

MTIS 2020



Cobertura del 18° *Biennial Migraine Trust International Symposium*

PÁGINA 4

Migraña y factores de riesgo
vasculares: últimas actualizaciones

PÁGINA 12

Terapias CGRP:
¿Qué sabemos?

PÁGINA 21

Una revisión de 2020: hallazgos clínicos
clave en el campo de la migraña

PÁGINA 24

Delineando los fenotipos de la
cefalea atribuidos a COVID-19



Bienvenido al informe post congreso presentado por el equipo de [Neurologybytes](#) de la reciente 18ª bienal MTIS, que se celebró del 3 al 9 de octubre como Simposio virtual del *Migraine Trust 2020*. Al igual que muchos otros eventos de este año, MTIS decidió cancelar su evento físico originalmente programado para septiembre en Londres, Reino Unido, y transformó su programa completo en una experiencia completamente virtual. En su notable plataforma fluida y fácil de navegar, MTIS 2020 tuvo un gran éxito en atraer expertos en migraña y médicos de todo el mundo a un programa repleto de enseñanzas, cursos y sesiones plenarias, así como varios simposios de la industria y científicos, que dieron lugar a debates interesantes.

Disfrute de nuestra recopilación completa de los aspectos más destacados del MTIS, que incluyen las últimas investigaciones sobre factores de riesgo vascular en la migraña, estrategias de tratamiento para el dolor de cabeza por sobreuso (o adaptación) de medicamentos, terapias para la migraña que se dirigen a la vía CGRP, objetivos de neuropéptidos en la migraña y dolor de cabeza postraumático. En particular, también cubrimos una sesión que revisa los hallazgos clínicos clave de 2020 con respecto a la migraña, así como las últimas ideas sobre el dolor de cabeza atribuido a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

¡Con eso, concluimos oficialmente nuestra cobertura del congreso 2020! Agradecemos enormemente su compromiso y apoyo continuos. Asegúrese de seguirnos en [LinkedIn](#) y [Twitter](#) para mantenerse actualizado sobre el contenido más reciente de [Neurologybytes](#), y manténgase atento a una vista previa de los congresos que cubriremos el próximo año.



CONTENIDO

Migraña y factores de riesgos vasculares: Actualizaciones más recientes	PÁGINA 4
Cefalea por sobreuso de medicación: Recomendaciones para estrategias de tratamiento	PÁGINA 8
Terapias CGRP: ¿Qué sabemos?	PÁGINA 12
Objetivos de los neuropéptidos en la migraña: ¿Qué sabemos y qué sigue por aprender?	PÁGINA 16
Una revisión de 2020: hallazgos clínicos clave en el campo de la migraña	PÁGINA 21
Delineando los fenotipos de la cefalea atribuidos a COVID-19	PÁGINA 24
Cefalea postraumática vs. migraña: ¿Cuál es la diferencia?	PÁGINA 28



COBERTURA DE MTIS 2020
PARA NEUROLOGYBYTES

Migraña y factores de riesgos vasculares: Actualizaciones más recientes



No creo que los ataques de migraña en sí mismos causen hiperintensidades de materia blanca. Creo que hay mecanismos fisiopatológicos detrás de esto; hay una vulnerabilidad vascular que hace que las personas sean más propensas a tener migraña y desarrollar accidentes cerebrovasculares

Gisela Terwindt



Los pacientes con migraña tienen un mayor riesgo de enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares.¹ Esto es especialmente cierto para las mujeres jóvenes, que también tienen tres veces más de posibilidades de tener migraña que los hombres.¹ Durante su presentación en el MTIS 2020, el simposio virtual de *Migraine Trust* que se celebró del 3 al 9 de octubre de 2020, la Profesora Gisela Terwindt (*Leiden University Medical Center*, Países Bajos) habló sobre la relación entre la migraña y los factores de riesgos vasculares, y brindó una descripción general de los nuevos desarrollos en este campo de la investigación de la migraña.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS?

En su presentación, la Prof. Terwindt cubrió varias afecciones vasculares relacionadas con la migraña. La primera afección que trató fue el accidente cerebrovascular, para el cual la migraña se considera un factor de riesgo.² De acuerdo con la Prof. Terwindt, el sexo femenino, la presencia de aura, una edad de menos de cincuenta años, fumar y el uso de anticonceptivos orales aumentan el riesgo relativo de accidente cerebrovascular en pacientes con migraña.

La Prof. Terwindt también habló sobre las hiperintensidades de materia blanca (WMH, por sus siglas en inglés), que son lesiones en el cerebro más comunes y extensivas en pacientes con factores de riesgos cardiovasculares.³ Señaló que los pacientes con migraña tienen mayor riesgo de WMH, especialmente los pacientes con mayor frecuencia de ataques de migraña, que la Prof. Terwindt define como más de un ataque de migraña por mes, y pacientes con migraña con aura. Además, la Prof. Terwindt revisó los resultados de CAMERA-II, un estudio de imágenes por resonancia magnética (MRI) de nueve años en pacientes con migraña. Este estudio demostró que las mujeres con migraña tenían mayor progresión en el volumen de lesiones de materia blanca que los controles sin migraña y hombres con migraña.⁴

Además de las afecciones cerebrovasculares mencionadas arriba, la Prof. Terwindt revisó la relación entre la migraña y la enfermedad cardiovascular (ECV). La asociación de la migraña con los infartos de miocardio y ECV se ha investigado previamente, aunque el riesgo no es tan pronunciado como el riesgo de accidente cerebrovascular.⁵ La Prof. Terwindt señaló que, para el infarto de miocardio, el riesgo relativo aumenta en pacientes con migraña con aura, pero no está estratificado por género. Sin embargo, para la muerte por ECV, señaló que el riesgo es mayor en mujeres que en hombres con migraña, y también aumenta con la presencia de aura.





¿UN PROBLEMA DE LAS MUJERES?

Un tema recurrente pareció plantearse durante la presentación de la Prof. Terwindt: los factores de riesgos vasculares asociados con la migraña son casi siempre más altos en mujeres. Esto llevó a la Prof. Terwindt a proponer la siguiente pregunta: ¿este es un problema de las mujeres?" En realidad, lo es [un problema de las mujeres]", sostuvo en respuesta, "pero debemos darnos cuenta que el riesgo absoluto es aún muy pequeño".

La Prof. Terwindt continuó brindando algunas pautas generales para los profesionales de la salud (HCP, por sus siglas en inglés) con respecto a cómo tratar a las mujeres con migraña y cómo minimizar estos factores de riesgos vasculares. Si un HCP tiene pacientes con migraña con accidente cerebrovascular, la Prof. Terwindt recomendaría llevar a cabo análisis de los pacientes como de costumbre, pero deben tener en cuenta que la migraña es un factor de riesgo adicional de accidente cerebrovascular. Además, recomendaría que los HCP aconsejen a las mujeres con migraña con aura que dejen de fumar y consideren tomar anticonceptivos orales sin estrógeno. Estas medidas, cree, llevarían a una mitigación más eficaz de los factores de riesgos vasculares en mujeres con migraña.

¿PIES FRÍOS?

En la parte final de su presentación, la Prof. Terwindt presentó un estudio reciente en su laboratorio que investigó la relación entre la migraña, ECV y las extremidades frías. La hipótesis del estudio fue que existe una vulnerabilidad vascular que conduce tanto a la migraña como a la ECV, y que los informes de los pacientes de tener los pies fríos por la noche pueden ser un marcador de esta disfunción vascular.¹ "Esto también tiene consecuencias en la frecuencia de ataques de migraña", señala la Prof. Terwindt. "Tener los pies fríos lleva a dificultad para conciliar el sueño y el trastorno del sueño lleva a una mayor frecuencia de ataques de migraña. Señaló que, desde una perspectiva fisiopatológica, los pies fríos de los pacientes con migraña indican su mayor riesgo de accidente cerebrovascular y ECV.

La Prof. Terwindt concluyó que su grupo de investigación está realizando un estudio que investigará más la migraña como un factor de riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres. Espera que los resultados de este estudio arrojen más luz sobre si el riesgo cardiovascular en la migraña es, de hecho, un problema de la mujer.

1 Linstra KM, Perenbroom MJL, van Zwet EW, et al. Cold extremities in migraine: a marker for vascular dysfunction in women. *Eur J Neurol* 2020;27:1197—200.

2 Tietjen GE, Khubchandani J, Herial N, et al. Migraine and Vascular Disease Biomarkers: A population-based case-control study. *Cephalalgia* 2018;38:511—18.

3 DeBette S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341.

4 Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA* 2012;308:1889—97.

5 Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339.



COBERTURA DE MTIS 2020
PARA NEUROLOGYBYTES

Cefalea por sobreuso de medicación: Recomendaciones para estrategias de tratamiento



Uno de los elementos clave para el tratamiento del uso excesivo de medicamentos es la educación; educación antes de que el paciente pase al período de retiro, para que sepa a qué se enfrentará y esté preparado para afrontarlo

Rigmor Jensen



La cefalea por sobreuso de medicación (MOH, por sus siglas en inglés) es una afección que se da como resultado del uso frecuente y prolongado de medicamentos para el tratamiento de un trastorno de cefalea, lo que lleva a peores dolores de cabeza.¹ La MOH no es tan prevalente como la cefalea y la migraña tensional, pero es altamente incapacitante.¹ Durante su presentación en el MTIS 2020, el simposio virtual de *Migraine Trust* que se celebró del 3 al 9 de octubre de 2020, la Profesora Rigmor Jensen (*University of Copenhagen*, Dinamarca) habló sobre el tratamiento de la MOH e intentó proveer claridad al mejor curso de acción para mitigar los efectos debilitantes de la afección.

TRATAMIENTO DE LA MOH: EL PROBLEMA

En primer lugar, la Prof. Jensen quería que su audiencia comprendiera la gravedad y los problemas planteados por la MOH. Dijo que la enfermedad es clasificada como cefalea que se produce al menos 15 días por mes en pacientes con uso excesivo regular de uno o más fármacos para el tratamiento de la cefalea por más de tres meses. La Prof. Jensen señaló que la prevalencia de la afección alcanza entre 1 y 2% de la población mundial, y entre 30 y 50% en centros de cefalea especializados. De acuerdo con el informe Carga Global de la Enfermedad (*Global Burden of Disease*) la MOH clasificó en 18vo. lugar globalmente entre 301 enfermedades agudas y crónicas en años que se vive con discapacidad.¹

La buena noticia, de acuerdo con la Prof. Jensen, es que la MOH es tratable y prevenible; el problema es decidir exactamente cómo alcanzar estos objetivos. Luego, planteó una de las preguntas clave de su presentación: ¿suspender o no suspender? La Prof. Jensen señaló que hay dos estrategias principales para tratar la MOH: suspender por completo el uso del medicamento por parte del paciente, o limitarlos a un uso restringido en el que se reduce el número de días al mes que el paciente usa el medicamento.



TRATAMIENTO DE LA MOH: LA EVIDENCIA

La Prof. Jensen continuó presentando la evidencia de varios estudios, algunos de su grupo de investigación en la Universidad de Copenhague, que han investigado las estrategias de tratamiento para la MOH. El primer estudio que trató la Prof. Jensen fue un estudio abierto aleatorizado y controlado que comparó dos programas de retiro de medicamento: desintoxicación completa (programa A) y medicamento restringido (programa B).² La Prof. Jensen declaró que el 74% de los pacientes con cefalea crónica en el programa A y el 46% de los pacientes en el programa B revirtieron la cefalea episódica después de 12 meses. Mientras que ambos programas redujeron la discapacidad y mejoraron la calidad de vida, la desintoxicación completa fue la estrategia más eficaz.²

Otro estudio del grupo de investigación de la Prof. Jensen se llevó a cabo en varios países en Europa y Latinoamérica para recopilar información sobre el uso de medicamentos agudos y atención de la salud en MOH.³ La Prof. Jensen señaló que su grupo recomendó que se indique a los pacientes suspender su medicamento agudo y suplementar este retiro con medicación preventiva para tratar su MOH. Opinó que esta estrategia tuvo un efecto altamente significativo en el uso del medicamento, la intensidad y la duración del dolor, los costos de la atención de la salud, la calidad de vida y para reducir la ansiedad y depresión.

La Prof. Jensen también habló sobre los resultados de un estudio que comparó tres estrategias de tratamiento: una combinación de retiro del medicamento y tratamiento preventivo (W+P), retiro solo del medicamento agudo y el tratamiento preventivo solamente. Señaló que W+P tuvo una mayor reducción en los días de cefalea en comparación con solo el retiro o el tratamiento preventivo. Además, la Prof. Jensen afirmó que había un 80% más de posibilidades de volver a sufrir dolores de cabeza episódicos y un 30% más de posibilidades de curarse de MOH en W+P que en el retiro o el tratamiento preventivo solo.

TRATAMIENTO DE LA MOH: LA DECISIÓN

La Prof. Jensen concluyó su presentación señalando que el retiro del medicamento agudo es eficaz para tratar la MOH y costo-efectivo. Cree que la desintoxicación completa es la mejor estrategia de retiro, y que suplementarla con medicación preventiva la hace aún más eficaz. Reiteró que el retiro combinado con el medicamento preventivo lleva a una rápida reducción de los días con migraña por mes y una mayor posibilidad de curarse de MOH. Los últimos comentarios de la Prof. Jensen se dirigieron a los profesionales de la atención de la salud que pueden tratar pacientes con trastornos de cefalea: "La prevención del uso excesivo es esencial para todos los pacientes con cefalea. Siempre infórmelos sobre los riesgos de la cefalea por uso excesivo de medicamentos.

1 Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7:147–58.

2 Nielsen M, Carlsen LN, Munksgaard SB, Engelstoft IMS, Jensen RH, Bendtsen L. Complete withdrawal is the most effective approach to reduce disability in patients with medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2019;39:863–72.

3 Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, et al. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain* 2016;17:20.





COBERTURA DE MTIS 2020
PARA NEUROLOGYBYTES

Terapias CGRP: ¿Qué sabemos?

Los niveles elevados del péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) se ha identificado previamente en la sangre venosa yugular externa durante los ataques de migraña.¹ Por lo tanto se especula del rol potencialmente significativo y causal del CGRP en la inducción de la migraña.¹ Después de estos hallazgos las terapias anti-CGRP han surgido como una medida potencialmente preventiva contra la migraña en la última década.² El profesor David W. Dodick (Clínica Mayo, EEUU) presentó diversos estudios clínicos y data de vida real de las terapias anti-CGRP durante su presentación en el MTIS 2020 (*Migraine Trust Virtual Symposium*, llevado a cabo del 3 al 9 de octubre 2020). Durante su presentación buscó comunicar los aprendizajes adquiridos desde el lanzamiento de estas terapias.





LO QUE SABEMOS DE LA INFORMACIÓN EN EL AMBIENTE CONTROLADO

El Prof. Dodick inició su presentación presentando la evidencia de las terapias CGRP en el contexto de los estudios clínicos controlados. Menciona que han demostrado tasas de respuesta positiva a los anticuerpos monoclonales (mAbs, por sus siglas en inglés) dirigidos a la vía CGRP tanto en pacientes con migraña episódica³⁻⁶, como migraña crónica.⁷⁻¹⁰ Adicional, el Prof. Dodick menciona que las tasas de eventos adversos (EAs) y abandono de tratamiento observada a través de los estudios clínicos es mucho menor a los reportados en otros tratamientos anti-migrañosos comúnmente utilizados.¹¹

CONOCIMIENTO CLÍNICO ADICIONAL DESDE EL LANZAMIENTO

Tras explicar los principales hallazgos en los estudios clínicos en el contexto previo al lanzamiento de los tratamientos, el Prof. Dodick resumió las conclusiones clave de los estudios publicados desde el lanzamiento de las terapias anti-CGRP. De la data que ha sido publicada, concluye que los tratamientos parecen ser efectivos en aquellos pacientes con abuso de medicamentos^{12,13} y en pacientes que han experimentado falla a tratamiento.^{14,15} Más allá de eso, menciona que él ve potencial en el rápido inicio en el efecto de estas terapias.¹⁶ Además, el Prof. Dodick menciona que en el seguimiento a 5 años de los estudios clínicos en los que él ha estado involucrado, una gran proporción de pacientes ha alcanzado una reducción significativa a largo plazo en los días de migraña por mes.¹⁷

CONOCIMIENTO DEL MECANISMO NOVEDOSO

El Prof. Dodick explicó que siguen los avances en el conocimiento del mecanismo de las terapias anti-CGRP. Menciona que se ha demostrado que la liberación de CGRP puede modularse directamente por las fibras-C (C-fibers) en los nódulos de Ranvier,¹⁸ y que estos hallazgos podrían tener implicaciones en las estrategias de tratamiento. El Prof. Dodick menciona que se ha demostrado que la toxina botulínica puede reducir la liberación de fibras-C, aumentando la posibilidad de sinergias potenciales.¹⁹

¿QUÉ PASA EN EL CONTEXTO DE VIDA REAL?

El Prof. Dodick continuó su presentación con la interpretación de la data en el contexto de vida real posterior al lanzamiento de las terapias anti-CGRP, específicamente mencionando que algunos EAs, como constipación,²⁰ se han observado en algunos pacientes tratados y que previamente no se habían observado o al menos no con esa severidad en el contexto de los estudios clínicos controlados.⁴ El Prof. Dodick advirtió la importancia de tener en mente el potencial de nuevos EAs, particularmente al tratar a pacientes con anti-CGRP en el futuro. Menciona que en general, los EAs y la discontinuación del tratamiento por los mismos se observan en mayor proporción en los estudios de vida real²¹ y en su experiencia en la Clínica Mayo, comparado con los estudios clínicos controlados.¹¹

Con relación a eficacia, la data de los estudios de vida real con los tratamientos anti-CGRP publicados demuestran resultados positivos en la población que incluye pacientes con migraña resistente a tratamiento, con abuso de medicamentos y comorbilidades.²⁰⁻²⁷ Él menciona que en la práctica clínica se han observado tanto respuestas de inicio rápido como efectos retardados. Sin embargo, hace énfasis en que a pesar de que la respuesta al tratamiento en general es positiva, también se han observado en la práctica clínica “no respondedores puros”. En general, el Prof. Dodick afirma que la experiencia en el contexto de vida real parece demostrar ser confiable en la eficacia anti migrañosa en los diferentes grupos de pacientes.^{20,21} Concluye su presentación diciendo que la data del contexto de vida real agrega valor a la data de los ensayos clínicos, y los efectos alentadores del tratamiento con los anti-CGRP.



-
- 1 Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002;23:54–61.
 - 2 Deen M, Correnti E, Kamm K, et al. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *J Headache Pain* 2017;18:96.
 - 3 Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241–54.
 - 4 Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2123–32.
 - 5 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;75:1080–8.
 - 6 Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:1999–2008.
 - 7 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:e2211–21.
 - 8 Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2113–22.
 - 9 Tepper S, Ashina M, Reuter U, 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.
 - 10 Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; 94:e1365–77.
 - 11 Deng H, Li GG, Nie H, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20:57.
 - 12 Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 2019;92:e2309–320.
 - 13 Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain* 2020;21:114.
 - 14 Ailani J, Pearlman E, Zhang Q. Positive response to galcanezumab following treatment failure to onabotulinumtoxinA in patients with migraine: post hoc analyses of three randomized double-blind studies. *Eur J Neurol* 2020;27:542–49.
 - 15 Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, 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.
 - 16 Dodick DW, Gottschalk C, Tepper SJ, Friedman DI. Eptinezumab Demonstrated Migraine Preventive Efficacy on Day 1 After Dosing: Closed Testing Analysis from PROMISE-1 and PROMISE-2. *Neurology* 2020:617.
 - 17 Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U. Sustained efficacy and long-term safety of erenumab in patients with episodic migraine: results of a 5-year, open-label extension study. Presented at MTIS Virtual Symposium 2020, 3–9 October. Presented at *MTIS Virtual Symposium 2020* 2020:MTV20-DP-049.
 - 18 Edvinsson JCA, Warfvinge K, Krause DN, et al. C-fibers may modulate adjacent Adelta-fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *J Headache Pain* 2019;20:105.
 - 19 Pellesi L DT, Ashina H, et al. . Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache* 2019;20:1056–65.
 - 20 Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain* 2020;21:32.
 - 21 Kanaan S, Hettie G, Loder E, Burch R. Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: a retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2020:333102420946725.
 - 22 Robblee J, Devick KL, Mendez N, Potter J, Slonaker J, Starling AJ. Real-World Patient Experience With Erenumab for the Preventive Treatment of Migraine. *Headache* 2020;60:2014–25.
-



COBERTURA DE MTIS 2020
PARA NEUROLOGYBYTES

Objetivos de los neuropéptidos en la migraña: ¿Qué sabemos y qué sigue por aprender?



El dolor inhibe el dolor; si no lo hace, la vía [protectora noradrenérgica] no funciona, al igual que una situación de policía bueno, policía malo.

Anthony Dickenson



Durante los últimos 40 años, el estudio del papel de los neuropéptidos en la migraña ha transformado el campo al proporcionar información sobre los conceptos clave que rodean la migraña, incluido el **sistema trigeminovascular**, los mecanismos del **dolor** y el desarrollo de **tratamientos** dirigidos.¹ Como parte del simposio de Teva titulado "Avances en la prevención de la migraña: ¿Qué hay de nuevo?" en el MTIS 2020, el simposio virtual de *Migraine Trust* celebrado del 3 al 9 de octubre de 2020, el profesor Anthony Dickenson (*University College London*, Reino Unido) discutió el estado más reciente de nuestro conocimiento sobre los objetivos de los neuropéptidos en la fisiopatología de la migraña, así como el desarrollo de investigaciones sobre posibles nuevos objetivos para el futuro.

COMPREENSIÓN ACTUAL DEL PAPEL DE CGRP EN LA ACTIVACIÓN CENTRAL Y PERIFÉRICA

Aunque el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es ahora un biomarcador periférico bien establecido para la migraña según la opinión del profesor Dickenson, enfatizó que la migraña no se trata solo de liberación periférica. Afirmó que se producen alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) en las áreas de señalización sensitiva y límbica del cerebro que retroalimentan al complejo trigémino, así como la depresión de propagación cortical (CSD). "Una de las cuestiones clave parece ser que si tenemos una coincidencia entre los cambios centrales y la liberación periférica, entonces tenemos un ataque de migraña", enfatizó el profesor Dickenson.

El profesor Dickenson explicó que el CGRP, un neuropéptido grande, y sus receptores se encuentran particularmente en las fibras A-delta y C pequeñas² -- o neuronas que señalan el dolor-- , y activa la vasodilatación¹, así como una respuesta generalizada al dolor.² Señaló que el óxido nítrico (NO), un actor importante en la migraña, y el CGRP interactúan para afectar la liberación y la actividad del otro,² y esa vasodilatación puede activar los receptores mecánicos del dolor.³ El CGRP también se localiza en el SNC, es decir, en la médula espinal.² Prof. Dickenson afirmó que el CGRP activo en las fibras que llegan a la médula espinal impulsa la sensibilización central en el núcleo del trigémino y hace que las neuronas sean más excitables, proporcionando la única explicación para la alodinia cutánea, un síntoma de la migraña.



POLICÍA BUENO Y POLICÍA MALO: EL EQUILIBRIO DE LOS SISTEMAS MODULADORES DEL DOLOR EN LA MIGRAÑA

Debido a que las entradas periféricas mediadas por CGRP también alteran el procesamiento dentro del SNC, hay una serie de hipótesis que sugieren cambios dentro del tronco encefálico en la migraña, afirmó el profesor Dickenson. Las imágenes cerebrales han demostrado que áreas corticales extensas se comunican con el mesencéfalo y el tronco encefálico en pacientes con migraña incluso en períodos interictales,⁴ lo que lleva al profesor Dickenson a la hipótesis de que los estímulos dolorosos interrumpen las funciones límbicas y de la amígdala y probablemente conducen a comorbilidades, provocando retroalimentación en las vías que descienden en la médula espinal.

Según el profesor Dickenson, el tronco del encéfalo tiene la capacidad de apagar el dolor en la región del trigémino, como normalmente, un sistema protector noradrenérgico y un sistema de promoción serotoninérgica están en equilibrio. Explicó que este equilibrio puede cambiar, por ejemplo, al desencadenar la inhibición noradrenérgica aplicando un segundo estímulo doloroso. En condiciones dolorosas como la migraña, estos sistemas inhibidores protectores podrían atenuarse mientras que otras excitaciones descendentes se vuelven predominantes.

OBJETIVOS POTENCIALES DE NEUROPEPTIDOS EMERGENTES

En una descripción general de los neuropéptidos objetivos actualmente investigados además del CGRP, el profesor Dickenson mencionó el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el polipéptido activador de adenilato ciclasa pituitaria (PACAP)³⁸ y PACAP²⁷, todos los cuales parecen inducir dolor de cabeza similar a la migraña en pacientes con migraña. También habló de AMY¹, un receptor que tiene una alta afinidad por CGRP. Finalmente, el profesor Dickenson sugirió que los canales de potasio sensibles a la adenosina 5'-trifosfato (K_{ATP}), así como el canal de calcio de gran conductancia y potasio activado por voltaje (BK), también pueden desempeñar un papel en la fisiopatología de la migraña.

EL CONOCIMIENTO SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA ESTÁ CRECIENDO RÁPIDAMENTE

Aunque el profesor Dickenson reconoció que "es notable ver dónde hemos llegado en un período de tiempo bastante corto", explicó que aún quedan muchas preguntas en torno al mecanismo molecular de los ataques de migraña, el papel de las mutaciones y los polimorfismos, el papel de los canales iónicos y el papel de la inflamación y los factores vasculares. También compartió que todavía no podemos predecir los respondedores para las terapias dirigidas a la vía CGRP, pero sabemos que los fármacos dirigidos al receptor CGRP parecen comportarse como bloqueadores CGRP. Por último, expresó su entusiasmo por investigar las hipótesis emergentes que abordan el origen y los mecanismos del dolor de la migraña, dado el papel de CGRP en los sistemas central y periférico. En su opinión, "tomó un tiempo al principio, pero ahora nos estamos moviendo rápido".

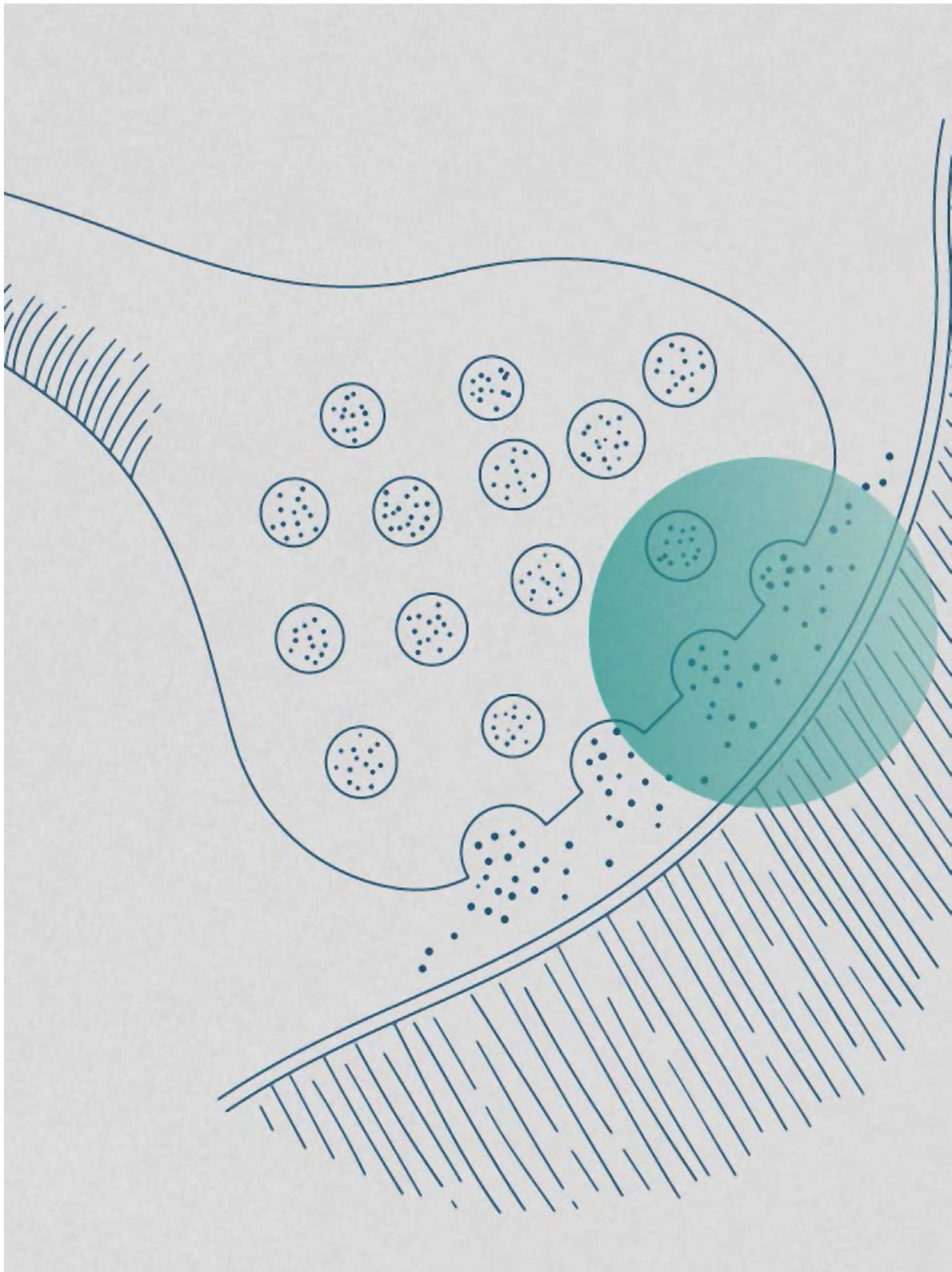
1 Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *The Lancet Neurol* 2019;18(8):795–804.

2 Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338–50.

3 Della Pietra A, Mikhailov N, Giniatullin R. The Emerging Role of Mechanosensitive Piezo Channels in Migraine Pain. *Int J Mol Sci* 2020;21:696.

4 Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci* 2015;35(17):6619–29.







Una revisión de 2020: hallazgos clínicos clave en el campo de la migraña

Durante el año 2020, se han publicado muchos estudios clínicos importantes en el campo de la investigación de la migraña. El profesor Messoud Ashina (Universidad de Copenhague, Dinamarca) presentó las publicaciones clínicas claves y los hallazgos de este año en su presentación en MTIS 2020, el simposio virtual de *Migraine Trust* celebrado del 3 al 9 de octubre de 2020. Se centró en los temas de cefalea por sobreuso de medicamentos, prevención y fisiopatología de la migraña y fisiopatología de la cefalea en racimos.



CEFALEA POR SOBREUSO DE MEDICAMENTOS

El Prof. Ashina inició su presentación afirmando que se enfrentó al problema del sobreuso de medicamentos casi todos los días como médico, observándolo especialmente en sus pacientes con migraña. Según él, hasta ahora se han publicado muy pocos ensayos clínicos aleatorios que aborden la cuestión de cómo combatir la cefalea por abuso de medicamentos. Sin embargo, este año, se publicó en JAMA Neurology un estudio aleatorizado que evaluaba el tratamiento más eficaz contra la cefalea por abuso de medicamentos.¹ Un total de 120 personas que padecían cefalea por sobreuso de medicamentos fueron aleatorizadas para ser tratadas ya sea mediante abstinencia en combinación con medicación preventiva, solo preventivos, o abstinencia y preventivos pospuestos.¹ El criterio principal de valoración fue el cambio en los días con dolor de cabeza al mes 6.¹ El profesor Ashina encontró particularmente interesante que los tres brazos mostraran una reducción en los días con cefalea. Sin embargo, el tratamiento más eficaz fue la combinación de abstinencia y terapia preventiva inmediata, lo que resultó en una reducción media de 12,3 días de dolor de cefalea mes.

PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA

El prof. Ashina continuó refiriéndose a ensayos clínicos de 2020 que involucraron anticuerpos monoclonales anti-péptidos relacionados con el gen de la calcitonina (CGRP). Se publicaron dos estudios de Fase 3 que evaluaron la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales CGRP tanto en la migraña episódica como en la crónica.^{2,3} Se demostró que esta terapia CGRP redujo significativamente la frecuencia de la migraña y fue bien tolerada en ambas poblaciones de pacientes.^{2,3} El profesor Ashina continuó presentando los hallazgos sobre los antagonistas del receptor CGRP orales, también llamados gepantes. Un estudio de fase 2b / 3 publicado este año determinó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de un gepante para la prevención de la migraña episódica.⁴ Los datos mostraron que el gepante condujo a una reducción significativa de los días mensuales de migraña en comparación con el placebo.⁴ El Prof. Ashina concluyó que los datos presentados abren oportunidades adicionales para el tratamiento preventivo de la migraña.



Como científico, considero que los biomarcadores de la migraña son uno de los rompecabezas importantes que tenemos en la fisiopatología de la migraña

Messoud Ashina



FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

Al abordar los hallazgos en los tratamientos preventivos de la migraña, el profesor Ashina afirmó que es importante encontrar biomarcadores en la búsqueda de una mejor comprensión de la fisiopatología de la migraña. Presentó dos estudios publicados este año que investigaron biomarcadores potenciales en pacientes con migraña.^{5,6} En el primer estudio, los autores realizaron neuroimágenes longitudinales durante 30 días en 9 pacientes para determinar biomarcadores que ayudan a definir la fase premonitoria de la migraña.⁵ Los datos recolectados de 27 ataques de migraña espontánea como respuesta a la estimulación del trigémino revelaron activación hipotalámica hasta 2 días antes del inicio de la cefalea, pero no en el dolor y la fase postictal de la migraña.⁵ La conclusión de este estudio es que la activación hipotalámica podría ser un biomarcador potencial para la fase premonitoria de la migraña, dijo el profesor Ashina. Agregó que en el futuro será interesante determinar biomarcadores en la fase de posmonitoreo. El segundo estudio que presentó examinó la regulación positiva de los marcadores inflamatorios en los tejidos extra axiales en la migraña con aura visual.⁶ Los investigadores, que utilizaron la tomografía por emisión de positrones y los datos de imágenes de resonancia magnética para rastrear los marcadores inflamatorios, encontraron una captación media significativamente mayor del trazador en los tejidos parameningeos de pacientes con migraña con aura en comparación con controles sanos y pacientes con dolor lumbar crónico.⁶ El profesor Ashina concluyó que el estudio proporcionó evidencia de una señal inflamatoria dentro de las parameninges suprayacentes a las áreas corticales que pueden estar involucradas en la generación del aura visual de la migraña.

FISIOPATOLOGÍA DE LA CEFALEA EN RACIMO

En la última parte de su presentación, el profesor Ashina presentó un estudio de su propio grupo de investigación centrado en la fisiopatología de la cefalea en racimos.⁷ El nuevo estudio abordó la cuestión de si el polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP, por sus siglas en inglés) 38 o el péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés) podría inducir ataques de cefalea en racimo.⁷ Los datos revelaron que tanto PACAP38 como VIP fueron capaces de inducir ataques durante la fase activa en pacientes con cefalea en racimo episódica y crónica.⁷ El profesor Ashina resumió que dado estos resultados, el estudio apoya la justificación de la prueba de un anticuerpo PACAP en pacientes con cefalea en racimos.

- | | |
|--|---|
| <p>1 Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 treatment strategies for medication overuse headache. <i>JAMA Neurol</i> 2020;77:1069—1078.</p> | <p>5 Schulte LH, Mehnert J, May A. Longitudinal neuroimaging over 30 days: Temporal characteristics of migraine. <i>Ann Neurol</i>. 2020;87:646—651.</p> |
| <p>2 Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). <i>Cephalalgia</i> 2020;40:241—254.</p> | <p>6 Hadjikhani N, Albrecht DS, Mainero C, et al. Extra-axial inflammatory signal in parameninges in migraine with visual aura. <i>Ann Neurol</i>. 2020;87:939—949.</p> |
| <p>3 Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine. <i>Neurology</i> 2020;94:e1365—e1377.</p> | <p>7 Vollesen ALH, Snoer A, Chaudhry B, et al. The effect of pituitary adenylate cyclase-activating peptide-38 and vasoactive intestinal peptide in cluster headache. <i>Cephalalgia</i> 2020;33:3102420940689.</p> |
| <p>4 Goadsby PJ, Dodick David W, Ailani J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. <i>Lancet Neurol</i>. 2020;19:727—737.</p> | |



COBERTURA DE MTIS 2020
PARA NEUROLOGYBYTES

Delineando los fenotipos de la cefalea atribuidos a COVID-19

Varios estudios han informado que la cefalea es uno de los síntomas no respiratorios más frecuentes de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).^{1,2} Durante la sesión de Investigadores de Carrera Temprana (*Early Career Investigators*), en MTIS 2020, el simposio virtual de *Migraine Trust* que se llevó a cabo del 3 al 9 de octubre de 2020, el Dr. David García-Azorín (Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España) presentó datos de un nuevo estudio que examina la frecuencia y los fenotipos de la cefalea en pacientes diagnosticados con COVID-19.



LO QUE SABEMOS SOBRE LA CEFALEA COMO SÍNTOMA DE COVID-19

Para sentar las bases, el Dr. García-Azorín afirmó que él y sus colegas han estado analizando la cefalea como síntoma de COVID-19 desde el comienzo de la pandemia, a principios de 2020. Recientemente, demostraron que la cefalea puede ser un predictor independiente de una disminución riesgo de mortalidad para pacientes hospitalizados con COVID-19.³ En otro estudio reciente, observaron que las "banderas rojas" de la cefalea, que incluyen antecedentes médicos y factores asociados con cefalea secundaria con una frecuencia mayor de la esperada, estaban presentes en la mayoría de los pacientes hospitalizados con COVID-19 que experimentaron cefalea como síntoma.⁴ El Dr. García-Azorín también compartió datos aún por publicar de que el fenotipo de cefalea descrito con mayor frecuencia en 106 pacientes hospitalizados con COVID-19 fue la cefalea opresiva con intensidad severa y topografía frontal.

EN UNA POBLACIÓN MÁS AMPLIA DE PACIENTES, LA CEFALEA ASOCIADA CON COVID-19 SE EXPERIMENTÓ EN FORMA TEMPRANA Y FRECUENTEMENTE BILATERAL

Para obtener una visión más amplia de la frecuencia y los fenotipos de la cefalea atribuidos al COVID-19, el Dr. García-Azorín afirmó que diseñó un estudio, cuya data está actualmente en preparación para su publicación, para incluir a adultos de 18 años o más con diagnósticos de COVID-19 y cefalea. Señaló que se incluyeron los pacientes que fueron atendidos en atención primaria, el departamento de emergencias o ingresados en el hospital. Un médico pidió a los pacientes que completaran un cuestionario estandarizado, y los datos se recopilaban desde el 8 de marzo al 11 de abril de 2020 en España, según el Dr. García-Azorín.



La cefalea asociada con COVID-19 puede combinar algunas características de CT [cefalea de tipo tensional] y migraña, pero es importante no diagnosticarla erróneamente porque en la mayoría de los pacientes hay algunas 'señales de alerta' presentes"

David Garcia-Azorin





El Dr. García-Azorín informó que la frecuencia de cefalea en 2.194 casos totales examinados fue del 23,4%. Agregó que para el subconjunto de 1.614 pacientes atendidos en atención primaria y los 580 pacientes hospitalizados, las frecuencias de cefalea fueron de 23,7% y 22,6%, respectivamente.

De los 2.194 casos, 458 pacientes completaron la evaluación y fueron analizados para detectar fenotipos de cefalea, según el Dr. García-Azorín. Mencionó que la mediana de edad de estos pacientes fue de 51 años, el 72,1% eran mujeres y el 48,7% tenía antecedentes de cefalea (el 18,1% informó migraña y el 21,6% informó cefalea tensional o CT). "Es importante destacar que la cefalea se informó como el primer síntoma para el 27,9% de los pacientes, presentándose temprano dentro de los primeros días de la aparición de los síntomas de COVID-19", enfatizó el Dr. García-Azorín. En términos de intensidad, el 15,6% de los pacientes informaron que la cefalea era el síntoma más molesto, con una duración media de 7 días". Añadió que la intensidad de la cefalea reportada alcanzó su punto máximo el día 7 después del inicio de los síntomas, y en el 12,9% de los pacientes, la cefalea persistió un mes después del diagnóstico inicial.

"También analizamos la calidad del dolor", continuó el Dr. García-Azorín, y describió que: el dolor opresivo fue el que se informó con mayor frecuencia, seguido de dolor punzante y pulsátil, y señaló que algunos pacientes informaron más de un tipo de dolor. También presentó la frecuencia de los síntomas asociados, incluyendo que aproximadamente un tercio de los pacientes experimentaron fofobia, fonofobia y empeoramiento del dolor por el movimiento de la cabeza. Según el Dr. García-Azorín, la topografía más frecuente de la cefalea fue el dolor frontal reportado por el 70,9% de los pacientes y la mayoría de los pacientes (80,1%) reportaron cefalea bilateral. Más del 80% de los pacientes necesitaron medicación aguda para su cefalea y la mayoría usó analgésicos, afirmó el Dr. García-Azorín.

CONOZCA LAS SEÑALES Y BANDERAS ROJAS PARA PROPORCIONAR DIAGNÓSTICOS PRECISOS A LOS PACIENTES CON COVID-19 QUE EXPERIMENTAN CEFALEA

El Dr. García-Azorín concluyó reiterando que la cefalea es un síntoma frecuente de COVID-19 que ocurre en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, se presenta temprano en el curso de la enfermedad y con mayor frecuencia se presenta como una cefalea bilateral frontal, severa y opresiva. Hizo hincapié en que los diagnósticos precisos de los síntomas de la cefalea son necesarios teniendo en cuenta que casi todos los pacientes que experimentaron cefalea relacionada con COVID-19 informaron "señales de alerta", incluidas las relacionadas con la historia médica previa, las características de la cefalea, los síntomas sistémicos y los síntomas neurológicos⁴. También expresó una gran esperanza de que la creciente riqueza de datos continuará aclarando más detalles sobre la cefalea como síntoma de COVID-19.

1 Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020; 95(8):e1060–70.

2 Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, et al. High Prevalence of Headaches During Covid-19 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Headache* 2020; doi: 10.1111/head.13923.

3 Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *The Journal of Headache and Pain* 2020;21(1):94.

4 García-Azorín D, Trigo J, Talavera B, et al. Frequency and Type of Red Flags in Patients With Covid-19 and Headache: A Series of 104 Hospitalized Patients. *Headache* 2020; doi: 10.1111/head.13927.

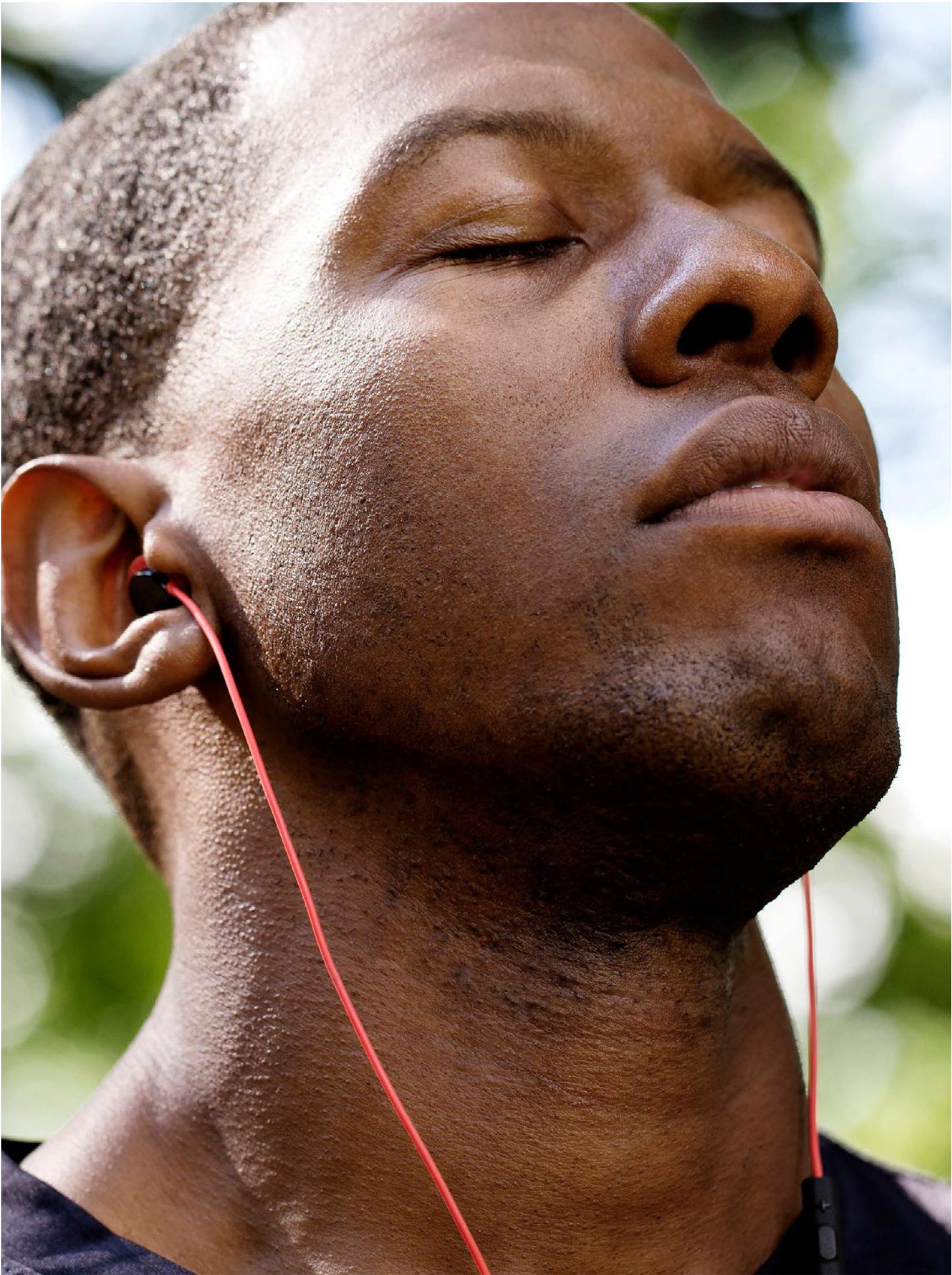


COBERTURA DE MTIS 2020
PARA NEUROLOGYBYTES

Cefalea postraumática vs. migraña: ¿Cuál es la diferencia?

La cefalea postraumática (PTH, por sus siglas en inglés) es un trastorno de cefalea secundaria que se desarrolla dentro de los siete días de una lesión cerebral traumática (TBI, por sus siglas en inglés).¹ La PTH a menudo tiene un fenotipo "similar a la migraña", lo que significa que los síntomas se parecen mucho a los de la migraña.¹ En su presentación en MTIS 2020, el simposio virtual de *Migraine Trust* celebrado del 3 al 9 de octubre de 2020, el Profesor Todd J. Schwedt (Clínica Mayo, Phoenix, Arizona, Estados Unidos) discutió las similitudes y diferencias entre la PTH y la migraña con la intención de explicar la relación entre los dos trastornos de cefalea.





¿ESTÁN RELACIONADAS?

El Profesor Schwedt comenzó su discusión afirmando que la migraña y la PTH comparten muchas similitudes, especialmente las sintomáticas. Para cuantificar esta similitud, compartió los resultados de un estudio que encontró que 91 de cada 100 pacientes con cefalea postraumática persistente (PPTH, por sus siglas en inglés) tenían características similares a las de la migraña.² En opinión del Profesor Schwedt está claro que hay una relación entre migraña y PTH. La pregunta es, como lo planteó en su presentación, ¿en qué medida están relacionadas?

COMPARAR Y CONTRASTAR LA PTH Y LA MIGRAÑA

El Profesor Schwedt pasó a detallar las similitudes y diferencias entre las dos condiciones. Primero, presentó un estudio de su laboratorio que investigó los síntomas de hipersensibilidad en la migraña y la PPTH.¹ El estudio encontró que las personas con PPTH tenían una hipersensibilidad igual o más grave que las que tenían migraña. Luego el Profesor Schwedt pasó a discutir otros síntomas que se comparten entre la PTH y la migraña. Enumeró síntomas como mareos, disfunción cognitiva, ansiedad, problemas para dormir y disfunción autonómica, entre otros. El Profesor Schwedt también citó un estudio que encontró que los pacientes con PPTH tenían más dominios y síntomas más severos de disfunción autonómica que aquellos con migraña.



A continuación, el Profesor Schwedt discutió una diferencia clave entre la migraña y la PTH. A diferencia de la migraña, comentó, la PTH normalmente se resuelve de forma espontánea sin tratamiento. Cuando no es así, afirmó el Profesor Schwedt, la PTH a menudo es resistente a los medicamentos para la migraña. Sin embargo, señaló que un estudio abierto mostró resultados prometedores utilizando antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de PPTH.⁴ Los anticuerpos monoclonales (mAb) de la vía anti-GCRP han demostrado ser efectivos para el tratamiento preventivo de la migraña.⁴ El estudio encontró que los mAbs anti-CGRP redujeron el número de días de cefalea en pacientes con PPTH y, en general, fueron bien tolerados.

Por último, el Profesor Schwedt discutió las diferencias en los datos de imágenes cerebrales entre la migraña y la PTH. Con este fin, compartió los resultados de un estudio de resonancia magnética de su laboratorio, que comparó las estructuras cerebrales de los pacientes con las dos condiciones.⁵ El estudio encontró que había diferencias entre los pacientes con PTH y los pacientes con migraña en cuanto a espesor, área y volumen en diferentes regiones del cerebro.⁵ Estas diferencias en la estructura cerebral podrían sugerir que la migraña y la PTH están asociadas con una fisiopatología subyacente distinta a pesar de sus muchas similitudes fenotípicas.⁵ Usando datos de imágenes cerebrales como los datos de resonancia magnética utilizados en ese estudio en combinación con signos y síntomas clínicos, el Profesor Schwedt cree que la PPTH y la migraña se pueden diferenciar con una precisión razonable.

LA RELACIÓN EN CONTEXTO

El Profesor Schwedt concluyó su presentación señalando que la migraña y la PTH están relacionadas de varias maneras, incluidos sus síntomas, parte de su fisiopatología y algunas de sus opciones de tratamiento. Sin embargo, señaló que también hay varias diferencias, incluida la resolución de la PTH durante la fase aguda, la fisiopatología distinta de la PTH relacionada con el TBI y las clases de terapias para la migraña que no funcionan para la PTH. El mensaje de despedida del Profesor Schwedt fue un recordatorio de que la PTH es a menudo un tipo de cefalea nuevo y distinto después de una TBI, y que debe tratarse como tal.

1 Hanna JJ, Chong CD, Dumkrieger GM, Ross KB, Schwedt TJ. Sensory hypersensitivities in those with persistent post-traumatic headache versus migraine. *Cephalalgia* 2020;3:1— 7.

2 Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, et al. Persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: Deep phenotyping and treatment patterns. *Cephalalgia* 2020;40.

3 Howard L, Dumkrieger GM, Chong CD, Ross K, Berisha V, Schwedt TJ. Symptoms of Autonomic Dysfunction Among Those With Persistent Posttraumatic Headache Attributed to Mild Traumatic Brain Injury: A Comparison to Migraine and Healthy Controls. *Headache* 2018;58:1397— 407.

4 Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, et al. Efficacy, tolerability, and safety of erenumab for the preventive treatment of persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: an open-label study. *J Headache Pain* 2020;21.

5 Schwedt TJ, Chong CD, Peplinski J, Ross K, Berisha V. Persistent post-traumatic headache vs. migraine: an MRI study demonstrating differences in brain structure. *J Headache Pain* 2017;18.



