidad de los dos brazos del estudio en el momento de comenzar el tratamiento. Esa validez interna es indispensable para la validez externa y la aplicabilidad de los resultados.

4.2.9 Resultados de efectividad: MHDs

El uso de fremanezumab tuvo un impacto notable en la sintomatología de los pacientes estudiados. La variable principal de eficacia, los MHD (Figura 4.2a), disminuyeron de forma estadísticamente significativa en todos los pacientes, independientemente de si fueron o no convertidores.

Las cifras de disminución de MHD en la población total [(28.0 (95% CI, 28.0–29.0) a 6.0 (95% CI, 5.0–8.0; $p<0.001$)] son llamativamente superiores a las del ensayo clínico de fremanezumab en CM (4.3 ± 0.3 , IC95%, -1.8 días con respecto a placebo Figura 4.3) (Silberstein et al., 2017).

**Figura 4.3**

Disminución de MHDs en ensayo clínico de fremanezumab para CM.

Adaptada de (Silberstein et al., 2017).

Tabla 4.3
Resumen de resultados de efectividad con fremanezumab.

Variable	Este estudio	RCT	FRIEND3#
Disminución MHDs (IC95%)	22.0 (21.3-23.4)	4.3 (4.0-4.6) *	14.5 (7.6-21.4)
Proporción reversión	74.1%	53.7%**	93.8%

MHDs: Número de días mensuales con cefalea; RCT: Ensayo clínico aleatorizado.
*Ensayo de autorización (Silberstein et al., 2017). **Ensayo HALO(Lipton, Cohen, et al., 2020). #(Barbanti et al., 2024).

Los resultados del estudio FRIEND3 (Tabla 4.3), un estudio de cohortes en vida real con pacientes diagnosticados de EM y CM, indicaron una reducción de MHD en pacientes con CM de 14.5 ± 6.9 (IC95%) días (Barbanti et al., 2024).

En el estudio actual (Tabla 4.3), se consiguió la reversión en la mayoría de los pacientes (40 de 54, 74.1%). En el estudio HALO, ensayo fase 3 aleatorizado, doble ciego, de reversión de CM con fremanezumab, el porcentaje de pacientes con CM revertidos a EM fue del 53.7% (Lipton, Cohen, et al., 2020).

Los resultados del estudio FRIEND3, fueron superiores a los del estudio actual, con una tasa de reversión del 93.8% (Barbanti et al., 2024).

Conviene hacer mención a otro estudio de reversión, el ensayo FRIEND, que fue precursor de FRIEND3, pero con una duración de 12 semanas (Barbanti et al., 2022). En este estudio, los resultados mostraron una tónica muy similar al ensayo actual y a FRIEND3, y en el caso de la disminución de los MHDs, la disminución fue gradual, a lo largo de los controles realizados durante el estudio (semanas 4, 8), para finalmente alcanzar una cifra de disminución de 9.4 ± 6.9 días en la semana 12 (Figura 4.4).

En FRIEND3, se pudo observar como la disminución continúa más allá de la semana 12, en las semanas 24 y 48 (Figura 4.5). Por lo tanto, es posible que los pacientes alcancen un beneficio clínico más tarde del corte habitual de los estudios de 12 semanas. Este resultado refuerza, una vez más, la necesidad de realizar estudios de más duración con los anticuerpos frente a CGRP.

En los pacientes no convertidores del estudio actual, la cifra de MHD disminuyó de forma estadísticamente significativa (Figura 4.1a) de 29.0 (95% CI, 29.0–30.0) a 23.0 (95%CI, 23.0–30.0; $p = 0.014$). A pesar de no lograr la reversión a EM, se produjo una mejoría en la frecuencia de los ataques, alrededor de un 20.7%, tras una mediana de duración de tratamiento de 8.5 meses (7.9-14.1, IC95%), lo cual plantea un debate aún sin respuesta acerca de la suspensión del tratamiento.

Existen recomendaciones a nivel internacional que recomiendan la suspensión del tratamiento a los 3 meses si no se produce una mejoría del 30% en la frecuencia de los ataques en CM, como es el caso de la guía NICE (Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención, 2022). Por otro lado, hay posicionamientos que recomiendan esperar hasta los 6 meses para reevaluar esta mejoría, y suspender en ese momento el tratamiento en caso de no producirse (S. Sacco et al., 2019; Vikelis et al., 2023).

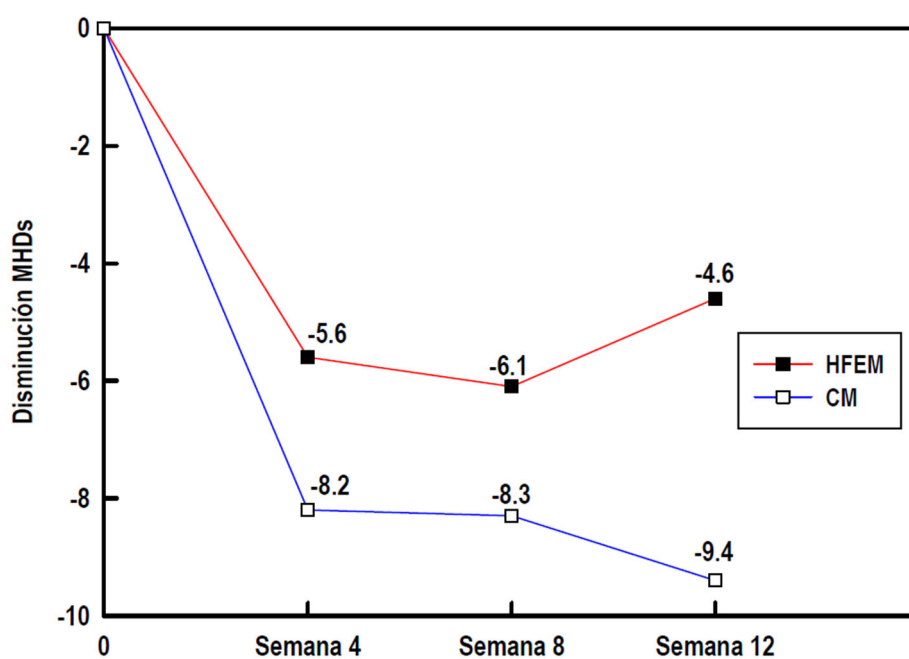
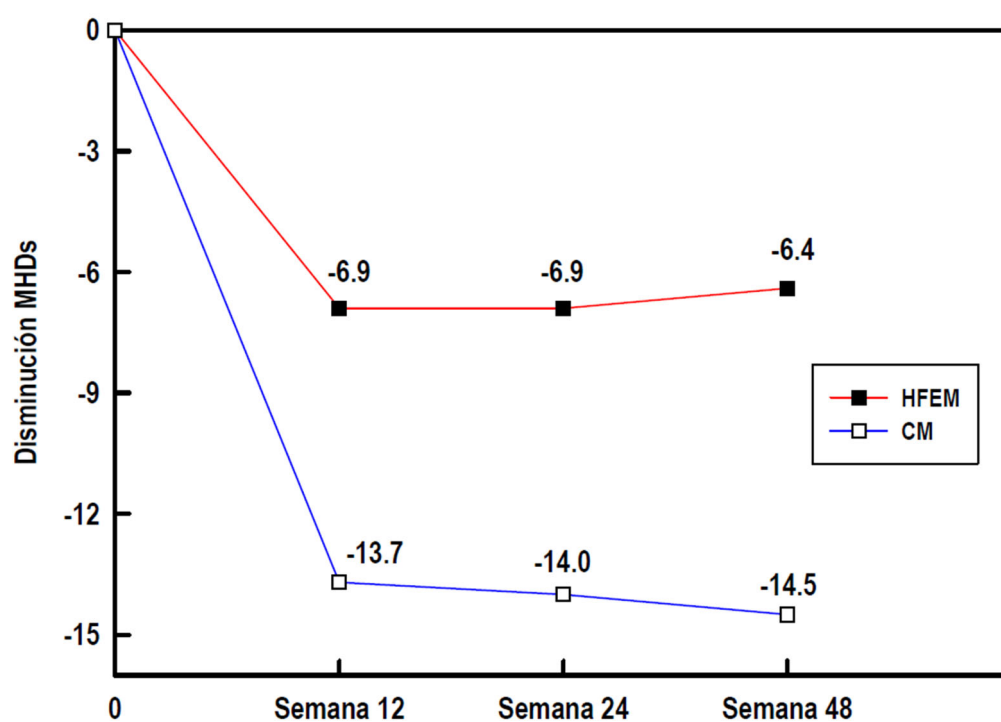


Figura 4.4

Disminución de MHDs en estudio FRIEND.

CM: Migraña crónica; HFEM: Migraña episódica de alta frecuencia.

Adaptada de (Barbanti et al., 2022).

**Figura 4.5****Disminución de MHDs en ensayo FRIEND3.**

CM: Migraña crónica; HFEM: Migraña episódica de alta frecuencia.

Adaptada de (Barbanti et al., 2024).

En tal caso, sería planteable el cambio de mecanismo de acción, a un fármaco frente al receptor de CGRP, erenumab (Overeem et al., 2022). No obstante, hay evidencia disponible acerca de mejoría en los pacientes tras 12 meses de tratamiento, que se posiciona en la dirección opuesta a las propuestas anteriores (Barbanti et al., 2023).

Lo que se puede afirmar sin temor a equivocarse, es que son necesarios más estudios de vida real de larga duración, de al menos 12 meses, para poder evaluar la efectividad de estos fármacos a largo plazo, y consensuar un punto de corte en la duración del tratamiento.

Estos resultados en pacientes en edad laboral y resistentes a toxina botulínica apoyan la eficacia de fremanezumab en el tratamiento de la CM obtenida en ensayos clínicos, proporcionando información de efectividad en condiciones reales específicas distintas a las de los mismos y habituales en la práctica clínica (M. Ashina, Ning, et al., 2019; J. M. Cohen et al., 2018; Lipton, Cohen, et al., 2020; Silberstein et al., 2017; Singh et al., 2018).

4.2.10 Resultados de efectividad: DHHs

La disminución de la variable DHHs (Figura 4.2b) se produjo tanto en la población total como en convertidores. Como se comentó previamente, la duración de un ataque de migraña puede oscilar entre las 4 y las 72 horas (Dodick, 2018). La disminución de la duración de los ataques de migraña, no es una variable recogida en los ensayos clínicos aleatorizados de fremanezumab o el resto de anticuerpos frente a CGRP, y tampoco en los estudios de vida real. De hecho, la duración de los ataques tiende a ser estudiada en ensayos de medicación aguda (Croop et al., 2019). El hecho de que fremanezumab disminuya las horas diarias de cefalea, puede repercutir positivamente en la discapacidad y calidad de vida de los pacientes, al sufrir dolor y tener que cesar sus actividades durante menos tiempo. Sería de esperar, además, que el experimentar dolor durante menos tiempo, llevará a la toma de menos medicación sintomática, y con ello a una menor proporción de MSO.

4.2.11 Resultados de efectividad: MSMDs

La disminución de los MSMDs (Figura 4.2c) fue estadísticamente significativa en población total y en convertidores. La disminución no estadísticamente significativa en no convertidores (Figura 4.2c), también indica una leve mejoría en este brazo del estudio.

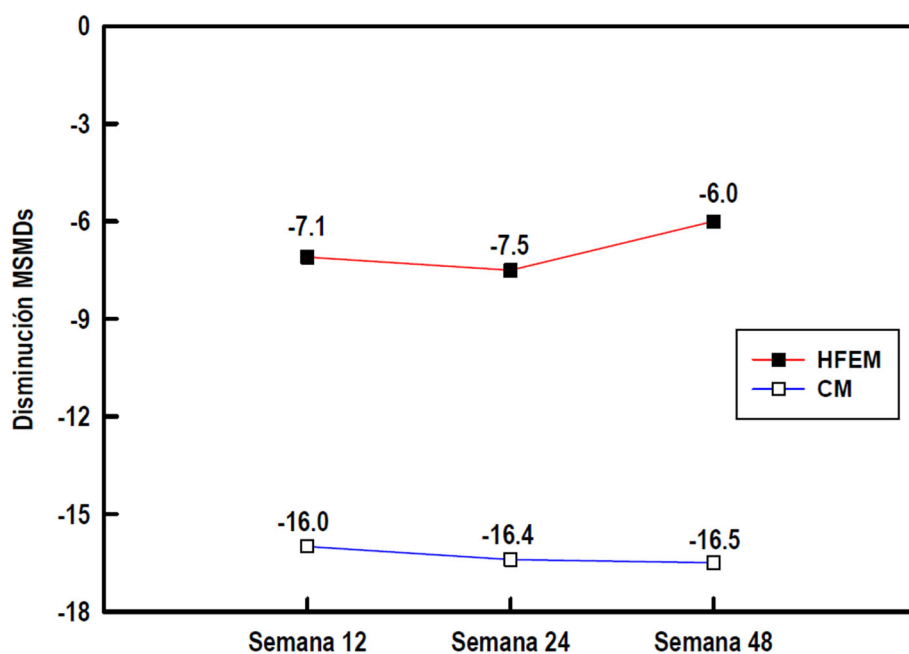


Figura 4.6

Disminución de MSMDs en el ensayo FRIEND3.

CM: Migraña crónica; HFEM: Migraña episódica de alta frecuencia.
Adaptada de (Barbanti et al., 2024).

Tabla 4.4**Eficacia de la medicación sintomática como predictora de la CM#.**

Variable	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Efectividad máxima (8)	Referencia		
Efectividad moderada (6-7)	1.37 (0.9-2.09)	1.21 (0.77-1.88)	1.26 (0.81-1.97)
Efectividad pobre (1-5)	2.17 (1.36-3.44) *	1.61 (0.98-2.66)	1.69 (1.02-2.81) *
Efectividad muy pobre (0)	3.39 (1.98-5.8) *	2.39 (1.33-4.28) *	2.55 (1.42-4.61) *
Edad	1.00 (0.99-1.02)	1.01 (1.00-1.02)	1.01 (1.00-1.02)
Sexo (ref. masculino)	1.38 (0.88-2.15)	1.30 (0.80-2.11)	1.24 (0.77-2.00)
Frecuencia mensual cefalea ≥ 5 (ref. <5)		5.27 (3.71-7.49) *	5.12 (3.60-7.27) *
Puntuación MIDAS		1.01 (1.01-1.02) *	1.01 (1.01-1.02) *
Analgésicos simples			1.01 (0.72-1.40)
NSAIDs			0.77 (0.55-1.08)
Triptanes			1.03 (0.70-1.51)
Combinación de analgésicos			1.17 (0.84-1.64)
Opioides o barbitúricos			0.86 (0.57-1.30)

MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*; NSAIDs: Antiinflamatorios no esteroideos. Los valores mostrados son *Odds Ratio* con IC95%. *Diferencia estadísticamente significativa. #Adaptada de (Lipton et al., 2015).

La disminución en población total de 30.0 (95% CI, 28.3–30.0) a 5.0 (95% CI, 4.0–8.0; $p < .001$), es superior a la detectada en el estudio FRIEND3 (Figura 4.6) de 16.5 ± 8.9 días, aunque el beneficio clínico se mantiene en ambos estudios (Barbanti et al., 2024).

4.2.12 Resultados de efectividad: SMO

La disminución del porcentaje de pacientes con SMO en población total y convertidores (Figura 4.2d), y la no mejoría en no convertidores, no es sorprendente, pues en la propia definición de la variable se estableció el límite de al menos 15 días para la toma de medicación sintomática.

Los pacientes con EM no es esperable que tomen medicación sintomática si no tienen episodios, que serán menos de 15, y los de CM los tomarán, probablemente, un mínimo de 15 días. La disminución detectada en este estudio fue de un 74.1%, mientras que en el estudio FRIEND fue de un 67.7%, en ambos casos estadísticamente significativas (Barbanti et al., 2022).

Se ha mencionado el papel del SMO como una de las consecuencias más interrelacionadas con la CM (Negro & Martelletti, 2011).

Una revisión de una encuesta nacional de Estados Unidos, realizada a más de 5,000 pacientes, examinó la relación entre la eficacia del tratamiento agudo y la aparición de CM (Lipton et al., 2015). Se evaluó la efectividad de la medicación sintomática con las variables: desaparición del dolor en menos de 2 horas, ausencia de dolor en las próximas 24 horas, capacitación para planificar actividades diarias gracias a la medicación y capacitación para poder realizarlas. Se desarrolló una escala que clasificaba a los fármacos según efectividad muy pobre (valor 0), pobre (1-5), moderada (6-7) y máxima (8). Los estudios realizados, sugirieron que conforme disminuye la eficacia del tratamiento agudo, el riesgo de aparición de CM aumenta gradualmente (Tabla 4.4. Modelo 1). Se planteó una causalidad inversa, es decir, que el fracaso en el tratamiento agudo fuera un marcador de enfermedad grave, por tener respuesta ineficiente. No obstante, los ajustes por días de cefalea al mes y discapacidad (Tabla 4.4. Modelo 2), y por clase de medicación (Tabla 4.4. Modelo 3) confirmaron las diferencias estadísticamente significativas, y la mayor probabilidad de aparición de CM en los grupos con tratamiento deficiente y muy deficiente (Lipton et al., 2015).

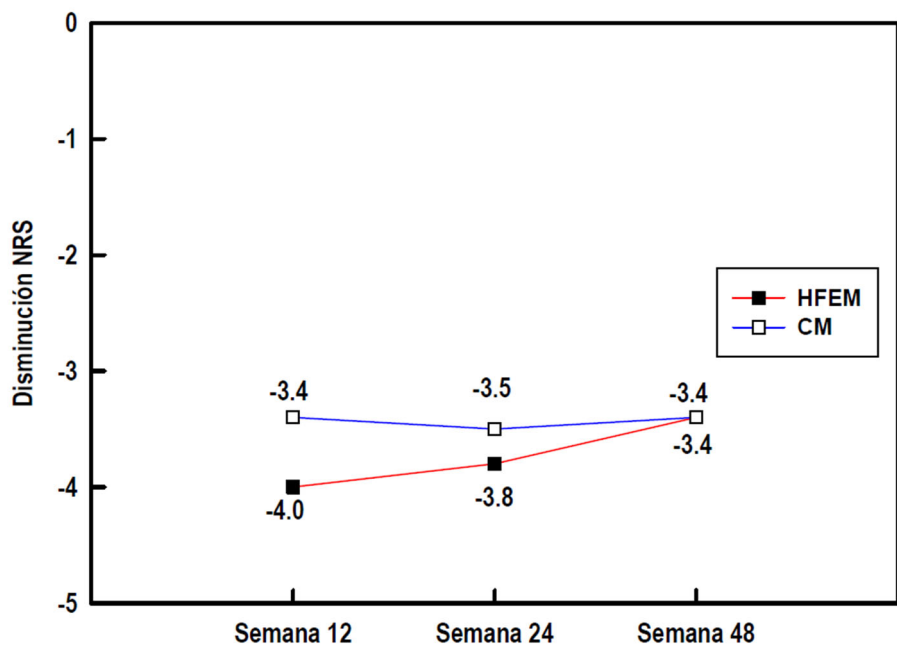


Figura 4.7
Variación de puntuación NRS en estudio FRIEND3.
CM: Migraña crónica. HFEM: Migraña episódica de alta frecuencia.
Adaptada de (Barbanti et al., 2024).

4.2.13 Resultados de efectividad: NRS

En el caso de las puntuaciones en la NRS (Figura 4.2e), no hubo disminución ni en población total ni en no convertidores, y la detectada en convertidores, no fue estadísticamente significativa [8.0 (95% CI, 8.0–8.5) a 7.5 (95% CI, 5.0–8.0; $p = .079$)], pudiendo ser debida únicamente al azar. NRS no fue una variable empleada en los ensayos clínicos de fremanezumab, ni en ensayos clínicos posteriores. No obstante, ha sido empleada frecuentemente en los estudios de vida real, al considerar los picos máximos de dolor como parte de la evaluación de la calidad de vida de los pacientes (M. Ashina et al., 2023; Barbanti et al., 2022; Barbanti et al., 2024). A diferencia del presente estudio, tanto FRIEND como FRIEND3 mostraron un beneficio estadísticamente significativo en esta variable (Figura 4.7), con una diferencia de hasta 3.4 ± 2.2 en FRIEND 3 (Barbanti et al., 2022; Barbanti et al., 2024).

Entre las posibles explicaciones, además del pequeño tamaño muestral, para justificar la ausencia de beneficio en el estudio actual, está el que sea debido a características propias de la población de este estudio. Si bien, las características sociodemográficas son generalmente similares, la principal discordancia se encuentra en que FRIEND y FRIEND3 incluyen pacientes con respuesta a toxina botulínica tipo A, aunque en baja proporción, y el porcentaje de pacientes con SMO también fue inferior (Barbanti et al., 2022; Barbanti et al., 2024).

4.2.14 Resultados de efectividad: otras características

Un aspecto finalmente no evaluado en este estudio, fue el de la calidad de vida de los pacientes. Tanto ensayos clínicos como estudios de vida real han evaluado este ámbito antes y después del tratamiento con fremanezumab, mediante cuestionarios validados como la escala MIDAS o HIT-6 (Impacto del Dolor de Cabeza), mostrando resultados positivos (Driessen et al., 2022; Silberstein et al., 2017). Los ensayos de reversión FRIEND y FRIEND3 no son una excepción, y demostraron diferencias estadísticamente significativas al finalizar el tratamiento (Barbanti et al., 2022; Barbanti et al., 2024). En este estudio no fue posible, ya que, para evaluarse adecuadamente el beneficio del fármaco, se necesita realizar el cuestionario antes de iniciar el tratamiento y en el momento de evaluación de resultados. La naturaleza de las preguntas, que hace alusiones a la vida laboral del paciente o incluso a emociones, habría provocado que los resultados cayeran en un sesgo de recuerdo, a diferencia de resultados como días de cefalea, duración o intensidad, que se registran por recomendación clínica. Sería de interés, recopilar datos de calidad de vida en pacientes tratados con fremanezumab, de cara a la realización de un nuevo estudio de carácter prospectivo.

Tabla 4.5**Efectos de la suspensión de los anticuerpos frente a CGRP#.**

Variable	Basal	Período LT (semanas -4 a 0)	Semanas 5 a 8	Semanas 13 a 16
MHDs	15.1 ± 7.0	9.4 ± 7.3	11.4 ± 7.3	13.4 ± 6.7
Vs período LT			p= 0.001*	p<0.001*
Vs basal		p= 0.001*	p= 0.010*	p>0.999
MSMDs	10.4 ± 5.6	5.9 ± 5.0	7.7 ± 6.2	9.3 ± 6.3
Vs período LT			p= 0.008*	p= <0.001*
Vs basal		p<0.001*	p=0.001*	p= 0.32
CM (n, %)	24 (40.7%)	10 (17.0%)	16 (27.1%)	25 (43.4%)
EM (n, %)	35 (59.3%)	49 (83.0%)	43 (72.9%)	34 (56.6%)

CM: Migraña crónica; EM= Migraña episódica; MHDs= Días mensuales con dolor de cabeza; MSMDs= Días mensuales con empleo de tratamiento sintomático; LT= Último tratamiento. Intervalos de confianza expresados al 95%. *Diferencias estadísticamente significativas. #Adaptada de (Raffaelli et al., 2022).

La finalización del tratamiento de fremanezumab continúa siendo debatida a nivel internacional, existiendo organizaciones como la Federación Europea de Cefaleas que recomiendan su suspensión una vez que consigan entre 6 y 12 meses de tratamiento exitoso (S. Sacco et al., 2019). Ensayos aleatorizados de 6 meses de tratamiento con galcanezumab demostraron un empeoramiento de la patología después de la finalización del fármaco, volviendo a aumentar la frecuencia de las cefaleas cuatro meses tras la finalización del tratamiento (Stauffer et al., 2019). La evidencia disponible en vida real es escasa. Un estudio que incluyó a pacientes con fremanezumab, galcanezumab y erenumab, analizó los efectos de la suspensión del tratamiento (Tabla 4.5) a las 8 y 16 semanas de la última dosis, comparando los resultados con respecto al inicio del tratamiento y al período de la última dosis de fármaco (Raffaelli et al., 2022).

Para los tres fármacos, los días de cefalea volvieron a la situación de inicio del tratamiento, aumentando también la toma de medicación sintomática, y disminuyendo drásticamente las tasas de respuesta. Los resultados empeoraron más rápidamente en erenumab, aunque luego se igualaron entre los tres anticuerpos, lo que podría ser debido a su menor vida media, de 21 días, en comparación con los 27 días de fremanezumab y galcanezumab (De Hoon et al., 2018; Fiedler-Kelly et al., 2019; Kielbasa & Quinlan, 2020).

El principal motivo para suspender un fármaco profiláctico es la posible aparición de toxicidad, y por el momento los estudios de larga duración no difieren en resultados de seguridad con respecto a los ensayos clínicos (P. J. Goadsby et al., 2020). Aunque los resultados indican que la suspensión no es favorable, puede ser planteable en determinados pacientes, ya que la migraña es una patología fluctuante a lo largo de la vida del paciente, y podrían darse circunstancias en las que no se necesitara de más profilaxis, lo que repercutiría muy positivamente en la gestión de los recursos (Raffaelli et al., 2022; Serrano et al., 2017).

El uso de fremanezumab es muy beneficioso en la sintomatología de los pacientes migrañosos, y la incorporación de nuevos fármacos con esta indicación, como los inhibidores del CGRP, es de gran importancia. A pesar de estos grandes avances, los principales problemas siguen siendo la tasa de consulta, la educación y concienciación sobre el dolor de cabeza en la población general, así como el uso adecuado de la medicación aguda y profiláctica (Katsuki et al., 2023). La realización de intervenciones mediante campañas de concienciación sobre la migraña y la cefalea, han demostrado ser eficaces, mejorando el conocimiento de la población general acerca de estas patologías, empleando recursos tales como folletos informativos o medios

electrónicos, con un alcance de miles de personas (Katsuki et al., 2023; Thakur, Recober, Turvey, & Dindo, 2018).

4.2.15 Resultados de seguridad

La naturaleza y frecuencia de las ADR en los pacientes tratados con fremanezumab, permite considerarlo como un tratamiento seguro, mostrándose concordantes con los resultados de seguridad de los ensayos de autorización y los estudios posteriores a su comercialización ("Ficha Técnica de Ajovy® (fremanezumab)," 2019; Gao et al., 2020; Silberstein et al., 2017).

5

REVERSIÓN DE
MIGRAÑA CRÓNICA
A EPISÓDICA:
ERENUMAB

5. REVERSIÓN DE MIGRAÑA CRÓNICA A EPISÓDICA: ERENUMAB

En este capítulo se desarrolla el estudio acerca de la reversión de CM a EM, sobre pacientes en edad laboral, resistentes a toxina botulínica y tratados con erenumab.

5.1 MIGRAÑAS Y ERENUMAB: RESULTADOS

5.1.1 Selección de pacientes

Se identificó a un total de 34 pacientes potencialmente elegibles tratados con erenumab a través de registros médicos digitales, de los cuales 3 fueron rechazados porque no habían tomado la medicación durante al menos 3 meses, lo que implicaba no haber recibido la medicación durante el tiempo mínimo que mostraban los ensayos clínicos y empleado en la práctica clínica (S. Tepper et al., 2017). 6 pacientes fueron rechazados por poseer diagnóstico de EM. De los 25 pacientes elegibles, 1 no firmó el consentimiento informado, no participando en el estudio. Finalmente, se incluyeron en el estudio un total de 24 pacientes (Figura 5.1).

5.1.2 Características de los pacientes

Se recogieron datos demográficos y clínicos de todos los pacientes del estudio (Tabla 5.1). La mediana de edad de la población del estudio fue de 51.5 años (47.4-55.3; IC95%), con una mediana de la duración del tratamiento de 12 meses (9.4-15.0; IC95%). Ninguno de los pacientes contaba con diagnóstico de DM tipo 1 (Tabla 5.1).

Según las características basales de ambos tipos de pacientes (Tabla 5.2), el número total de pacientes convertidores fue de 16 (67.7%) y el de no convertidores de 8 (32.3%). El porcentaje de pacientes con diagnóstico de depresión fue menor en los convertidores con respecto a los no convertidores (18.8% vs 75.0%, $p=0.021$). En cuanto al porcentaje de pacientes con diagnóstico de ansiedad, también fue menor en los pacientes convertidores que en los no convertidores (12.5% vs 75.0%, $p=0.005$). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las demás características basales entre los convertidores y los no convertidores.

5.1.3 Resultados de efectividad

En esta sección se detallan los resultados de efectividad con erenumab, obtenidos sobre la reversión de CM a EM, en los pacientes estudiados.

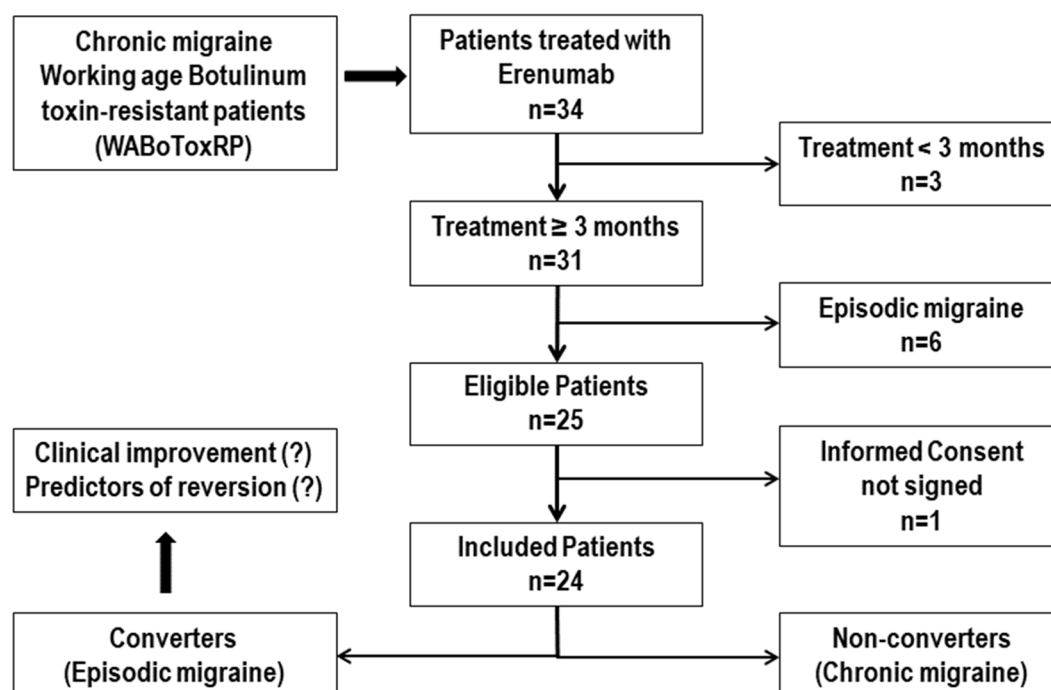
**Figura 5.1**

Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 5.1**Características clínicas y demográficas de los pacientes del estudio.**

Característica (total pacientes=24)	Datos
Sexo femenino (n; %)	22 (91.7%)
Edad, años (mediana, IC95%)	47.5 (40.0-52.0)
Duración del tratamiento, meses (mediana, IC95%)	26.0 (17.0-31.0)
≥12 meses de tratamiento (n; %)	19 (79.2%)
MHDs basal (mediana, IC95%)	30.0 (27.4-30.0)
DHHs basal (mediana, IC95%)	24.0 (24.0-24.0)
MSMDs basal (mediana, IC95%)	27.5 (25.0-30.0)
SMO basal (n; %)	22 (91.7%)
NRS basal (mediana, IC95%)	8.0 (6.8-9.2)
Medicación sintomática (n; %)	
•Triptanes	20 (83.3%)
•NSAIDs	16 (66.6%)
•Combinado	12 (50.0%)
Hipertensión (n; %)	5 (20.8%)
DM tipo 1 (n; %)	-
Depresión (n; %)	9 (37.5%)
Ansiedad (n; %)	8 (33.3%)

Abreviaturas: DHHs: Horas diarias con cefalea; DM: Diabetes mellitus IC: Intervalo de confianza; MHDs: Días mensuales con cefalea; MSMDs: Días mensuales con medicación sintomática; NRS: Escala de calificación numérica; NSAIDs: Antiinflamatorios no esteroideos; SMO: Abuso de medicación sintomática.

Tabla 5.2**Características clínicas y demográficas de pacientes convertidores frente a no convertidores.**

Característica	Convertidores (n=16)	No convertidores (n=8)	P valor
Sexo femenino (n; %)	15 (93.8%)	7 (87.5%)	1.000
Edad, años (mediana, IC95%)	47.5 (40.9-64.1)	45.0 (31.5-59.5)	0.951
Duración del tratamiento, meses (mediana, IC95%)	26.5 (20.0-33.0)	19.0 (1.8-36.2)	0.601
≥12 meses de tratamiento (n; %)	13 (81.3%)	6 (75.0%)	1.000
MHDs basal (mediana, IC95%)	25.0 (20.6-29.0)	30.0 (28.4-30.0)	0.087
DHHs basal (mediana, IC95%)	24.0 (24.0-24.0)	24.0 (24.0-24.0)	0.655
MSMDs basal (mediana, IC95%)	25.0 (21.7-28.3)	30.0 (27.6-30.0)	0.051
SMO basal (n; %)	14 (87.5%)	8 (100.0%)	0.536
NRS basal (mediana, IC95%)	8.0 (7.5-8.5)	8.5 (7.1-9.9)	0.176
Medicación sintomática (n; %)			
•Triptanes	14 (87.5%)	6 (75.0%)	0.578
•NSAIDs	11 (68.8%)	5 (62.5%)	1.000
•Combinado	9 (56.3%)	3 (37.5%)	0.667
Hipertensión (n; %)	3 (18.8%)	2 (25.0%)	1.000
DM tipo 1 (n; %)	-	-	-
Depresión (n; %)	3 (18.8%)	6 (75.0%)	0.021
Ansiedad (n; %)	2 (12.5%)	6 (75.0%)	0.005

Abreviaturas: DHHs: Horas diarias con cefalea; DM: Diabetes mellitus IC: Intervalo de confianza; MHDs: Días mensuales con cefalea; MSMDs: Días mensuales con medicación sintomática; NRS: Escala de calificación numérica; NSAIDs: Antiinflamatorios no esteroideos; SMO: Abuso de medicación sintomática.

La mediana de MHDs (Figura 5.2a) cayó de 30.0 (27.4-30.0, IC95%) a 10.0 (1.6-18.4, IC95%; $p<0.001$) en la población total, mientras que disminuyó de 25.0 (20.6-29.4, IC95%) a 5.0 (1.6-8.4, IC95%; $p<0.001$) en los convertidores y de 30.0 (28.4-30.0, IC95%) a 23.0 (18.5-27.5, IC95%; $p=0.013$) en los no convertidores.

La mediana de DHHs (Figura 5.2b) cayó de 24.0 (24.0-24.0, IC95%) a 12.0 (7.2-16.8, IC95%; $p<0.001$) en la población total, mientras que disminuyó de 24.0 (24.0-24.0, IC95%) a 8.0 (1.1-14.9, IC95%; $p<0.001$) en los convertidores y de 24.0 (24.0-24.0, IC95%) a 23.0 (18.5-27.5, IC95%; $p=0.159$) en los no convertidores.

La mediana de MSMDs (Figura 5.2c) cayó de 27.5 (25.0-30.0, IC95%) a 10.0 (1.6-18.4, IC95%; $p<0.001$) en la población total, mientras que disminuyó de 25.0 (20.6-29.4, IC95%) a 5.0 (1.6-8.4, IC95%; $p<0.001$) en los convertidores y de 30.0 (27.6-30.0, IC95%) a 25.0 (20.0-30.0, IC95%; $p=0.048$) en los no convertidores.

El porcentaje de pacientes con SMO (Figura 5.2d) cayó de 91.7% a 37.5% ($p<0.001$) en la población total, mientras que disminuyó de 87.5% a 6.3% ($p<0.001$) en los convertidores y permaneció en 100% ($p=1.000$) en los no convertidores.

La mediana de puntuación NRS (Figura 5.2e) pasó de 8.0 (6.8-9.2, IC95%) a 8.0 (6.1-9.9, IC95%; $p=0.905$) en la población total, mientras que de 8.0 (7.5-8.5, 95%CI) a 8.0 (6.0-10.0, 95%CI; $p=0.709$) en los convertidores y de 8.5 (7.1-9.9, 95%CI) a 8.5 (7.0-10.0, 95%CI; $p=0.698$) en los no convertidores.

5.1.4 Resultados de seguridad

Los ADR detectados en los pacientes del estudio fueron: dolor en el lugar de inyección (33.3%, $n=8$) y eritema en el lugar de inyección (8.3%, $n=2$).

5.2 MIGRAÑAS Y ERENUMAB: DISCUSIÓN

5.2.1 Tamaño muestral

El tamaño muestral de este estudio fue más reducido que para el estudio de fremanezumab ($n=24$ vs $n=54$, respectivamente), debido a que, además de la limitación de su desarrollo a pacientes reales en tratamiento en un único centro médico, en lugar de plantear un RCT, erenumab está reservado en este centro para el tratamiento de la profilaxis de migraña en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, en base a la evidencia reciente (Kudrow et al., 2023; Kudrow et al., 2020). En el futuro, sería de un gran interés colaborar con otros centros para incluir más pacientes.

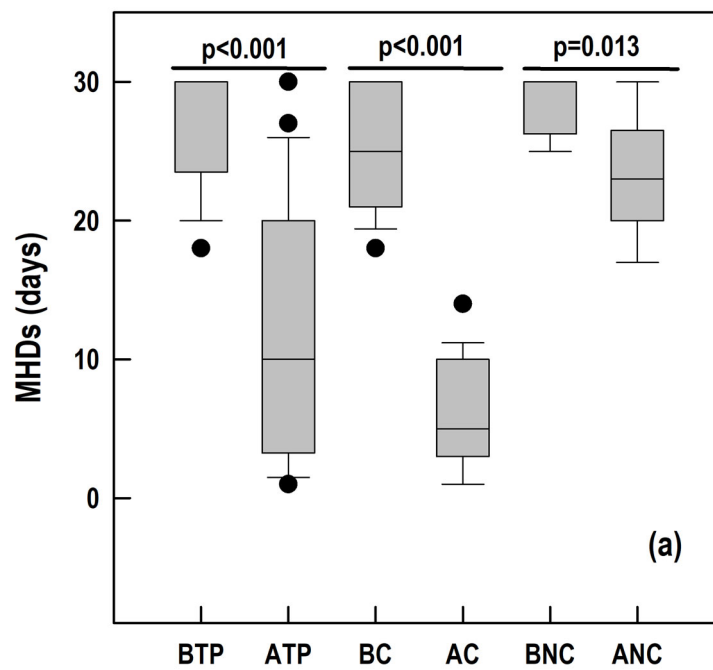


Figura 5.2

Resultados de efectividad de erenumab en población general, convertidores y no convertidores.

(a) Días mensuales con dolor de cabeza (MHDs).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

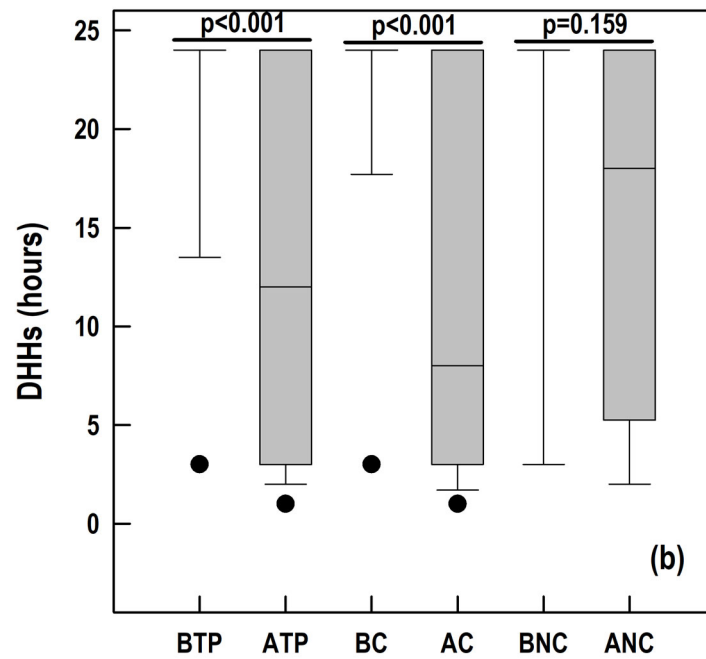


Figura 5.2

Resultados de efectividad de erenumab en población general, convertidores y no convertidores.

(b) Horas al día con dolor de cabeza (DHHs).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

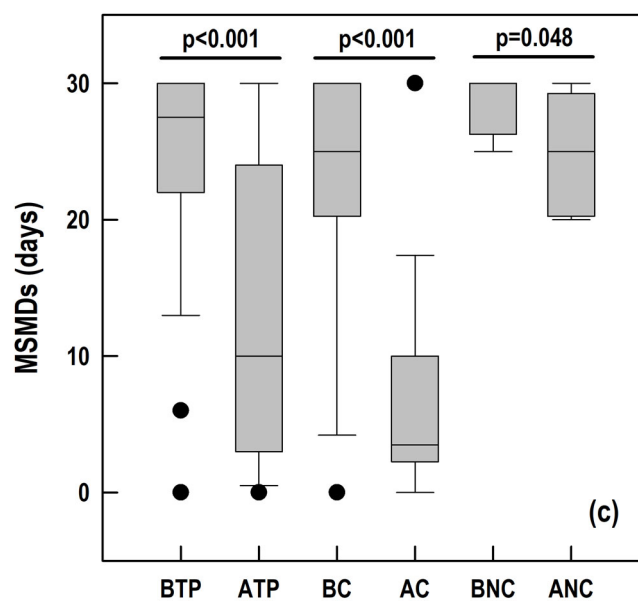


Figura 5.2

Resultados de efectividad de erenumab en población general, convertidores y no convertidores.

(c) Días mensuales con empleo de tratamiento sintomático (MSMDs).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

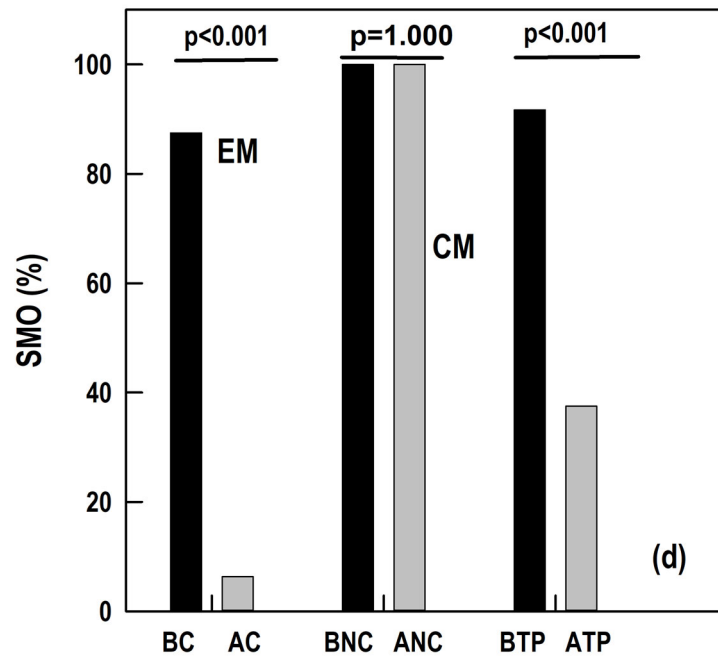


Figura 5.2

Resultados de efectividad de erenumab en población general, convertidores y no convertidores.

(d) Abuso de medicación sintomática (SMO).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

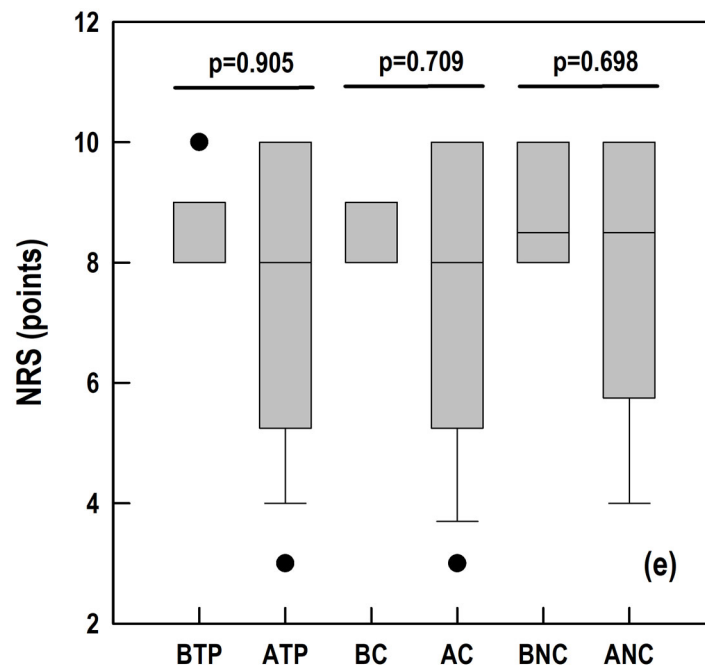


Figura 5.2

Resultados de efectividad de erenumab en población general, convertidores y no convertidores.

(e) Escala de calificación numérica (NRS).

AC: Actual convertidores. ANC: Actual no convertidores. ATP: Actual población total. BC: Basal convertidores. BNC: Basal no convertidores. BTP: Basal población total; CM: Migraña crónica; EM: Migraña episódica.

5.2.2 Selección de erenumab y resistencia a toxina botulínica

Al igual que ocurrió con fremanezumab, en este estudio se plantea un escenario de gran interés y novedoso, al haber fracasado todos los pacientes en el tratamiento con la toxina botulínica, una situación previsiblemente perjudicial para el fármaco, al incorporar una línea previa más como fracaso terapéutico, y considerando que el fracaso a toxina botulínica tipo A podría ser un factor que dificulte la reversión (Lipton, Cohen, et al., 2020).

5.2.3 Sexo de los pacientes

Nuevamente, destaca notablemente el alto porcentaje de mujeres de este estudio (93.8% y 87.5%, $p=1.000$) en convertidores y no convertidores, respectivamente (Tablas 5.1 y 5.2). Se trata de una buena base para el estudio al reflejar las características de la población real tratada con el fármaco, como en el ensayo clínico de profilaxis en CM de erenumab, con un 82.8% de mujeres (S. Tepper et al., 2017). En concordancia con los resultados de fremanezumab, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos del estudio, descartando la posible influencia del sexo como factor predictivo de reversión de CM a EM, al igual que en la bibliografía científica acerca de la reversión con erenumab (Lanteri-Minet et al., 2023; Lipton et al., 2021).

5.2.4 Edad de los pacientes

La edad de la muestra de este estudio, es acorde a la población que se tenía como objetivo, con una mediana de 47.5 años (Tabla 5.1), dentro de la franja de mayor la incidencia, y de especial interés clínico por la influencia de la discapacidad en la vida laboral (Dodick, 2018; T. J. Steiner et al., 2014). Al igual que sucedió en el estudio de fremanezumab, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los convertidores y los no convertidores, resultado que discurre en la misma dirección que la evidencia científica disponible, y que descarta la edad como posible factor predictivo (Lipton et al., 2021; Nowaczewska et al., 2022; Seok et al., 2006).

En este estudio, no fue posible analizar el posible efecto del fracaso a un anticuerpo monoclonal previo, ya que todos los pacientes incluidos, recibieron erenumab como primer tratamiento, según el protocolo del centro.

5.2.5 Duración del tratamiento

A pesar de que la duración mínima de tratamiento fuera de 3 meses, el porcentaje de pacientes con tratamiento igual o superior a los 12 meses fue elevado en ambos brazos del estudio (Tabla 5.2). De hecho, la mediana de duración del tratamiento, es notablemente superior a la del estudio de fremanezumab (26.0 vs 12.0, respectivamente), por lo que se plantea un escenario de larga exposición al tratamiento.

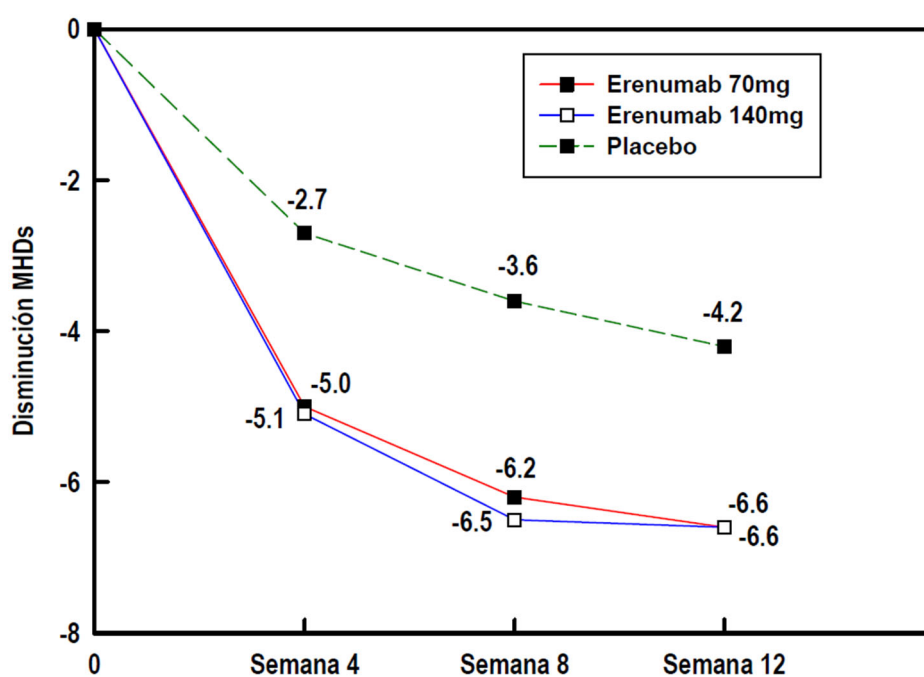
Los ensayos de autorización de erenumab tuvieron una duración de tratamiento de 12 semanas (P. J. Goadsby, Reuter, et al., 2017; S. Tepper et al., 2017). No obstante, existen estudios con fases de extensión, que aportan información acerca de la eficacia a largo plazo del fármaco (Barbanti et al., 2021; Lipton et al., 2021). Este tipo de estudios, permite introducir nuevos conceptos como la reversión tardía (después del período de 12 semanas) o la reversión a largo plazo (mantenida durante la fase de extensión), y pueden ser de gran utilidad a la hora de evaluar a los pacientes de forma regular durante el tratamiento (Lipton et al., 2021). Futuros estudios de carácter prospectivo, podrían permitir este tipo de seguimiento.

5.2.6 Comorbilidades

Otra de las diferencias fundamentales en comparación con el estudio de fremanezumab, es que en esta ocasión se establece a la depresión como un posible factor que dificulta la reversión de CM a EM, al detectarse diferencias estadísticamente significativas entre convertidores y no convertidores (Tabla 5.2), siendo concordante con la bibliografía actual (Hong et al., 2023). La proporción de pacientes con depresión en los estudios de fremanezumab y erenumab fueron muy similares (37.0% vs 37.5%, respectivamente), por lo que el no encontrar la misma conclusión en ambos estudios probablemente sea debido a los tamaños muestrales.

Al igual que ocurrió en el estudio de fremanezumab, el diagnóstico de ansiedad fue más frecuente en población no convertidora en comparación con la convertidora (Tabla 5.2). Estos resultados concuerdan con la evidencia disponible que sitúa a la ansiedad como una patología más frecuente en CM que en EM, e incluso como un posible factor de riesgo de cronificación (S Ashina et al., 2010; Blumenfeld et al., 2011).

Con respecto al análisis del resto de las características clínicas y demográficas de los pacientes convertidores y no convertidores (Tabla 5.2), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de características, además de las mencionadas (diagnóstico de ansiedad y depresión). Al igual que en el estudio de fremanezumab, esto es de gran importancia y demuestra la homogeneidad de los dos brazos del estudio en el momento de comenzar el tratamiento, lo que resulta indispensable para la aplicabilidad de los resultados. Mediante estudios de reversión de carácter prospectivo y seguimiento regular, con una duración de tratamiento homogénea y mayor tamaño muestral, se podrían validar los predictores descritos, así como encontrar otros potenciales.

**Figura 5.3**

Disminución de MHDs en ensayo clínico de erenumab para CM.

Adaptada de (S. Tepper et al., 2017).

5.2.7 Resultados de efectividad: MHDs

Los resultados de efectividad muestran que erenumab mejoró notablemente la sintomatología de los pacientes. La variable principal de efectividad, los MHD (Figura 5.2a), disminuyeron de forma estadísticamente significativa en todos los pacientes, independientemente de si fueron o no convertidores.

Las cifras de disminución de MHD en la población total [(30.0 (27.4-30.0, IC95%) a 10.0 (1.6-18.4, IC95%; $p<0.001$)] son llamativamente superiores a las del ensayo clínico de erenumab en CM: 6.6 ± 0.8 , IC95%, -2.45 días con respecto a placebo (Figura 5.3), (S. Tepper et al., 2017).

Los resultados de disminución de MHDs en vida real nos los proporciona un estudio del Centro Danés de Cefaleas (Tabla 5.3), un estudio observacional prospectivo de 52 semanas donde se detectó una reducción de 11.8 ± 1.9 (IC95%) días (Cullum et al., 2022).

En el estudio actual, se consiguió la reversión en más de la mitad de los pacientes (16 de 24, 66.7%). En un ensayo aleatorizado, doble ciego, de reversión de CM con erenumab, el porcentaje de pacientes con CM revertidos a EM fue del 75.8% tras 12 meses de tratamiento (Lipton et al., 2021). En cuanto a la evidencia en estudios de vida real, en el estudio observacional prospectivo INOVRAIN, la tasa de reversión fue del 64.1% a los 12 meses, similar a la del estudio actual (Lanteri-Minet et al., 2023).

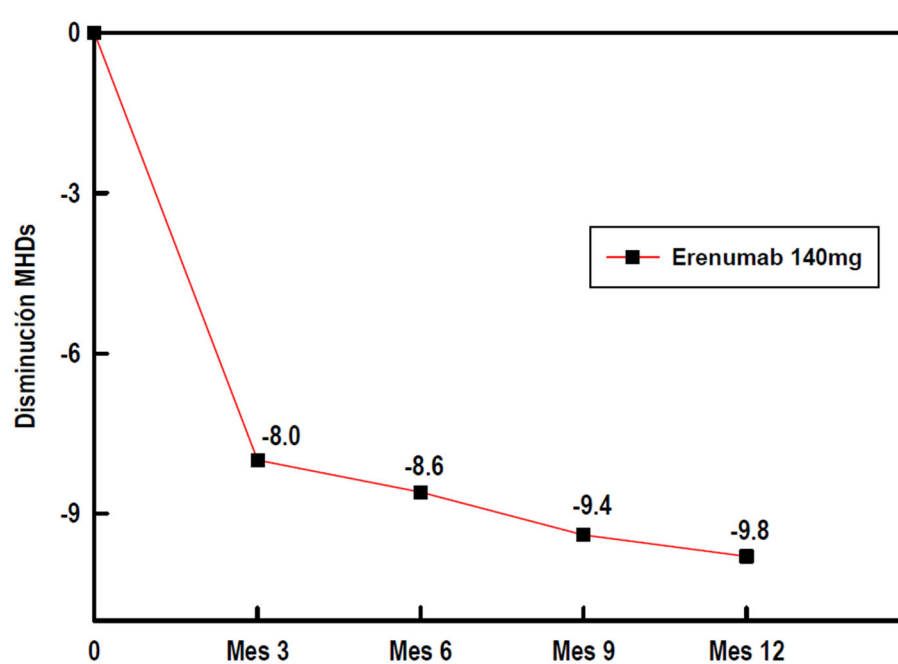
A diferencia de lo que sucedía con fremanezumab, en el caso de erenumab sí que existe más bibliografía acerca de estudios de una duración mayor a la de los ensayos clínicos de autorización, tanto RCT como estudios en vida real (Cullum et al., 2022; Lanteri-Minet et al., 2023; Lipton et al., 2021). En el RCT de reversión, gracias al seguimiento trimestral de los pacientes, se puede apreciar una disminución gradual de los MHDs, llegando a una disminución de 9.8 ± 7.8 (IC95%) días tras los 12 meses de tratamiento (Figura 5.4).

En los pacientes no convertidores del estudio actual, la cifra de MHD disminuyó de forma estadísticamente significativa (Figura 5.2.a) de 30.0 (28.4-30.0, IC95%) a 23.0 (18.5-27.5, IC95%; $p=0.013$) en los no convertidores. Por lo tanto, aunque no se logró la reversión, se produjo una mejoría en la frecuencia de los ataques, alrededor de un 23.3%, tras una mediana de duración de tratamiento de 19.0 meses (1.8-36.2, IC95%).

Tabla 5.3
Resumen de resultados de efectividad con erenumab.

Variable	Este estudio	RCT	Estudios Vida Real
Disminución MHDs (IC95%)	20.0 (11.5-28.5)	6.6 (5.8-7.4) *	11.8 (9.9-13.7)†
Proporción reversión	66.7%	75.8%**	64.1%‡

MHDs: número de días mensuales con cefalea; RCT: ensayo clínico aleatorizado. *RCT de autorización (Reuter et al., 2018). **RCT de reversión (Lipton et al., 2021). †Estudio danés (Cullum et al., 2022). ‡Estudio INOVPAIN (Lanteri-Minet et al., 2023).

**Figura 5.4**

Disminución de MHDs en RCT de reversión.

Adaptada de (Lipton et al., 2021).

Estos resultados en pacientes en edad laboral y resistentes a toxina botulínica apoyan la eficacia de erenumab en el tratamiento de la CM detectada en los ensayos clínicos y otros estudios de vida real, proporcionando información de efectividad en condiciones reales específicas distintas a las de los mismos y habituales en la práctica clínica (P. J. Goadsby, Reuter, et al., 2017; S. Tepper et al., 2017).

La existencia de resultados favorables a largo plazo y con comportamiento gradual, e incluso en pacientes que no logran revertir a EM, refuerzan el mantener el tratamiento durante más tiempo que en los ensayos de autorización, y plantean el debate de cuál podría ser la duración adecuada hasta plantear un tratamiento distinto.

Ya se mencionó la posibilidad de cambio de mecanismo de acción, recibiendo fremanezumab como tratamiento tras fracasar a erenumab, con posibilidad de rescatar al menos, a los pacientes con EM (Overeem et al., 2022). Se plantea el problema, en primer lugar, de qué opciones quedan para los pacientes con CM. En segundo lugar, se encuentra el problema de la seguridad, ya que como se comentó previamente, erenumab se reserva para pacientes con factores de riesgo cardiovascular, por lo que una vez que fracasen sería un debate el introducir o no un mecanismo de acción distinto. Sería conveniente el priorizar estudios de seguridad a largo plazo con fremanezumab y galcanezumab, así como con los gepantes orales, ya que estos últimos, excluyeron a los pacientes con riesgos cardiovasculares de sus ensayos de autorización (Jessica Ailani et al., 2021; Croop et al., 2021).

5.2.8 Resultados de efectividad: DHHs

La disminución de la variable DHHs (Figura 5.2b) se produjo tanto en la población total como en los convertidores. Como ocurrió con fremanezumab, no se trata de una variable recogida en los RCT, pero hace pensar en una repercusión positiva en la discapacidad, calidad de vida y proporción de MSO.

5.2.9 Resultados de efectividad: MSMDs

La disminución de los MSMDs (Figura 5.2c) fue estadísticamente significativa en población total, convertidores y no convertidores, a diferencia de con fremanezumab, donde no fue significativa en este último grupo (Figura 4.2c). La disminución en población total solo es posible compararla con los resultados en la semana 12 del ensayo de autorización, con una disminución de 4.1 días (3.8-4.4, IC95%), y con un RCT fase 4, con resultados a los 6 meses de tratamiento en un estudio de reversión, con una disminución de 9.4 días (9.0-9.8, IC95%) (S. Tepper et al., 2017; Stewart J. Tepper et al., 2024).

5.2.10 Resultados de efectividad: SMO

En cuanto a los resultados de SMO, la disminución se produjo como cabía esperar en población total y convertidores (Figura 5.2d), y no en no convertidores, como ya ocurrió con fremanezumab (Figura 4.2d). En los estudios INOVPAIN y el RCT fase 4, las tasas de SMO disminuyeron un 52.5% y un 69.1% a los 12 meses y 6 meses, respectivamente (Lanteri-Minet et al., 2023; Stewart J. Tepper et al., 2024).

5.2.11 Resultados de efectividad: NRS

En cuanto a las puntuaciones en la NRS (Figura 5.2e), no hubo diferencias en ningún brazo del estudio. NRS no fue una variable empleada en los ensayos de autorización, y hoy en día, hay escasa información. En un estudio en vida real de 6 meses de duración, con características sociodemográficas similares al actual (incluido en términos de SMO y resistencia a toxina botulínica), se detectó una disminución de un nivel basal de 8.6 (8.0-9.2, IC95%) a 8.1 (8.0-8.2, IC95%) y 7.9 (7.8-8.0, IC95%), a los 3 y 6 meses de tratamiento, respectivamente (A. Russo et al., 2020). La posible justificación, por tanto, para no detectar una disminución en este estudio, podría ser el reducido tamaño muestral.

5.2.12 Resultados de efectividad: Otras características

Al ser un estudio desarrollado de forma simultánea al de fremanezumab, con mismo protocolo, tampoco fue posible evaluar el efecto en la calidad de vida de los pacientes. Este impacto positivo está totalmente demostrado en los estudios en vida real (Lanteri-Minet et al., 2023; Morales Bacas et al., 2022; A. Russo et al., 2020).

La finalización del tratamiento con erenumab, ha demostrado hasta ahora un repunte en la sintomatología, y de forma más rápida que con el resto de anticuerpos frente a CGRP, quizás por su vida media algo inferior (De Hoon et al., 2018; Fiedler-Kelly et al., 2019; Kielbasa & Quinlan, 2020; Raffaelli et al., 2022).

5.2.13 Resultados de seguridad

La naturaleza y frecuencia de las ADR en los pacientes tratados con erenumab, permite considerarlo como un tratamiento seguro, mostrándose concordantes con los resultados de seguridad de los ensayos de autorización y los estudios posteriores a su comercialización (M. Ashina, Goadsby, et al., 2019; "Ficha Técnica de Aimovig® (erenumab)," 2018; Reuter et al., 2018).

6

COMPARACIÓN
INDIRECTA
FREMANEZUMAB-
GALCANEZUMAB

6. COMPARACIÓN INDIRECTA FREMANEZUMAB- GALCANEZUMAB

Tanto en la comparación indirecta de la disminución de medianas de MHDs como en la de porcentajes de reversión (Tabla 6.1), los intervalos atraviesan el valor neutro (en este caso, el 0, al tratarse de diferencias), por lo que se confirma que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos para ninguno de los parámetros (Sterne & Davey Smith, 2001).

La elección de comparar concretamente estas dos variables, fue debido, en el primer caso, a que la disminución de los MHDs es una variable muy habitual para medir la efectividad en los estudios de vida real, al igual que en la eficacia en los ensayos clínicos aleatorizados (Driessen et al., 2022; Silberstein et al., 2017). En el segundo caso, se optó por la comparación de los porcentajes de reversión, ya que el fundamento de este estudio era el realizar un estudio de reversión, por lo que la comparación fue acorde con el objetivo del estudio.

Se optó por realizar la comparación indirecta únicamente con galcanezumab, en lugar de también con erenumab. El principal motivo es, que como ya se comentó, fremanezumab y galcanezumab comparten mismo mecanismo de acción, al contrario que erenumab, por lo que el tener una misma diana terapéutica hace que el encontrar diferencias entre uno de los fármacos o posicionarlo sea de mayor utilidad (Deng et al., 2020).

Además, el poseer otro mecanismo de acción, a día de hoy se considera de interés para algunos clínicos y no como un competidor, cuando se fracasa a uno de los fármacos, para probar otra diana terapéutica, el llamado *switch* (Overeem et al., 2022).

Otro de los motivos para esta decisión fue que, a día de hoy, erenumab es el único de los fármacos con un estudio diseñado específicamente para evaluar su seguridad cardiovascular, y que demostró seguridad en estas condiciones, por lo que por el momento su uso es prioritario en este tipo de pacientes (Kudrow et al., 2023; Kudrow et al., 2020).

Como se comentó en la sección de Introducción, a día de hoy no se ha demostrado superioridad de unos anticuerpos frente a otros. Actualmente, no se ha planteado ningún ensayo clínico o estudio en vida real que los compare.

Tabla 6.1

Resultados de comparaciones indirectas de disminución de medianas MHDs y porcentajes de reversión.

Parámetro	Valor (unidades)	IC95%
Disminución medianas F	22.0 (meses)	20.4, 23.6
Disminución medianas G	14.5 (meses)	4.4, 24.6
Comparación indirecta medianas F vs G	7.5 (meses)	-2.7, 17.7*
Porcentaje reversión F	74.1 (%)	-
Porcentaje reversión G	62.7 (%)	-
Comparación indirecta porcentajes F vs G	11.4 (%)	-4.4, 27.2*

F= Fremanezumb, G= Galcanezumab. *Ausencia de diferencias estadísticamente significativas.

Existen algunas publicaciones que consisten en comparaciones indirectas ajustadas o metaanálisis en red, que no han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre las distintas alternativas (Briceño-Casado, Gil-Sierra, & Fénix-Caballero, 2020; Haghdoost et al., 2023). La realización de la comparación indirecta, fue de gran importancia y acorde con los tiempos actuales, al ser habitual por parte de la industria del medicamento, el desarrollar ensayos clínicos comparados con placebo, en lugar de con otras alternativas terapéuticas ya disponibles, o el “standard of care”, la alternativa empleada habitualmente como tratamiento en la práctica clínica. Esta actitud tiene la finalidad de mostrar un beneficio clínico con más facilidad, de cara a la autorización por las entidades pertinentes, y genera dificultades en los centros hospitalarios a la hora de interpretar qué alternativa disponible es más eficiente.

Ante la ausencia de comparaciones directas, como ocurre en el caso de estos anticuerpos, es posible realizar comparaciones indirectas entre dos brazos de ensayos distintos (Signorovitch et al., 2012). Para que la comparación indirecta poseyera la mayor validez posible, los brazos de los ensayos comparados debían poseer similitud, en lo referente a características sociodemográficas y estructura del ensayo, además de haber consistencia que respalde que los resultados apuntan en la misma dirección que la evidencia disponible (Song, Altman, Glenny, & Deeks, 2003). Estas diferencias, se pueden contrarrestar gracias a la existencia de un comparador común, mediante la realización de comparaciones indirectas ajustadas (Bucher, Guyatt, Griffith, & Walter, 1997).

Al ser el estudio actual un estudio sin comparador activo, no era posible el realizar una comparación indirecta ajustada, pero sí el realizar una comparación indirecta. Las comparaciones indirectas sin ajustar, si bien no permiten obtener una evidencia científica de gran peso, permiten orientar con sus resultados. No obstante, el ensayo de galcanezumab elegido, incluyó a una población con características patológicas similares al ensayo actual, además de emplear variables de efectividad comunes y una estructura del ensayo muy similar, cumpliendo el criterio de similitud (Guerzoni et al., 2023). La única diferencia notable, es la proporción desconocida de pacientes con fracaso a toxina botulínica tipo A. El no detectar diferencias estadísticamente significativas, es consistente con la evidencia científica disponible a día de hoy (Briceño-Casado et al., 2020; Haghdoost et al., 2023).

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

7.1 CONCLUSIONES

El desarrollo del presente estudio, ha permitido obtener las siguientes conclusiones específicas y generales.

7.1.1 Conclusiones específicas

1. Se ha redactado un plan de investigación detallado para la autorización del desarrollo del estudio por parte del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Provincia de Cádiz.
2. Se ha desarrollado un cuestionario para los pacientes que recogiera todas las variables de interés para obtener la evaluación de efectividad del tratamiento.
3. Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes con migraña del centro que se encontraban en tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a CGRP.
4. Se han seleccionado los pacientes tratados con fremanezumab y erenumab, con diagnóstico confirmado de migraña de tipología crónica que cumplieran los criterios de inclusión del estudio.
5. Se han reclutado los pacientes candidatos para la explicación del estudio, entrega de hoja de información al paciente y firma, si procedía, de consentimiento informado para su inclusión en el estudio.
6. Se han entrevistado los pacientes para la toma de los datos del estudio.
7. Se ha aplicado el tratamiento matemático y estadístico de los datos recopilados mediante *software* estadístico, se han construido tablas, elaborado gráficos y analizado los resultados.
8. Se ha comprobado que los pacientes incluidos en los estudios se encontraban dentro del rango de edad objetivo, y poseían características sociodemográficas acorde con los pacientes tratados en la práctica clínica habitual: sexo, fracasos a tratamientos previos, resistencia a toxina botulínica y alto porcentaje de SMO.
9. Se ha apreciado la restricción de financiación de haber fracasado previamente a la toxina botulínica tipo A en pacientes con CM, por lo cual sería de gran utilidad realizar más estudios en vida real en los que todos los pacientes posean este criterio de inclusión.

7.1.2 Conclusiones generales

10. Se ha determinado la influencia de las posibles características clínicas de los pacientes, en la reversión de CM a EM.
11. Se detectaron la ansiedad y el fracaso previo a erenumab como posibles predictores negativos para la reversión de CM a EM en el tratamiento con fremanezumab, resultados concordantes con la bibliografía disponible. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas para el factor depresión, probablemente fueran debidas al reducido tamaño muestral.
12. Se identificaron la ansiedad y la depresión como posibles predictores negativos para la reversión de CM a EM en el tratamiento con erenumab, al igual que en la evidencia científica disponible.
13. Se han evaluado los beneficios de fremanezumab y erenumab en la patología de los pacientes con CM en edad laboral.
14. Se detectaron ADR ocasionadas por fremanezumab y erenumab, cuya naturaleza y frecuencia permitieron considerar a ambos fármacos como seguros.
15. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas tras el tratamiento con fremanezumab y erenumab en MHDs, DHHs, MSMDs y SMO tanto en convertidores como en la población total del estudio, confirmando la efectividad de ambos fármacos en la población objetivo. La no obtención de beneficio clínico en la NRS probablemente fuera debido al tamaño muestral y el perfil de resistencia y de abuso de analgésicos de la población del estudio.
16. Se aplicaron los beneficios que proporcionaron fremanezumab y erenumab, también a la población no convertidora, con mejoría estadísticamente significativa de MHDs y MSMDs, por lo que, a pesar de no lograr la reversión a EM, el tratamiento tuvo efectos positivos.
17. Se ha demostrado que los resultados de efectividad de fremanezumab y erenumab, así como las elevadas tasas de reversión, fueron superiores a los obtenidos en los ensayos clínicos de autorización, probablemente debido en parte a la corta duración de estos ensayos. La aparente mejoría gradual de los resultados, con la aparición de respondedores tardíos, incentiva el desarrollar nuevos estudios de mayor duración para conocer la efectividad a largo plazo, y contribuye al debate de cuál debe ser el punto de corte para suspender el tratamiento.
18. Se ha observado que sería de gran interés realizar estudios con un mayor tamaño muestral, de mayor duración de tratamiento, y de carácter prospectivo, de cara a

identificar posibles nuevos predictores, evaluar la mejora en la calidad de vida de los pacientes y conocer la efectividad de los fármacos a largo plazo.

19. Se ha apreciado que reservar erenumab como tratamiento para pacientes con factores de riesgo cardiovascular, hace inevitable que se requieran nuevos estudios de seguridad a largo plazo con otros anticuerpos monoclonales y alternativas terapéuticas, para casos de fracaso a erenumab.
20. Se ha realizado una comparación indirecta entre fremanezumab y galcanezumab, la cual no demostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas alternativas terapéuticas. A falta de estudios en vida real o RCT que los comparen entre sí, no existe otra forma de compararlos, y ante el consenso en la ausencia de diferencias de efectividad, los criterios de eficiencia son la mejor forma de priorizar uno de los dos fármacos.
21. Se ha llevado a cabo con éxito el primer estudio de reversión de CM a ME en pacientes jóvenes resistentes a toxina botulínica en tratamiento profiláctico con fremanezumab y erenumab.

En consecuencia, se han alcanzado satisfactoriamente los objetivos propuestos al comienzo de esta Tesis Doctoral.

8

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., . . . Global Burden, D. (2020). Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258), 1135-1159. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000579154000005
- Abokrysha, N. (2009). Ibn Sina (Avicenna) on Pathogenesis of Migraine Compared With the Recent Theories. *Headache*, 49(6), 923-927. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01394.x
- Afshar, A., Steensma, D. P., & Kyle, R. A. (2020). Ibn Sina (Avicenna): The "Prince of Physicians". *Mayo Clinic Proceedings*, 95(3), E31-E32. doi:10.1016/j.mayocp.2020.01.023
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2019a). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña*. Retrieved from <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-erenumab-aimovig-en-la-profilaxis-de-migrana/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2019b). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña*. Retrieved from <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-galcanezumab-emgality-en-la-profilaxis-de-migrana/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña*. Retrieved from <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-fremanezumab-ajovy-en-la-profilaxis-de-migrana/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2023). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de eptinezumab (Vyepti®) en la profilaxis de migraña*. Retrieved from chrome-extension://efaidnbmninnibpcapcgclclefindmkaj/https://svadcf.es/documentos/imagenes_ippt/pdf/IPT-126-Vyepti-eptinezumab.pdf
- Aguilar-Shea, A. L., Membrilla, M., & Diaz-De-Teran, J. (2022). Migraine review for general practice. *Atencion Primaria*, 54(2). doi:10.1016/j.aprim.2021.102208
- Ailani, J., Burch, R. C., & Robbins, M. S. (2021). The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 61(7), 1021-1039. doi:10.1111/head.14153
- Ailani, J., Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Guo, H., Miceli, R., Severt, L., . . . Trugman, J. M. (2021). Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *New England Journal of Medicine*, 385(8), 695-706. doi:doi:10.1056/NEJMoa2035908
- Akerman, S., & Goadsby, P. J. (2015). Neuronal PAC1 receptors mediate delayed activation and sensitization of trigeminocervical neurons: Relevance to migraine. *Sci Transl Med*, 7(308), 308ra157. doi:10.1126/scitranslmed.aaa7557
- Al-Hassany, L., Goadsby, P. J., Danser, A. H. J., & MaassenVanDenBrink, A. (2022). Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *The Lancet Neurology*, 21(3), 284-294. doi:10.1016/S1474-4422(21)00409-9

- Altamura, C., Brunelli, N., Marcosano, M., Aurilia, C., Egeo, G., Lovati, C., . . . Grp, G. S. (2022). Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with galcanezumab in real life in Italy: the 12-month observational, longitudinal, cohort multicenter GARLIT experience. *J Neurol*, 269(11), 5848-5857. doi:10.1007/s00415-022-11226-4
- Altman, D. G. (1991). *Practical statistics for medical research*. (C. Hall/CRC. Ed.). London: Chapman & Hall/CRC.
- Andreou, A. P., & Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), 117. doi:10.1186/s10194-019-1066-0
- Argyriou, A. A., Dermitzakis, E. V., Xiromerisiou, G., Rallis, D., Soldatos, P., Litsardopoulos, P., & Vikelis, M. (2023). Predictors of Response to Fremanezumab in Migraine Patients with at Least Three Previous Preventive Failures: Post Hoc Analysis of a Prospective, Multicenter, Real-World Greek Registry. *J Clin Med*, 12(9). doi:10.3390/jcm12093218
- Armstrong, C. (2010). ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*, 115(1), 206-218. doi:10.1097/AOG.0b013e3181cb50b5
- Ashina, M., Goadsby, P. J., Reuter, U., Silberstein, S., Dodick, D., Rippon, G. A., . . . Mikol, D. D. (2019). Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*, 39(11), 1455-1464. doi:10.1177/0333102419854082
- Ashina, M., Hansen, J. M., Do, T. P., Melo-Carrillo, A., Burstein, R., & Moskowitz, M. A. (2019). Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol*, 18(8), 795-804. doi:10.1016/s1474-4422(19)30185-1
- Ashina, M., Mitsikostas, D. D., Amin, F. M., Kokturk, P., Schankin, C. J., Sahin, G., . . . Tassorelli, C. (2023). Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study. *Cephalalgia*, 43(11), 3331024231214987. doi:10.1177/03331024231214987
- Ashina, M., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M., Ramirez-Campos, V., Yang, R., & Ailani, J. (2019). Reversion from chronic to episodic migraine and clinically meaningful responses to fremanezumab in patients with inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications. *J Neurol Sci*, 405. doi:10.1016/j.jns.2019.10.1637
- Ashina, M., Saper, J., Cady, R., Schaeffler, B. A., Biondi, D. M., Hirman, J., . . . Smith, J. (2020). Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*, 40(3), 241-254. doi:10.1177/0333102420905132
- Ashina, S., Buse, D., Maizels, M., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., & Lipton, R. (2010). *Self-reported anxiety as a risk factor for migraine chronification: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study*. Paper presented at the Headache.
- Ashina, S., Serrano, D., Lipton, R. B., Maizels, M., Manack, A. N., Turkel, C. C., . . . Buse, D. C. (2012). Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*, 13(8), 615-624. doi:10.1007/s10194-012-0479-9
- Barbanti, P., Aurilia, C., Egeo, G., & Fofi, L. (2010). Hypertension as a risk factor for migraine chronification. *J Neurol Sci*, 31, 41-43. doi:10.1007/s10072-010-0269-6

- Barbanti, P., Aurilia, C., Egeo, G., Fofi, L., Cevoli, S., Colombo, B., . . . Vernieri, F. (2021). Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache*, 61(2), 363-372. doi:10.1111/head.14032
- Barbanti, P., Aurilia, C., Egeo, G., Torelli, P., Proietti, S., Cevoli, S., & Bonassi, S. (2023). Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: A Multicenter Prospective Observational Study. *Neurology*, 101(11), 482-488. doi:10.1212/wnl.0000000000207292
- Barbanti, P., Egeo, G., Aurilia, C., d'Onofrio, F., Albanese, M., Cetta, I., . . . Vernieri, F. (2022). Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain*, 23(1), 46. doi:10.1186/s10194-022-01396-x
- Barbanti, P., Egeo, G., Proietti, S., d'Onofrio, F., Aurilia, C., Finocchi, C., . . . for the Italian Migraine Registry study, g. (2024). Assessing the Long-Term (48-Week) Effectiveness, Safety, and Tolerability of Fremanezumab in Migraine in Real Life: Insights from the Multicenter, Prospective, FRIEND3 Study. *Neurology and Therapy*, 13(3), 611-624. doi:10.1007/s40120-024-00591-z
- Baskin, S. M., & Smitherman, T. A. (2009). Migraine and psychiatric disorders: comorbidities, mechanisms, and clinical applications. *Neurological Sciences*, 30(1), 61-65. doi:10.1007/s10072-009-0071-5
- Baun, M., Pedersen, M. H., Olesen, J., & Jansen-Olesen, I. (2012). Dural mast cell degranulation is a putative mechanism for headache induced by PACAP-38. *Cephalalgia*, 32(4), 337-345. doi:10.1177/0333102412439354
- Bigal, M. E., Borucho, S., Serrano, D., & Lipton, R. B. (2009). The acute treatment of episodic and chronic migraine in the USA. *Cephalalgia*, 29(8), 891-897. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01819.x
- Bille, B. (1997). A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia*, 17(4), 488-491; discussion 487. doi:10.1046/j.1468-2982.1997.1704488.x
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1996). The use of transformation when comparing two means. *Bmj*, 312(7039), 1153. doi:10.1136/bmj.312.7039.1153
- Blumenfeld, A. M., Varon, S. F., Wilcox, T. K., Buse, D. C., Kawata, A. K., Manack, A., . . . Lipton, R. B. (2011). Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, 31(3), 301-315. doi:10.1177/0333102410381145
- Boletín Oficial del Estado 274. Ley 41/2002, de 14 de noviembre. Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, (2002).
- Boletín Oficial del Estado 310. Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, (2020).
- Bose, P., Karsan, N., & Goadsby, P. J. (2018). The Migraine Postdrome. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 24(4, Headache), 1023-1031. doi:10.1212/con.0000000000000626
- Brandes, J. L. (2006). The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *Jama*, 295(15), 1824-1830. doi:10.1001/jama.295.15.1824
- Briceño-Casado, M.-d.-P., Gil-Sierra, M.-D., & Fénix-Caballero, S. (2020). Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine: an adjusted indirect treatment comparison. *Farmacía Hospitalaria*, 44, 212-217.

- Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432020000500004&nrm=iso
- Brighina, F., Palermo, A., & Fierro, B. (2009). Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 10(2), 77-84. doi:10.1007/s10194-008-0095-x
- Bron, C., Sutherland, H. G., & Griffiths, L. R. (2021). Exploring the Hereditary Nature of Migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 17, 1183-1194. doi:10.2147/ndt.S282562
- Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., & Walter, S. D. (1997). The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 50(6), 683-691. doi:10.1016/s0895-4356(97)00049-8
- Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*, 35(17), 6619-6629. doi:10.1523/jneurosci.0373-15.2015
- Buse, D. C., Reed, M. L., Fanning, K. M., Bostic, R., Dodick, D. W., Schwedt, T. J., . . . Lipton, R. B. (2020). Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*, 21(1), 23. doi:10.1186/s10194-020-1084-y
- Buse, D. C., Silberstein, S. D., Manack, A. N., Papapetropoulos, S., & Lipton, R. B. (2013). Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*, 260(8), 1960-1969. doi:10.1007/s00415-012-6725-x
- Calabresi, P., Galletti, F., Rossi, C., Sarchielli, P., & Cupini, L. M. (2007). Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*, 28(4), 188-195. doi:10.1016/j.tips.2007.02.005
- Calati, R., Courtet, P., Norton, J., Ritchie, K., & Artero, S. (2017). Association between lifetime headache and history of suicide attempts in the elderly. *Eur Psychiatry*, 41, 132-139. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.10.009
- Calhoun, A. (2012). Combined hormonal contraceptives: is it time to reassess their role in migraine? *Headache*, 52(4), 648-660. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.02051.x
- Campbell, M. J., & Gardner, M. J. (1988). Calculating confidence intervals for some non-parametric analyses. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 296(6634), 1454-1456. doi:10.1136/bmj.296.6634.1454
- Capuani, C., Melone, M., Tottene, A., Bragina, L., Crivellaro, G., Santello, M., . . . Pietrobon, D. (2016). Defective glutamate and K⁺ clearance by cortical astrocytes in familial hemiplegic migraine type 2. *EMBO Mol Med*, 8(8), 967-986. doi:10.15252/emmm.201505944
- Cernuda-Morollón, E., Larrosa, D., Ramón, C., Vega, J., Martínez-Camblor, P., & Pascual, J. (2013). Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*, 81(14), 1191-1196. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72
- Cestèle, S., Scalmani, P., Rusconi, R., Terragni, B., Franceschetti, S., & Mantegazza, M. (2008). Self-limited hyperexcitability: functional effect of a familial hemiplegic migraine mutation of the Nav1.1 (SCN1A) Na⁺ channel. *J Neurosci*, 28(29), 7273-7283. doi:10.1523/jneurosci.4453-07.2008
- Charles, A. C., Digre, K. B., Goadsby, P. J., Robbins, M. S., & Hershey, A. (2024). Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache*, 64(4), 333-341. doi:10.1111/head.14692

- Chichorro, J. G., Porreca, F., & Sessle, B. (2017). Mechanisms of craniofacial pain. *Cephalalgia*, 37(7), 613-626. doi:10.1177/0333102417704187
- Clay, J. R. (2005). Axonal excitability revisited. *Prog Biophys Mol Biol*, 88(1), 59-90. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2003.12.004
- Cloarec, R., Bruneau, N., Rudolf, G., Massacrier, A., Salmi, M., Bataillard, M., . . . Szepietowski, P. (2012). PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. *Neurology*, 79(21), 2097-2103. doi:10.1212/WNL.0b013e3182752c46
- Cohen, J. M., Bibeau, K., Galic, M., Seminerio, M. J., Campos, V. R., Singh, R. B. H., & Ailani, J. (2018). Reversion of patients with chronic migraine to an episodic migraine classification with fremanezumab treatment. *J Headache Pain*, 19. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000452730900112
- Cohen, S. S. (1904). Gould's Biographic Clinics. *Science*, 19(487), 694-697. Retrieved from <http://www.jstor.org/stable/1630633>
- Craft, R. M. (2007). Modulation of pain by estrogens. *Pain*, 132 Suppl 1, S3-s12. doi:10.1016/j.pain.2007.09.028
- Croop, R., Goadsby, P. J., Stock, D. A., Conway, C. M., Forshaw, M., Stock, E. G., . . . Lipton, R. B. (2019). Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 394(10200), 737-745. doi:10.1016/s0140-6736(19)31606-x
- Croop, R., Lipton, R. B., Kudrow, D., Stock, D. A., Kamen, L., Conway, C. M., . . . Goadsby, P. J. (2021). Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 397(10268), 51-60. doi:10.1016/s0140-6736(20)32544-7
- Cullum, C. K., Do, T. P., Ashina, M., Bendtsen, L., Hugger, S. S., Iljazi, A., . . . Amin, F. M. (2022). Real-world long-term efficacy and safety of erenumab in adults with chronic migraine: a 52-week, single-center, prospective, observational study. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 61. doi:10.1186/s10194-022-01433-9
- De Boer, I., Terwindt, G. M., & van den Maagdenberg, A. M. J. M. (2020). Genetics of migraine aura: an update. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 64. doi:10.1186/s10194-020-01125-2
- De Fusco, M., Marconi, R., Silvestri, L., Atorino, L., Rampoldi, L., Morgante, L., . . . Casari, G. (2003). Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*, 33(2), 192-196. doi:10.1038/ng1081
- De Hoon, J., Van Hecken, A., Vandermeulen, C., Yan, L., Smith, B., Chen, J. S., . . . Vargas, G. (2018). Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, and Multiple-dose Studies of Erenumab in Healthy Subjects and Patients With Migraine. *Clin Pharmacol Ther*, 103(5), 815-825. doi:10.1002/cpt.799
- De Leo, V., Scolaro, V., Musacchio, M. C., Di Sabatino, A., Morgante, G., & Cianci, A. (2011). Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*, 96(4), 917-920. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.1089
- De Vries Lentsch, S., van der Arend, B. W. H., Maassen VanDenBrink, A., & Terwindt, G. M. (2022). Blood Pressure in Patients With Migraine Treated With Monoclonal Anti-CGRP (Receptor) Antibodies: A Prospective Follow-up Study. *Neurology*, 99(17), e1897-e1904. doi:10.1212/wnl.000000000000201008

- Deng, H., Li, G. G., Nie, H., Feng, Y. Y., Guo, G. Y., Guo, W. L., & Tang, Z. P. (2020). Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*, 20(1), 57. doi:10.1186/s12883-020-01633-3
- Derry, S., & Moore, R. A. (2013). Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(4), Cd008040. doi:10.1002/14651858.CD008040.pub3
- Diener, H. C., Bussone, G., Van Oene, J. C., Lahaye, M., Schwalen, S., & Goadsby, P. J. (2007). Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 27(7), 814-823. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x
- Diener, H. C., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Lipton, R. B., . . . Brin, M. F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 30(7), 804-814. doi:10.1177/0333102410364677
- Dodick, D. W. (2018). Migraine. *Lancet*, 391(10127), 1315-1330. doi:10.1016/s0140-6736(18)30478-1
- Dorosch, T., Ganzer, C. A., Lin, M., & Seifan, A. (2019). Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in the Preventative Treatment of Episodic Migraine in Adults. *Curr Pain Headache Rep*, 23(11), 85. doi:10.1007/s11916-019-0823-8
- Driessen, M. T., Cohen, J. M., Patterson-Lomba, O., Thompson, S. F., Seminerio, M., Carr, K., . . . Ayyagari, R. (2022). Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study. *J Headache Pain*, 23(1), 47. doi:10.1186/s10194-022-01411-1
- Edelman, A., Gallo, M. F., Nichols, M. D., Jensen, J. T., Schulz, K. F., & Grimes, D. A. (2006). Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod*, 21(3), 573-578. doi:10.1093/humrep/dei377
- Edvinsson, L., Grell, A. S., & Warfvinge, K. (2020). Expression of the CGRP Family of Neuropeptides and their Receptors in the Trigeminal Ganglion. *J Mol Neurosci*, 70(6), 930-944. doi:10.1007/s12031-020-01493-z
- Edvinsson, L., Haanes, K. A., Warfvinge, K., & Krause, D. N. (2018). CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*, 14(6), 338-350. doi:10.1038/s41582-018-0003-1
- Evans, R. W., & Rosen, N. (2008). Expert opinion: migraine, psychiatric comorbidities, and treatment. *Headache*, 48(6), 952-958. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01074.x
- Faubion, S. S., Casey, P. M., & Shuster, L. T. (2012). Hormonal Contraception and Migraine: Clinical Considerations. *Current Pain and Headache Reports*, 16(5), 461-466. doi:10.1007/s11916-012-0278-7
- Favoni, V., Giani, L., Al-Hassany, L., Asioli, G. M., Butera, C., de Boer, I., . . . Sacco, S. (2019). CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? *J Headache Pain*, 20(1), 27. doi:10.1186/s10194-019-0979-y
- Ferrari, M. D., Diener, H. C., Ning, X., Galic, M., Cohen, J. M., Yang, R., . . . Ashina, M. (2019). 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*, 394(10203), 1030-1040. doi:10.1016/s0140-6736(19)31946-4
- Ficha Técnica de Aimovig® (erenumab). (2018). Retrieved from https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181293001/FT_1181293001.html
- Ficha Técnica de Ajovy® (fremanezumab). (2019). Retrieved from https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191358001/FT_1191358001.html
- Ficha Técnica de Aquipta® (atogepant). (2023). Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/aquipta-epar-product-information_es.pdf
- Ficha Técnica de Vydura® (rimegepant). (2022). Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/vydura-epar-product-information_es.pdf
- Fiedler-Kelly, J. B., Cohen-Barak, O., Morris, D. N., Ludwig, E., Rasamoeliso, M., Shen, H., & Levi, M. (2019). Population pharmacokinetic modelling and simulation of fremanezumab in healthy subjects and patients with migraine. *Br J Clin Pharmacol*, 85(12), 2721-2733. doi:10.1111/bcp.14096
- Fischer, M. A., & Jan, A. (2024). Medication-Overuse Headache. In *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Arif Jan declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing LLC.
- Friedman, A. P. (1972). The headache in history, literature, and legend. *Bull N Y Acad Med*, 48(4), 661-681.
- Friedman, L. E., Gelaye, B., Bain, P. A., & Williams, M. A. (2017). A Systematic Review and Meta-Analysis of Migraine and Suicidal Ideation. *Clin J Pain*, 33(7), 659-665. doi:10.1097/ajp.0000000000000440
- Frimpong-Manson, K., Ortiz, Y. T., McMahon, L. R., & Wilkerson, J. L. (2024). Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. *Front Mol Neurosci*, 17, 1355281. doi:10.3389/fnmol.2024.1355281
- Gao, B., Sun, N., Yang, Y., Sun, Y., Chen, M., Chen, Z., & Wang, Z. (2020). Safety and Efficacy of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials. *Front Neurol*, 11, 435. doi:10.3389/fneur.2020.00435
- Gardener, H., Monteith, T., Rundek, T., Wright, C. B., Elkind, M. S., & Sacco, R. L. (2016). Hypertension and Migraine in the Northern Manhattan Study. *Ethn Dis*, 26(3), 323-330. doi:10.18865/ed.26.3.323
- Gladstone, J. P., & Dodick, D. W. (2004). Acute migraine: which triptan? *Practical neurology*, 4(1), 6-19.
- Goadsby, P. J. (2018). Migraine and Other Primary Headache Disorders. In J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education.
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*, 28(2), 183-187. doi:10.1002/ana.410280213
- Goadsby, P. J., & Holland, P. R. (2019). An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neuro Clin*, 37(4), 651-671. doi:10.1016/j.ncl.2019.07.008

- Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*, 97(2), 553-622. doi:10.1152/physrev.00034.2015
- Goadsby, P. J., & Hoskin, K. L. (1998). Serotonin inhibits trigeminal nucleus activity evoked by craniovascular stimulation through a 5HT1B/1D receptor: a central action in migraine? *Ann Neurol*, 43(6), 711-718. doi:10.1002/ana.410430605
- Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., . . . Lenz, R. A. (2017). A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*, 377(22), 2123-2132. doi:10.1056/NEJMoa1705848
- Goadsby, P. J., Silberstein, S. D., Yeung, P. P., Cohen, J. M., Ning, X., Yang, R., & Dodick, D. W. (2020). Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*, 95(18), e2487-e2499. doi:10.1212/wnl.00000000000010600
- Gold, M. R., Stevenson, D., & Fryback, D. G. (2002). HALYs and QALYs and DALYs, oh my: Similarities and differences in summary measures of population health. *Annual Review of Public Health*, 23, 115-134. doi:10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140513
- Gonda, X., Rihmer, Z., Juhasz, G., Zsombok, T., & Bagdy, G. (2007). High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism. *Psychiatry Res*, 149(1-3), 261-266. doi:10.1016/j.psychres.2006.05.014
- Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B. S., Palta, P., Esko, T., Pers, T. H., . . . Palotie, A. (2016). Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*, 48(8), 856-866. doi:10.1038/ng.3598
- Grangeon, L., Lange, K. S., Waliszewska-Prosół, M., Onan, D., Marschollek, K., Wiels, W., . . . on behalf of the European Headache Federation School of Advanced, S. (2023). Genetics of migraine: where are we now? *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), 12. doi:10.1186/s10194-023-01547-8
- Gray, H. (1918). In. *Anatomy of the Human Body*: Lea & Febiger.
- Guerzoni, S., Baraldi, C., Castro, F. L., Cainazzo, M. M., & Pani, L. (2023). Galcanezumab for the treatment of chronic migraine and medication overuse headache: Real-world clinical evidence in a severely impaired patient population. *Brain Behav*, 13(6), e2799. doi:10.1002/brb3.2799
- Gupta, S., McCarson, K. E., Welch, K. M., & Berman, N. E. (2011). Mechanisms of pain modulation by sex hormones in migraine. *Headache*, 51(6), 905-922. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01908.x
- Hagen, K., Åsvold, B. O., Midthjell, K., Stovner, L. J., Zwart, J.-A., & Linde, M. (2018). Inverse relationship between type 1 diabetes mellitus and migraine. Data from the Nord-Trøndelag Health Surveys 1995–1997 and 2006–2008. *Cephalalgia*, 38(3), 417-426. doi:10.1177/0333102417690488
- Haghdoost, F., Puleda, F., Garcia-Azorin, D., Huessler, E. M., Messina, R., & Pozo-Rosich, P. (2023). Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*, 43(4), 3331024231159366. doi:10.1177/03331024231159366
- Higgins, J. P. T., & Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Version 5.1.0]. In J. P. T. Higgins, & Green, S. (Ed.). Retrieved from <https://handbook-5-1.cochrane.org>

- Hipolito Rodrigues, M. A., Maitrot-Mantelet, L., Plu-Bureau, G., & Gompel, A. (2018). Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*, 21(3), 256-266. doi:10.1080/13697137.2018.1439914
- Ho, T. W., Edvinsson, L., & Goadsby, P. J. (2010). CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol*, 6(10), 573-582. doi:10.1038/nrneurol.2010.127
- Hollander, M., Wolfe, D. A., & Chicken, E. (2014). *Nonparametric statistical methods* (J. W. Sons. Ed. 3rd ed. ed.): John Wiley & Sons.
- Hong, J. B., Lange, K. S., Overeem, L. H., Triller, P., Raffaelli, B., & Reuter, U. (2023). A Scoping Review and Meta-Analysis of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: Predicting Response. *Pharmaceuticals (Basel)*, 16(7). doi:10.3390/ph16070934
- Hosseinpour, M., Maleki, F., Khoramdad, M., Sullman, M. J. M., Nejadghaderi, S. A., Kolahi, A. A., & Safiri, S. (2021). A systematic literature review of observational studies of the bilateral association between diabetes and migraine. *Diabetes Metab Syndr*, 15(3), 673-678. doi:10.1016/j.dsx.2021.03.018
- Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención. (2022). Fremanezumab for preventing migraine. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta764/chapter/1-Recommendations>
- Iversen, H. K., Olesen, J., & Tfelt-Hansen, P. (1989). Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics. *Pain*, 38(1), 17-24. doi:10.1016/0304-3959(89)90067-5
- Jackson, J. L., Shimeall, W., Sessums, L., Dezee, K. J., Becher, D., Diemer, M., . . . O'Malley, P. G. (2010). Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 341, c5222. doi:10.1136/bmj.c5222
- Jedynak, J., Eross, E., Gendolla, A., Rettiganti, M., & Stauffer, V. L. (2021). Shift from high-frequency to low-frequency episodic migraine in patients treated with Galcanezumab: results from two global randomized clinical trials. *The Journal of Headache and Pain*, 22(1), 48. doi:10.1186/s10194-021-01222-w
- Jette, N., Patten, S., Williams, J., Becker, W., & Wiebe, S. (2008). Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache*, 48(4), 501-516. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00993.x
- Johnston, M. M., & Rapoport, A. M. (2010). Triptans for the management of migraine. *Drugs*, 70(12), 1505-1518. doi:10.2165/11537990-000000000-00000
- Jones, J. M. (1999). Great pains: famous people with headaches. *Cephalalgia*, 19(7), 627-630. doi:10.1046/j.1468-2982.1999.019007627.x
- Juhasz, G., Zsombok, T., Modos, E. A., Olajos, S., Jakab, B., Nemeth, J., . . . Bagdy, G. (2003). NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain*, 106(3), 461-470. doi:10.1016/j.pain.2003.09.008
- Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, O., & Dikme, O. (2018). A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*, 36(4), 707-714. doi:10.1016/j.ajem.2018.01.008
- Katsarava, Z., Schneeweiss, S., Kurth, T., Kroener, U., Fritsche, G., Eikermann, A., . . . Limmroth, V. (2004). Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*, 62(5), 788-790. doi:10.1212/01.wnl.0000113747.18760.d2
- Katsuki, M., Matsumori, Y., Kawahara, J., Yamagishi, C., Koh, A., Kawamura, S., . . . Yamagishi, F. (2023). Headache education by leaflet distribution during COVID-

- 19 vaccination and school-based on-demand e-learning: Itoigawa Geopark Headache Awareness Campaign. *Headache*, 63(3), 429-440. doi:10.1111/head.14472
- Kee, Z., Kodji, X., & Brain, S. D. (2018). The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects. *Front Physiol*, 9, 1249. doi:10.3389/fphys.2018.01249
- Kelman, L. (2004). The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache*, 44(9), 865-872. doi:10.1111/j.1526-4610.2004.04168.x
- Kelman, L. (2007). The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 27(5), 394-402. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x
- Kielbasa, W., & Quinlan, T. (2020). Population Pharmacokinetics of Galcanezumab, an Anti-CGRP Antibody, Following Subcutaneous Dosing to Healthy Individuals and Patients With Migraine. *J Clin Pharmacol*, 60(2), 229-239. doi:10.1002/jcph.1511
- Kissoon, N. R., & Cutrer, F. M. (2017). Aura and Other Neurologic Dysfunction in or with Migraine. *Headache*, 57(7), 1179-1194. doi:10.1111/head.13101
- Kong, F., Buse, D. C., Zhu, G., & Xu, J. (2024). Comparative efficacy and safety of different pharmacological therapies to medication overuse headache: a network meta-analysis. *J Headache Pain*, 25(1), 168. doi:10.1186/s10194-024-01878-0
- Krause, D. N., Duckles, S. P., & Pelligrino, D. A. (2006). Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* (1985), 101(4), 1252-1261. doi:10.1152/japplphysiol.01095.2005
- Kuca, B., Silberstein, S. D., Wietecha, L., Berg, P. H., Dozier, G., & Lipton, R. B. (2018). Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*, 91(24), e2222-e2232. doi:10.1212/wnl.0000000000006641
- Kudrow, D., Dafer, R., Dodick, D. W., Starling, A., Ailani, J., Dougherty, C., . . . Khodavirdi, A. C. (2023). Evaluation of vascular risk in patients with migraine with and without aura treated with erenumab: Post hoc analysis of pooled long-term clinical trial data. *Headache*, 63(3), 418-428. doi:10.1111/head.14485
- Kudrow, D., Pascual, J., Winner, P. K., Dodick, D. W., Tepper, S. J., Reuter, U., . . . Mikol, D. D. (2020). Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology*, 94(5), e497-e510. doi:10.1212/wnl.0000000000008743
- Kumar, A., Williamson, M., Hess, A., DiPette, D. J., & Potts, J. D. (2022). Alpha-Calcitonin Gene Related Peptide: New Therapeutic Strategies for the Treatment and Prevention of Cardiovascular Disease and Migraine. *Front Physiol*, 13, 826122. doi:10.3389/fphys.2022.826122
- LaGuardia, K. D., Fisher, A. C., Bainbridge, J. D., LoCoco, J. M., & Friedman, A. J. (2005). Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril*, 83(6), 1875-1877. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.12.048
- Lampl, C., Versijpt, J., Amin, F. M., Deligianni, C. I., Gil-Gouveia, R., Jassal, T., . . . Sacco, S. (2023). European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 1: amitriptyline. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), 39. doi:10.1186/s10194-023-01573-6
- Lanteri-Minet, M., Fabre, R., Martin, C., Pradat, K., Alchaar, A., Bozzolo, E., . . . Fontaine, D. (2023). One-year prospective real-world assessment of effectiveness and safety of erenumab in migraine prevention: results of the French FHU INOVRAIN registry study. *J Headache Pain*, 24(1), 152. doi:10.1186/s10194-023-01680-4

- Lay, C. L., & Broner, S. W. (2009). Migraine in Women. *Neurol Clin*, 27(2), 503-+. doi:10.1016/j.ncl.2009.01.002
- Leao, A. A. P. (1944). SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX. *Journal of Neurophysiology*, 7(6), 359-390. doi:10.1152/jn.1944.7.6.359
- Lee, V. M. E., Ang, L. L., Soon, D. T. L., Ong, J. J. Y., & Loh, V. W. K. (2018). The adult patient with headache. *Singapore Med J*, 59(8), 399-406. doi:10.11622/smedj.2018094
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., . . . Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527-1531. doi:10.1126/science.274.5292.1527
- Liang, Y. L., Khoshouei, M., Deganutti, G., Glukhova, A., Koole, C., Peat, T. S., . . . Sexton, P. M. (2018). Cryo-EM structure of the active, G(s)-protein complexed, human CGRP receptor. *Nature*, 561(7724), 492-497. doi:10.1038/s41586-018-0535-y
- Ligthart, L., Nyholt, D. R., Penninx, B. W., & Boomsma, D. I. (2010). The shared genetics of migraine and anxious depression. *Headache*, 50(10), 1549-1560. doi:10.1111/j.1526-4610.2010.01705.x
- Linde, M., Mulleners, W. M., Chronicle, E. P., & McCrory, D. C. (2013). Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(6), Cd010611. doi:10.1002/14651858.Cd010611
- Lipton, R. B., Cohen, J. M., Bibeau, K., Galic, M., Seminerio, M. J., Campos, V. R., . . . Ailani, J. (2020). Reversion From Chronic Migraine to Episodic Migraine in Patients Treated With Fremanezumab: Post Hoc Analysis From HALO CM Study. *Headache*, 60(10), 2444-2453. doi:10.1111/head.13997
- Lipton, R. B., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Cady, R., & Buse, D. C. (2015). Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*, 84(7), 688-695. doi:10.1212/wnl.0000000000001256
- Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Smith, J., Schaeffler, B. A., Biondi, D. M., Hirman, J., . . . Cady, R. (2020). Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*, 94(13), e1365-e1377. doi:10.1212/wnl.00000000000009169
- Lipton, R. B., Hutchinson, S., Ailani, J., Reed, M. L., Fanning, K. M., Adams, A. M., & Buse, D. C. (2019). Discontinuation of Acute Prescription Medication for Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*, 59(10), 1762-1772. doi:10.1111/head.13642
- Lipton, R. B., Serrano, D., Nicholson, R. A., Buse, D. C., Runken, M. C., & Reed, M. L. (2013). Impact of NSAID and Triptan Use on Developing Chronic Migraine: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*, 53(10), 1548-1563. doi:10.1111/head.12201
- Lipton, R. B., & Silberstein, S. (2018). Migraine Headache: Diagnosis and Current and Emerging Preventive Treatments. *Prim Care Companion CNS Disord*, 20 suppl E1. doi:10.4088/PCC.li17059su1c
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Diamond, S., Diamond, M. L., & Reed, M. (2001). Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American

- Migraine Study II. *Headache*, 41(7), 646-657. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041007646.x
- Lipton, R. B., Tepper, S. J., Silberstein, S. D., Kudrow, D., Ashina, M., Reuter, U., . . . Mikol, D. D. (2021). Reversion from chronic migraine to episodic migraine following treatment with erenumab: Results of a post-hoc analysis of a randomized, 12-week, double-blind study and a 52-week, open-label extension. *Cephalalgia*, 41(1), 6-16. doi:10.1177/0333102420973994
- Loder, E. W., & Burch, R. C. (2018). Who Should Try New Antibody Treatments for Migraine? *JAMA Neurol*, 75(9), 1039-1040. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1268
- Longmore, J., Maguire, J. J., MacLeod, A., Street, L., Schofield, W. N., & Hill, R. G. (2000). Comparison of the vasoconstrictor effects of the selective 5-HT_{1D}-receptor agonist L-775,606 with the mixed 5-HT_{1B/1D}-receptor agonist sumatriptan and 5-HT in human isolated coronary artery. *Br J Clin Pharmacol*, 49(2), 126-131. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00129.x
- MaassenVanDenBrink, A., Meijer, J., Villalón, C. M., & Ferrari, M. D. (2016). Wiping Out CGRP: Potential Cardiovascular Risks. *Trends Pharmacol Sci*, 37(9), 779-788. doi:10.1016/j.tips.2016.06.002
- MacLaurin, C. (1925). *Mere mortals; medico-historical essays*. New York: George H. Doran.
- Mahmoud, A. N., Mentias, A., Elgendy, A. Y., Qazi, A., Barakat, A. F., Saad, M., . . . Elgendy, I. Y. (2018). Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*, 8(3), e020498. doi:10.1136/bmjopen-2017-020498
- Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., & Goadsby, P. J. (2014). Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 137(Pt 1), 232-241. doi:10.1093/brain/awt320
- Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C. J., & Goadsby, P. J. (2015). The premonitory phase of migraine--what can we learn from it? *Headache*, 55(5), 609-620. doi:10.1111/head.12572
- Marcus, D. A. (2001). Sex hormones and chronic headache in women. *Expert Opin Pharmacother*, 2(11), 1839-1848. doi:10.1517/14656566.2.11.1839
- Marmura, M. J., Silberstein, S. D., & Schwedt, T. J. (2015). The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*, 55(1), 3-20. doi:10.1111/head.12499
- Martin, M. S., Dutt, K., Papale, L. A., Dubé, C. M., Dutton, S. B., de Haan, G., . . . Escayg, A. (2010). Altered function of the SCN1A voltage-gated sodium channel leads to gamma-aminobutyric acid-ergic (GABAergic) interneuron abnormalities. *J Biol Chem*, 285(13), 9823-9834. doi:10.1074/jbc.M109.078568
- Martin, V. T., & Behbehani, M. (2006). Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part I. *Headache*, 46(1), 3-23. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00309.x
- May, A., & Schulte, L. H. (2016). Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 12(8), 455-464. doi:10.1038/nrneurol.2016.93
- McWilliams, L. A., Goodwin, R. D., & Cox, B. J. (2004). Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain*, 111(1-2), 77-83. doi:10.1016/j.pain.2004.06.002

- Mercante, J. P. P., Peres, M. F. P., & Bernik, M. A. (2011). Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder. *The Journal of Headache and Pain*, 12(3), 331-338. doi:10.1007/s10194-010-0290-4
- Messlinger, K. (2018). The big CGRP flood - sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *J Headache Pain*, 19(1), 22. doi:10.1186/s10194-018-0848-0
- Miller, V. M., & Duckles, S. P. (2008). Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev*, 60(2), 210-241. doi:10.1124/pr.107.08002
- Miyata, A., Arimura, A., Dahl, R. R., Minamino, N., Uehara, A., Jiang, L., . . . Coy, D. H. (1989). Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 164(1), 567-574. doi:10.1016/0006-291x(89)91757-9
- Miyata, A., Jiang, L., Dahl, R. D., Kitada, C., Kubo, K., Fujino, M., . . . Arimura, A. (1990). Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochem Biophys Res Commun*, 170(2), 643-648. doi:10.1016/0006-291x(90)92140-u
- Morales Bacas, E., Portilla Cuenca, J. C., Romero Cantero, V., García Gorostiaga, I., Martínez Acevedo, M., & Casado-Naranjo, I. (2022). Experience with erenumab: Data from real clinical practice. *Neurology perspectives*, 2(3), 111-116. doi:10.1016/j.neurop.2022.01.009
- Mungoven, T. J., Henderson, L. A., & Meylakh, N. (2021). Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2, 705276. doi:10.3389/fpain.2021.705276
- Murray, C. J., Lopez, A. D., & Jamison, D. T. (1994). The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ*, 72(3), 495-509.
- Navarro-Pérez, M. P., Marín-Gracia, M., Bellosta-Diago, E., & Santos-Lasaosa, S. (2020). [Epidemiology of migraine in Spain and Latin America]. *Rev Neurol*, 71(3), 110-118. doi:10.33588/rn.7103.2019266
- Negro, A., & Martelletti, P. (2011). Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J Headache Pain*, 12(6), 593-601. doi:10.1007/s10194-011-0388-3
- Newcombe, R. G. (1998). Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med*, 17(8), 857-872. doi:10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e
- Nosedá, R., Jakubowski, M., Kainz, V., Borsook, D., & Burstein, R. (2011). Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci*, 31(40), 14204-14217. doi:10.1523/jneurosci.3285-11.2011
- Nowaczewska, M., Straburzyński, M., Waliszewska-Prosół, M., Meder, G., Janiak-Kiszka, J., & Kaźmierczak, W. (2022). Cerebral Blood Flow and Other Predictors of Responsiveness to Erenumab and Fremanezumab in Migraine-A Real-Life Study. *Front Neurol*, 13, 895476. doi:10.3389/fneur.2022.895476
- Olesen, J., Bousser, M. G., Diener, H. C., Dodick, D., First, M., Goadsby, P. J., . . . Headache Classification, C. (2006). New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*, 26(6), 742-746. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01172.x

- Onderwater, G. L. J., Ligthart, L., Bot, M., Demirkan, A., Fu, J., van der Kallen, C. J. H., . . . van den Maagdenberg, A. (2019). Large-scale plasma metabolome analysis reveals alterations in HDL metabolism in migraine. *Neurology*, 92(16), e1899-e1911. doi:10.1212/wnl.00000000000007313
- Ottosson, A., & Edvinsson, L. (1997). Release of histamine from dural mast cells by substance P and calcitonin gene-related peptide. *Cephalalgia*, 17(3), 166-174. doi:10.1046/j.1468-2982.1997.1703166.x
- Overeem, L. H., Peikert, A., Hofacker, M. D., Kamm, K., Ruscheweyh, R., Gendolla, A., . . . Neeb, L. (2022). Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*, 42(4-5), 291-301. doi:10.1177/03331024211048765
- Pavlovic, J. M., Akcali, D., Bolay, H., Bernstein, C., & Maleki, N. (2017). Sex-related influences in migraine. *J Neurosci Res*, 95(1-2), 587-593. doi:10.1002/jnr.23903
- Peroutka, S. J. (2014). What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep*, 18(10), 454. doi:10.1007/s11916-014-0454-z
- Peterlin, B. L., Gupta, S., Ward, T. N., & Macgregor, A. (2011). Sex matters: evaluating sex and gender in migraine and headache research. *Headache*, 51(6), 839-842. doi:10.1111/j.1526-4610.2011.01900.x
- Pozo-Rosich, P., Alpuente, A., Silberstein, S. D., & Burstein, R. (2024). Insights from 25 years of onabotulinumtoxinA in migraine — mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology*, 20(9), 555-568. doi:10.1038/s41582-024-01002-5
- Raffaelli, B., Terhart, M., Overeem, L. H., Mecklenburg, J., Neeb, L., Steinicke, M., & Reuter, U. (2022). Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*, 42(4-5), 326-334. doi:10.1177/03331024211046617
- Reuter, U., Goadsby, P. J., Lanteri-Minet, M., Wen, S., Hours-Zesiger, P., Ferrari, M. D., & Klatt, J. (2018). Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*, 392(10161), 2280-2287. doi:10.1016/s0140-6736(18)32534-0
- Riant, F., Roos, C., Roubertie, A., Barbance, C., Hadjadj, J., Auvin, S., . . . Ducros, A. (2022). Hemiplegic Migraine Associated With PRRT2 Variations: A Clinical and Genetic Study. *Neurology*, 98(1), e51-e61. doi:10.1212/wnl.00000000000012947
- Russell, M. B., & Ducros, A. (2011). Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*, 10(5), 457-470. doi:10.1016/s1474-4422(11)70048-5
- Russo, A., Silvestro, M., Scotto di Clemente, F., Trojsi, F., Bisecco, A., Bonavita, S., . . . Tedeschi, G. (2020). Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *J Headache Pain*, 21(1), 69. doi:10.1186/s10194-020-01143-0
- Russo, A. F. (2015). Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 55, 533-552. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701
- Russo, A. F., & Hay, D. L. (2023). CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev*, 103(2), 1565-1644. doi:10.1152/physrev.00059.2021

- Sacco, S., Amin, F. M., Ashina, M., Bendtsen, L., Deligianni, C. I., Gil-Gouveia, R., . . . Lampl, C. (2022). European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 67. doi:10.1186/s10194-022-01431-x
- Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Reuter, U., Terwindt, G., Mitsikostas, D. D., & Martelletti, P. (2019). 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*, 20(1), 6. doi:10.1186/s10194-018-0955-y
- Safari, S., Pourfathi, H., Eagan, A., Mansournia, M. A., Khodayari, M. T., Sullman, M. J. M., . . . Kolahi, A. A. (2022). Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*, 163(2), e293-e309. doi:10.1097/j.pain.0000000000002275
- Sarchielli, P., Alberti, A., Codini, M., Floridi, A., & Gallai, V. (2000). Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia*, 20(10), 907-918. doi:10.1046/j.1468-2982.2000.00146.x
- Savage, N. (2020). A visual guide to migraine headaches. *Nature*, 586. doi:10.1038/d41586-020-02861-w
- Scher, A. I., Bigal, M. E., & Lipton, R. B. (2005). Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol*, 18(3), 305-310. doi:10.1097/01.wco.0000169750.52406.a2
- Scher, A. I., Terwindt, G. M., Picavet, H. S., Verschuren, W. M., Ferrari, M. D., & Launer, L. J. (2005). Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*, 64(4), 614-620. doi:10.1212/01.Wnl.0000151857.43225.49
- Schulte, L. H., Allers, A., & May, A. (2017). Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology*, 88(21), 2011-2016. doi:10.1212/wnl.00000000000003963
- Schur, E. A., Noonan, C., Buchwald, D., Goldberg, J., & Afari, N. (2009). A twin study of depression and migraine: evidence for a shared genetic vulnerability. *Headache*, 49(10), 1493-1502. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01425.x
- Seok, J. I., Cho, H. I., & Chung, C. S. (2006). From transformed migraine to episodic migraine: Reversion factors. *Headache*, 46(7), 1186-1190. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00509.x
- Serhan, C. N., Chiang, N., & Van Dyke, T. E. (2008). Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*, 8(5), 349-361. doi:10.1038/nri2294
- Serrano, D., Lipton, R. B., Scher, A. I., Reed, M. L., Stewart, W. B. F., Adams, A. M., & Buse, D. C. (2017). Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain*, 18(1), 101. doi:10.1186/s10194-017-0787-1
- Signorovitch, J. E., Sikirica, V., Erder, M. H., Xie, J., Lu, M., Hodgkins, P. S., . . . Wu, E. Q. (2012). Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health*, 15(6), 940-947. doi:10.1016/j.jval.2012.05.004
- Silberstein, S. D. (2000). Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 55(6), 754-762. doi:10.1212/wnl.55.6.754

- Silberstein, S. D. (2015). Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)*, 21(4 Headache), 973-989. doi:10.1212/con.0000000000000199
- Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., . . . Aycardi, E. (2017). Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*, 377(22), 2113-2122. doi:10.1056/NEJMoa1709038
- Silberstein, S. D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., & Ashman, E. (2012). Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 78(17), 1337-1345. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d20
- Singh, R. B. H., Cohen, J. M., Bibeau, K., Galic, M., Seminerio, M. J., Campos, V. R., & Ailani, J. (2018). Reversion of Patients with Chronic Migraine to an Episodic Migraine Classification with Fremanezumab Treatment. *Headache*, 58, 70-71. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000436404900019
- Skjarevski, V., Matharu, M., Millen, B. A., Ossipov, M. H., Kim, B. K., & Yang, J. Y. (2018). Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*, 38(8), 1442-1454. doi:10.1177/0333102418779543
- Song, F., Altman, D. G., Glenny, A. M., & Deeks, J. J. (2003). Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *Bmj*, 326(7387), 472. doi:10.1136/bmj.326.7387.472
- Stahl, S. M. (2002). Does depression hurt? *J Clin Psychiatry*, 63(4), 273-274. doi:10.4088/jcp.v63n0401
- Stauffer, V. L., Wang, S., Voulgaropoulos, M., Skjarevski, V., Kovacic, A., & Aurora, S. K. (2019). Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. *Headache*, 59(6), 834-847. doi:10.1111/head.13508
- Steiner, T. J., Gururaj, G., Andrée, C., Katsarava, Z., Ayzenberg, I., Yu, S. Y., . . . Stovner, L. J. (2014). Diagnosis, prevalence estimation and burden measurement in population surveys of headache: presenting the HARSHIP questionnaire. *J Headache Pain*, 15(1), 3. doi:10.1186/1129-2377-15-3
- Steiner, T. J., & Stovner, L. J. (2023). Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nature Reviews Neurology*, 19(2), 109-117. doi:10.1038/s41582-022-00763-1
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., Uluduz, D., Katsarava, Z., & Lifting, B. (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *Journal of Headache and Pain*, 21(1). doi:10.1186/s10194-020-01208-0
- Sterne, J. A., & Davey Smith, G. (2001). Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? *Bmj*, 322(7280), 226-231. doi:10.1136/bmj.322.7280.226
- Stewart, W., Lipton, R., Kolodner, K., Liberman, J., & Sawyer, J. (1999). Reliability of the Migraine Disability Assessment Score in A Population-Based Sample of Headache Sufferers. *Cephalalgia*, 19(2), 107-114. doi:10.1046/j.1468-2982.1999.019002107.x
- Stewart, W. F., Lipton, R. B., Whyte, J., Dowson, A., Kolodner, K., Liberman, J. N., & Sawyer, J. (1999). An international study to assess reliability of the Migraine

- Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*, 53(5), 988-994. doi:10.1212/wnl.53.5.988
- Storer, R. J., & Goadsby, P. J. (1999). Trigemino-vascular nociceptive transmission involves N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Neuroscience*, 90(4), 1371-1376. doi:10.1016/s0306-4522(98)00536-3
- Stubberud, A., Flaaen, N. M., McCrory, D. C., Pedersen, S. A., & Linde, M. (2019). Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*, 160(4), 762-772. doi:10.1097/j.pain.0000000000001456
- Sulak, P., Willis, S., Kuehl, T., Coffee, A., & Clark, J. (2007). Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*, 47(1), 27-37. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00650.x
- Tassorelli, C., Greco, R., Allena, M., Terreno, E., & Nappi, R. E. (2012). Transdermal hormonal therapy in perimenstrual migraine: why, when and how? *Curr Pain Headache Rep*, 16(5), 467-473. doi:10.1007/s11916-012-0293-8
- Tepper, S., Ashina, M., Reuter, U., Brandes, J. L., Doležil, D., Silberstein, S., . . . Lenz, R. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 16(6), 425-434. doi:10.1016/S1474-4422(17)30083-2
- Tepper, S. J., Dodick, D. W., Lanteri-Minet, M., Dolezil, D., Gil-Gouveia, R., Lucas, C., . . . Paiva da Silva Lima, G. (2024). Efficacy and Safety of Erenumab for Nonopioid Medication Overuse Headache in Chronic Migraine: A Phase 4, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *JAMA Neurology*. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3043
- Tepper, S. J., Rapoport, A. M., & Sheftell, F. D. (2002). Mechanisms of action of the 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. *Arch Neurol*, 59(7), 1084-1088. doi:10.1001/archneur.59.7.1084
- Tfelt-Hansen, P., Saxena, P. R., Dahlöf, C., Pascual, J., Láinez, M., Henry, P., . . . Goadsby, P. J. (2000). Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*, 123 (Pt 1), 9-18. doi:10.1093/brain/123.1.9
- Thakur, E., Recober, A., Turvey, C., & Dindo, L. N. (2018). Benefits of an on-line migraine education video for patients with co-occurring migraine and depression. *J Psychosom Res*, 112, 47-52. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.06.012
- The World Medical Association Ethics Unit. (2013). *Declaration of Helsinki*. Retrieved from <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
- Tiseo, C., Vacca, A., Felbush, A., Filimonova, T., Gai, A., Glazyrina, T., . . . Sacco, S. (2020). Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*, 21(1), 126. doi:10.1186/s10194-020-01192-5
- Tottene, A., Fellin, T., Pagnutti, S., Luvisetto, S., Striessnig, J., Fletcher, C., & Pietrobon, D. (2002). Familial hemiplegic migraine mutations increase Ca²⁺ influx through single human CaV2.1 channels and decrease maximal CaV2.1 current density in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(20), 13284-13289. doi:10.1073/pnas.192242399
- Trompoukis, C., & Vadiakos, K. (2007). The "Byzantine Classification" of headache disorders. *Headache*, 47(7), 1063-1068. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00813.x
- Usher, C. W. (1956). Apes, angels and victorians. A joint biography of Darwin and Huxley. In *Eugen Rev* (Vol. 48, pp. 52).

- Van Der Arend, B. W. H., Van Veelen, N., De Ruijter, J. E. T., Olsen, M. H., MaassenVanDenBrink, A., & Terwindt, G. M. (2024). Safety considerations in the treatment with anti-CGRP(R) monoclonal antibodies in patients with migraine. *Front Neurol*, 15, 1387044. doi:10.3389/fneur.2024.1387044
- Van Oosterhout, W., Van Someren, E., Schoonman, G. G., Louter, M. A., Lammers, G. J., Ferrari, M. D., & Terwindt, G. M. (2018). Chronotypes and circadian timing in migraine. *Cephalalgia*, 38(4), 617-625. doi:10.1177/0333102417698953
- Vikelis, M., Argyriou, A., Rikos, D., Soldatos, P., Vlachos, G., Notas, K., . . . Karapanayiotides, T. (2023). Consensus article: The opinion of the headache scientific panel of the Hellenic Neurological Society on the use of monoclonal antibodies and small molecules targeting the CGRP pathway in the treatment of migraine and cluster headache in clinical practice. *Arch. Clin. Neurol*, 31, 18.
- Vincent, K., & Tracey, I. (2010). Sex hormones and pain: the evidence from functional imaging. *Curr Pain Headache Rep*, 14(5), 396-403. doi:10.1007/s11916-010-0139-1
- Vitali, C., Wellington, C. L., & Calabresi, L. (2014). HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovasc Res*, 103(3), 405-413. doi:10.1093/cvr/cvu148
- Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., . . . Global Burden Dis, S. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 386(9995), 743-800. doi:10.1016/s0140-6736(15)60692-4
- Wang, H., & Eckel, R. H. (2014). What are lipoproteins doing in the brain? *Trends Endocrinol Metab*, 25(1), 8-14. doi:10.1016/j.tem.2013.10.003
- Warnock, J. K., Cohen, L. J., Blumenthal, H., & Hammond, J. E. (2017). Hormone-Related Migraine Headaches and Mood Disorders: Treatment with Estrogen Stabilization. *Pharmacotherapy*, 37(1), 120-128. doi:10.1002/phar.1876
- Weyer, C., Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D., Schalkwijk, C. G., Pratley, R. E., & Tataranni, P. A. (2002). Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis*, 161(1), 233-242. doi:10.1016/s0021-9150(01)00626-8
- White, N. H. (2015). Long-term Outcomes in Youths with Diabetes Mellitus. *Pediatr Clin North Am*, 62(4), 889-909. doi:10.1016/j.pcl.2015.04.004
- Williams, D. (1960). W. G. Lennox on epilepsy. *Brain*, 83(4), 758-759. doi:10.1093/brain/83.4.758
- Yang, C. P., Liang, C. S., Chang, C. M., Yang, C. C., Shih, P. H., Yau, Y. C., . . . Wang, S. J. (2021). Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 4(10), e2128544. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28544
- Zacur, H. A. (2006). Hormonal changes throughout life in women. *Headache*, 46 Suppl 2, S49-54. doi:10.1111/j.1526-4610.2006.00554.x
- Zargaran, A., Borhani-Haghighi, A., Faridi, P., Daneshamouz, S., & Mohagheghzadeh, A. (2016). A review on the management of migraine in the Avicenna's <i>Canon of Medicine</i>. *Neurological Sciences*, 37(3), 471-478. doi:10.1007/s10072-016-2498-9
- Zelissen, P. M., Koppeschaar, H. P., Lips, C. J., & Hackeng, W. H. (1991). Calcitonin gene-related peptide in human obesity. *Peptides*, 12(4), 861-863. doi:10.1016/0196-9781(91)90147-h

- Zhang, Q., Shao, A., Jiang, Z., Tsai, H., & Liu, W. (2019). The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *J Cell Mol Med*, 23(7), 4505-4513. doi:10.1111/jcmm.14390
- Zhang, Z., Winborn, C. S., Marquez de Prado, B., & Russo, A. F. (2007). Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci*, 27(10), 2693-2703. doi:10.1523/jneurosci.4542-06.2007
- Zielman, R., Wijnen, J. P., Webb, A., Onderwater, G. L. J., Ronen, I., Ferrari, M. D., . . . Kruit, M. C. (2017). Cortical glutamate in migraine. *Brain*, 140(7), 1859-1871. doi:10.1093/brain/awx130
- Zobdeh, F., Ben Kraiem, A., Attwood, M. M., Chubarev, V. N., Tarasov, V. V., Schiöth, H. B., & Mwinyi, J. (2021). Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*, 178(23), 4588-4607. doi:10.1111/bph.15657