

Hacia un mejor control terapéutico de la migraña

Jonathan Rojo¹, Victoria Maneu² y Luis Gandía³.

¹Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Burgos.

²Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

³Departamento de Farmacología y Terapéutica. Instituto Teófilo Hernando. Universidad Autónoma de Madrid.

Presentación

La migraña afecta a unos mil millones de personas en el mundo. Hasta hace poco tiempo se trataba con analgésicos, que funcionan solo para algunos pacientes, o con triptanes, limitados en pacientes con riesgo cardíaco. En su prevención se han utilizado fármacos con otras indicaciones y con eficacia limitada. Recientemente han surgido nuevos fármacos dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su receptor. Los ensayos clínicos han mostrado que algunas de estas moléculas son eficaces tanto para el tratamiento como para la prevención de la migraña y son bien toleradas, lo que nos hace esperar que dirigiéndonos a esta diana consigamos un mejor control terapéutico de la migraña.

La migraña es un trastorno neurológico complejo que afecta a aproximadamente el 15 % de la población mundial, estimándose en un 11.4 % en Europa y entre un 8,6 y un 11,2% en España (Burch et al., 2019; Salazar et al., 2021). La migraña empieza habitualmente en la pubertad y afecta especialmente a individuos entre 35 y 45 años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, posiblemente por factores tanto genéticos como hormonales y ambientales (Salazar et al., 2021).

Se trata de un dolor recurrente que incluye dolor hemicraneal de intensidad moderada a grave, de carácter pulsátil, que puede durar desde varias horas a dos ó tres días, pudiendo ser agravado por actividad física y que se suele acompañar de náuseas y de episodios de hipersensibilidad tanto auditiva como sonora (Figura 1). Puede repetirse desde una vez al año a una vez a la semana (WHO). Su fisiopatología no se conoce completamente, y se cree que en ella influyen tanto factores genéticos y epigenéticos, como procesos inflamatorios y sensibilización central (Andreou and Edvinsson, 2019).

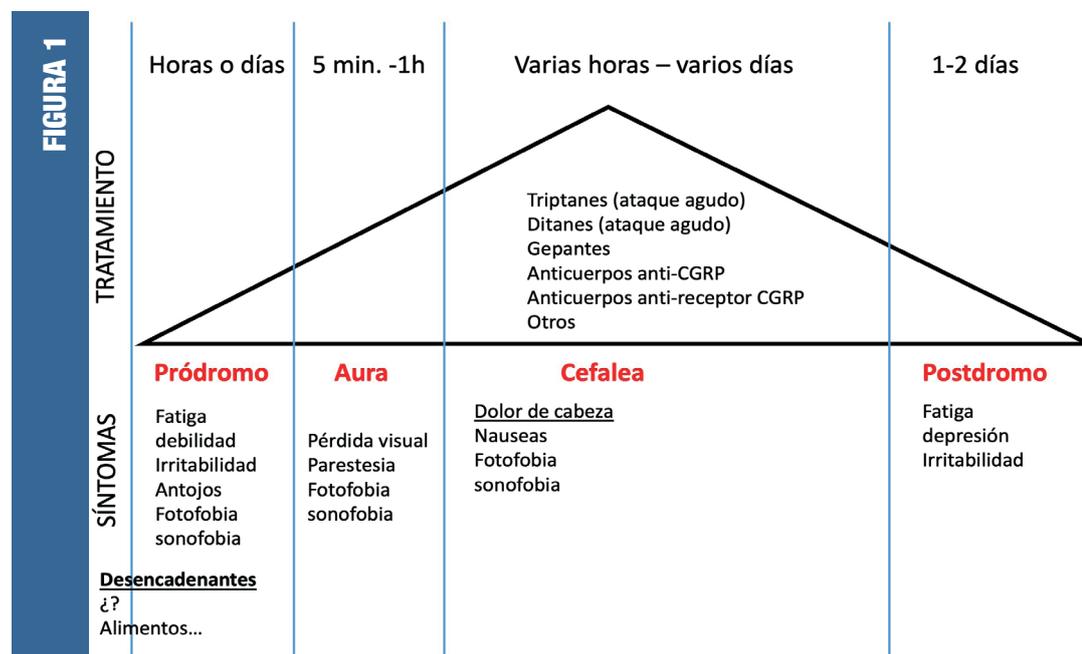


Figura 1.
Fases de la migraña.

Históricamente, diversas teorías han intentado explicar el origen de la migraña (revisado en (Goadsby et al., 2017)). En los años 40 del siglo pasado, surgió la teoría vascular, que afirmaba que la vasodilatación de las arterias extracraneales y de los vasos sanguíneos intracraneales producía una activación mecánica de las fibras nerviosas perivasculares que inervan los vasos, produciendo el dolor de cabeza. Algunas observaciones apoyaban esta teoría, como el dolor pulsátil de la migraña o que vasodilatadores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, del inglés calcitonin gene-related peptide) o el óxido nítrico, son capaces de desencadenar ataques de migraña que pueden ser tratados con triptanes con actividad vasoconstrictora. Pero con el tiempo otras observaciones hicieron perder fuerza a esta teoría, como el hecho de que los pulsos de dolor durante la migraña no están sincronizados con los latidos cardíacos o que la vasodilatación producida por el VIP no desencadena ataques de migraña en los pacientes. Además, se ha observado que los vasos de las meninges no se dilatan durante los ataques espontáneos de migraña y los vasos intracraneales sufren sólo una ligera vasodilatación, que no se afecta por el sumatriptan. Esta teoría no se sustenta con las evidencias actuales. En los años 80 surgió la idea de que una inflamación neurogénica de las meninges durales podría producir la activación de la inervación perivascular y desencadenar el ataque de migraña. Esta activación se produciría por la liberación de mediadores locales como CGRP, sustancia P, neuroquinina A y prostaglandinas, que aumentarían el flujo sanguíneo local además de provocar extravasación de proteínas plasmáticas, degranulación de mastocitos y agregación plaquetaria. No obstante, diversos resultados han quitado peso también a esta teoría, entre ellos la demostración de que durante un ataque de migraña sólo se libera CGRP que, por otra parte, no induce extravasación de proteínas o que moléculas que impiden la extravasación de proteínas no han resultado eficaces para el tratamiento ni la prevención de la migraña. Actualmente la migraña se entiende más como una alteración neurovascular del cerebro y se acepta la teoría de la sensibilización periférica y central como causa de la enfermedad, con una activación prolongada y una sensibilización de los nociceptores periféricos y neuronas centrales nociceptivas, que podrían explicar los síntomas experimentados durante el ataque de migraña, incluyendo el dolor pulsátil, la

alodinia periorbital y cutánea, la duración del dolor, náuseas y vómitos, entre otros, así como también la transición a migraña crónica que experimentan algunos pacientes. Según esta teoría, el desencadenante del ataque de migraña provendría de los vasos sanguíneos de la duramadre, con activación del sistema trigéminovascular y la secreción de mediadores neuroinflamatorios en las meninges (Goadsby et al., 2017). Así, la activación del sistema trigéminovascular conlleva la secreción de diversos neuropéptidos, en las terminales axónicas de los nervios nociceptivos que inervan la duramadre, incluyendo el CGRP, la sustancia P, neuroquinina A o el péptido activador de la adenilato ciclase pituitaria (PACAP) (Hoy, 2018; Maasumi et al., 2018; Goadsby et al., 2017).

La migraña podría ser difícil de diferenciar de otras cefaleas, sobre todo cuando la sintomatología no es clara, sin embargo, es importante un correcto diagnóstico para poder administrar un tratamiento efectivo (Ferrari et al., 2022).

Hasta hace pocos años, las herramientas farmacológicas disponibles para tratar las migrañas, prácticamente se limitaban a analgésicos sin prescripción médica o antiinflamatorios no esteroideos para ataques leves, que parecen funcionar para algunos pacientes (Tabla 1), y los triptanes para casos más graves (Ferrari et al., 2022) (Tabla 2). Los triptanes, agonistas de los receptores $5HT_{1B/1D}$, son fármacos de primera línea en el tratamiento de la migraña aguda y se consideran seguros, pero, debido su efecto vasoconstrictor, su uso está limitado en pacientes con riesgo cardíaco (Dodick et al., 2004). Esto hizo buscar fármacos que no tuvieran efectos vasoconstrictores, como los ditanes, agonistas de los receptores serotoninérgicos $5HT_{1F}$. El lasmiditan, aprobado por la FDA en 2019 para el tratamiento del ataque agudo de migraña, parece una buena opción para pacientes con riesgo cardiovascular según los ensayos clínicos iniciales (Shapiro et al., 2019), si bien algunos efectos secundarios como mareos, somnolencia o parestesias podrían limitar su uso (Singh et al., 2021).

Tabla 1. Síntomas leves.

ANALGÉSICOS SIMPLES

Paracetamol, metamizol

AINES

Aspirina, ibuprofeno, naproxeno, dexketoprofeno

ANTIEMÉTICOS

Metoclopramida, domperidona

Tabla 2. Síntomas moderados-graves.**TRIPANES** (Agonistas del receptor de serotonina (5-HT_{1B/1D}))**Sumatriptán, Zolmitriptán, Rizatriptán, Eletriptán, Naratriptán, Almotriptán, Frovatriptán,**Efectos adversos: náuseas, parestesia distal, fatiga, disneaContraindicaciones: hipertensión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad de Raynaud, embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática.**DITANES** (agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{1F})**Lasmiditan (*)**Efectos adversos: depresión del sistema nervioso central, síndrome serotoninérgico, palpitaciones, incremento de la presión arterial**GEPANTES (*)** (Antagonistas del receptor CGRP)

	Dosis (mg)	Administración	Efectos adversos
Olcegepant	2.5	intravenosa	Parestesia
Telcagepant	300-400-600	oral	Náuseas, mareos, somnolencia
MK-3207	200	oral	Náuseas, mareos, somnolencia, fatiga, boca seca
BI 44370 TA	400	oral	Fatiga, diarrea
Rimegepant	75	oral	Náuseas, infección urinaria, mareos
Ubrogepant	50-100	oral	Náuseas, somnolencia, mareos
Zavegepant	10-20	Subcutánea /oral / intranasal	Disgeusia
(Vazegepant)			
Atogepant	10-30-60	oral	Náuseas, fatiga

(*) No comercializados en España.

En cuanto a la profilaxis, recomendada para aquellos pacientes que sufren más de cuatro ataques al mes, se han utilizado fármacos diseñados para otras patologías, con una eficacia limitada en la prevención de la migraña. Entre ellos se encuentran el β -bloqueante propranolol, los anticonvulsivantes topiramato y valproato sódico, el bloqueante de los canales de calcio flunarizina, algunos antidepresivos como la venlafaxina o la amitriptilina y la toxina botulínica (Evers et al., 2009; Ray et al., 2021) (Tabla 3). Estos tratamientos tienen poca eficacia y además presentan efectos adversos, como los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos, hipertensión y disfunción sexual con los inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina, hipotensión con los antihipertensivos, alteraciones cognitivas con topiramato o síndrome de ovario poliquístico con valproato. Por ello, la mayoría de los pacientes tratados con estos fármacos abandona el tratamiento profiláctico antes de un año (Tepper, 2018).

En los últimos años, el bloqueo de la señalización CGRP con antagonistas del receptor (gepantes) o con anticuerpos monoclonales dirigidos al CGRP o a su receptor (Tabla 4) han surgido como una herramienta terapéutica muy útil, tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la migraña. El

CGRP (en su forma α , la β está poco estudiada) es un neuropéptido de 37 aminoácidos, resultado de un procesamiento alternativo del ARN codificante para la calcitonina que se ha demostrado que posee un potente efecto vasodilatador de las arterias cerebrales (Edvinsson et al., 1985).

Tabla 3. Fármacos diseñados para otras patologías, utilizados para la prevención de la migraña con una eficacia limitada y diversos efectos adversos.**b-BLOQUEANTES**

Propranolol, metoprolol

ANTIPILEPTICOS**Topiramato, ácido valproico****ANTIDEPRESIVOS**

Amitriptilina

CALCIO ANTAGONISTAS

Flunarizina

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA / BLOQUEANTES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

Lisinopril*, candesartan*

TOXINA BOTULINICA

Toxina botulínica A

(*) No autorizados para tratar la migraña en España.

Tabla 4. Terapias de anticuerpos anti CGRP (adultos con al menos cuatro ataques migrañosos al mes, máxima duración del tratamiento 1 año).

	Farmacéutica	Dosis (mg)	Posología	Administración	Vida media (días)	Molécula
ANTICUERPO anti-receptor CGRP						
Erenumab	Amgen / Novartis	70 ó 140	mensual	subcutáneo	21	IgG2 humanizado
<u>Efectos adversos:</u> reacciones en el sitio de inyección, prurito, espasmos musculares, hipersensibilidad, estreñimiento						
ANTICUERPO anti-CGRP						
Galcanezumab	Eli Lilly	240 y 120	mensual	subcutáneo	28	IgG4 humanizado
<u>Efectos adversos:</u> reacciones en el sitio de inyección, prurito, vértigo, estreñimiento						
Eptinezumab*	Alder	100 ó 300	trimestral	Intravenoso	32	IgG1 humanizado
<u>Efectos adversos:</u> nasofaringitis, reacciones de hipersensibilidad, infecciones respiratorias y urinarias, fatiga, náuseas, sinusitis, mareos						
Fremanezumab	Teva	225 ó 675	cuatrimestral / mensual	subcutáneo	31	IgG2Da humanizado
<u>Efectos adversos:</u> reacciones en el sitio de inyección						

Principales problemas: modesta eficacia con alto impacto económico
 (*) No autorizado para su uso en España.

La liberación de CGRP, con la consiguiente vasodilatación e inflamación neurogénica generada, son fundamentales para la aparición de la migraña, aunque la vasodilatación producida por sí misma no explicaría el ataque de migraña, pues otros péptidos vasodilatadores como el VIP (también secretados en otras cefaleas) no desencadenan ataques agudos de migraña como sí que lo hacen el CGRP o PACAP (Goadsby et al., 2017; Maasumi et al., 2018). El receptor de CGRP es un complejo macromolecular formado por dos proteínas transmembrana que forman un heterodímero, el receptor semejante al receptor de la calcitonina (CLR) y la proteína 1 modificadora de la actividad del receptor (RAMP1), al que se unen dos proteínas citoplasmáticas que median la traducción de la señal al interior celular, la proteína componente del receptor (CRP) y una proteína G (Russell et al., 2014). Se pueden encontrar receptores de GCRP en todos los tejidos implicados en la migraña. Además, se ha demostrado que los niveles de CGRP aumentan durante los ataques de migraña, y por otra parte la infusión de CGRP precipita los ataques en pacientes migrañosos y su bloqueo los termina o previene (Tepper, 2018), como por ejemplo cuando se usan los triptanes (considerados los fármacos de primera línea en el tratamiento de los ataques de migraña moderados y graves) que previenen la liberación de CGRP (Durham and Russo, 1999; Ferrari et al., 2022).

Los primeros fármacos que se ensayaron con CGRP como diana terapéutica fueron los gepantes, antagonistas de los receptores de CGRP. Estas moléculas, como el olcegepant o telcagepant, se mostraron eficaces en los ensayos clínicos, pero algunos, como el telcagepant mostraron toxicidad hepática cuando se utilizaron diariamente como tratamiento preventivo y se dejaron de utilizar; otros se encuentran en desarrollo en la actualidad (Maasumi et al., 2018). Son fármacos bien tolerados y se han demostrado eficaces tanto en el tratamiento de la migraña aguda como preventivos (Tepper, 2018). Existía la preocupación de que el bloqueo de CGRP con fin antimigrañoso pudiera ocasionar accidentes cardiovasculares, ya que el CGRP es un vasodilatador con una función relevante en la homeostasis cardiovascular en condiciones fisiopatológicas, pero diversos ensayos clínicos no han demostrado un incremento del riesgo cardiovascular (Negro and Martelletti, 2019). Su mayor riesgo es la toxicidad hepática (Tepper, 2018).

Siguiendo con la terapia anti-CGRP, empezaron a desarrollarse anticuerpos monoclonales, que ofrecían algunas ventajas, como el hecho de que no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) y que por lo tanto no pueden provocar efectos centrales. Utilizados como agentes preventivos evitarían reacciones adversas inespecíficas (Tepper, 2018). En este sentido, los anticuerpos sí podrían actuar en áreas del SNC menos protegidas por la

BHE, como el ganglio del trigémino o el área postrema (Edvinsson et al., 2018). En 2018 la agencia estadounidense de medicamentos -Food and Drug Administration- (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron el uso de erenumab, un anticuerpo dirigido contra el receptor de CGRP, para el tratamiento preventivo de la migraña. Actualmente sigue siendo el único anticuerpo anti CGRP dirigido contra el receptor canónico. Erenumab se ha demostrado eficaz en la prevención de la migraña crónica y episódica (Viudez-Martínez et al., 2022) y presenta pocos efectos adversos (Liang and Sessa, 2022). Además su efecto aparece tras la primera semana de administración (Hirata et al., 2022).

En 2018 y 2019 respectivamente, la FDA y la EMA aprobaron también el uso de otro anticuerpo, fremanezumab, humanizado y dirigido contra el péptido CGRP, para la prevención de la migraña en adultos. Este anticuerpo tiene una vida media de unos 31 días, se administra por inyección subcutánea una vez al mes y es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son molestias en el lugar de inyección (Hoy, 2018). El fremanezumab reduce el dolor de cabeza u otros síntomas en aproximadamente un 83% de los pacientes (McAllister et al., 2021). Su inicio de acción es rápido, reduciendo el número de días con dolor de cabeza desde la primera semana de tratamiento (Takeshima et al., 2022) y su efecto se mantiene al menos 13 meses (Goatsby et al., 2020). Se ha demostrado que el fremanezumab es también eficaz en migrañas difíciles de tratar, reduciendo el número de días con dolor de cabeza, el uso de otros medicamentos y la incapacidad, independientemente de la edad y el sexo del paciente (MaassenVanDenBrink et al., 2021) y que es bien tolerado también por personas mayores de 60 años (Nahas et al., 2021).

También en 2018 se aprobó por la FDA y la EMA el uso de galcanezumab como preventivo de la migraña, anticuerpo humanizado, dirigido contra el péptido CGRP, eficaz en la prevención de la migraña crónica y episódica (Viudez-Martínez et al., 2022) y que muestra un buen perfil de tolerabilidad (Stauffer et al., 2018)(Lupi et al., 2019). En 2019 se convirtió en el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la cefalea en brotes episódica.

Finalmente, en 2020 la FDA (EMA 2022) aprobó el uso del tercer anticuerpo dirigido contra el péptido CGRP, eptinezumab, para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos. Este anticuerpo humanizado se ha demostrado eficaz desde el día 4 de tratamiento y con un perfil de seguridad

aceptable (Lipton et al., 2020). Su administración se realiza por infusión intravenosa. Incluye reacciones adversas como nasofaringitis y reacciones de hipersensibilidad, con un buen perfil general de seguridad y tolerabilidad (Smith et al., 2021).

En general, la tolerabilidad de los tratamientos con anticuerpos es muy buena y presentan pocos efectos adversos. Entre ellos se encuentran estreñimiento y, con mucha menos frecuencia, hipertensión y anafilaxia (Ferrari et al., 2022). La vida media de estos anticuerpos está entre 27-28 días (erenumab, galcanezumab y eptinezumab) (DrugBank; DrugBank; DrugBank) y 31-39 días (fremanezumab)(Drugbank), con lo que el la frecuencia de administración es de una vez cada mes-tres meses, por vía intravenosa en el caso del eptinezumab y subcutánea en el resto (Ferrari et al., 2022). Otro aspecto positivo es que la mejoría clínica se consigue en aproximadamente un mes, mientras que los tratamientos disponibles anteriormente podían requerir hasta 7 meses, como es el caso de la toxina botulínica. Con los tratamientos anteriores, menos del 50% de los pacientes declaraba una mejoría igual o superior al 50% en migrañas o días de tratamiento, en cambio, con los anticuerpos monoclonales más de un tercio de los pacientes consigue una reducción de más del 75% de los días con migraña. Además, la terapia con anticuerpos no parece perder eficacia en caso de sobreuso, como sí ocurre con otros fármacos como el topiramato. El uso de anticuerpos monoclonales reduce el uso de fármacos antimigrañosos como los triptanes (Tepper, 2018). También se ha comprobado que el cambio de anticuerpo en pacientes que no responden a uno de ellos puede ser una opción terapéutica válida (Overeem et al., 2021). Los anticuerpos anti-CGRP son seguros y eficaces también en pacientes con migrañas crónicas resistentes (Iannone et al., 2022). Recientemente se ha sugerido que los fármacos anti-CGRP también podrían resultar eficaces para el tratamiento de la migraña vestibular, una de las principales causas de vértigo recurrente (Hoskin and Fife, 2022).

En la actualidad se están realizando diversos ensayos clínicos para evaluar la eficacia antimigrañosa de moléculas dirigidas a otras dianas, como inhibidores de la óxido nítrico sintasa, receptores de glutamato, receptores TRPV1, o el péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) (Ferrari et al., 2022).

Esta alteración neurológica crónica, considerado la segunda enfermedad más incapacitante y que afecta a unos mil millones de personas a nivel

mundial independientemente de su estatus socioeconómico o región en la que se viva, podría por fin mantenerse bajo control, evitando así las tremendas pérdidas económicas que ocasionan las bajas médicas de personas laboralmente activas (principalmente mujeres). Los más de 140 ensayos clínicos que se están realizando actualmente sobre terapias basadas en el CGRP son fiel reflejo de que estos nuevos tratamientos farmacológicos enfocados en el CGRP no sólo han demostrado ser efectivos, sino que además son tratamientos coste-efectivos, ideales para paliar la tremenda carga que ocasiona esta enfermedad sobre el sistema sanitario e indirectamente sobre la economía global. No obstante, a pesar de los esperanzadores datos de los ensayos clínicos centrados en el CGRP como terapia antimigrañosa, no se debe olvidar que el péptido CGRP tiene efectos sistémicos y que a día de hoy se desconocen los posibles riesgos de un bloqueo a largo plazo de la señalización CGRP por parte de estos fármacos. No olvidemos que el CGRP es un potente vasodilatador por lo que su disminución crónica podría tener efectos patológicos en la fisiología cardiovascular, ya fuese afectando a la función cardíaca o promoviendo hipertensión o episodios de isquemia cerebral o coronaria (Edvinsson et al., 2020). A pesar de que todavía queda mucho por aprender sobre la fisiología y fisiopatología del CGRP, es indudable que las terapias basadas en el CGRP contra la migraña parecen ser más efectivas que el resto y sin aparentes efectos secundarios y han llegado para quedarse.

Referencias

1. Andreou, A.P., and Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J. Headache Pain* 20: 117.
2. Burch, R.C., Buse, D.C., and Lipton, R.B. (2019). Migraine. *Neurol. Clin.* 37: 631–649.
3. Dodick, D., Lipton, R.B., Martin, V., Papademetriou, V., Rosamond, W., MaassenVanDenBrink, A., et al. (2004). Consensus Statement: Cardiovascular Safety Profile of Triptans (5-HT_{1B/1D} Agonists) in the Acute Treatment of Migraine. *Headache J. Head Face Pain* 44: 414–425.
4. Drugbank Fremanezumab.
5. DrugBank Eptinezumab.
6. DrugBank Erenumab.
7. DrugBank Galcanezumab.
8. Durham, P.L., and Russo, A.F. (1999). Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Secretion by a Serotonergic Antimigraine Drug. *J. Neurosci.* 19: 3423–3429.
9. Edvinsson, L., Fredholm, B.B., Hamel, E., Jansen, I., and Verrecchia, C. (1985). Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of

- an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci. Lett.* 58: 213–217.
10. Edvinsson, L., Grell, A.-S., and Warfvinge, K. (2020). Expression of the CGRP Family of Neuropeptides and their Receptors in the Trigeminal Ganglion. *J. Mol. Neurosci.* 70: 930–944.
 11. Edvinsson, L., Haanes, K.A., Warfvinge, K., and Krause, D.N. (2018). CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat. Rev. Neurol.* 14: 338–350.
 12. Evers, S., Áfra, J., Frese, A., Goadsby, P.J., Linde, M., May, A., et al. (2009). EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 16: 968–981.
 13. Ferrari, M.D., Goadsby, P.J., Burstein, R., Kurth, T., Ayata, C., Charles, A., et al. (2022). Migraine. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 8: 2.
 14. Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., and Akerman, S. (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol. Rev.* 97: 553–622.
 15. Goadsby, P.J., Silberstein, S.D., Yeung, P.P., Cohen, J.M., Ning, X., Yang, R., et al. (2020). Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine. *Neurology* 95: e2487–e2499.
 16. Hirata, K., Takeshima, T., Sakai, F., Imai, N., Matsumori, Y., Tatsuoka, Y., et al. (2022). Early onset of efficacy with erenumab for migraine prevention in Japanese patients: Analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Brain Behav.*
 17. Hoskin, J.L., and Fife, T.D. (2022). New Anti-CGRP Medications in the Treatment of Vestibular Migraine. *Front. Neurol.* 12:.
 18. Hoy, S.M. (2018). Fremanezumab: First Global Approval. *Drugs* 78: 1829–1834.
 19. Iannone, L.F., Fattori, D., Benemei, S., Chiarugi, A., Geppetti, P., and Cesaris, F. De (2022). Long-Term Effectiveness of Three Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Resistant Chronic Migraine Patients Based on the MIDAS score. *CNS Drugs* 36: 191–202.
 20. Liang, D., and Sessa, M. (2022). Post-marketing safety surveillance of erenumab: new insight from Eudravigilance. *Expert Opin. Drug Saf.* 1–6.
 21. Lipton, R.B., Goadsby, P.J., Smith, J., Schaeffler, B.A., Biondi, D.M., Hirman, J., et al. (2020). Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine. *Neurology* 94: e1365–e1377.
 22. Lupi, C., Guerzoni, S., Negro, A., and Benemei, S. (2019). Once-monthly galcanezumab for the prevention of migraine in adults: an evidence-based descriptive review and potential place in therapy. *Ther. Clin. Risk Manag.* Volume 15: 557–569.
 23. MaassenVanDenBrink, A., Terwindt, G.M., Cohen, J.M., Barash, S., Campos, V.R., Galic, M., et al. (2021). Impact of age and sex on the efficacy of fremanezumab in patients with difficult-to-treat migraine: results of the randomized, placebo-controlled, phase 3b FOCUS study. *J. Headache Pain* 22: 152.
 24. Maasumi, K., Michael, R.L., and Rapoport, A.M. (2018). CGRP and Migraine: The Role of Blocking Calcitonin Gene-Related Peptide Ligand and Receptor in the Management of Migraine. *Drugs* 78: 913–928.
 25. McAllister, P., Lamerato, L., Krasenbaum, L.J., Cohen, J.M., Tangirala, K., Thompson, S., et al. (2021). Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J. Headache Pain* 22: 156.
 26. Nahas, S.J., Naegel, S., Cohen, J.M., Ning, X., Janka, L., Campos, V.R., et al. (2021). Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥ 60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *J. Headache Pain* 22: 141.
 27. Negro, A., and Martelletti, P. (2019). Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin. Investig. Drugs* 28: 555–567.
 28. Overeem, L.H., Peikert, A., Hofacker, M.D., Kamm, K., Ruscheweyh, R., Gendolla, A., et al. (2021). Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia* 033310242110487.
 29. Ray, J.C., Macindoe, C., Ginevra, M., and Hutton, E.J. (2021). The state of migraine: An update on current and emerging treatments. *Aust. J. Gen. Pract.* 50: 915–921.
 30. Russell, F.A., King, R., Smillie, S.-J., Kodji, X., and Brain, S.D. (2014). Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol. Rev.* 94: 1099–1142.
 31. Salazar, A., Berrocal, L., and Failde, I. (2021). Prevalence of Migraine in General Spanish Population; Factors Related and Use of Health Resources. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18: 11145.
 32. Shapiro, R.E., Hochstetler, H.M., Dennehy, E.B., Khanna, R., Doty, E.G., Berg, P.H., et al. (2019). Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J. Headache Pain* 20: 90.
 33. Singh, A., Gupta, D., and Singh, A. (2021). Ditans vs Gepants: A Systematic Review and Indirect Network Meta-Analysis for Comparative Analysis of Efficacy and Safety. *Neurol. India* 69: 43.
 34. Smith, T.R., Spierings, E.L.H., Cady, R., Hirman, J., Schaeffler, B., Shen, V., et al. (2021). Safety and tolerability of eptinezumab in patients with migraine: a pooled analysis of 5 clinical trials. *J. Headache Pain* 22: 16.
 35. Stauffer, V.L., Dodick, D.W., Zhang, Q., Carter, J.N., Ailani, J., and Conley, R.R. (2018). Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. *JAMA Neurol.* 75: 1080.
 36. Takeshima, T., Nakai, M., Shibasaki, Y., Ishida, M., Kim, B.-K., Ning, X., et al. (2022). Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine: subanalysis of two phase 2b/3 trials in Japanese and Korean patients. *J. Headache Pain* 23: 24.
 37. Tepper, S.J. (2018). History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache J. Head Face Pain* 58: 238–275.
 38. Viudez-Martínez, A., Pascual-Carrasco, A., Beltrán-Blasco, I., Hernández-Lorido, R., and F. Ruiz de Apodaca, R. (2022). Effectiveness and safety of erenumab and galcanezumab in the prevention of chronic and episodic migraine: A retrospective cohort study. *J. Clin. Pharm. Ther.*
 39. WHO Headache disorders.