

# Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Neurología para el uso de anticuerpos monoclonales antiCGRP en la profilaxis de migraña

Recommendations on the use of the antiCGRP monoclonal antibodies for migraine prophylaxis on behalf of the Colombian Association of Neurology

Oscar Enrique Pradilla (1), José David Martínez (2), Mauricio Rueda-Sánchez (3), Fidel Sobrino (4), Juan Diego Jiménez (5), Sergio Francisco Ramírez (6), Joe Fernando Muñoz-Cerón (7), Michel Volcy (8), Carolina Guerra (9), Marta Liliana Ramos (10), Esteban Arango (11), Bernardo Uribe (12) Paula Cavanzo (13), Natalia Hernández (14)

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El desarrollo de anticuerpos monoclonales (mAbs) contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) ha determinado una nueva era terapéutica en la profilaxis de migraña, demostrando su efectividad en pacientes con migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC), con respuesta desde pacientes naïve hasta refractarios a múltiples medicamentos. La disminución del 50% de los ataques de migraña al mes (DMM) durante los primeros 3 meses de uso es el desenlace aproximado en el 50% de los pacientes que reciben esta terapia.

**OBJETIVO:** Este consenso de la Asociación Colombiana de Neurología (ACN) tiene el objetivo de guiar la selección y uso racional de los mAbs antiCGRP en pacientes con ME y MC.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** El comité de cefalea de la ACN mediante la aplicación de la metodología Delphi y discusiones en reuniones posteriores desarrolló un documento en formato de consenso soportado en literatura y recomendaciones de expertos.

**RESULTADOS:** Se obtuvieron respuestas de 14 expertos en cefalea sobre moléculas utilizadas en profilaxis de migraña, analizando su aplicabilidad en situaciones clínicas frecuentes.

1. Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica Carlos Ardila Lülle. FOSCAL. Bucaramanga, Colombia
2. Clínica Universitaria Bolivariana - IPS Neuromédica, Medellín, Colombia.
3. Práctica privada. Bucaramanga, Colombia
4. Hospital de Kennedy, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.
5. Clínica Confamiliar Risaralda, Pereira, Colombia.
6. Colsanitas, Hospital San José Infantil, Bogotá, Colombia.
7. Hospital Universitario Mayor, CIMED - Universidad del Rosario, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.
8. Instituto de Dolor de Cabeza y Enfermedades Neurológicas (Indocen), Medellín, Colombia.
9. Clínica Soma, Medellín, Colombia.
10. Hospital La Samaritana, Bogotá, Colombia.
11. Clínica Las Américas AUNA. Medellín, Colombia
12. Universidad de Manizales, Manizales, Colombia.
13. Compensar. Práctica privada. Bogotá, Colombia
14. Promedan, Neuroclínica, Neuromédica, Medellín, Colombia.

*Contribución de los autores: OEPV., JDM., MRS., FS., SFR., JFMC., MV., NH.: Conceptualización. OEPV., MRS., JFMC.: Metodología. OEPV., JDM., MRS.: Escritura documento original: OEPV., JDM., MRS., FS., SFR., JFMC., MV., PC., NH.: Edición. OEPV., JDM., MRS., FS., JDJ., SFR., JFMC., MV., CG., MLR., EAJ., BU., PC., NH.: Escritura y Revisión:*

**DISCUSIÓN:** Los mAbs antiCGRP han demostrado efectividad con adecuado soporte fisiopatológico, considerando que son moléculas de alto precio en una enfermedad de alta prevalencia, existe la necesidad de guiar la selección del paciente que mejor puede beneficiarse de su administración

**CONCLUSIONES:** Los mAbs antiCGRP están recomendados en pacientes con ME y MC que presentan falla terapéutica a otras moléculas profilácticas.

---

**PALABRAS CLAVE:** Anticuerpos monoclonales, Cefalea, Dolor crónico, Prevención y control, Toxinas botulínicas tipo A, Trastornos migrañosos (DeCS).

---

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The development of monoclonal antibodies (mAbs) against Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) has determined a new therapeutic era in migraine prophylaxis, demonstrating its effectiveness in patients with episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM), obtaining a response in naïve patients and in those who are refractory to multiple medications. A 50% decrease in migraine attacks per month during the first 3 months of use is the approximate outcome in 50% of patients receiving this therapy.

**OBJECTIVE:** This consensus from the Colombian Association of Neurology (ACN) has the objective of serving as a guide for the rational use of antiCGRP mAbs in patients with EM and CM.

**METHODS AND MATERIALS:** The headache committee through the application of the Delphi methodology and discussions in subsequent meetings, develops this consensus, supported in the published literature and expert recommendations.

**RESULTS:** Fourteen answers from headache experts were received regarding the use of drugs for migraine prophylaxis, analyzing their applicability in frequent clinical situations.

**DISCUSSION:** AntiCGRP mAbs have proved their effectiveness with adequate pathophysiological support, but with a high price in a highly prevalent disease, there is then a need to select the patient who best benefits from this therapy.

**CONCLUSIONS:** AntiCGRP mAbs are recommended in patients with EM and CM that have previously failed to other prophylactic drugs.

---

**KEYWORDS:** Botulinum toxins Type A, Chronic pain, Headache, Migraine disorders, Monoclonal antibodies, Prevention and control (MeSH).

---

## INTRODUCCIÓN

La migraña es una enfermedad de diagnóstico frecuente en la población general; el estudio AMPP (2004-2009)(1) estipuló que alrededor de 18% de las mujeres y 6% de los hombres sufren de migraña, para una prevalencia global en adultos de 12%, porcentajes de prevalencia fluctúan con relación al país y población evaluada, con cifra superior de 21% (2). En Colombia, alrededor de 14% de la población general tiene migraña, más frecuente en mujeres (17,5%) que en hombres (5,2%) (3-5). Adicionalmente se considera que el 5% de la población general van a corresponder a pacientes con migraña crónica(6), encontrando en Colombia un valor estimado de prevalencia de 2,6% asociado a una mayor prevalencia de cefalea por uso excesivo de medicamentos (CUEM) (7). Esta patología tendrá una alta carga de enfermedad en quien la sufra, principalmente mujeres entre los 20-40 años de edad, considerados comúnmente como los más años más productivos de la vida (8). Ha sido descrito en múltiples publicaciones los factores facilitadores y cronificadores que llevarán a un paciente con migraña episódica a

una forma crónica, lo cual ocurre en 2,5% de los pacientes que sufren de ME por año, de manera opuesta, el número de pacientes que regresan de una forma crónica a episódica es menor a lo deseado (9). Factores de riesgo de cronificación están relacionados con frecuencia incrementada de ataques de migraña, respuesta profiláctica inadecuada (no tolerancia, no respuesta, dosis subterapéutica, tiempo insuficiente de exposición, o no adherencia al tratamiento) y el uso excesivo de medicamentos (10).

Diversas moléculas con indicación de uso en primera línea en la profilaxis de migraña comparten números necesarios a tratar similares, una probabilidad de respuesta entre el 40-50%. La heterogeneidad de la fisiopatología de la migraña y la respuesta idiosincrática a la terapéutica son factores claramente involucrados en el desenlace (11-13).

La identificación del CGRP (14) y posteriormente su determinación como vía terapéutica en migraña (15,16), convirtieron al CGRP en uno de los biomarcadores más importantes en la fisiopatología actual de la migraña, sin ser

simplificado a un estado de hipersecreción o hiperactividad del mismo. El desarrollo de la tecnología de replicación monoclonal por los doctores Milstein y Köhler (17) facilitó la creación de los mAbs, la sumatoria de todos estos hallazgos y avances posteriores concluye con el desarrollo de los mAbs antiCGRP humanizados (zumab) y humanos (umab) mediante las técnicas de replicación transgénica. Los resultados de los estudios pivotaes y la experiencia de uso los han posicionado dentro de las opciones terapéuticas en pacientes con ME y MC. Su costo ha sido la gran limitación para una aplicación más libre y abierta, siendo una de las principales razones para que los grupos de expertos en cefalea desarrollen recomendaciones de uso de los mismos, adicionalmente porque no se puede simplificar el manejo de la migraña al uso de un mAbs antiCGRP, ya que si bien estas terapias han ayudado al rescate de pacientes no respondedores a otras opciones, también existe un porcentaje importante de pacientes que no evidencian respuesta terapéutica, quienes continuarán padeciendo la carga propia de un síndrome doloroso crónico como lo es la migraña (18-21).

## Metodología

Participantes del comité de cefalea de la ACN fueron invitados a desarrollar este documento de recomendaciones clínicas de uso de mAbs antiCGRP en profilaxis de migraña, obteniendo respuestas de 14 participantes expertos en el tema que han venido trabajando en el entrenamiento de esta terapéutica desde el 2018. Siguiendo la metodología Delphi, se realizó un listado de preguntas que fueron inicialmente revisadas por 5 expertos en el tema, el objetivo de estas fue obtener la posición del comité en la selección del paciente que se beneficia del uso de mAbs antiCGRP como terapia profiláctica en migraña episódica o migraña crónica, explorando diferentes escenarios clínicos de la práctica diaria que pudieran presentarse. Se realizaron cuestionarios en línea para las primeras dos rondas de preguntas, la segunda únicamente buscaba obtener respuesta de aquellas preguntas no consensuadas (<70% de acuerdo); una tercera y cuarta ronda fue necesaria con un grupo más reducido exponiendo resultados consensuados ( $\geq 70\%$  de acuerdo) y no consensuados; en estas últimas se buscó resolución mediante discusión- consenso o resolución por soporte en la información médica publicada; los resultados de estos momentos generaron las directrices para la creación de este documento, que fue socializado y revisado previo a su publicación. Los resultados se presentan en forma de situaciones clínicas a las cuales pueden estar expuestos los neurólogos que consideran utilizar los mAbs antiCGRP como preventivos en migraña.

## Moléculas evaluadas

Al momento de la creación de este documento, existen 4 mAbs antiCGRP que son clasificados por su mecanismo de acción en mAb contra el receptor del CGRP y mAb contra el ligando del CGRP; comparten un mecanismo de acción principal similar que es la inhibición de la transmisión del dolor por la vía del CGRP a nivel del sistema trigémino-vascular como mayor sitio de acción, y en otras regiones adicionales como los ganglios esfenopalatino y cervical superior. Estas moléculas han sido aprobadas para la profilaxis de migraña por la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y, a nivel nacional, solo dos de ellas (erenumab y galcanezumab) por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). Las características de estas moléculas y los estudios pivotaes identificados en PubMed analizados en la realización de este documento se listan en la Tabla 1.

## Estudios pivotaes - Observaciones

Todas las moléculas evaluadas han sido exploradas en estudios fase III (Tabla 2) en pacientes con migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC), siguiendo las recomendaciones para la realización de estudios en migraña de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS por su sigla en inglés, International Headache Society) (22).

La población de estudio y el diseño metodológico son similares, incluyen principalmente mujeres (70-80%) con edad media de 40 años, y tiempo de enfermedad entre 15-20 años, siendo principalmente pacientes de raza no hispana (blanca las más frecuente). Tienen los estudios un tiempo aproximado de duración de 6 meses, periodos de eliminación de medicamentos profilácticos usados (washout), 12 semanas de exposición a la medicación activa (incluyendo toxina botulínica en el caso de MC), tiempos de recolección de datos cada 4 semanas y evaluación de desenlace primario la disminución del promedio de días de cefalea (DCM) y días de migraña (DMM) entre el inicio del estudio y las últimas 4 semanas. Los desenlaces secundarios confluyen en ser los DMM como el principal evaluado, clasificando el resultado en un porcentaje de respuesta en grupos del 50-75-100%. Otros resultados secundarios con relación al uso de analgésicos y disminución en las escalas de discapacidad, impacto y calidad de vida también fueron analizados.

En el desenlace primario comparando la disminución del promedio de DMM entre la molécula evaluada contra el placebo, todos demostraron tener mejor desempeño con una disminución entre -1,8 y -4,7 días en el caso de ME y valores de -4,6 y -8,2 días en MC. La diferencia al comparar

**Tabla 1. Características de los anticuerpos AntiCGRP .**

Molécula	Mecanismo de acción	Tipo IgG	% Humanizado	Vida media	Vía de administración	Estudios Pivotales incluidos
Eptinezumab	Contra ligando	IgG1	95%	21 días	Inyectable endovenoso	PROMISE-1(35) / fase IIIb / 2020 PROMISE-2(78) / fase III / 2020
Erenumab	Contra receptor	IgG2	100%	21 días	Inyectable subcutáneo	NCT02066415 (39)/ fase II / 2017 STRIVE(33) / fase III / 2017 ARISE(89) / fase III / 2018 LIBERTY(58) / fase IIIb / 2018
Fremanezumab	Contra	IgG2a	95%	31 días	Inyectable subcutáneo	NCT02629861(32) / fase III / 2018 HALO(90) / NCT02621931 / fase III / 2017 FOCUS(37) / fase IIIb / 2019
Galcanezumab	Contra	IgG4	95%	28 días	Inyectable subcutáneo	EVOLVE-1(91) / fase III / 2018 EVOLVE-2(34) / fase III / 2018 REGAIN(38) / fase III / 2018 CONQUER(49) / fase IIIb / 2020

Fuente: Autoría propia

contra el placebo es una respuesta terapéutica -0,69 y -3,7 días en ME y -1,8 y 2,4 días en MC. Estos resultados de números absolutos llevaron inicialmente a la crítica de la diferencia entre la molécula activa y el resultado obtenido por el placebo considerando el alto precio de la medicación y su cargo en el sistema de salud; sin embargo, lo que debe interpretarse de estos desenlaces es que son moléculas que logran mejor respuesta terapéutica y efecto clínico más sostenido en el tiempo comparado contra el placebo, con mejor tolerancia y menor abandono del esquema de profilaxis, características que pueden beneficiar a un grupo de pacientes.

El principal desenlace secundario evaluado ha sido el porcentaje de respuesta tanto en ME y MC, el 50% de los pacientes va a lograr una disminución de 50% de su frecuencia de ataques de migraña por mes en los siguientes 3 meses. No obstante, algunos pacientes más en ME que en MC se ubicaron en grupos de 75 y 100% de respuesta; no

todas las moléculas reportan estos valores y tiene explicación con la cronología de la realización de los estudios. Basados en el estudio publicado por Vo (23) el número necesario a tratar (NNT) se encierra un rango entre 5 (ME) y 6 (MC) pacientes, evidenciando nuevamente la heterogeneidad de la fisiopatología y exponiendo la necesidad de no abandonar las terapias farmacológicas existentes en profilaxis de migraña.

Uno de los obstáculos para la adopción más abierta de estas moléculas ha sido su precio para el paciente o para el servicio de salud, situación evaluada en artículos publicados (24,25) concluyendo diferentes puntos de vista en relación al beneficio en pacientes con ME de baja frecuencia o en migraña que no ha sido refractaria a otras opciones terapéuticas donde el precio puede superar el beneficio; fue incluso conocida por todos la situación de inconformidad cuando el Instituto Nacional para la Salud y el Cuidado de Excelencia de la Gran Bretaña (NICE) expuso que eran moléculas de alto precio para su uso; por otra parte, el soporte científico

de beneficio ha sido demostrado no solo en la publicación de estudios pivotaes de los mAbs antiCGRP (Tabla 2) sino también en metaanálisis y estudios de vida real (26-30). Esta situación particular de tener una molécula de alto precio pero con efectividad soportada científicamente, asociado al número de pacientes que pueden sufrir de migraña dada su prevalencia en la población general, indujo a la creación de guías de las diferentes asociaciones y sociedades científicas en neurología para tratar de optimizar la selección y uso de estas moléculas en los pacientes que mejor se puedan beneficiar de ellas (9,11,19,20), situación que se replica a nivel nacional y que conllevó a la creación de este documento.

## SITUACIONES CLÍNICAS

¿Está indicado el uso de mAbs antiCGRP como terapia para la profilaxis en pacientes con migraña?

Los estudios pivotaes fase III con estas moléculas (Tablas 1 y 2) confirman su efectividad en la profilaxis de migraña episódica y crónica, y el soporte fisiopatológico desarrollado es adecuado para explicar su mecanismo de acción, razones por las que estos medicamentos pueden ser administrados en pacientes que requieran profilaxis en migraña con más de 4 ataques/mes, discapacidad moderada-severa en los ataques, consumo frecuente de analgésicos y la disminución de calidad de vida secundaria a la enfermedad. El desarrollo y precio final de esta tecnología terapéutica con mAbs es uno de los factores por los que debe hacerse un mayor proceso de selección buscando un balance en el costo-beneficio cuando son comparados contra otras opciones profilácticas existentes con el objetivo de tener una mejor selección del paciente que más probabilidades tiene de beneficiarse de esta terapéutica.

El grupo consideró que las 4 moléculas son igualmente seleccionables para ser administradas como opciones profilácticas en pacientes con migraña, sin que al momento exista una diferencia clínica o estadísticamente significativa que induzca a seleccionar una opción primero que otra con relación a ser un mAb contra receptor o un mAb contra ligando. Asimismo, no encontró una contraindicación para hacer intercambio entre los mecanismos de acción de estas moléculas si no ha existido una respuesta terapéutica o se ha presentado un efecto secundario no tolerable con alguna de ellas, es decir, en un paciente que esté utilizando un mAb contra receptor y presente falla terapéutica, podrá utilizarse un mAb contra ligando como siguiente línea de manejo, y viceversa; sin necesidad de hacer un periodo libre de medicación (washout).

En consenso, el seguimiento de los pacientes con esta terapia debería hacerse por su neurólogo tratante de manera mensual durante los primeros 3 meses de tratamiento, esto permite asegurar una adecuada administración del medi-

camento, entrenar al paciente para su autoadministración, hacer medición de la respuesta terapéutica y definir la conducta de manejo (continuar-suspender-rotar) para los meses siguientes. Los pacientes con respuesta parcial al uso de estas moléculas deberán definirse en mantener monoterapia o terapia combinada con medicamentos orales o BTX-A.

Una buena respuesta terapéutica se define como la disminución al menos del 50% de los DMM con el uso de mAb durante los 3 primeros meses de tratamiento, rango soportado en los resultados de los estudios pivotaes. Igualmente, pacientes con respuesta entre 30 y 50% de disminución de DMM pero con mejoría en otros criterios clínicos evaluados como: discapacidad de la enfermedad, severidad en los ataques, respuesta a uso de analgésicos y mejoría en las escalas de calidad de vida; deben mantener la terapia con mAbs antiCGRP, especialmente si han presentado falla terapéutica a otras opciones administradas y el mejor control de su enfermedad se ha logrado con la opción profiláctica actual.

En pacientes con respuesta positiva a la terapia con mAbs antiCGRP se aplicarán los mismos principios de duración y seguimiento del efecto clínico de profilaxis que se aplican en otras moléculas, es decir, deberá mantenerse 6 a 12 meses el uso del medicamento antes de evaluar su suspensión; pacientes con disminución <50% de los DMM luego de 6 meses de uso, deberán suspender la terapia para evaluar el comportamiento de la enfermedad y definir conducta profiláctica.

La presencia de CUEM (también descrita como MOH por su sigla en inglés de Medication Overuse Headache) no es una contraindicación para el uso de mAbs antiCGRP, la inclusión de estos pacientes fue progresiva en los estudios y a pesar de ello presentan un desenlace positivo. Las contraindicaciones absolutas por el momento para el uso de mAbs son alergia a la medicación, embarazo y lactancia. Intentamos infructuosamente llegar a un consenso sobre otras condiciones clínicas que están fuera de las publicadas en los insertos de los productos que se consideraran como contraindicaciones para el uso de estas moléculas; concluyendo que esta terapia debe ser individualizada para aquellos pacientes que no tienen una contraindicación descrita en el inserto del fabricante o conocida en la literatura, y en los casos donde persista duda llevar el caso a junta de neurología para análisis y resolución.

En los pacientes que hacen retorno a migraña en formas de alta frecuencia o crónicas luego de la suspensión de la profilaxis por buena respuesta, se puede aplicar una de las conductas terapéuticas de la práctica diaria, como lo es nuevamente utilizar el medicamento profiláctico con el que logró control, o el uso de una molécula diferente que se aplique a la condición clínica del paciente.

Tabla 2. Estudios Pivotales de mAbs AntiCGRP en Profilaxis de Migraña Episódica y Migraña Crónica. Autoría propia.

Molécula	Nombre Estudio	Características	Pacientes Randomizados /Analizados	Desenlace			Observaciones
				Promedio días de Migraña Mes	Respuesta n (%)		
Eptinezumab	PROMISE-1	Migraña Episódica	Total Placebo 30mg 100mg 300mg	Inicio	Dif	75	<ul style="list-style-type: none"> <li>530 (59.7%) reportaron efectos secundarios, 17 (1.9%) serios, 29 (3.3%) con suspensión del estudio.</li> <li>Resultados del grupo de 30mg no fueron consistentes por lo que no se utilizaron como dosis mínima aceptada</li> <li>~30% pacientes con dolor el día de inyección, ~14% reportaron libres de dolor al día siguiente</li> </ul>
				Final	Final	100	
Eptinezumab	PROMISE-2	Migraña Crónica	Total Placebo 100mg 300mg	Inicio	Dif	75	<ul style="list-style-type: none"> <li>508 (47.4%) reportaron efectos secundarios, 10 (&lt;1%) serios, 13 (1.2%) con suspensión del estudio</li> <li>~30% de los pacientes reportaron ≥75% de disminución de incidencia de ataques en el primer mes de tratamiento</li> <li>Similar al PROMISE-1, pacientes pueden referir efecto terapéutico en el día 1 posterior a inyección</li> </ul>
				Final	Final	100	
Erenumab	Fase II	Migraña Crónica	Total Placebo 70mg 140mg	Inicio	Dif	75	<ul style="list-style-type: none"> <li>193 pacientes del grupo activo reportaron efectos secundarios, 2-3% serios, 2 pacientes (&lt;1%) con suspensión del estudio</li> <li>El porcentaje de respuesta como desenlace fue determinado como 50% o mayor.</li> <li>~70% refractarios a 1 preventivo. ~50% refractarios a 2 preventivos</li> </ul>
				Final	Final	100	
Erenumab	STRIVE (Fase 3)	Migraña Episódica	Total Placebo 70mg 140mg	Inicio	Dif	75	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferencia estadísticamente significativa en días de migraña con uso de erenumab 70 – 140mg vs placebo</li> <li>Disminución en uso de analgésicos y mejoría en la funcionalidad</li> <li>180 (57.3) tuvieron efectos secundarios con dosis de 70mg</li> <li>177 (55.5) tuvieron efectos secundarios con dosis de 140mg</li> <li>Los más comunes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, constipación y artralgias.</li> <li>&lt;3% se retiraron del estudio por efectos secundarios</li> <li>Limitación: exclusión de pacientes que no habían tenido mejoría terapéutica a más de dos preventivos</li> </ul>
				Final	Final	100	

Tabla 2. Estudios Pivotales de mAbs AntiCGRP en Profilaxis de Migraña Episódica y Migraña Crónica. Autoría propia.

Molécula	Nombre Estudio	Características	Pacientes Randomizados / Analizados	Desenlace			Observaciones		
				Promedio días de Migraña Mes	Respuesta n (%)				
Erenumab	ARISE (Fase 3)	Migraña episódica	Total Placebo	Inicio	Final	Dif	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución en frecuencia de migraña, uso de analgésicos, discapacidad e impacto de la cefalea en el grupo de erenumab.</li> <li>158 (54.7) tuvieron efectos secundarios con placebo</li> <li>136 (48.1) tuvieron efectos secundarios con erenumab</li> <li>Los efectos secundarios más comunes fueron: infección del tracto respiratorio superior, dolor en el sitio de la inyección, nasofaringitis, influenza, fatiga</li> </ul>
				8.4 ±2.6	1.80 ±0.2	-	85 (29.5)	-	
Erenumab	LIBERTY (Fase 3b)	Migraña episódica	Total Placebo	Inicio	Final	Dif	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inclusión de pacientes con fallas a varios profilácticos previos (hasta 4)</li> <li>Opción para pacientes con migraña de difícil control</li> <li>67 (54) tuvieron efectos secundarios con placebo</li> <li>65 (55) tuvieron efectos secundarios con erenumab</li> <li>Los efectos secundarios más comunes fueron: dolor en el sitio de la inyección, dolor de espalda, nasofaringitis, mareo y fatiga</li> <li>Limitación: estudio corto (12 semanas) para establecer adherencia al tratamiento</li> </ul>
				9.3 (2.7) 9.2 (2.6)	-0.2 (0.4)	-	17 (14%) 36 (30%)	5 (4%) 14 (12%)	
Fremanezumab	Fase 3	Migraña crónica  Endpoint primario: días de cefalea	Total Placebo	Inicio	Final	Dif	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>También hubo diferencias en los días de migraña al mes, consumo de analgésicos, días de cefalea en pacientes que no tomaban preventivos de forma concomitante y en el HIT-6</li> <li>Efectos secundarios serios en 2% de placebo, 1% de fremanezumab mensual, &lt;1% de fremanezumab trimestral</li> <li>1 (&lt;1) de pacientes con fremanezumab trimestral falleció por EPOC (no relacionado con el estudio)</li> </ul>
				13.3 ±5.8 13.2 ±5.5	-4.6 ±0.3 -4.3 ±0.3	-	50 67 (18) 141 (38) 153 (41)	-	

Tabla 2. Estudios Pivotal de mAbs AntiCGRP en Profilaxis de Migraña Episódica y Migraña Crónica. Autoría propia.											
Molécula	Nombre Estudio	Características	Pacientes Randomizados / Analizados	Desenlace			Observaciones				
				Promedio días de Migraña Mes	Respuesta n (%)						
Fremanezumab	Fase 3	Migraña episódica	Total	Inicio	Final	Dif	50	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría importante en grupo de aplicación mensual como trimestral</li> <li>Se excluyeron pacientes con uso de toxina botulínica 4 meses antes del estudio, uso de opioides o barbitúricos 4 días antes, o con falla a 2 o más preventivos después de 3 meses de tratamiento para la migraña episódica o crónica</li> </ul>	
			Placebo	875	294	-2.2 (-2.68 a -1.71)	-	81 a (27.9)	-		0 (0)
			675mg trimestral	290	290	-3.4 (-3.94 a -2.96)	-1.3 (-1.79 a -0.72)	128 (44.4)	-		0 (0)
Fremanezumab	FOCUS (Fase 3)	Migraña episódica y crónica	Total	Inicio	Final	Dif	50	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría en pacientes con migraña episódica y crónica de difícil control que no habían mejorado a 4 o más preventivos</li> <li>Fremanezumab es bien tolerado y la frecuencia de efectos secundarios fue similar a placebo</li> <li>&lt;1% de los pacientes con fremanezumab (5 de 561) tuvieron un efecto secundario que haya producido el retiro del tratamiento</li> <li>Se incluyeron paracetamoles con HTA, DM, dislipidemia, sobrepeso y uso de anticonceptivos</li> </ul>	
			Placebo	838	279	-0.6 (0.34)	-	24 (9)	6(2)		0 (0)
			675mg trimestral	276	276	-3.7 (0.34)	-3.1 (-3.84 a -2.42)	95 (34)	23(8)		0 (0)
Galcanezumab	EVOLVE-1 (Fase 3)	Migraña episódica	Total	Inicio	Final	Dif	50	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría en pacientes con uso frecuente de analgésicos (excepto opioides y barbitúricos)</li> <li>Tasa de discontinuación del medicamento del 3.8%</li> <li>Estudio realizado en América del Norte (principalmente Estados Unidos) lo que limita su extrapolación a otras poblaciones</li> </ul>	
			Placebo	668	433	-2.8 (-1.7)	-	38.6	19.3		6.2
			120mg	213	213	-4.7 (1.7)	-1.9 (-2.5 a -1.4)	62.3	38.8		15.6
Galcanezumab			240mg	212	212	-4.6 (1.8)	-1.8 (-2.3 a -1.2)	60.9	38.5	14.6	



Tabla 2. Estudios Pivotal de mAbs AntiCGRP en Profilaxis de Migraña Episódica y Migraña Crónica. Autoría propia.

Molécula	Nombre Estudio	Características	Pacientes Randomizados /Analizados	Desenlace				Observaciones		
				Promedio días de Migraña Mes		Respuesta n (%)				
Galcanezumab	EVOLVE-2 (Fase 3)	Migraña episódica	Total Placebo	Inicio	Final	Dif	50	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría en endpoint primario y secundarios</li> <li>La mayoría de los pacientes con galcanezumab tuvieron mejoría &gt; 50%</li> <li>El efecto secundario más común fue el dolor en el sitio de la aplicación (9%)</li> <li>Se excluyeron pacientes con condiciones médicas o psiquiátricas importantes, índice de masa corporal elevado, uso de opioides y pacientes con alto riesgo cardiovascular</li> </ul>
				915	461	-	36 (1.7)	17.8 (1.3)	5.7 (0.7)	
				9.07 (2.9)	-4.3 (0.3)	-2.6 a -1.5	59.3 (2.4)	33.5 (2.3)	11.5 (1.4)	
Galcanezumab	REGAIN (Fase 3)	Migraña crónica	Total Placebo	Inicio	Final	Dif	50	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>La mayoría de los pacientes tenían un MIDAS de 65.8 (discapacidad muy severa)</li> <li>Baja tasa de abandono (1%)</li> <li>El efecto secundario más frecuente fue el dolor en el sitio de la inyección (6-7%)</li> <li>Dosis de 240mg tuvo mejoría significativa en más endpoints secundarios que la dosis de 120mg, pero no hubo diferencia entre las dos dosis en las medidas de eficacia</li> <li>Se excluyeron pacientes con condiciones médicas o psiquiátricas serias e inestables, antecedente de ACV, abuso de sustancias, riesgo de enfermedad cardiovascular y pacientes con migraña resistente a varios profilácticos previos (&gt; 3)</li> </ul>
				1113	558	-	15.4 (1.6)	4.5 (0.9)	0.5 (0.3)	
				19.4 (4.3)	-4.8 (0.4)	-2.1 (-2.9 a -1.3)	27.6 (2.7)	7.0 (1.4)	0.7 (0.4)	
Galcanezumab	CONQUER (Fase 3)	Migraña episódica	Total Placebo	Inicio	Final	Dif	50	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría en pacientes que no habían mejorado previamente con 2 a 4 profilácticos previos</li> <li>La mejoría fue significativa independientemente del número de fallas previas</li> <li>Mejoría en endpoint primario y secundarios</li> <li>Mejoría en uso de analgésicos en ME y MC, pero fue más relevante en MC debido a que el 67% de pacientes tenían MOH</li> <li>Ratio de pacientes ME:MC 60:40</li> <li>Baja tasa de efectos secundarios (&lt;0,3%)</li> <li>Se excluyeron pacientes con falla a más de 4 preventivos previos en los últimos 10 años, comorbilidades importantes (como las cardiovasculares)</li> <li>Extendió la edad límite del estudio de 65 a 75 años, permitió el uso reciente o actual de inmunoterapia, pacientes con más comorbilidades y no limitó el IMC</li> <li>No hubo efectos secundarios cardiovasculares</li> </ul>
				269	132	-	17.1% (2.5)	3.7% (1.5)	0.0% (0.0)	
				19.2 (4.6)	-2.9 (0.3)	-2.6 (-3.4 a -1.7)	41.8% (3.2)	18.4% (2.5)	7.7% (1.9)	
Galcanezumab	CONQUER (Fase 3)	Migraña crónica	Total Placebo	Inicio	Final	Dif	50	75	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría en pacientes que no habían mejorado previamente con 2 a 4 profilácticos previos</li> <li>La mejoría fue significativa independientemente del número de fallas previas</li> <li>Mejoría en endpoint primario y secundarios</li> <li>Mejoría en uso de analgésicos en ME y MC, pero fue más relevante en MC debido a que el 67% de pacientes tenían MOH</li> <li>Ratio de pacientes ME:MC 60:40</li> <li>Baja tasa de efectos secundarios (&lt;0,3%)</li> <li>Se excluyeron pacientes con falla a más de 4 preventivos previos en los últimos 10 años, comorbilidades importantes (como las cardiovasculares)</li> <li>Extendió la edad límite del estudio de 65 a 75 años, permitió el uso reciente o actual de inmunoterapia, pacientes con más comorbilidades y no limitó el IMC</li> <li>No hubo efectos secundarios cardiovasculares</li> </ul>
				915	461	-	17.1% (2.5)	3.7% (1.5)	0.0% (0.0)	
				19.2 (4.7)	-6.0 (0.7)	-3.7 (-5.2 a -2.2)	32.0% (4.0)	8.8% (2.4)	3.0% (0.0)	

## Recomendaciones:

1. Pacientes que requieren profilaxis por ME de alta frecuencia o MC que han presentado falla terapéutica a 3 moléculas de grupos farmacológicos diferentes pueden considerar el uso de mAbs antiCGRP. En pacientes con MC una de esas moléculas de falla terapéutica debe haber sido BTX-A en recomendaciones del protocolo PREEMPT. No se considera la presencia de MOH como una contraindicación para el uso de mAbs antiCGRP.
2. Al momento no existen diferencias significativas que indiquen que un tipo de mAb antiCGRP contra receptor o ligando deba ser utilizado previo al otro, por lo que se acepta cualquiera de los dos grupos como primera elección; así mismo, no existen diferencias clínica o estadísticamente significativas entre las moléculas mAbs antiCGRP evaluadas que sugieran una deba ser administrada como primera elección, por lo que se recomienda que el uso de mAbs antiCGRP según disponibilidad.
3. Se recomienda aplicación y seguimiento mensual por el neurólogo tratante durante los primeros 3 meses de uso de mAbs antiCGRP, para así poder realizar la evaluación del paciente y determinar el grado de respuesta obtenida y definir conducta de mantenimiento, cambio o suspensión de la terapia.
4. No se recomienda el uso de mAbs antiCGRP en pacientes embarazadas, lactantes y en contraindicaciones descritas por el fabricante de la molécula en el inserto del producto.
5. Se recomienda en pacientes con dudas sobre el uso de mAbs antiCGRP como pueden ser los pacientes con ME de baja frecuencia entre otras condiciones clínicas, sean llevados a junta de neurología

## ***¿Es la edad del paciente una limitación para el uso de mAbs antiCGRP?***

Los estudios pivotaes incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 18 y 75 años, a la fecha no existe información publicada sobre el uso de mAbs en menores de 18 años en relación a efectividad y seguridad; Szperka junto a otros autores, publican en el 2018 un consenso con recomendaciones de uso de mAbs en población pediátrica y adolescente; determinando que en los casos que sean necesario puede considerarse su utilización, teniendo como parámetros a evaluar el grado de neurodesarrollo y desarrollo de caracteres sexuales, así como se requiere un estricto control y seguimiento, pero continúa siendo un uso no aprobado por las entidades reguladoras para aplicación en forma regular (31).

## Recomendación:

1. El uso de mAbs antiCGRP como profiláctico en migraña se recomienda en pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 75 años que tengan indicación para su administración.

## ***¿Está indicado el uso de mAbs antiCGRP como primera elección en los pacientes que requieren profilaxis para migraña, pero no han recibido otras moléculas previamente (pacientes naïve)?***

Pacientes naïve expuestos a mAbs en los estudios fase III de ME correspondieron en erenumab 55,2% (70 mg) 58,6% (140 mg), galcanezumab 33,3% (120 mg) y 32,3% (240 mg) y fremanezumab 23% y 24% para la dosis trimestral y mensual respectivamente (32-34). En cuanto al eptinezumab en ME refiere el análisis que su alto porcentaje de pacientes sin tratamiento previo pudo estar en relación con una respuesta significativamente alta en el grupo placebo, no obstante, no especifican en la descripción de la población a estudio el porcentaje exacto de pacientes naïve (35). No se reporta en análisis posteriores el comportamiento de este subgrupo de pacientes.

En MC no se reportó historia de falla terapéutica a profilaxis en el 34% de los pacientes con erenumab (70 mg y 140 mg), galcanezumab 24% (120 mg) y 21% (240 mg), fremanezumab 20% (225 mg) y el 22% (675 mg), así como el 55% (30 mg), 62% (100 mg) y 50% (300 mg) de los pacientes incluidos en el estudio fase 2b de eptinezumab correspondieron a pacientes sin historia de tratamiento preventivo (36-39). Aunque el análisis primario de estos estudios no incluyó datos específicos de la respuesta en pacientes naïve en comparación con aquellos previamente tratados, se asume que la eficacia descrita en reducción en DMM y la probabilidad de alcanzar mejoría del 50% en el análisis general son datos válidos para toda la población analizada, entre ellos, pacientes sin tratamiento previo.

Los datos mencionados, junto con los números necesarios a tratar (NNT) comparables con los calculados para tratamientos orales permiten considerar la indicación de los mAbs antiCGRP en el tratamiento preventivo de ME y MC, sin embargo, el análisis de costo efectividad se convierte en un factor determinante para la organización de líneas de manejo en esquemas de falla terapéutica (39,40). Si bien fisiopatológicamente existe soporte en el uso de estas moléculas en la profilaxis de migraña, el uso específico en esta población de pacientes naïve con ME de baja frecuencia es discutido, principalmente porque pueden obtener beneficio similar con otras terapias de menor costo; esto en consideración a que el NNT no difiere en forma importante entre las opciones existentes y mAbs antiCGRP (23).

Pacientes con ME de alta frecuencia y MC que no han recibido otras terapias preventivas deben evaluarse en relación a las contraindicaciones o condiciones clínicas puntuales que no permiten el uso de terapias de primera línea como pueden ser: múltiples comorbilidades que contraindican la profilaxis, polifarmacia con interacciones farmacológicas de riesgo, pacientes con alergia a múltiples medicamentos o que tienen riesgo de presentar reacción alérgica a las opciones farmacológicas disponibles para la profilaxis; estos pacientes al no poder recibir terapia profiláctica con otras opciones farmacológicas existentes deben entonces optar por el uso de mAb antiCGRP como primera línea de manejo. La elección del paciente es un factor que debe tenerse en cuenta al seleccionar una opción terapéutica, pero en esta situación clínica particular con mAbs no es suficiente para obviar el uso de las terapias profilácticas existentes.

En pacientes con migraña menstrual, no existe información publicada fuera del subanálisis de las pacientes en el estudio STRIVE (33) con erenumab, sin embargo, el número de pacientes incluidas en el subanálisis no tiene el poder suficiente para considerarlo una opción terapéutica para la migraña menstrual pura o relacionada con la menstruación (41).

### Recomendación:

1. En pacientes con ME de baja frecuencia ( $\leq 8$  ataques/mes en los últimos 3 meses) que requieren uso de terapia profiláctica pero no han recibido otras terapias preventivas, no se recomienda en uso de mAbs antiCGRP como primera elección.
2. En pacientes con ME de alta frecuencia (9-14 ataques/mes en los últimos 3 meses) que requieren uso de terapia profiláctica pero no han recibido otras terapias preventivas, no se recomienda en uso de mAbs antiCGRP como primera elección.
3. En pacientes con MC ( $\geq 15$  ataques/mes en los últimos 3 meses) y que requieren uso de terapia profiláctica pero no han recibido otras terapias preventivas, no se recomienda en uso de mAbs antiCGRP como primera elección.
4. En pacientes con ME alta frecuencia o MC que requieren uso de terapia profiláctica y no han recibido otras terapias preventivas de primera línea, pero que presentan contraindicación a todas las opciones preventivas disponibles, se recomendaría el uso de mAbs antiCGRP como primera elección. En el caso en el cual el neurólogo tratante tenga duda en la selección de la molécula como primera línea de profilaxis, se recomienda realizar una junta de neurología.
5. En pacientes con migraña menstrual pura o relacionada con la menstruación no se recomienda el uso de mAbs

antiCGRP en ausencia de soporte en la literatura del comportamiento de mAbs antiCGRP en estos subgrupos de pacientes.

### *¿Qué se define como falla terapéutica en profilaxis de migraña para considerar el uso de mAbs antiCGRP como terapia preventiva en el paciente?*

Es necesario definir qué se considera como falla terapéutica y qué refractariedad terapéutica; no existe una aceptación general del término migraña refractaria y no tiene criterios existentes en la ICHD3, en el 2008 la EHF propuso en consenso (42) unos criterios a ser considerados para aplicarse en migraña crónica, en resumen, es la no respuesta en forma recurrente al uso de profilácticos; se recomienda para la consideración del diagnóstico el uso de al menos 3 moléculas de grupos diferentes de medicamentos con evidencia establecida como profilácticos, en dosis adecuadas y con un tiempo de exposición no menor a 3 meses por cada una ellas.

En 2020 la EHF (43) actualizó la propuesta de definición de MC refractaria a dos tipos de pacientes, el primero definido como MC resistente y el segundo como MC refractaria. Ambas clasificaciones requieren para su diagnóstico cumplir criterios ICHD3, un número mínimo de 8 ataques/mes discapacitantes durante 3 meses para MC resistente y 6 meses MC refractaria; con relación al uso de medicación preventiva, los pacientes con MC resistente deben presentar falla o contraindicación a 3 grupos farmacológicos de preventivos con evidencia establecida, administrados en dosis y tiempo apropiado; y en el caso de los paciente con MC refractaria requieren falla o contraindicación a todos los preventivos.

Las metas terapéuticas establecidas por la IHS (22) que actúan como desenlaces primarios o secundarios en los estudios de profilaxis en migraña son igualmente los desenlaces que deben evaluarse en los controles de pacientes con migraña durante la práctica clínica para poder determinar si se ha tenido éxito o fracaso terapéutico; estos corresponden a la disminución DMM, disminución DCM, tasa de respuesta de disminución de los días de migraña y la tasa de disminución de los días de cefalea.

Para definir como éxito o fracaso de una opción terapéutica, revisar si se han aplicado los principios del incremento progresivo de dosis hasta obtener respuesta positiva, o hasta que los efectos secundarios sean no tolerables y obliguen a la suspensión o cambio de medicación profiláctica; el tiempo mínimo de exposición a la medicación profiláctica oral es de 8 semanas; esto último de importancia por el periodo de latencia en las primeras 4 a 6 semanas de uso y no debe evaluarse respuesta antes de este periodo por el riesgo de un falso negativo (44,45).

El manejo de los pacientes con migraña requiere no solo el manejo farmacológico, debe incluir educación sobre su condición, y modificaciones en el estilo de vida. Los pacientes deben ser instruidos en la identificación de factores desencadenantes del dolor y así poder minimizarlos, también conocer los beneficios de una buena alimentación, actividad física, mantener buena hidratación, adecuada higiene del sueño, manejo del estrés y en algunos casos llevar un diario de cefalea; estas medidas incrementan la posibilidad de una mejor respuesta profiláctica (46,47).

Con los profilácticos orales, el plan de tratamiento debe instaurarse por un tiempo mínimo de 8 semanas luego de haber alcanzado la dosis terapéutica, antes de poder evaluar su efectividad. Si no existe respuesta al tratamiento con una dosis óptima, se recomienda cambio de medicación. Los pacientes con respuesta parcial pueden presentar beneficios acumulativos durante 6 a 12 meses de uso continuo del medicamento. En el caso de la onatobotulintoxina-A (BTX-A) para pacientes con MC existe una apreciación adicional; según el consenso de la Federación Europea de Cefalea (EHF) se considera un paciente no respondedor aquel con menos de 30% de reducción en los DCM durante el tratamiento, y el tratamiento debe ser suspendido si no hay respuesta en las primeras 3 aplicaciones (48). Es conocido que el efecto de la BTX-A puede ser acumulativo en el tiempo, aquellos pacientes que presentan este comportamiento de mejoría progresiva requerirán un tiempo de exposición prolongado a la molécula antes de poder definir la respuesta como éxito o falla terapéutica.

La terapéutica mAbs antiCGRP es una opción de tratamiento en los pacientes con migraña que ha permitido el control de la enfermedad en pacientes con falla a otras moléculas incluyendo BTX-A, esta capacidad de rescatar pacientes con falla a otras opciones terapéuticas se evidencia en los criterios de inclusión de los pacientes en los estudios pivotaes, donde inicialmente eran pacientes menos complejos y en las publicaciones más tardías como los estudios FOCUS (37) y CONQUER (49) se evalúa el comportamiento del mAb antiCGRP en pacientes con fallas terapéuticas múltiples, logrando 50% de respuesta en 3 a 4 de cada 10 pacientes expuestos a la medicación. Esto no significa que todos los pacientes con migraña que requieren profilaxis o todos los que han sido refractarios van a responder a terapias antiCGRP, por el contrario, tienen un NNT similar a opciones existentes. Aplica la definición de falla terapéutica luego de 3 meses de uso continuo sin evidencia de disminución del 50% de DDM; similar a BTX-A, el efecto puede ser acumulativo en algunos pacientes y requerir mayor tiempo de exposición ante una respuesta progresivamente positiva antes de poder clasificarla como éxito o falla terapéutica.

El grupo de ACN determinó como falla terapéutica a un medicamento oral, la no respuesta en metas profilácticas luego de 8 semanas de uso en dosis apropiada; y como refractariedad terapéutica a la presencia de fallas a 3 moléculas profilácticas diferentes, utilizados de forma adecuada (cumpliendo requisitos de uso de dosis óptima y por un periodo mínimo de 8 semanas, con excepción de las no tolerancias) de diferentes grupos farmacológicos (Tabla 3). Es importante durante la aproximación terapéutica al paciente con MC reconocer y evaluar estas diferencias planteadas por la EHF sobre MC resistente y refractaria.

### Recomendación:

1. En pacientes con ME se recomienda el uso de mAbs antiCGRP cuando presenten falla terapéutica a moléculas orales de 3 grupos farmacológicos diferentes (Tabla 3), en dosis recomendadas por la literatura, con un tiempo de exposición no menor a 8 semanas; cumpliendo el criterio de refractariedad terapéutica. La intolerancia a grupos de moléculas terapéuticas de eficacia establecida se considera como falla terapéutica.
2. En pacientes con MC se recomienda el uso de mAbs antiCGRP cuando presenten falla terapéutica a moléculas de 3 grupos farmacológicos diferentes (Tabla 3) siendo una de estas BTX-A; medicamentos que debieron ser administrados en dosis recomendadas en la literatura, con un tiempo de exposición no menor a 8 semanas para las opciones orales y 3 aplicaciones para la BTX-A; cumpliendo el criterio de refractariedad terapéutica. La intolerancia a grupos de moléculas terapéuticas de eficacia establecida se considera como falla terapéutica.
3. En los pacientes con MC y respuesta parcial pero acumulada progresivamente con uso de mAbs antiCGRP, debe mantenerse la terapia y evaluarse nuevamente las metas de efectividad a los 6 meses de tratamiento para determinar la continuidad de la terapia.

### ***¿En pacientes con migraña crónica se requiere falla terapéutica a toxina botulínica antes de considerar el uso de mAbs antiCGRP como siguiente línea terapéutica?***

La BTX-A es una de las opciones farmacológicas más utilizadas en profilaxis de pacientes con MC que han presentado falla terapéutica a opciones orales; soportada con el grupo de estudios PREEMPT donde describen la técnica y esquema de aplicación (ambas necesarias para incrementar la probabilidad de respuesta positiva), demostrando efectividad y seguridad. Publicaciones más recientes continúan reportando su efectividad a largo plazo (50-52). Previa a la

**Tabla 3. Moléculas Profilácticas Requeridas con Falla Terapéutica**

Grupo Farmacológico		Episódica Baja Frecuencia	Episódica Alta Frecuencia	Crónica
Beta Bloqueadores	Propranolol	+	+	
	Metoprolol	+	+	
Antidepresivos	Amitriptilina	+	+	+
	Venlafaxina		+	
Anticonvulsivantes	Ácido valproico	+	+	+
	Divalproato sódico	+	+	+
	Topiramato	+	+	+
Calcio Antagonistas	Flunarizina	+		
Toxina Botulínica	OnatobotulinToxina A			+

Fuente: Autoría propia

era de los mAbs antiCGRP era considerada como la opción a elegir ante la falla terapéutica en los pacientes con MC y está recomendada en diferentes guías de grupos en neurología como la opción a elegir. Actualmente se considera la BTX-A y los mAbs antiCGRP comparables en resultados de disminución del 50% DDM a largo plazo (53); el análisis de resultados de los estudios pivotaes, y los hallazgos recientes en las publicaciones de vida real del comportamiento de los mAbs en MC han planteado la discusión si todos los pacientes deben presentar falla terapéutica a BTX-A antes de considerar el uso de mAbs antiCGRP, analizando aspectos como latencia, efectividad, tolerancia y efecto terapéutico sostenido en el tiempo.

Los estudios PREEMPT1 (51) y PREEMPT2 (54) evaluaron el uso de BTX-A en dos ensayos clínicos controlados aleatorizados, con dosis de 155-195 unidades, en 31- 39 lugares del cuero cabelludo, con desenlace comparado contra placebo a la semana 24. En PREEMPT1, el número de eventos de cefalea al mes se analizó como resultado principal y no hubo diferencia estadísticamente significativa frente a placebo (5,2 vs 5,3;  $p = 0,344$ ). Sin embargo, la significancia estadística se evidenció en los resultados secundarios, los DCM ( $p = 0,006$ ) y los DMM ( $p = 0,002$ ) mostraron una reducción significativa en comparación con el placebo. En PREEMPT2 se eligió el número DCM como resultado primario, demostrando superioridad de BTX-A frente a placebo (-9,0 vs -6,7, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Los resultados secundarios en PREEMPT2; frecuencia DMM, frecuencia de días de intensidad moderada a grave,

horas mensuales acumuladas de migraña, proporción de pacientes con HIT-6 grave y frecuencia de episodios de cefalea mostraron resultados favorables que soportan el uso de BTX-A en comparación con placebo;  $p < 0,05$  en todos los casos.

El seguimiento a largo plazo, publicado en el estudio COMPEL (55) analizó 716 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 76 años, un registro inicial de 22 DCM y evidenció una reducción de -9,2 y -10,7 días de cefalea en la semana 60 y 108, respectivamente, con  $p < 0,0001$ ; demostrando así efecto terapéutico sostenido.

Las guías de manejo de migraña en la era de los mAbs varían en su posición frente al uso de BTX-A antes de terapia monoclonal, la postura de la AHS (19) plantea el uso de terapia monoclonal en MC luego de un mínimo 2 aplicaciones de toxina botulínica con respuesta insuficiente (no mejoría del 50% en frecuencia e intensidad del dolor) o incapacidad para tolerarla. El consenso europeo sobre el uso de monoclonales (18) menciona la utilización de la terapia monoclonal en pacientes con MC que han fallado al menos a dos de los tratamientos disponibles, o que no pueden utilizar otros preventivos debido a comorbilidades, efectos secundarios, sin que necesariamente hayan recibido BTX-A previamente, y en el caso que estuvieran con uso de BTX-A como manejo previo con respuesta insuficiente, se recomienda suspender las aplicaciones antes de iniciar el uso de mAbs.

Las guías de manejo de la Sociedad Española de Neurología (SEN) resaltan la controversia de suspender BTX-A

al iniciar la terapia monoclonal ante la no existencia de estudios que indiquen incompatibilidad, en su algoritmo indican el uso de mAbs posterior a falla terapéutica de tres o más preventivos previos, utilizados en dosis suficientes durante mínimo 3 meses para las opciones orales, siendo en los pacientes con MC la BTX-A una de estas opciones (56). Estudios posteriores plantean la posibilidad de combinación de las terapias en búsqueda de un efecto sinérgico (57), sin embargo es necesario mayor información publicada en relación a este aspecto.

El consenso colombiano de la ACN para el manejo de cefaleas crónicas (13), entre ellas la MC recomienda el uso de mAbs antiCGRP en pacientes con MC luego de fracasar a dos medicamentos orales de primera línea en dosis máximas toleradas por un período mínimo de dos meses; en el caso de tratamiento con BTX-A se menciona haber recibido 2 aplicaciones antes de considerar el uso de mAbs antiCGRP.

Evaluada y discutida esta situación clínica, se llegó a una conclusión similar de otros grupos en neurología, BTX-A es por ahora una opción viable, costo-efectiva e indicada en el manejo de los pacientes con MC; pacientes que por su condición clínica tienen contraindicación para el uso de BTX-A, o en quienes luego de la aplicación presentan efectos secundarios no tolerables (pérdida de sostén cefálico, dolor severo con la aplicación, dispersión frecuente) podrán hacer cambio de mAbs antiCGRP antes de completar 3 aplicaciones.

### Recomendación:

1. En pacientes con MC y falla terapéutica o contraindicación relevante para el uso de opciones profilácticas orales, se recomienda la aplicación de BTX-A esquema PREEMPT, cumpliendo 3 aplicaciones con dosis 155-195und (una aplicación mandatoria con esta dosis) previo al uso de mAbs antiCGRP como opción profiláctica.
2. En pacientes con MC que presentan contraindicación relevante o efectos secundarios no tolerables a BTX-A se recomienda el uso de mAbs antiCGRP.

### Observaciones adicionales

Reuniones posteriores en grupo nominal se realizaron por la discusión sobre la aproximación terapéutica en los pacientes con cefalea crónica diaria (CCD) por MC, y pacientes con falla terapéutica a mAbs antiCGRP, condiciones reales en la práctica clínica que requieren una mayor individualización terapéutica.

### Migraña crónica continua (sin días libres de dolor)

Los pacientes con cefalea crónica diaria (CCD) por MC no fueron evaluados en los estudios originales de BTX-A o mAbs (18), aunque existe actualmente evidencia que podría soportar el uso de los mAbs en este subgrupo de pacientes (49,58). La pobre calidad de vida secundaria a la alta carga de la enfermedad (MIDAS Grado IV, HIT-6 Muy severo) plantea una duda razonable para considerar la terapia con mAbs como primera línea de manejo; a considerarse solo en aquellos pacientes con dolor diario, sin buena respuesta analgésica con triptanes y/o CUEM; y en todos estos casos luego de evaluación por experto en cefalea; es importante que este subgrupo de pacientes tengan falla terapéutica a las opciones orales para profilaxis de migraña para cumplir el criterio de refractariedad y que sean integrados en un abordaje multidisciplinario. La complejidad del manejo de este tipo de pacientes para soportar las decisiones terapéuticas basadas en la evidencia publicada obligó a crear una sección de discusión independiente para el tema.

Esta condición clínica no frecuente registra 1-4% de prevalencia en la población, donde el mayor número de pacientes (78%) tienen diagnóstico de migraña (59) y suele acompañarse de comorbilidades afectivas, osteoarticulares y sobreuso de analgésicos, entre muchos otros factores cronicadores (60). El subgrupo de pacientes de CCD por MC corresponden aproximadamente al 1-2% de la población y requieren una consideración especial, el costo por paciente en esta condición puede llegar a ser 4 veces más alto que un paciente con ME (61). Sufren por no tener días libres de dolor, falla terapéutica a profilácticos orales, respuesta fluctuante a analgésicos incluyendo triptanes y alta carga de la enfermedad; en una primera versión del documento se hizo recomendación de poder usar mAbs antiCGRP como primera línea de manejo incluso antes del uso de BTX-A, pero la retroalimentación a pesar de tenerse grupo mayoritario a favor dieron razones de reevaluar dicho enunciando, esto basado en la no aplicabilidad del concepto de uso compasivo en nuestro país según la legislación vigente, escasa literatura publicada al momento evalúa esta condición particular de mAbs antes de BTX-A, el balance costo-beneficio de las terapias existentes, los NNT reportados y el hecho de no poder predecir una respuesta preventiva positiva; estos puntos fueron el soporte para retirarla del segmento donde estaba publicada y llevarse a esta sección de condiciones especiales; finalmente se acepta que son pacientes de difícil aproximación terapéutica donde la creación de una terapia individualizada es necesaria.

No existe una comprensión adecuada que explique satisfactoriamente la transición de ME a MC, así como tampoco existen biomarcadores que permitan diferenciar

una de la otra, parte de la investigación se ha centrado en los neuropéptidos como el CGRP, el cual se ha encontrado periféricamente elevado en los periodos interictales y teóricamente pudiera actuar como un activador permanente del sistema trigemino-vascular (62). Interesantes hallazgos de la interacción entre CGRP y MC han sido publicados, niveles >50 ng/mL de CGRP en pacientes con MC aluden una mejor respuesta del paciente a BTX-A, al igual que niveles pretratamiento inferiores a este valor no mostraron en el grupo evaluado una respuesta positiva, sugiriendo la posibilidad de otro tipo de cefalea diferente a migraña como causante de la CCD, o que la cronificación de la MC no este suportada por la vía del CGRP (63-65). A pesar de lo prometedor de la medición de niveles de CGRP como biomarcador de esta condición y predictor de respuesta en estudios iniciales, todavía son necesarios más datos publicados para poder consolidar su aplicabilidad.

Los pacientes con CCD han sido repetitivamente excluidos de los estudios en profilaxis de migraña, incrementan el riesgo de una respuesta negativa, y esta exclusión puede ser una de las razones de tener datos insuficientes que guíen la terapéutica. Moléculas como topiramato y divalproato han sido exploradas en grupos pequeños de pacientes evidenciando efectividad alrededor de 40% en periodos de seguimiento máximo de 9 meses, sin embargo, el tamaño de muestra de los estudios es insuficiente para extrapolar los resultados a la población general (66). BTX-A registra publicaciones evaluando pacientes con CCD, reportando efectividad como el estudio de Martínez-Píaz et al (66) del 50% (59,6% (n=89, p =0,030) y 75% (31,5% (n=89, p =0,0785)) en reducción de DMM durante los periodos de seguimiento luego de 3 aplicaciones; adicionalmente un factor sugestivo de mejor respuesta fue tener más días DCM, sin embargo, este factor ha tenido comportamiento negativo en otras publicaciones por lo que continua siendo ambigua su interpretación. En publicaciones posteriores con datos de pacientes del COMPEL (68) evaluando 138 pacientes que cumplen criterios para CCD y recibieron BTX-A 155 und durante 9 aplicaciones (108 semanas), reportaron 17% (n=108) de pacientes en la semana 24 y 39,6% (n=48) en la semana 108 una disminución del 50% de sus DCM en comparación con el valor inicial. El meta-análisis publicado en el 2012 por Jackson et al (69) BTX-A reportó una pequeña (-2,1 DCM) respuesta profiláctica positiva en los pacientes con CCD.

Los estudios mAbs antiCGRP fase III de MC incluyeron pacientes con frecuencias interdiarias o mayores, promedios de 16-19 DMM en meses de 28 días al ingreso en los estudios, pero no incluyeron pacientes con CCD; y el comportamiento terapéutico de mAbs en este tipo de pacientes necesario de evaluarse continua sin estudios adecuados; si lograran los mAbs una respuesta profiláctica

positiva, probablemente, pero se requieren estudios que permitan definirla. Publicaciones de vida real como el estudio de Lambru (70) incluye datos de 164 pacientes, 41% de ellos clasificados como CCD, luego de 3 y 6 meses de tratamiento con erenumab, este grupo había disminuido 22 y 21%, respectivamente. El estudio EARLY (71) en el grupo de MC (n=269) registran pacientes hasta con 26,7 DMM en su valor máximo, calculado por los datos iniciales registrados (20,3±6,4 días) donde al final de 12 semanas, 60% de los pacientes lograron una reducción ≥50% de los DMM con la dosis de 70 mg. En el 2020 se publicó un artículo donde el 76,7% (n=159) de los pacientes correspondieron a MC, algunos con DMM en valores de 27,5 días (20,3±7,2 días) y 78% de ellos habían recibido tratamiento previo con BTX-A, en el grupo de MC, 74,1% recibieron erenumab en dosis de 140 mg y luego del primer mes de administración habían disminuido los DMM a 15,5±8,3 días, a los 6 meses de tratamiento 27,5% de los pacientes de MC habían logrado una disminución del 50% de los DMM (72).

Otros estudios de vida real han sido publicados para las demás moléculas de mAbs pero con promedios DMM menos severos: GARLIT (73) 163 pacientes con uso de Galcanezumab 79,8% MC con 20 DMM y 45,4% de estos con falla a BTX-A; al final del estudio, 63,5% de los pacientes con MC habían logrado la meta de 50% de respuesta. El protocolo del estudio PEARL (74), de vida real a realizarse con fremanezumab tiene una meta de reclutamiento de 1100 pacientes con ME y MC, y no figuran pacientes con CCD al momento como excluidos. Finalmente, Scheffler et al (75) publican en un retrospectivo de 32 pacientes con MC y CCD, que podían tener MOH y recibieron mAbs (erenumab 16, galcanezumab 7, fremanezumab 9) como tratamiento profiláctico; al finalizar el tercer mes de tratamiento habían logrado la meta de 50% de respuesta DMM el 25% de los pacientes, y una meta del 30% el 41%; no hallaron diferencias entre los mAbs utilizados.

La BTX-A y mAbs presentan un mecanismo de acción similar en relación con la modulación de la transmisión del dolor por la vía del CGRP, el primero mediante su acción en fibras C amielínicas y el segundo en fibras Aδ mielínicas; ambos son considerados opciones terapéuticas no excluyentes como preventivos en pacientes con MC, presentan resultados a largo plazo comparables en relación con la disminución de DCM, DMM, HIT-6 y en lograr respuestas profilácticas del 50% (53). Reducciones de 75 y 100% de DMM están reportadas tanto mAbs (Tabla 1) como BTX-A (PREEMPT1 22,7% (n=260) y 4,6% (n=260), PREEMPT2 26,5% (n=279) y 5% (n=279) respectivamente (76). Su meta terapéutica es lograr un 50% de reducción de DMM en pacientes con MC; y es centrado en este desenlace que se torna más compleja la situación clínica, aquellos pacientes con menos del 50% de reducción de DMM pero con

mejorías importantes en otros desenlaces secundarios que soportarían igualmente la continuidad terapéutica, situación que es más común en los pacientes con CCD donde la meta de reducción de DMM puede estar entre 30 y 50% y requerir mayor tiempo de tratamiento para cumplir el objetivo terapéutico en algunos pacientes (77).

Diferencias grandes entre estas moléculas existen en farmacocinética y forma de administración, facilidad de aplicación de los mAbs antiCGRP, 1 inyección cada 4 semanas por hacer referencia al esquema más común entre ellos contra 31-39 puntos de aplicación de BTX-A es una característica a favor de los mAbs. La corta latencia de los mAbs antiCGRP en los estudios fase III de MC es una cualidad frecuentemente recordada, siendo el eptinezumab el más temprano en describirla, donde luego del primer día de administración de la molécula, el 28,6% (n=356) de los pacientes que recibieron 100 mg y 27,8% (n=350) de los que recibieron 300 mg reportaron tener dolor de cabeza, comparado contra el 42,3% (n=366) del grupo placebo (78). Para el galcanezumab al final del primer mes en ambos brazos activos de estudio, el grupo de 120 mg (n=273) y 240 mg (n=274) reportaron una disminución del 50% de los DMM comparado contra el grupo placebo (n=538) (38). Fremanezumab presenta un comportamiento similar al final del primer mes, aproximadamente el 50% de los pacientes en los brazos activos (n=760) reportaron disminución del 50% de la frecuencia de DMM comparados contra el grupo placebo (79). Erenumab es el mAb con estudios más antiguos donde esta latencia temprana no era evaluada o no se había identificado el comportamiento como un diferenciador terapéutico.

La respuesta temprana en MC también ha sido evaluada en análisis posteriores con la población PREEMPT (80) donde los pacientes de BTX-A con valores iniciales de 19,1 DMM y 19,9 DCM, logran una disminución de -1,9 días en ambas variables al final de la cuarta semana, con un efecto acumulativo en el seguimiento en aquellos que logran la meta de 50% de respuesta, por el contrario, en el grupo placebo, solo reportó una disminución de -1.2 días. En otra publicación más reciente realizada por Alpuente et al (81) evaluaron 263 pacientes, 84% con MC (24,4 DCM) donde concluyen que el efecto terapéutico de BTX-A debe evaluarse luego de 6 meses de tratamiento (2 aplicaciones), en este punto de evaluación los DMM, intensidad y consumo de analgésicos presentaron la mejor respuesta profiláctica de la cohorte; igualmente, en este punto se presentaron el mayor número de fallas terapéuticas y abandonos de tratamiento; recomendando que aquellos pacientes que completan 2 aplicaciones (6 meses de tratamiento) y tienen evidencia de alguna forma de respuesta continúen en aplicaciones posteriores buscando un efecto acumulativo, y aquellos que no, evalúen otras opciones terapéuticas a discreción del médico tratante. El

estudio REPOSE (82) evaluó el comportamiento de vida real de pacientes (n=633) con MC (91,6%) con 20,6 (5,4) DCM al momento de inicio del estudio, reportaron al final del mismo que dicho grupo había disminuido a -7,4 (6,6) DCM con uso de BTX-A, y dicha reducción fue significativa desde la segunda visita (control de la segunda aplicación) y acumulativa hasta la número 8; 144 pacientes abandonaron el estudio, 121 antes de la cuarta visita y de estos el 61,9% fue por no obtención de respuesta terapéutica.

### Recomendación:

1. Al final de la revisión y discusión de la situación clínica, el grupo nominal consideró que no existe información publicada que permita definir si existe una primera elección en este tipo de pacientes, por lo tanto, el uso de BTX-A o mAbs antiCGRP pueden ser recomendados como preventivos en similar grado, siendo necesario un seguimiento estricto con diario de cefalea que permita objetivar la respuesta o falla terapéutica y ajustar la terapéutica.

### Pacientes con falla a mAbs antiCGRP como profilácticos en migraña crónica

Los pacientes con MC comparados contra los de ME, experimentan significativa discapacidad directamente relacionada con la enfermedad, con mayor prevalencia de condiciones comórbidas como: dolores crónicos extra-cefálicos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, epilepsia, síncope, trastornos de sueño, entre otros. La MC afecta las actividades diarias y calidad de vida, generando una carga familiar y para la sociedad. En la prevención de la migraña, la monoterapia es el esquema de primera línea, ofrece un manejo más simple, con mejor adherencia, menores costos y eventos adversos; sin embargo, una proporción significativa de pacientes con MC no se beneficia de la monoterapia al no lograr control de la enfermedad (57) y debido a la alta carga de esta patología, la combinación de tratamientos que se dirijan a diferentes vías involucradas en la fisiopatología de la migraña puede mejorar los resultados profilácticos (83). No existe mucha información escrita sobre el uso de terapia combinada o dual en la profilaxis de migraña, gran parte de la experiencia proviene de la práctica clínica diaria, y a la presencia de comorbilidades con indicación de tratamiento farmacológico en el paciente; similar a otras patologías, en el uso de terapia combinada uno de los objetivos es entonces la selección de moléculas con mecanismos de acción diferentes que puedan ser sinérgicos en el paciente.

El uso de profilácticos orales con BTX-A o mAbs antiCGRP no va a generar una discusión mayor sobre su aplicabilidad, pudiera decirse que es aceptado siempre y cuando exista evidencia de efectividad y tolerancia en el



paciente, no incrementa el costo de tratamiento en cifras que deban evaluarse detenidamente; por otra parte, la discusión se establece en los pacientes con MC que logran una respuesta parcial pero insuficiente con BTX-A y al utilizar mAbs antiCGRP responden nuevamente en forma parcial e insuficiente; pero a su vez, el uso de estas terapias ha sido la mejor respuesta profiláctica obtenida en forma histórica; se benefician entonces estos pacientes del uso concomitante de BTX-A y mAbs antiCGRP buscando un efecto sinérgico profiláctico?

Tanto BTX-A como los mAbs antiCGRP han establecido individualmente una adecuada seguridad y eficacia en la prevención de la MC, actualmente existe evidencia que sugiere que los mAbs pudieran ser más rápidos en instaurar una respuesta terapéutica más no ser superiores a BTX-A en lograr meta de 50% de respuesta terapéutica (53,84). En las guías o recomendaciones iniciales tanto europea (18) como americana (19) no se consideraba plausible el uso de terapia combinada BTX-A con mAbs antiCGRP, sin embargo, en la última publicación de las recomendaciones de la AHS (47) dicha aproximación terapéutica se encuentra clasificada como probablemente efectiva y puede estar indicado en pacientes que continúan experimentando una carga significativa de la enfermedad a pesar de haber recibido múltiples preventivos y que han mostrado algún grado de respuesta con estas opciones inyectables.

El tratamiento combinado de BTX-A con mAbs podría tener efecto sinérgico en la prevención de la migraña, como lo avalan los estudios preclínicos que demuestran que tanto BTX-A y mAbs previenen la activación de diferentes tipos de fibras del dolor (57); los mAbs previenen principalmente la activación de fibras mielínicas A $\delta$  y BTX-A previene la activación de las fibras amielínicas C, ejerciendo entre ambos una mayor modulación de la respuesta analgésica por la vía del CGRP, presináptica (BTX-A) y postsináptica (mAbs antiCGRP), siendo teóricamente útil en aquellos pacientes donde la cronificación de su enfermedad se explica por la vía del CGRP.

Toni et al (85) describen 17 pacientes con MC (27,6 $\pm$ 4,8 DCM) inicialmente tratados con BTX-A y a quienes se les adicionó mAbs como terapia coadyuvante (9 fremanezumab, 4 erenumab, 4 galcanezumab); 58,8% de los pacientes reportaron disminución DCM y 64,7% en la severidad de los ataques, ambos desenlaces estadísticamente significativos; 7 pacientes reportaron no respuesta profiláctica. Silvestro (86) publica una serie de 10 pacientes con MC (25 DCM) que presentaron esta condición de respuesta parcial a BTX-A y mAb como monoterapia, y luego de uso combinado de BTX-A (3 aplicaciones) y erenumab (6 meses, 140 mg) los pacientes reportaron un descenso significativo en DMM, discapacidad y uso de analgésicos.

En un estudio retrospectivo publicado por Armanious et al (87) con 78 pacientes que estaban en tratamiento con BTX-A durante un tiempo mínimo de 9 meses y registraban un promedio de DCM 22,5 y 15,8DMM con respuesta profiláctica parcial; adicionaron erenumab (70 mg (n=37), 140 mg (n=41) como terapia adjunta; en la evaluación a los 90 días de tratamiento, ambos esquemas terapéuticos habían logrado una disminución de los DCM (-8,1 días) y DMM (-7,4 días) siendo estadísticamente significativo en este último desenlace, logrando una meta del 30% de respuesta; ninguno de los desenlaces logró la meta del 50% de respuesta.

Alpente et al (88) hacen una descripción con datos retrospectivos de 155 pacientes que habían recibido BTX-A con respuesta parcial (47,1%) y falla terapéutica (46,5%); al momento de análisis 21,3% estaban recibiendo mAbs y 7,7% (12/155) se encontraban con terapia dual de BTX-A y mAbs; no encontraron diferencias estadísticamente significativas en disminución de DCM, DMM, o lograr 50% de respuesta entre los pacientes recibiendo monoterapia vs terapia dual.

Los datos sugieren una justificación para combinar BTX-A con mAbs antiCGRP para la prevención de la migraña, este efecto sinérgico probablemente esté relacionado con la modulación de las vías de sensibilización mediadas por CGRP a nivel de las fibras C y A $\delta$  del sistema trigémino-vascular. Sin embargo, la perspectiva de esta terapia dual debe sustentarse a través de ensayos clínicos bien estructurados que evalúen los resultados relacionados con la eficacia, la seguridad y costo/efectividad a largo plazo (57).

### Recomendación:

1. Al final de la revisión y discusión de la situación clínica, el grupo nominal consideró que no existe información publicada que permita establecer la conducta absoluta a seguir, y en esta condición particular no existe una respuesta preferida en el momento, algunos pacientes pueden beneficiarse de terapia dual con BTX-A y mAbs antiCGRP cuando ha sido la prevención por vía de la modulación del CGRP la que ha demostrado efectividad comparada con las opciones previamente utilizadas. En estos pacientes luego de utilizar y evaluar la respuesta con BTX-A y mAbs antiCGRP individualmente, se postula que pudiera existir una respuesta sinérgica con el uso de estas moléculas en forma simultánea, es mandatorio un seguimiento estricto con diario de cefalea que permita objetivar la respuesta o falla terapéutica y ajustar la terapéutica según el comportamiento clínico.

## Conflictos de interés

Este proyecto editorial fue financiado por los laboratorios Eli Lilly y Novartis.

Los autores no recibieron pago.

Los autores Mauricio Rueda Sánchez, Esteban Arango, no reportan conflictos de interés en relación con el contenido académico de este artículo.

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Allergan: Oscar Enrique Pradilla Vesga, José David Martínez, Fidel Sobrino, Juan Diego Jiménez, Sergio Francisco Ramírez, Joe Fernando Muñoz-Cerón, Michel Volcy, Carolina Guerra, Marta Liliana Ramos, Paula Cavanzo, Natalia Hernández.

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Abbvie: Oscar Enrique Pradilla Vesga, José David Martínez, Fidel Sobrino, Sergio Francisco Ramírez, Joe Fernando Muñoz-Cerón, Michel Volcy, Carolina Guerra, Marta Liliana Ramos, Paula Cavanzo, Natalia Hernández.

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Novartis: Oscar Enrique Pradilla Vesga, José David Martínez, Fidel Sobrino, Juan Diego Jiménez, Sergio Francisco Ramírez, Joe Fernando Muñoz-Cerón, Michel Volcy, Carolina Guerra, Marta Liliana Ramos, Bernardo Uribe, Paula Cavanzo, Natalia Hernández.

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Lilly: Oscar Enrique Pradilla Vesga, José

David Martínez, Fidel Sobrino, Juan Diego Jiménez, Sergio Francisco Ramírez, Joe Fernando Muñoz-Cerón, Michel Volcy, Carolina Guerra, Bernardo Uribe, Paula Cavanzo, Natalia Hernández.

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Abbott: Oscar Enrique Pradilla Vesga, Juan Diego Jiménez.

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Pfizer: Fidel Sobrino, Juan Diego Jiménez

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Sanofi: Carolina Guerra

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Tecnofarma: Carolina Guerra

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para BIIB: Carolina Guerra

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Roche: Carolina Guerra

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Merck: Carolina Guerra

Han prestado servicios como conferencistas y/o consultores para Biopas: Oscar Enrique Pradilla Vesga

Han prestado servicios como consultores ante el INVIMA: Fidel Sobrino, Juan Diego Jiménez, Joe Muñoz, Michel Volcy,

Corresponden a sus respectivas casas farmacéuticas: Onatobotulin Toxina-A (Allergan, Abbvie), Pasurta (Novartis), Emgality (Eli Lilly)

## REFERENCIAS

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343-9. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>.
2. Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine? *Brain Behav*. 2018;8:e00950. <https://doi.org/10.1002/brb3.950>.
3. Pradilla G, Vesga BE, Díaz LA, Pinto NX, Sanabria CL, Baldovino BP, et al. Estudio neuroepidemiológico en la comunidad urbana de Piedecuesta Santander. *Acta Med Colomb*. 2002;27:407-20.
4. Morillo LE, Alarcon F, Aranaga N, Aulet S, Chapman E, Conterno L, et al. Prevalence of migraine in Latin America. *Headache J Head Face Pain*. 2005;45:106-17. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05024.x>.
5. Rueda-Sánchez M, Díaz-Martínez L. Prevalence and associated factors for episodic and chronic daily headache in the Colombian population. *Cephalalgia*. 2008;28:216-25. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01499.x>.
6. Natoli J, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel C, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2009;30:599-609. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x>.
7. Rueda-Sánchez M. Cefalea por uso excesivo de analgésicos en Bucaramanga, Colombia: Prevalencia y factores asociados. *Acta Neurol Colomb*. 2013;29:20-6.
8. Schwedt TJ. Chronic migraine. *Bmj Br Medical J*. 2014;348:g1416. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1416>.
9. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, Brunello F, Chiappino D, et al. From transformation to chronification of migraine:

- pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020;21:42. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01111-8>.
10. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2014;35:478-88. <https://doi.org/10.1177/0333102414547138>.
  11. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16:968-81. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x>.
  12. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. 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*. 2012;78:1337-45. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182535d20>.
  13. Muñoz-Cerón JF, Rueda-Sánchez M, Pradilla-Vesga OE, Volcy M, Hernández N, Ramírez SF, et al. Guía de la Asociación Colombiana de Neurología para el tratamiento preventivo de la migraña crónica, cefalea tipo tensión crónica, hemicránea continua y cefalea diaria persistente de novo. *Acta Neurológica Colombiana*. 2020;36:131-49. <https://doi.org/10.22379/24224022299>.
  14. Amara SG, David DN, Rosenfeld MG, Roos BA, Evans RM. Characterization of rat calcitonin mRNA. *Proc Natl Acad Sci*. 1980;77:4444-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.8.4444>.
  15. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28:183-7. <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>.
  16. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988;23:193-6. <https://doi.org/10.1002/ana.410230214>.
  17. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, Haan L de. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:615-22. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.001>.
  18. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D-D, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20:6. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>.
  19. Society A. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache J Head Face Pain*. 2019;59:1-18. <https://doi.org/10.1111/head.13456>.
  20. Doctorovich ED, Bertuzzi FM, Goicochea MT, Miranda S, Figuerola M de L, Schubaroff PA, et al. Consenso sobre el uso de anticuerpos monoclonales en la migraña en Argentina. *Revista De Neurología*. 2020;70:149. <https://doi.org/10.33588/rn.7004.2019399>.
  21. Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>.
  22. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;38:815-32. <https://doi.org/10.1177/0333102418758283>.
  23. Vo P, Wen S, Martel M-JJ, Mitsikostas D, Reuter U, Klatt J. Benefit-risk assessment of erenumab and current migraine prophylactic treatments using the likelihood of being helped or harmed. *Cephalalgia*. 2018;33:33102418801579. <https://doi.org/10.1177/0333102418801579>.
  24. Sussman M, Benner J, Neumann P, Menzin J. Cost-effectiveness analysis of erenumab for the preventive treatment of episodic and chronic migraine: Results from the US societal and payer perspectives. *Cephalalgia*. 2018;38:1644-1657. <https://doi.org/10.1177/0333102418796842>.
  25. Mahon R, Lang A, Vo P, Huels J, Cooney P, Danyliv A, et al. Cost-Effectiveness of Erenumab for the Preventive Treatment of Migraine in Patients with Prior Treatment Failures in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2021;39:357-72. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00996-2>.
  26. Huang I-H, Wu P-C, Lin E-Y, Chen C-Y, Kang Y-N. Effects of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraines: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3527. <https://doi.org/10.3390/ijms20143527>.
  27. Lattanzi S, Brigo F, Trinkka E, Vernieri F, Corradetti T, Dobran M, et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2019;79. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01069-1>.
  28. Xu D, Chen D, Zhu L, Tan G, Wang H, Zhang Y, et al. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 2018;39:1164-79. <https://doi.org/10.1177/0333102419829007>.
  29. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2017;18:42. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0750-1>.
  30. Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2018;39. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3547-3>.
  31. Szperka CL, VanderPluym J, Orr SL, Oakley CB, Qubty W, Patniyot I, et al. Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents. *Headache J Head Face Pain*. 2018;58:1658-69. <https://doi.org/10.1111/head.13414>.
  32. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;319:1999-2008. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.
  33. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New Engl J Med*. 2017;377:2123-32. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1705848>.

34. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38:1442-54. <https://doi.org/10.1177/0333102418779543>.
35. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40:241-54. <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>.
36. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;39:1075-85. <https://doi.org/10.1177/0333102419858355>.
37. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1030-40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31946-4).
38. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91:10.1212/WNL.0000000000006640. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006640>.
39. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:425-34. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30083-2).
40. Diener H, Bussone G, Oene JV, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby P. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27:814-23. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x>.
41. Pavlovic JM, Paemeleire K, Göbel H, Bonner J, Rapoport A, Kagan R, et al. Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine. *J Headache Pain*. 2020;21:95. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01167-6>.
42. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, et al. Refractory chronic migraine: a Consensus Statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014;15:47. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-47>.
43. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, Brink AM van den, et al. European Headache Federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine. *J Headache Pain*. 2020;21:76. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01130-5>.
44. Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. *Continuum Lifelong Learn Neurology*. 2018;24:1052-65. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000635>.
45. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Neurol Clin*. 2009;27:429-43. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.11.007>.
46. Robblee J, Starling AJ. SEEDS for success: Lifestyle management in migraine. *Clev Clin J Med*. 2019;86:741-9. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19009>.
47. Ailani J, Burch RC, Robbins MS, Society the B of D of the AH. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache J Head. Face Pain* 2021. <https://doi.org/10.1111/head.14153>.
48. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018;19:91. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0921-8>.
49. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:814-25. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30279-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30279-9).
50. Frampton JE. OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Profile of Its Use. *Cns Drugs*. 2020;34:1287-98. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00776-8>.
51. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache J Head Face Pain*. 2010;50:921-36. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>.
52. Aurora SK, Dodick DW, Diener H -C., DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand*. 2014;129:61-70. <https://doi.org/10.1111/ane.12171>.
53. Lu J, Zhang Q, Guo X, Liu W, Xu C, Hu X, et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Versus Botulinum Toxin for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Evidence From Indirect Treatment Comparison. *Front Pharmacol*. 2021;12:631204. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.631204>.
54. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30:804-14. <https://doi.org/10.1177/0333102410364677>.
55. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Adams AM. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018;19:13. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0840-8>.
56. Patricia P, Sonia S. Manual de Practica Clinica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico- terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2020. Disponible en <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>
57. Pellesi L, Do TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale? *Headache J Head Face Pain*. 2020;60:1056-65. <https://doi.org/10.1111/head.13843>.
58. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four

- previous preventive treatments were unsuccessful: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392:2280-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32534-0).
59. Pías EM, Azorín DG, López JT, Sierra Á, Peral ÁLG. Migraña crónica con cefalea diaria. Revisión de la bibliografía. *Revista De Neurología*. 2021;72:133. <https://doi.org/10.33588/rn.7204.2020583>.
  60. Cho S-J, Chu MK. Risk Factors of Chronic Daily Headache or Chronic Migraine. *Curr Pain Headache R*. 2014;19:465. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0465-9>.
  61. Garza I, Schwedt T. Diagnosis and Management of Chronic Daily Headache. *Semin Neurol*. 2010;30:154-66. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249224>.
  62. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Curr Pain Headache R*. 2017;21:18. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0618-8>.
  63. Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP Levels as Predictors of Efficacy of Onabotulinumtoxin Type A in Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2014;54:987-95. <https://doi.org/10.1111/head.12372>.
  64. Domínguez C, Vicites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, López A, et al. CGRP and PTX3 as Predictors of Efficacy of Onabotulinumtoxin Type A in Chronic Migraine: An Observational Study. *Headache J Head Face Pain*. 2018;58:78-87. <https://doi.org/10.1111/head.13211>.
  65. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015;156:820-4. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000119>.
  66. Titus F, Lánész MJA. Abstracts. *Cephalalgia*. 1999;19:251-475. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019004251.x>.
  67. Martínez-Pías E, Guerrero ÁL, Sierra Á, Trigo J, García-Azorín D. Daily Headache in Chronic Migraine Is a Predictive Factor of Response in Patients Who Had Completed Three Sessions of OnabotulinumtoxinA. *Toxins*. 2021;13:432. <https://doi.org/10.3390/toxins13060432>.
  68. Young WB, Lopez JI, Rothrock JF, Orejudos A, Adams AM, Lipton RB, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients with and without daily headache at baseline: results from the COMPEL Study. *J Headache Pain*. 2019;20:12. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0953-0>.
  69. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum Toxin A for Prophylactic Treatment of Migraine and Tension Headaches in Adults: A Meta-analysis. *Jama*. 2012;307:1736-45. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.505>.
  70. Lambrou G, Hill B, Murphy M, Tylova I, Andreou AP. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain*. 2020;21:61. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01127-0>.
  71. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Cevoli S, Colombo B, et al. 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 J Head Face Pain*. 2021;61:363-72. <https://doi.org/10.1111/head.14032>.
  72. Matteo E, Favoni V, Pascazio A, Pensato U, Benini M, Asioli GM, et al. Erenumab in 159 high frequency and chronic migraine patients: real-life results from the Bologna Headache Center. *Neurol Sci*. 2020;41:483-4. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04667-0>.
  73. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, Egeo G, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain*. 2021;22:35. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01247-1>.
  74. Ashina M, Amin FM, Kokturk P, Cohen JM, Konings M, Tassorelli C, et al. PEARL study protocol: a real-world study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine. *Pain Management*. 2021;11:647-54. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0015>.
  75. Scheffler A, Schenk H, Wurthmann S, Nsaka M, Kleinschnitz C, Glas M, et al. CGRP antibody therapy in patients with drug resistant migraine and chronic daily headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2021;22:111. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01323-6>.
  76. Listed N authors. OnabotulinumtoxinA for Injection (Botox) For the Prophylaxis of Headaches in Adults With Chronic Migraine (≥ 15 Days per Month With Headache Lasting 4 Hours a Day or Longer) (Internet). CADTH Common Drug Reviews. 2015. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344307/>
  77. Altamura C, Cevoli S, Brunelli N, Aurilia C, Fofi L, Egeo G, et al. When should we consider chronic patients as non-responders to monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway? *J Neurol*. 2021;1-3. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10772-7>.
  78. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94:10.1212/WNL.0000000000009169. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009169>.
  79. Winner PK, Spierings ELH, Yeung PP, Aycardi E, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, et al. Early Onset of Efficacy With Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2019;59:1743-52. <https://doi.org/10.1111/head.13654>.
  80. Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, DeGryse RE, Adams AM, Diener H-C. Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data. *Cephalalgia*. 2018;39:945-56. <https://doi.org/10.1177/0333102418825382>.
  81. Alpuente A, Gallardo VJ, Torres-Ferrus M, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. Early efficacy and late gain in chronic and high-frequency episodic migraine with onabotulinumtoxinA. *Eur J Neurol*. 2019;26:1464-70. <https://doi.org/10.1111/ene.14028>.
  82. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P, Investigators RP. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain*. 2019;20:26. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0976-1>.
  83. Blumenfeld AM, Frishberg BM, Schim JD, Iannone A, Schneider G, Yedigárova L, et al. Real-World Evidence for Control of Chronic Migraine Patients Receiving CGRP Monoclonal Antibody Therapy Added to OnabotulinumtoxinA: A Retrospective Chart Review. *Pain Ther*. 2021;1-18. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00264-x>.

84. Chen Y-Y, Ye X-Q, Tang T-C, She T-W, Chen M, Zheng H. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies Versus Botulinum Neurotoxin a in the Preventive Treatment of Chronic Migraine: An Adjusted Indirect Treatment Comparison Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:671845. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671845>.
85. Toni T, Tamanaha R, Newman B, Liang Y, Lee J, Carrazana E, et al. Effectiveness of dual migraine therapy with CGRP inhibitors and onabotulinumtoxinA injections: case series. *Neurol Sci.* 2021;1-4. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05547-x>.
86. Silvestro M, Tessitore A, Clemente FS di, Battista G, Tedeschi G, Russo A. Additive Interaction Between Onabotulinumtoxin-A and Erenumab in Patients With Refractory Migraine. *Front Neurol.* 2021;12:656294. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.656294>.
87. Armanious M, Khalil N, Lu Y, Jimenez-Sanders R. Erenumab and OnabotulinumtoxinA Combination Therapy for the Prevention of Intractable Chronic Migraine without Aura: A Retrospective Analysis. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2020;35:1-6. <https://doi.org/10.1080/15360288.2020.1829249>.
88. Alpuente A, Gallardo VJ, Caronna E, Torres-Ferrús M, Pozo-Rosich P. Partial and nonresponders to onabotulinumtoxinA can benefit from anti-CGRP monoclonal antibodies preventive treatment: A real-world evidence study. *Eur J Neurol.* 2021;28:2378-82. <https://doi.org/10.1111/ene.14828>.
89. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia.* 2018;38:1026-37. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>.
90. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New Engl J Med.* 2017;377:2113-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709038>.
91. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *Jama Neurol.* 2018;75:1080. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>.