



FACULTAD DE FARMACIA



Grado en Farmacia

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS GEPANTES PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Ana Isabel del Paso García

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

1. <i>Resumen</i>	3
2. <i>Introducción</i>	4
2.1. Migraña: definición, epidemiología y clasificación.....	4
2.2. Fisiopatología de la migraña	6
2.3. Tratamiento para la migraña	7
3. <i>Objetivos</i>	9
4. <i>Metodología</i>	9
4.1 Diseño del estudio	9
4.2 Estrategias de búsqueda.....	9
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	11
5. <i>Resultados</i>	11
5.1. Eficacia y seguridad del rimegepant.....	11
5.2. Eficacia y seguridad del atogepant	16
5.3. Eficacia y seguridad del ubrogepant.....	20
5.4 Eficacia y seguridad del Zavegepant.....	24
6. <i>Análisis y discusión</i>	27
7. <i>Conclusiones</i>	35
8. <i>Bibliografía</i>	36

1. Resumen

La migraña es una enfermedad neurológica que cursa con dolor de cabeza pulsátil, de intensidad moderada o intensa, que puede asociarse con náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. Recientemente, los gepantes han emergido como una nueva opción terapéutica para el manejo de la migraña. En este Trabajo de Fin de Grado se ha hecho un análisis sobre la eficacia y seguridad de los gepantes atogepant, rimegepant, ubrogepant y zavegepant en el tratamiento de la migraña, también se ha investigado qué relevancia clínica presentan respecto a los fármacos de referencia triptanes y a los anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento de la migraña.

Para alcanzar este objetivo se ha consultado las bases de datos como PubMed y ClinicalTrials.

En primer lugar, se ha hecho una búsqueda en Pubmed de los distintos fármacos del grupo gepantes: Posteriormente se han buscado ensayos clínicos en Clinical Trials y, finalmente, se ha hecho una búsqueda en Cochrane para ampliar información.

Los estudios incluidos demuestran que los gepantes son eficaces para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña, además de seguros. Sin embargo, parecen ser menos eficaces que los fármacos que se prescriben actualmente, esto sugiere que su uso en clínica va a estar limitado a casos específicos como pacientes con problemas cardiovasculares, resistentes a triptanes o cuando se prefiera la vía oral o intranasal.

Palabras Clave: migraña, gepantes, CGRP, tratamiento, eficacia y seguridad.

2. Introducción

2.1. Migraña: definición, epidemiología y clasificación

La migraña es una enfermedad neurológica que cursa con dolor de cabeza pulsátil, moderado o intenso, que puede llegar asociarse con náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia.

En España, es la patología neurológica más prevalente y la primera causa de discapacidad en personas menores de 50 años. Según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), la migraña afecta a más de 5 millones de españoles, de los cuales más de un 70% presenta una discapacidad grave y un 14% una discapacidad moderada. Además, 1,5 millones de personas en España presentan migraña crónica, es decir, padecen más de 15 ataques al mes. ⁽¹⁾

El 80% de los que padecen esta enfermedad son mujeres de entre 20-40 años. La migraña crónica condiciona una disminución de la productividad, altera la calidad de vida y provoca una discapacidad de cuatro a seis veces mayor que la migraña episódica. A pesar de esto, se encuentra infradiagnosticada e infratratada. Asimismo, el alto grado de automedicación es uno de los principales factores de riesgo para que la enfermedad cronifique.

Hay distintos subtipos de migraña siendo su clasificación más común en base a la presencia o ausencia de aura, o a la frecuencia de los episodios, distinguiendo entre migraña episódica o crónica.

La *migraña sin aura o común* se caracteriza por una duración entre 4-72 horas, con un dolor de intensidad moderada o severa, unilateral y pulsátil. Puede presentar fotofobia, fonofobia y náuseas. En líneas generales, la actividad física y el movimiento pueden empeorar los síntomas.

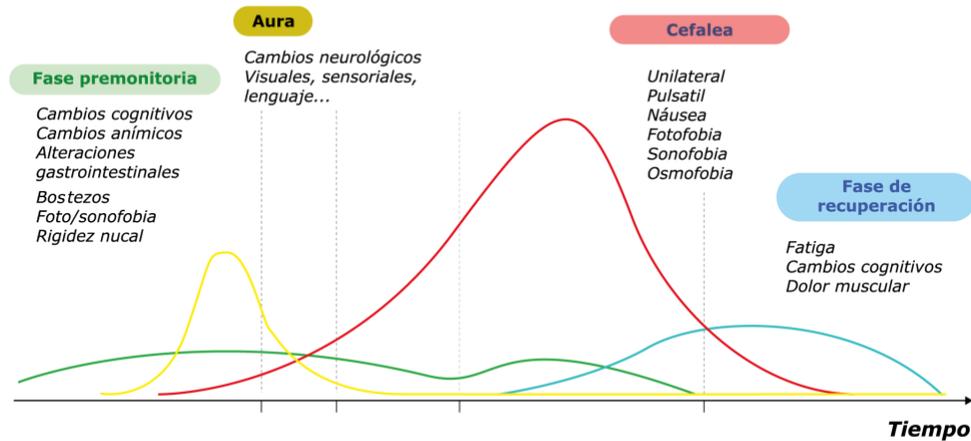
La *migraña con aura o clásica* presenta síntomas neurológicos focales transitorios que suelen preceder o acompañar al dolor de cabeza. El aura puede provocar alteraciones visuales como destellos de luz o puntos ciegos, alteraciones sensitivas como hormigueo, o alteraciones del lenguaje como dificultad para comprender el lenguaje o para articular palabras.

De manera complementaria, según la frecuencia en la que se presenten las crisis, se distingue entre *migraña episódica* y *crónica*. La migraña episódica, a su vez se divide en migraña episódica poco frecuente si la frecuencia de los episodios es de hasta 9 días al mes o migraña episódica muy frecuente si aparece entre 10-14 días al mes. Se considera migraña crónica cuando el número de episodios es igual o superior a 15 al mes.

La migraña se caracteriza por una serie de fases: pródromo, aura, cefalea y postdromo o de recuperación (figura 1). Estas fases pueden ocurrir de forma secuencial o simultánea. ⁽²⁾

- Pródromo: también conocida como premonitora, suele durar desde horas hasta 3 días. Durante este tiempo el paciente presenta cansancio, irritabilidad, rigidez en el cuello, náuseas y sensibilidad a la luz o el sonido.
- Aura: ocurre tan solo en un tercio de las personas, suele aparecer 10-30 minutos antes del dolor de cabeza y perdurar mientras se presenta la cefalea. Durante esta fase es común ver destellos de luz, líneas en zigzag o puntos negros.
- Cefalea: se trata de un dolor pulsátil que puede durar de 4 a 72 horas, durante esta etapa puede haber otros síntomas como náusea, mareo, niebla mental y dificultad para dormir.
- Postdromo: comienza cuando el pico de dolor ha disminuido, con una duración entre 24-48 horas. Cabe destacar que esta fase no sucede en todos los pacientes ni después de cada crisis. Algunos de los síntomas más comunes son: cansancio intenso, olor corporal, deshidratación y estado de ánimo depresivo o eufórico.

Fases de la migraña



Fases de la migraña. En la imagen se muestra la sucesión temporal de las distintas fases en una crisis (fase premonitoria, aura, cefalea y la fase de recuperación).

Figura 1. Fases de la migraña (https://repositorio.uam.es/gago_veiga_beatriz)

Los síntomas de esta enfermedad tienen un impacto negativo en la vida de las personas que la padecen, en su entorno laboral y social. Además, presenta comorbilidades asociadas como la ansiedad o la depresión⁽³⁾. Para poder mejorar la calidad de vida de los pacientes es importante tener un diagnóstico temprano y acceso a un tratamiento efectivo.

2.2. Fisiopatología de la migraña

Se han postulado varias teorías que tratan de explicar la etiopatogenia de la migraña. Según la teoría vascular se produce una vasoconstricción de los vasos intracraneales lo que causa una hipoxia cerebral, dando lugar a un déficit neurológico y como consecuencia se origina el aura migrañosa. En cambio, la teoría neurogénica sugiere que hay un fenómeno bioeléctrico con trayectoria occipital-frontal y velocidad aproximada de 2mm/min que condiciona una depresión de la actividad cortical cerebral.

Mediante técnicas de medición del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo energético durante los ataques de migraña se ha llegado a la conclusión de que acontece un conjunto de ambas teorías, tratándose de un trastorno del sistema

trigeminovascular. De esta forma, mediante distintos mecanismos que involucran áreas corticales, talámicas o hipotalámicas, se estimula el *locus coeruleus* y el núcleo dorsal del rafe en el tronco cerebral, dando lugar a una cascada inflamatoria en la que se liberan neuropéptidos vasoactivos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estos estimulan a las células nerviosas nociceptivas. ^(4,5,6)

2.3. Tratamiento para la migraña

Actualmente, el tratamiento farmacológico puede ser preventivo o sintomático, siendo el preventivo para pacientes que tengan más de 3 crisis de migraña al mes y el sintomático para tratar el ataque de migraña.

Para el tratamiento sintomático se emplean antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), triptanes y anticuerpos monoclonales. La elección de estos fármacos depende de la intensidad, frecuencia y duración de la crisis, así como de las preferencias del paciente. Es recomendable seguir un tratamiento estratificado, es decir, elegir un fármaco de intensidad acorde al dolor del paciente y la incapacidad producida. Una opción es combinar distintos fármacos como: triptán + AINE, AINE + diazepam, AINE + paracetamol + metoclopramida. ⁽⁷⁾

Los triptanes son un grupo de fármacos agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, que se emplean para el tratamiento agudo de la migraña en adultos. Su acción agonista sobre estos receptores provoca una vasoconstricción arterial. Además, interacciona con el sistema trigémino vascular, reduciendo la liberación de neuropéptidos y la extravasación proteica en los vasos sanguíneos de la duramadre, y la consecuente inflamación de la meninge que parece estar relacionada con la aparición del dolor. Este grupo de fármacos son de elección en el tratamiento sintomático de la migraña moderada a grave. ⁽⁸⁾

Si el paciente no responde al tratamiento y dura más de 3 días se considera estatus migrañoso, pasando a ser una urgencia médica. ⁽⁹⁾

El tratamiento preventivo se recomienda en pacientes que tengan más de 3 crisis al mes, que tengan crisis de intensidad grave, o que les resulte muy incapacitante. El objetivo de esta terapia es reducir el número e intensidad de las crisis. Dentro de este grupo encontramos betabloqueantes (propranolol), antidepresivos (amitriptilina) y anticonvulsivantes (ácido valproico). El propranolol está indicado en pacientes jóvenes o personas que presenten hipertensión o angina de pecho. El ácido valproico es útil si la migraña coexiste con epilepsia.

Dentro del tratamiento preventivo también encontramos los anticuerpos monoclonales que bloquean el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), estos fármacos están aprobados desde 2019 como tratamiento profiláctico de la migraña. Dentro de este grupo encontramos fármacos como: erenumab, fremanezumab, eptinezumab y galcanezumab. ⁽¹⁰⁾

La eficacia de estos tratamientos varía según el paciente, por eso el tratamiento debe hacerse de forma personalizada.

Sin embargo, hay personas en las que estos fármacos están contraindicados, no son efectivos o tienen importantes efectos adversos, es por esto que tener otras alternativas es necesario. Los gepantes son antagonistas orales del receptor del péptido CGRP. La primera generación de estos fármacos fue rechazada por su hepatotoxicidad. Sin embargo, se han desarrollado nuevas moléculas que han demostrado resultados positivos en relación con su seguridad y efectividad en el tratamiento de la migraña. ⁽⁸⁾

Actualmente son 4 los gepantes aprobados por la FDA: atogepant, rimegepant, ubrogepant y zavegepant. El atogepant está indicado únicamente para el tratamiento preventivo. Ubrogepant y zavegepant para el tratamiento agudo de la migraña y el rimegepant para tratamiento preventivo y sintomático. Las nuevas investigaciones con estas moléculas se centran en buscar nuevas formas que aumenten su biodisponibilidad y disminuyan los efectos adversos. ⁽⁵⁾

Todo parece apuntar que los gepantes son un tratamiento adecuado para esta enfermedad, aunque habría que valorar su efectividad frente a los tratamientos ya existentes para la migraña.

Estos nuevos tratamientos podrían ser una oportunidad para aquellos pacientes que no eran aptos para los triptanes, como las personas con antecedentes cardiovasculares (cardiopatía isquémica por su efecto vasoconstrictor), aunque todavía no se dispone de la suficiente información.

3. Objetivos

El objetivo principal del presente TFG es realizar una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad de los gepantes en el tratamiento de la migraña. Asimismo, se investigará qué relevancia clínica presentan respecto a los fármacos de referencia triptanes y a los anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento de la migraña.

4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Este trabajo se ha realizado usando distintas bases de datos como: PubMed y ClinicalTrials.

4.2 Estrategias de búsqueda

En PubMed se realizó en primer lugar una búsqueda en MeSH (Medical subject Heading) con la ecuación de búsqueda "Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists"[Mesh] AND "Migraine Disorders"[Mesh]. Los resultados se filtraron con "Free Full Text" y fecha de publicación "5 years", obteniéndose 167 resultados.

Posteriormente se realizó una búsqueda avanzada de cada fármaco con las ecuaciones: "ubrogepant migraine", "atogepant migraine", "zavegepant migraine" y "rimegepant migraine". Se emplearon los filtros "Free Full Text" y "5 years", de esta

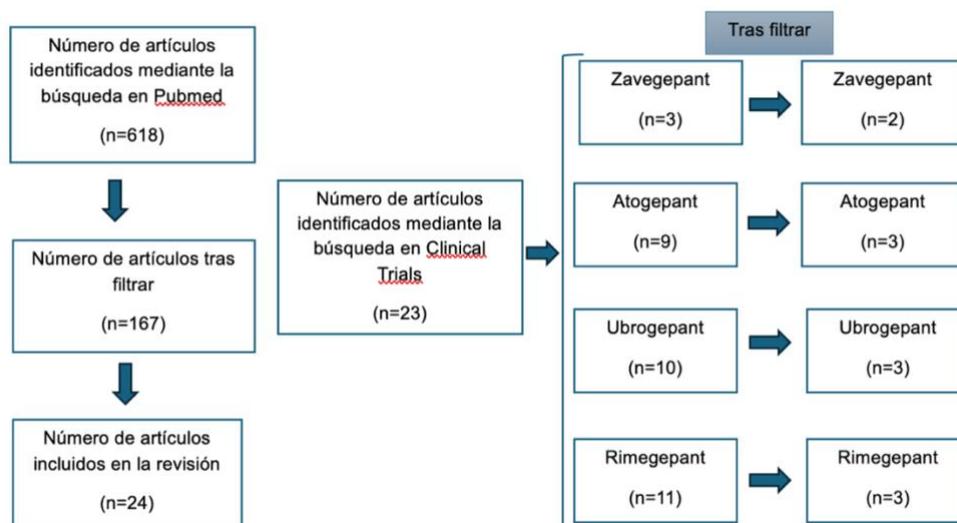
forma se excluyeron los artículos anteriores a 2019 y aquellos que no contenían el texto completo.

En PubMed también se ha buscado información sobre otros tratamientos de la migraña, para ello se han usado las ecuaciones de búsqueda: ("Migraine Disorders"[Mesh]) AND "Serotonin 5-HT1 Receptor Agonists"[Mesh] y ("Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) AND "Migraine Disorders"[Mesh].

También se ha realizado una búsqueda avanzada de los distintos tratamientos en conjunto para ver estudios que los comparen utilizando palabras clave como: "gepants", "triptans" y "migraine".

Posteriormente se buscaron los ensayos clínicos en la base de ClinicalTrials especificando el fármaco (ubrogepant, rimegepant, atogepant o zavegepant) y la enfermedad (migraña). En esta base de datos se usó el filtro 'Completed' para incorporar solo aquellos estudios que ya hubiesen finalizado.

- Con Zavegepant se obtuvieron 3 resultados y se han seleccionado 2.
- Con Atogepant se obtuvieron 9 resultados y se seleccionaron 3.
- Con Ubrogepant se obtuvieron 10 resultados y se seleccionaron 3.
- Con Rimegepant se obtuvieron 11 resultados y se seleccionaron 3.



4.3 Criterios de inclusión y exclusión

Para la búsqueda se incluyeron:

- Artículos científicos, revisiones y ensayos clínicos publicados entre 2019 y 2024
- Resultados que tuvieran disponible el texto completo
- Resultados que estuvieran en español o inglés

Se excluyeron aquellos resultados que:

- Fueron publicados antes del 2019
- Tenían acceso restringido

5. Resultados

En este TFG se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre los 4 fármacos aprobados de la familia de los gepantes: rimegepant, atogepant, ubrogepant y zavegepant. Estas moléculas son péptidos antagonistas del CGRP, su acción se basa en bloquear la vasodilatación que el CGRP produce, lo que causa la sintomatología de la migraña.

El CGRP se encuentra ampliamente distribuido por el sistema nervioso central y periférico, especialmente en estructuras anatómicas relacionadas con la migraña como la corteza cerebral, las meninges, el hipotálamo, el cerebelo y el tronco del encéfalo. También se localiza en las neuronas del nervio trigémino, desde donde se libera. Cuando se une a su receptor activa la adenilato ciclasa que cataliza la síntesis de ATP a monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), activándose así la proteína quinasa A (PKA). Esta activación origina la salida de potasio, lo que causa una hiperpolarización del músculo liso vascular y, en consecuencia, una vasodilatación que provoca la sensación de dolor en la migraña. ⁽⁶⁾

5.1. Eficacia y seguridad del rimegepant

El rimegepant es un gepant de segunda generación. Este fármaco se desarrolló en 2012 y se aprobó por la FDA en 2020 para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y el tratamiento preventivo de la migraña en adultos.

Se administra como tratamiento agudo en dosis de 75 mg vía oral en comprimidos bucodispersables lo que hace que su efecto sea más rápido. Su forma farmacéutica permite que se desintegre el comprimido con la saliva sin necesidad de beber agua, facilitando su ingestión durante una crisis de migraña. Su dosis máxima es 75 mg/24 h. Y para el tratamiento preventivo se recomienda una dosis de 75 mg en días alternos. Alcanza su concentración máxima en 1,5 h y tiene una semivida de 11h, con una biodisponibilidad del 64%. ⁽¹¹⁾

A continuación, se detallan los principales resultados obtenidos en ensayos clínicos realizados con este fármaco (tabla 1).

NCT	Fase	Criterios de inclusión	n	Dosis	Principales resultados
NCT03461757 ⁽¹²⁾	3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - 2-8 ataques severos de migraña/mes 	1351 (1147 mujeres y 204 hombres) - Rimegepant: 682 - Placebo: 669	75 mg ODT	Cese del dolor a las 2h: - Rimegepant: 21,2% - Placebo: 10,9% Cese de los síntomas más molestos: - Rimegepant: 35,1% - Placebo: 26,8% Alivio del dolor a las 2h: - Rimegepant: 59,3% - Placebo: 43,3%
NCT03732638 ⁽¹³⁾	2/3	<ul style="list-style-type: none"> - 4-18 ataques moderados o severos/mes - Ataques de entre 4-72h sin tratamiento 	741 (613 mujeres y 128 hombres) - Rimegepant: 370 - Placebo: 371	75 mg ODT	Nº de días con migraña al mes - Rimegepant: 4,3 - Placebo: 3,5 Nº de participantes que redujeron más de un 50% el nº de ataques severos al mes: - Rimegepant: 49,1% - Placebo: 41,5%
NCT03237845 ⁽¹⁴⁾	3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - 2-8 ataques severos de migraña/mes 	1072 (951 mujeres y 121 hombres) - Rimegepant: 537 - Placebo: 535	75 mg ODT	Cese del dolor a las 2h: - Rimegepant: 19,6 % - Placebo: 12% Cese de los síntomas más molestos: - Rimegepant: 37,6% - Placebo: 25,2% Cese de la fotobia a las 2h: - Rimegepant: 37,4% - Placebo: 22,3%

Tabla 1. Ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad del rimegepant en migraña.

El ensayo clínico [NCT03461757](#) fue un estudio en fase III, con triple ciego y aleatorizado en el que se evaluó la seguridad y eficacia del rimegepant frente a placebo para el tratamiento de la migraña con o sin aura. Algunos criterios de inclusión fueron: tener al menos 18 años, diagnóstico de migraña hace al menos 1 año, ataques de 4-72h sin tratar, no tener más de 8 ataques severos al mes y menos de 15 días con dolor de cabeza al mes. Algunos criterios de exclusión fueron: sujetos con VIH, presentar enfermedades cardíacas, algunos trastornos mentales y presentar adicción al alcohol u otras drogas.

En este ensayo a los participantes se les administró una dosis sublingual de 75 mg de rimegepant o placebo. De las 1351 personas que formaron parte de este estudio: 669 pertenecían al grupo de rimegepant y 682 al grupo placebo. Un 84,9 % de los participantes fueron mujeres y un 15,1% hombres; en su mayoría blancos 74,1%; presentaban migraña sin aura 71,7%.

En este ensayo se evaluó el cese del dolor a las 2h post dosis, para ello se utilizó una escala de 4 niveles: ninguno, medio, moderado o severo. Los resultados se apuntaban en un diario electrónico. Se consideraba cese de dolor como nada de dolor en la escala. Rimegepant obtuvo un 21,2% de cese de dolor, mientras que el placebo fue de 10,9%.

Otro de los resultados medidos fue el cese de los síntomas más molestos, estos eran náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. Para evaluar estos resultados se usó el diario electrónico donde tenían que especificar si había ausencia o presencia de cada uno de los síntomas. Rimegepant obtuvo un 35,1% de reducción, frente al 26,8% que se observó en el grupo placebo.

En cuanto al alivio del dolor a las 2h después de la administración, se utilizó una escala de 4 niveles: nada, medio, moderado o severo. Se consideraba alivio del dolor si los participantes referían su dolor como “nada” o “moderado”. Los resultados se apuntaban en un diario electrónico. Con rimegepant se obtuvo un 59,3% y con placebo 43,4%.

La frecuencia de efectos adversos fue un 5% (no se especifica cuáles fueron).

El ensayo clínico [NCT03732638](#) se trataba de un ensayo fase II/III, aleatorizado, de asignación paralela, con triple ciego y su objetivo era la prevención de la migraña. El estudio se llevó a cabo con 741 personas, de las cuales 371 pertenecían al grupo del rimegepant y 370 al grupo del placebo. De estos participantes un 82,7% eran mujeres y un 79,7% blancos. Se midieron los ataques de migraña al mes (28 días), para ello se contó los días al mes en que se presentó migraña con o sin aura, por al menos 30 minutos y que presentara al menos 1 de los siguientes criterios (a y b): a) 2 o más de los siguientes síntomas: localización unilateral, dolor pulsátil, dolor de moderado a severo, que se agrava con o impide la actividad física rutinaria; b) al menos 1 de los siguientes síntomas: vómitos, náuseas, fotofobia o fonofobia. Si los pacientes usaban medicación para tratar el dolor de cabeza contaba como un día de migraña sin importar la duración o los síntomas. Los resultados se calcularon restando los días con migraña al mes durante las semanas 9 a 12 del ensayo menos los días con migraña al mes de las 4 primeras semanas.

Con rimegepant se obtuvo una media de -4,3 días al mes y con placebo -3,5 días. En cuanto al porcentaje de participantes que tuvo una reducción mayor al 50% en los ataques moderados o severos al mes, los días con migraña fueron evaluados como se describió anteriormente. Se consideró que había una reducción mayor al 50% si el número de días con migraña durante las semanas 9 a 12 del ensayo era menos de la mitad que durante las 4 primeras semanas del ensayo. El grupo de rimegepant consiguió un 49,1% y el placebo 41,5%. Sobre el uso de terapia de rescate el grupo de rimegepant tuvo un 3,7% y el placebo 4%.

En cuanto a los efectos adversos ambos grupos presentaron unos porcentajes similares, siendo con rimegepant un 35,9% y con placebo 35,8%.

El ensayo clínico [NCT03237845](#) fue un ensayo de fase III, aleatorizado, de asignación paralela, con triple ciego, cuya intervención era evaluar la eficacia y seguridad del rimegepant frente a placebo. Se reclutaron 1072 personas, de las cuales 537 se asignaron al grupo rimegepant y 535 al grupo placebo. La media de edad de la población fue de 40,52 años, de los cuáles un 88,7% eran mujeres frente

al 12,3% que eran hombres; un 73,4% eran Caucásicos; de los participantes un 67,3% presentaba migraña sin aura y un 83,4% no usaba profilácticos para la migraña. En este ensayo se clasificó los distintos niveles de dolor en una escala de 4 niveles: ninguno, medio, moderado o severo. A los participantes se les administraba una única dosis de 75mg vía oral al día.

Algunos de los resultados que se midieron fueron: cese del dolor a las 2h, para ello se utilizó una escala de 4 niveles: ninguno, medio, moderado o severo. Los resultados se apuntaban en un diario electrónico. Se consideraba cese de dolor como nada de dolor en la escala. Rimegepant obtuvo 19,6% frente al 12,0% del placebo.

En el cese de los síntomas más molestos, se usó el diario electrónico donde tenían que especificar si había ausencia o presencia de cada uno de los síntomas (nauseas, fotofobia o fonofobia), rimegepant consiguió un 37,6% y 25,2% el placebo.

En cuanto a la disminución del dolor a las 2h, se utilizó una escala de 4 niveles: nada, medio, moderado o severo. Se consideraba alivio del dolor si los participantes referían su dolor como “nada” o “moderado”. Con rimegepant se consiguió 58,1% y con el placebo 42,8%. Otros datos fueron la disminución de la fotofobia y fonofobia donde la eficacia de rimegepant fue ligeramente superior al placebo.

En cuanto a los efectos adversos se reportó 1 caso con rimegepant de dolor de espalda y 2 casos con placebo que fueron dolor en el pecho e infección del tracto urinario.

5.2. Eficacia y seguridad del atogepant

Atogepant está indicado para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos que tengan al menos 4 días de migraña al mes. Se administra en dosis de 10, 30 o 60 mg vía oral al día dependiendo de la severidad, comorbilidades y medicación concomitante. Se puede administrar con o sin comida. Se metaboliza vía el citocromo CYP3A4, es por eso por lo que si se administra junto a otros fármacos que inhiban o induzcan este citocromo puede variar su concentración. En caso de que se administre junto con un inhibidor del CYP3A4 se usaría la dosis de 10 mg, si se administra con un inductor se usarían las dosis más altas de 30 y 60 mg. Alcanza su concentración máxima a las 2 h post dosis y tiene una semivida de 11 h. Se excreta mayoritariamente en heces (89%) y, en menor medida, en la orina (8%). A pesar de que la eliminación en orina sea baja en los estudios no se incluyeron a personas con enfermedades renales, en esta población la dosis recomendada es de 10mg. ^(15,16)

A continuación, se detallan los principales resultados obtenidos en ensayos clínicos realizados con este fármaco (tabla 2).

NCT	Fase	Criterios de inclusión	n	Dosis	Principales resultados
NCT03777059 (17)	3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - Edad entre 18-50 años 	902 (801 mujeres y 101 hombres) <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant 10 mg: 221 - Atogepant 30mg: 228 - Atogepant 60 mg: 231 - Placebo: 222 	10, 30 y 60 mg ODT	N° días migraña al mes <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant 10 mg: -3,69 - Atogepant 30 mg: -3,86 - Atogepant 60 mg: -4,20 - Placebo: - 2,48 N° días en los que se ha usado tratamiento agudo: <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant 10 mg: -3,66 - Atogepant 30 mg: -3,68 - Atogepant 60 mg: -3,85 - Placebo: -2,35 Porcentaje de participantes con una mejora del 50% en los días de migraña <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant 10 mg: 55,6% - Atogepant 30 mg: 58,7% - Atogepant 60 mg: 60,8% - Placebo: 29,0%
NCT03855137 (18)	3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - Edad entre 18-50 años - Entre 8-15 días con migraña al mes 	778 (682 mujeres y 96 hombres) <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant 30 mg: 257 - Atogepant 60mg: 262 - Placebo: 259 	30 y 60 mg ODT	Cambio en el n° de días con migraña al mes <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant 30 mg: -7,13 - Atogepant 60 mg: -7,27 - Placebo: -4,63 N° días en los que se ha usado tratamiento agudo: <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant 30 mg: -6,23 - Atogepant 60 mg: -6,33 - Placebo: -3,57 Porcentaje de participantes con una mejora del 50% en los días de migraña <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant 30 mg: 42,7% - Atogepant 60 mg: 41,0% - Placebo: 26,0%
NCT04740827 (19)	3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - 4-14 días de migraña al mes - 2-4 medicaciones preventivas sin éxito 	315 (281 mujeres y 34 hombres) <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant: 157 - Placebo: 158 	60mg ODT	Cambio en el n° de días con migraña al mes <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant: -4,29 - Placebo: -1,86 N° días en los que se ha usado tratamiento agudo: <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant: -3,79 - Placebo: -1,11 Porcentaje de participantes con una mejora del 50% en los días de migraña <ul style="list-style-type: none"> - Atogepant 30 mg: 77% - Placebo: 27%

Tabla 2. Ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de atogepant

El ensayo [NCT03777059](#) fue un estudio aleatorizado, paralelo, de 4 brazos, con doble ciego (investigador y participante) cuya intervención era el tratamiento con atogepant o placebo con el objetivo de prevenir la migraña. Se recogieron los datos de 902 personas, que se dividieron en 4 grupos: placebo (222 personas), atogepant 10 mg (221 personas), atogepant 30 mg (228 personas) y atogepant 60 mg (231 personas). La media de edad de los participantes fue 41,6 años, la mayoría de las participantes eran mujeres 88,8% frente a un 11,2% que eran hombres; un 83,4% de los participantes eran caucásicos. La media de días de migraña al mes previo al estudio era similar en todos los grupos, al igual que los días de toma de medicamentos para el tratamiento agudo al mes.

Una de las medidas estudiadas fue el cambio en el nº de días de migraña al mes, considerando días con migraña aquellos en los que los pacientes manifestaban dolor de cabeza o tomaron medicación para el dolor. Este resultado se comparó con los 28 días previos a comenzar el tratamiento, un resultado negativo indica una mejora. Atogepant 10 mg obtuvo una mejora de -3,69 días, atogepant 30mg -3,86 días, atogepant 60mg -4,20 días y el placebo -2,48 días.

Otra medida valorada fue el nº de veces que usaron medicación en un mes. Un resultado negativo indicaba una mejora de la enfermedad. Con atogepant 10 mg se obtuvo -3,66 días, con atogepant 30 mg -3,68 días, atogepant 60 mg -3,85 días y placebo -2,35 días. En cuanto al porcentaje de pacientes que obtuvo una mejora de al menos el 50%, se observó, con atogepant 10mg, que un 55,6% de los participantes, con atogepant 30 mg fueron el 58,7%, con atogepant de 60 mg el 60,8% y con placebo un 29,0% de los pacientes.

En relación con los efectos adversos graves solo se notificaron en placebo y atogepant 10 mg. En el placebo hubo 3: un trastorno gastrointestinal (hemorragia por úlcera gástrica), un trastorno del sistema nervioso (lesión cerebral) y un trastorno respiratorio (edema pulmonar). Con atogepant 10 mg surgieron 2: un trastorno del sistema nervioso (neuritis óptica) y un trastorno respiratorio (asma). El umbral de otros efectos adversos menos graves fue de un 5% siendo los trastornos gastrointestinales y las infecciones los más frecuentes.

El ensayo [NCT03855137](#) fue un estudio aleatorizado, paralelo, de 3 brazos, con triple ciego (investigador, participante y cuidador) cuya intervención era el tratamiento con atogepant o placebo con el objetivo de prevenir la migraña. En este ensayo participaron 778 personas, divididas en 3 grupos: placebo (259 personas), atogepant 30 mg (257 personas) y atogepant 60 mg (262 personas). La media de edad de los participantes era 42,1 años, un 87,7% eran mujeres y un 12,3% hombres; en cuanto a las razas más predominantes, un 59,4% eran caucásicos y un 36,4% asiáticos. Todos los grupos presentaban número de días al mes con migraña similares.

En cuanto al nº de días con migraña al mes, en el grupo de placebo se observó una mejora de -4,63 días, en cambio el grupo con atogepant 30 mg se obtuvo una mejora de -7,13 días y con atogepant 60 mg de -7,27 días. Con relación al nº de días que fue necesario el uso de tratamiento agudo, con placebo se consiguió una reducción de -3,57 días, con atogepant 30 mg llegó hasta -6,23 días y con atogepant 60 mg de -6,33 días.

Otra de las medidas que se valoraron fue el porcentaje de participantes que consiguió una mejora de al menos un 50% en los días con migraña. En el caso del grupo placebo un 26% de los participantes, con atogepant 30 mg fue un 42,7% y con atogepant 60 mg un 41,0%

En este ensayo se notificaron efectos adversos graves en el grupo placebo 3 casos (epicondilitis, mieloma de células plasmáticas y un intento de suicidio), en el grupo de atogepant 30 mg fueron 4 casos (absceso anal, tumor benigno de ovario, neumonía y un intento de suicidio) y con atogepant 60 mg fueron 7 notificaciones (colelitiasis, covid-19, caída, fractura de cadera, accidente de tráfico, complicación con vacunas, dolor espinal, desviación del tabique nasal y tumor de la médula espinal). En cuanto a los efectos adversos menos graves, con una frecuencia de 5% los más recurrentes fueron los trastornos gastrointestinales (náuseas y estreñimiento).

El ensayo NCT04740827 fue un estudio aleatorizado, de asignación paralela, con doble ciego (participantes y cuidadores), cuya intervención era el tratamiento de la migraña con atogepant. Participaron 315 personas, divididas en 2 grupos: placebo (158 personas) y atogepant 60 mg (157 personas). La media de edad fue 42,1 años; un 89,2% de los participantes eran mujeres; un 95,9% eran blancos y todos los grupos presentaban número de días al mes con migraña similares. Una de las medidas estudiadas fue el cambio en el nº de días con migraña al mes, con placebo se obtuvo un cambio de -1,86 días y con atogepant 60 mg -4,29 días.

En cuanto a los días que fue necesario usar medicación para el dolor, con placebo se redujo en -1,11 días y con atogepant 60 mg -3,79 días. En referencia al porcentaje de participantes que tuvo una reducción de al menos un 50% en los días de migraña al mes, con placebo el resultado fue de un 17,5% de los participantes y atogepant un 51% de los participantes.

Con relación a los efectos adversos graves solo el grupo de atogepant presentó 4 notificaciones (taquicardia, 2 neoplasias de mama y un aborto inducido). Respecto a los efectos adversos leves presentaron un 5% de frecuencia. Los más comunes fueron los trastornos gastrointestinales y las infecciones.

5.3. Eficacia y seguridad del ubrogepant

El ubrogepant o ubrogepante, está indicado para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos, desde al año 2019 (FDA). Se trata del primer gepante aprobado para el tratamiento agudo de la migraña. La dosis recomendada es de 50-100 mg vía oral. Se puede administrar una segunda dosis si es necesario tras 2h, el máximo en 24 horas es 200 mg.

Tiene una alta selectividad por el receptor CGRP y afinidad moderada y actividad antagonista en el receptor de la amilina AMY1. Se absorbe rápidamente y alcanza su máxima concentración 1,5 h después de la administración y una semivida de 5-7 h. La comida no altera la farmacocinética del ubrogepant. Se une en un 87% a

proteínas plasmáticas y se metaboliza vía el CYP3A4, eliminándose por bilis y heces. ⁽²⁰⁾

A continuación, se detallan los principales resultados obtenidos en ensayos clínicos realizados con este fármaco (tabla 3).

NCT	Fase	Criterios de inclusión	n	Dosis	Principales resultados
NCT02867709 (21)	3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - 2-8 ataques severos de migraña/mes - Episodios de dolor que duran entre 4-72h sin tratamiento 	1686 (1492 mujeres y 194 hombres) <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 25mg: 561 - Ubrogé pant 50mg: 562 - Placebo: 563 	25 y 50 mg ODT	Cese del dolor a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 25 mg: 20,7% - Ubrogé pant 50 mg: 21,8% - Placebo: 14,3% Cese de los síntomas más molestos a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 25 mg: 34,1% - Ubrogé pant 50 mg: 38,9% - Placebo: 27,4% Alivio del dolor a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 25 mg: 60,5% - Ubrogé pant 50 mg: 62,7% - Placebo: 48,2%
NCT02828020 (22)	3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - 2-8 ataques severos de migraña/mes - Episodios de dolor que duran entre 4-72h sin tratamiento 	1672 (1463 mujeres y 209 hombres) <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 50mg: 556 - Ubrogé pant 100mg: 557 - Placebo: 559 	50 y 100 mg ODT	Cese del dolor a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 50 mg: 19,2% - Ubrogé pant 100 mg: 21,2% - Placebo: 11,8% Cese de los síntomas más molestos a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 50 mg: 38,6% - Ubrogé pant 100 mg: 37,7% - Placebo: 27,8% Alivio del dolor a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 50 mg: 60,7% - Ubrogé pant 100 mg: 61,4% - Placebo: 49,1%
NCT04492020 (23)	3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - Episodios de dolor que duran entre 4-72h sin tratamiento - 2-8 ataques severos de migraña/mes 	480 (421 mujeres y 51 hombres) <ul style="list-style-type: none"> - Grupo A (en el primer pródromo placebo y ubrogé pant 100mg en el segundo): 247 - Grupo B (ubrogé pant 100mg en el primer pródromo y placebo en el segundo): 233 	100 mg ODT	Ausencia de dolor moderado-severo a las 24h: <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 100 mg: 45,5% - Placebo: 28,6% Ausencia de dolor moderado-severo a las 48h: <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 100 mg: 40,7% - Placebo: 24,6% Ausencia del dolor de cualquier intensidad: <ul style="list-style-type: none"> - Ubrogé pant 100 mg: 23,7% - Placebo: 13,9%

Tabla 3. Ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de Ubrogé pant

El ensayo clínico [NCT02867709](#) fue un estudio de fase 3, aleatorizado, de asignación paralela, con doble ciego (participantes e investigadores) que tenía como propósito tratar los ataques agudos de migraña. Participaron 1686 pacientes con una media de edad de 41,4 años, de los cuáles un 88,5% eran mujeres, en su mayoría caucásicas (81,4%) seguido de afroamericanas (16,0%). En este estudio se tuvo en cuenta el cese del dolor a las 2h de administrar el tratamiento, para ello a los participantes se les proporcionó un diario electrónico para que clasificaran su dolor de cabeza en una escala que iba desde nada de dolor a dolor severo. Se consideró como cese de dolor si pasaban de dolor moderado o severo a nada de dolor. En este resultado solo se analizó a las personas que habían evaluado su dolor antes y después de la dosis. En el caso del placebo un 14,3% de los participantes notificaron cese de dolor, con ubrogepant 25 mg llegó hasta un 20,7% y con ubrogepant 50 mg un 21,8%.

Respecto al cese de los síntomas más molestos, estos se notificaban a través del diario electrónico y se consideró que estos síntomas eran fotofobia, fonofobia y/o náuseas. En el grupo placebo un 27,4% de los participantes consideró que los síntomas más molestos habían desaparecido, con ubrogepant 25mg un 34,1% y con ubrogepant 50mg un 38,9%.

Otra de las medidas era el alivio del dolor a las 2h de la administración, se consideró que había una reducción del dolor si pasaban de un dolor severo o moderado a un dolor ligero o nada de dolor, esto se notificaba a través del diario electrónico. En este resultado solo se analizó a las personas que habían evaluado su dolor antes y después de la dosis. En esta medida un 48,2% de los participantes del grupo placebo notificaron alivio del dolor a las 2h, en el caso del ubrogepant 25 mg fue un 60,5% y con ubrogepant 50 mg un 62,7%. Los efectos adversos tuvieron una frecuencia del 5% y no se especifica cuáles fueron los más frecuentes.

El ensayo clínico [NCT02828020](#) fue un estudio en fase 3, aleatorizado, de asignación paralela, con doble ciego (participantes e investigadores) cuyo objetivo era tratar los ataques agudos de migraña. Participaron 1672 personas, en el grupo

del placebo 559, en ubrogepant 50mg 556 y en ubrogepant 100 mg 557. La media de edad fue de 40,7 años. Un 87,5% de los participantes eran mujeres, un 82,4% eran caucásicos y un 88,5% no eran hispanos.

Una de las medidas estudiadas fue el cese del dolor a las 2h de la administración, para ello a los participantes se les proporcionó un diario electrónico para que clasificaran su dolor de cabeza en una escala que iba desde nada de dolor a dolor severo. Se consideró como cese de dolor si pasaban de dolor moderado o severo a nada de dolor. En este resultado solo se analizó a las personas que habían evaluado su dolor antes y después de la dosis. En el grupo de placebo un 11,8% de los participantes notificó un cese del dolor, en el caso del grupo ubrogepant 50mg un 19,2% y con ubrogepant 100mg un 21,2% de los participantes.

En este estudio también se midió el porcentaje de participantes en el que los síntomas más molestos cesaron, para ello se notificaba a través del diario electrónico si los pacientes presentaban fotofobia, fonofobia y/o náuseas. En esta medida en el grupo placebo un 27,8% de los participantes consiguió el cese de los síntomas más molestos, con ubrogepant 50 mg un 60,7% y con ubrogepant 100 mg un 61,4%

Respecto al alivio del dolor a las 2h se consideró que había una reducción del dolor si pasaban de un dolor severo o moderado a un dolor ligero o nada de dolor, esto se notificaba a través del diario electrónico. En este resultado solo se analizó a las personas que habían evaluado su dolor antes y después de la dosis. En esta medida un 49,1% de los participantes del grupo placebo notificaron alivio del dolor a las 2h, en el caso del ubrogepant 50 mg fue un 60,7% y con ubrogepant 100 mg un 61,4%.

En cuanto a los efectos adversos graves en el grupo de ubrogepant 50 mg se notificaron 3 casos (enfermedad cardíaca, apendicitis y aborto espontáneo) y en el grupo de ubrogepant 50mg hubo 2 casos (apendicitis y convulsiones).

El ensayo NCT04492020 fue un estudio en fase 3, aleatorizado, de asignación cruzada, con doble ciego (investigadores y participantes). En este ensayo los participantes se dividieron en dos grupos: el grupo A recibió placebo en el primer pródromo y ubrogepant 100 mg en el segundo. El grupo B recibió ubrogepant 100 mg en el primer pródromo y placebo en el segundo. La media de edad de los 480 participantes era de 42,3 años, un 87,7% eran mujeres, un 92,7% eran no hispanos y un 88,1% eran caucásicos. En este ensayo se midió el porcentaje de personas que notificaron ausencia de dolor moderado o severo tras las 24h de la administración. Estos datos se recogieron a través de un diario electrónico, la ausencia de dolor se basó en las notificaciones de dolor y el uso de terapia de rescate. En esta medida el placebo consiguió un 28,6% y el ubrogepant 100mg un 45,5%.

En cuanto al cese del dolor moderado o severo tras las 48h de la administración, se midió igual que el anterior. En el grupo placebo, un 24,6% de participantes notó mejoría y en el grupo de ubrogepant 100 mg un 40,7%. Otra medida fue la ausencia del dolor de cualquier intensidad tras 24h, que se midió siguiendo los mismos criterios descritos antes. En el grupo placebo un 13,9% de los participantes notificaron ausencia de dolor y en el grupo ubrogepant 100 mg un 23,7%.

En cuanto a los efectos adversos graves se notificó un caso de rabdomiólisis en el grupo placebo. Respecto a los efectos adversos leves los más comunes fueron náuseas, fatiga, mareo y somnolencia.

5.4 Eficacia y seguridad del Zavegepant

El zavegepant está indicado para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura, la FDA aprobó su uso en formato spray nasal en 2023. También se están haciendo ensayos con formulaciones orales. La dosis recomendada es de 10mg vía nasal, siendo la dosis máxima 10mg en 24h (una pulverización) ⁽²⁴⁾. Zavegepant es un antagonista potente y selectivo del CGRP, que tiene una excelente solubilidad acuosa (lo que permite su uso nasal) y estabilidad oxidativa.

Tiene una rápida absorción, alcanzando su concentración máxima a los 30 minutos de su administración. Tiene una semivida de 6,55h, se une a proteínas plasmáticas en un 90% aproximadamente y se elimina mayoritariamente por bilis y heces, y en menor medida por excreción renal. ⁽²⁵⁾

A continuación, se detallan los principales resultados obtenidos en ensayos clínicos realizados con este fármaco (tabla 4).

NCT	Fase	Criterios de inclusión	n	Dosis	Principales resultados
NCT04571060 ⁽²⁶⁾	3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - 2-8 ataques severos de migraña/mes - Episodios de dolor que duran entre 4-72h sin tratamiento 	1282 (1059 mujeres y 223 hombres) <ul style="list-style-type: none"> - Zavegepant 10mg: 629 - Placebo: 653 	10mg UDS	Cese del dolor a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Zavegepant 10mg: 23,6% - Placebo: 14,9% Cese de los síntomas más molestos a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Zavegepant 10mg: 39,6% - Placebo: 31,1% Alivio del dolor a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Zavegepant 10mg: 58,7% - Placebo: 49,7%
NCT03872453 ⁽²⁷⁾	2/3	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña de al menos 1 año - 2-8 ataques severos de migraña/mes - Episodios de dolor que duran entre 4-72h sin tratamiento 	1588 (1354 mujeres y 234 hombres) <ul style="list-style-type: none"> - Zavegepant 5mg: 388 - Zavegepant 10mg: 394 - Zavegepant 20mg: 403 - Placebo: 403 	5, 10 y 20mg UDS	Cese del dolor a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Zavegepant 5mg: 19,6% - Zavegepant 10mg: 22,5% - Zavegepant 20mg: 23,1% - Placebo: 15,5% Cese de los síntomas más molestos a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Zavegepant 5mg: 39% - Zavegepant 10mg: 41,9% - Zavegepant 20mg: 42,5% - Placebo: 33,7% Alivio del dolor a las 2h: <ul style="list-style-type: none"> - Zavegepant 5mg: 57,9% - Zavegepant 10mg: 60,6% - Zavegepant 20mg: 61,2% - Placebo: 53,6%

Tabla 4. Ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad del Zavegepant.

El ensayo clínico NCT04571060 fue un estudio en fase 3, aleatorizado, de asignación paralela, con triple ciego (participantes, investigadores y cuidadores),

cuya intervención era el tratamiento de la migraña con zavegepant o placebo. La media de edad de los participantes era de 40,8 años, un 82,6% eran mujeres, un 79,7% eran de origen no hispano y un 82,7% eran caucásicos. En este ensayo se evaluó el porcentaje de participantes que notificaron ausencia de dolor 2h después de la administración. Para medir este resultado se utilizó un diario electrónico donde los participantes anotaban su dolor basándose en una escala (nada, leve, moderado o severo). Se consideraba ausencia de dolor si contestaban `nada´. Los resultados indicaron un valor del 14,9% para el grupo placebo frente al 23,6% que se obtuvo en el grupo tratado con zavegepant. Otra de las medidas fue el cese de los síntomas más molestos, como náuseas, fotofobia y fonofobia. Para calcular estos resultados se usó un diario electrónico donde los participantes anotaban la ausencia o presencia de cada uno de estos síntomas, definiendo la ausencia si los pacientes notificaban la presencia de estos antes de la administración y no tras la dosis. Los resultados de ausencia de síntomas más molestos obtenidos con placebo fueron del 31,3% y con zavegepant del 39,6%. En cuanto al alivio del dolor, se definió como ausencia de dolor o dolor leve empleando una escala que iba desde nada de dolor hasta dolor severo. Los resultados se apuntaban en un diario electrónico, en el grupo placebo un 49,7% de los participantes notificaron alivio del dolor frente a un 58,7% en el grupo de zavegepant.

En cuanto a los efectos adversos en el grupo de Zavegepant se notificaron 129 casos de disgeusia y en el grupo placebo 31.

El ensayo clínico [NCT04571060](#) fue un estudio en fase 3, aleatorizado, de asignación paralela, con triple ciego (participantes, investigadores y cuidadores), cuya intervención era el tratamiento de la migraña con zavegepant o placebo. Los participantes fueron aleatorizados en 4 grupos (1:1:1:1): zavegepant 5mg, 10mg y 20mg y placebo. La media de edad de los participantes fue de 40,8 años, un 85,3% eran mujeres, un 81,9% no hispanos y un 78,1% caucásicos. En este estudio se evaluó el porcentaje de participantes que notificaron ausencia de dolor a las 2h después de la dosis. Para ello, se utilizó un diario electrónico donde los participantes

anotaban su dolor basándose en una escala (nada, leve, moderado o severo), Se consideraba ausencia de dolor si contestaban `nada´. Los resultados obtenidos con placebo fueron que un 15,5% notificó ausencia de dolor, con zavegepant 5mg un 19,6%, con zavegepant 10mg un 22,5% y con zavegepant 20mg un 23,1%. Otra de las medidas fue el cese de los síntomas más molestos, como se ha comentado previamente. En esta medida un 33,7% de los participantes del grupo placebo notificaron ausencia de los síntomas más molestos, un 39% del grupo zavegepant 5mg, un 41,9% del grupo zavegepant 10mg y un 42,5% del grupo zavegepant 20mg. En cuanto al alivio del dolor, en el grupo placebo un 53,6% de los participantes notificaron alivio del dolor frente a un 57,9% en el grupo de zavegepant 5mg, un 60,6% con zavegepant 10mg y un 61,2% con zavegepant 20mg.

Respecto a los efectos adversos graves hubo dos casos, un paciente con trombosis en el grupo de zavegepant 10mg y otro con migraña vestibular en el grupo placebo. Los efectos adversos (sin incluir los graves) tuvieron una frecuencia del 5%, siendo el grupo de zavegepant 20mg los que más reportó y el grupo placebo los que menos. Los efectos adversos notificados fueron molestias nasales y disgeusia.

6. Análisis y discusión

Teniendo en cuenta los resultados anteriores se intentará valorar qué aportan estos gepantes en el tratamiento de la migraña, según su eficacia y su seguridad.

En todos los ensayos clínicos comentados los gepantes presentaban una eficacia superior frente a placebo. Esto demuestra que los gepantes son efectivos tanto para el tratamiento agudo como para el preventivo. Sin embargo, habría que compararlo con los tratamientos que ya hay disponibles para ayudar en la toma de decisiones clínicas.

En el caso del **tratamiento agudo** de la migraña se encuentran aprobados rimegepant, ubrogepant y zavegepant.

Los ensayos clínicos NCT03461757 y NCT03237845 con rimegepant 75mg para el tratamiento agudo se encontraban en fase 3, los resultados que se midieron

fueron cese del dolor a las 2h, cese de los síntomas más molestos a las 2h, cese de la fotofobia a las 2h y alivio del dolor a las 2h. En todas las medidas rimegepant obtuvo mejor puntuación que el placebo (tabla 4).

	<u>NCT03461757</u>		<u>NCT03237845</u>	
	RIMEGEPANT 75 mg	PLACEBO	RIMEGEPANT 75 mg	PLACEBO
Cese del dolor a las 2h	21,2%	10,9%	19,6%	12%
Cese de síntomas más molestos a las 2h	35,1%	28,8%	37,6%	25,2%
Alivio del dolor a las 2h	59,3%	43,3%	X	X
Cese fotofobia 2h	X	X	37,4%	22,3%

Tabla 4. Resultados ensayos con Rimegepant

Los ensayos clínicos NCT02867709, NCT02828020 y NCT04492020 con ubrogepant se encontraban en fase 3, los resultados que se midieron fueron cese del dolor a las 2h, cese de los síntomas más molestos a las 2h, ausencia de dolor moderado-severo a las 24h, ausencia de dolor moderado-severo a las 48h y ausencia de dolor de cualquier intensidad. En todas las medidas ubrogepant obtuvo mejor puntuación que el placebo (tabla 5).

	<u>NCT02867709</u>			<u>NCT02828020</u>			<u>NCT04492020</u>	
	Ubro 25 mg	Ubro 50 mg	Placebo	Ubro 50 mg	Ubro 100 mg	Placebo	Ubro 100 mg	Placebo
Cese del dolor a las 2h	20,7%	21,8%	14,3%	19,2%	21,2%	11,8%	X	X
Cese de síntomas más molestos a las 2h	34,1%	38,9%	27,4%	38,6%	37,7%	27,8%	X	X
Alivio del dolor a las 2h	60,5%	62,7%	48,2%	60,7%	61,4%	49,1%	X	X
Ausencia dolor moderado-severo 24h	X	X	X	X	X	X	45,5%	28,6%
Ausencia dolor moderado-severo 48h	X	X	X	X	X	X	40,7%	24,6%
Ausencia de dolor	X	X	X	X	X	X	23,7%	13,9%

Tabla 5. Resultados ensayos con *Ubrogapant*. (Ubrogapant)

Los ensayos clínicos NCT03461757 y NCT03237845 con zavegepant se encontraban en fase 3 y fase 2/3 respectivamente, los resultados que se midieron fueron cese del dolor a las 2h, cese de los síntomas más molestos a las 2h y alivio del dolor. En todas las medidas zavegepant obtuvo mejor puntuación que el placebo (tabla 6).

	<u>NCT03461757</u>		<u>NCT03237845</u>			
	ZAVEGEPANT 10 mg	PLACEBO	ZAVEGEPANT 5mg	ZAVEGEPANT 10 mg	ZAVEGEPANT 20mg	PLACEBO
Cese del dolor a las 2h	23,6%	14,9%	19,6%	22,5%	23,1%	15,5%
Cese de síntomas más molestos a las 2h	39,6%	31,1%	39,0%	41,9%	42,5%	33,7%
Alivio del dolor a las 2h	58,7%	49,7%	57,9%	60,6%	61,2%	53,6%

Tabla 6. Resultados ensayos con Zavegepant

Estos tres fármacos han presentado resultados favorables para el tratamiento agudo de la migraña y son seguros a corto plazo. Además, pueden ser una opción para pacientes que no pueden usar los triptanes. Sin embargo, parecen ser menos efectivos que otros tratamientos disponibles. En el metaanálisis realizado por Yang et al., 2021 se compararon de forma indirecta los triptanes frente a nuevos fármacos para el tratamiento agudo de la migraña (ditanes y gepantes). En esta revisión sistemática se incluyeron 64 ensayos clínicos aleatorizados. ⁽²⁸⁾

Los triptanes sustituyeron a los derivados ergotamínicos para el tratamiento de la migraña. Sin embargo, solo un 27-30% de los pacientes tratados con triptanes consigue suprimir el dolor a las 2h de la administración. Además, se cree que el uso constante de estos fármacos puede provocar dolor de cabeza. Por otro lado, estos fármacos están contraindicados en personas con problemas cardiovasculares. Todo esto hace necesaria la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de esta enfermedad.

En este metaanálisis todos los triptanes presentaron mejores resultados que rimegepant y ubrogepant en el cese del dolor a las 2h, según las guías de la International Headache Society para determinar la efectividad de los fármacos se debe medir el cese del dolor a las 2h y el cese de los síntomas más molestos, estos objetivos cumplen con las expectativas de los pacientes ⁽²⁹⁾. En cambio, entre gepantes y ditanes no hubo diferencias significativas. Algunos investigadores apuntan que los gepantes podrían tener un beneficio tardío a las 3-8 horas post dosis debido a su larga semivida. En cuanto a los efectos adversos, la mayoría fueron leves o moderados y tuvieron mayor porcentaje en el grupo de triptanes.

Estos nuevos compuestos han ampliado las opciones para el tratamiento agudo de la migraña. Además, son una opción para aquellos pacientes que tenían contraindicados los triptanes por problemas cardiovasculares, en dos estudios de fase 1 se vio que zavegepant, en dosis incluso cuatro veces superior a la recomendada, no prolongaba el intervalo QT ni tenía efecto sobre otros parámetros cardiovasculares ⁽²⁵⁾. También se ha descubierto que la vasoconstricción no es necesaria para tratar la enfermedad. A pesar de todo esto los triptanes permanecerán como primera línea de tratamiento debido a: su mayor eficacia, su mayor conocimiento de los efectos adversos a largo plazo y su menor precio.

Este nuevo grupo de fármacos también puede ser una opción para aquellos pacientes que no han tenido respuesta a los triptanes, según la European Headache Federation (EHF) se considera que un paciente responde al tratamiento cuando: a) mejora su dolor de cabeza, b) alivio o cese del dolor y c) ausencia de efectos adversos. Se considera que un ataque ha sido tratado efectivamente si la respuesta tarda entre 2-24 horas. Se considera que un paciente no responde cuando no cumple estos criterios, en este caso los gepantes serían una posible opción. ⁽³⁰⁾ Rimegepant debería ser considerado primera opción en aquellos pacientes en riesgo de cefalea por uso excesivo de medicación, así como aquellos con migraña crónica refractaria. ⁽³¹⁾

En el caso de pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis de gepantes según el aclaramiento. En el caso del ubrogepant para pacientes con un

CL 15-29 mL/min se debe administrar una dosis de 50mg y tras 2h administrar otra hasta los 100 mg/día. Rimegepant se debe evitar en pacientes con un CL menor a 15mL/min por falta de estudios. ⁽³²⁾

No obstante, no hay estudios directos que comparen los gepantes frente a los triptanes lo que dificulta la comparación de los datos. A esto se le suma algunas limitaciones de este trabajo como: los ensayos valorados no siempre medían los mismos resultados, ni de la misma forma o no seguían las mismas pautas de administración. Estos ensayos entre los nuevos tratamientos para la migraña y los triptanes pueden ser una guía para la toma de decisiones en la práctica clínica. Sin embargo, se desconoce la seguridad a largo plazo de estos nuevos fármacos, a diferencia de los tratamientos para las crisis agudas que se encuentran disponibles desde hace años.

Todo esto hace más difícil comparar los resultados de los distintos ensayos clínicos.

En cuanto al **tratamiento preventivo** de la migraña encontramos rimegepant y atogepant.

El ensayo clínico NCT03732638 con rimegepant 75 mg para el tratamiento preventivo se encontraban en fase 2/3, los resultados que se midieron fueron nº de días con migraña al mes, nº de participantes que redujeron más de un 50% el nº de ataques severos al mes. En todas las medidas rimegepant obtuvo mejor puntuación que el placebo. Los días con migraña tuvieron una mayor reducción en el grupo de rimegepant y más participantes redujeron más de un 50% los ataques severos al mes con rimegepant (tabla 7).

	<u>NCT03461757</u>	
	RIMEGEPANT 75 mg	PLACEBO
Nº de días con migraña al mes	-4,3	-3,5
Nº de participantes que redujeron >50% el nº de ataques severos al mes	49,1%	41,5%

Tabla 7. Resultados ensayos con Rimegepant

En el caso de atogepant, los ensayos clínicos NCT03777059, NCT03855137 y NCT04740827 valoraban el uso de atogepant para el tratamiento preventivo de la migraña. Estos ensayos de fase 3 tenían como finalidad medir el cambio en el nº de días con migraña al mes, el nº de días en los que se hizo uso del tratamiento agudo y el porcentaje de participantes que tuvo una mejora del 50% en los días con migraña. En todos los resultados medidos atogepant obtuvo mejor puntuación que el placebo (tabla 8).

	<u>NCT03777059</u>				<u>NCT03855137</u>			<u>NCT04740827</u>	
	Atog 10 mg	Atog 30 mg	Atog 60 mg	P	Atog 30 mg	Atog 60 mg	P	Atog 60 mg	P
Nº días con migraña al mes	-3,69	-3,86	-4,20	-2,48	-7,13	-7,27	-4,63	-4,29	-1,86
Nº de días que usó medicación	-3,66	-3,68	-3,85	-2,35	-6,23	-6,33	-3,57	-3,79	-1,11
% participantes con una mejora del 50%	55,6%	58,7%	60,8%	29,0%	42,7%	41,0%	26,0%	77,0%	27,0%

Tabla 8. Resultados ensayos con Atogepant. (Atog: Atogepant; P: Placebo).

Tanto rimegepant como atogepant están aprobados por la EMA y se comercializan en España para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes que tengan 4 días de migrañas al mes. Estos tratamientos, como se ha comentado anteriormente, presentan mayor eficacia frente a placebo y parecen seguros. No obstante, estos tratamientos no parecen los más efectivos como mediación preventiva. En el metaanálisis llevado a cabo por Haghdoost et al. 2023 se evaluaron 19 estudios que evaluaban distintos anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña, rimegepant y atogepant. Este ensayo comparó de forma indirecta los distintos resultados de los tratamientos ya que no hay ensayos que los comparen de forma directa. ⁽³³⁾

En los resultados se vio que todos los fármacos reducían más los días de migraña al mes frente a placebo, aunque los resultados con rimegepant y atogepant no fueron estadísticamente significativos. En cuanto al número de cefaleas al mes y los días de uso de medicación para el dolor se redujeron más con rimegepant y atogepant que con placebo. La EHF recomienda usar los anticuerpos monoclonales del CGRP como primera línea de tratamiento en la prevención de la migraña ⁽¹⁰⁾. Los gepantes podrían ser una primera opción si se prefiere la vía oral, o por su semivida más corta (en mujeres que planean un embarazo), especialmente atogepant 120 mg sería el fármaco de elección en vez de un anticuerpo monoclonal. En este metaanálisis recalcan que un estudio indirecto no puede sustituir a un estudio directo. Es necesario comparar de forma directa los grupos de fármacos, ya que los estudios que se han tenido en cuenta pueden diferir en la ruta de administración y en los grupos analizados.

En el metaanálisis de Lampl et al. 2023 también llegaron a la misma conclusión de que los gepantes son efectivos para el tratamiento de la migraña, pero por debajo de los anticuerpos monoclonales⁽³⁴⁾. En este estudio también concluyeron que eran más seguros y efectivos que los fármacos usados habitualmente en el tratamiento profiláctico: amitriptilina, betabloqueantes y topiramato.

En cuanto al uso de rimegepant y atogepant en pacientes con insuficiencia renal, en el caso de rimegepant se debe evitar su uso en pacientes con un CL <15 mL/min

por falta de estudios, y en el caso de atogepant pacientes con un CL <15 mL/min habría que reducir la dosis a 10 mg al día ⁽³²⁾.

7. Conclusiones

Como se ha visto, los gepantes son eficaces para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña y parecen ser seguros. Sin embargo, los tratamientos disponibles como los triptanes o los anticuerpos monoclonales presentan una mayor eficacia, aunque en el caso de los triptanes también presentan mayor porcentaje de efectos adversos. Además, estos últimos están contraindicados en personas con problemas cardiovasculares y no son eficaces en todos los pacientes.

El descubrimiento de los gepantes supone una nueva oportunidad para tratar la migraña, sin embargo, con los datos disponibles actualmente no son primera línea de tratamiento, siendo útiles para aquellos pacientes que no puedan usar los otros tratamientos⁽³⁵⁾.

También han ayudado a comprender que la prevención de la vasoconstricción no es necesaria para tratar esta enfermedad, ya que su acción se basa en antagonizar el CGRP y la vasodilatación que produce⁽²⁸⁾.

Se necesitan estudios directos que comparen estos nuevos tratamientos frente a otros disponibles, estos ensayos ayudarían en la toma de decisiones de la práctica clínica. El uso en clínica de estos medicamentos también ayudará a conocer mejor en qué casos están recomendados y si pueden ser una primera línea de tratamiento.

8. Bibliografía

1. Menéndez AP. La migraña afecta en España a más de 5 millones de personas y más de un 70% presentan una discapacidad grave [Internet]. Sen.es. 2018. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link248.pdf>
2. Aguilar-Shea AL, Membrilla MD JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. Aten Primaria [Internet]. 2022;54(2):102208. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102208>
3. Ramírez Parrondo R, Arrieta Antón E. Comorbilidad de la migraña y los trastornos psiquiátricos. Semergen [Internet]. 2014;40(3):162–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2013.09.007>
4. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. Neurología [Internet]. 2022;37(5):390–402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>
5. Rissardo JP, Caprara ALF. Gepants for acute and preventive migraine treatment: A narrative review. Brain Sci [Internet]. 2022 ;12(12):1612. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3425/12/12/1612>
6. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. J Neurol [Internet]. 2023;270(7):3654–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>
7. Gómez Ayala A-E. Farmacoterapia de la migraña. Tratamiento sintomático y preventivo. Offarm [Internet]. 2008; 27(2):74–80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-farmacoterapia-migrana-tratamiento-sintomatico-preventivo-13116055>
8. Juhasz G, Gecse K, Baksa D. Towards precision medicine in migraine: Recent therapeutic advances and potential biomarkers to understand heterogeneity and treatment response. Pharmacol Ther [Internet]. 2023;250(108523):108523. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108523>

9. Pérez MPN, Antón EG, Santos-Lasaosa S. Manejo diagnóstico y terapéutico del status migrañoso. *Medicine* [Internet]. 2023;13(71):4186–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2023.02.005>
10. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain* [Internet]. 2022; 23(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>
11. Blair HA. Rimegepant: A review in the acute treatment and preventive treatment of migraine. *CNS Drugs* [Internet]. 2023. 37(3):255–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-023-00988-8>
12. Trial in Adult Subjects With Acute Migraines [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461757>
13. Efficacy and Safety Trial of Rimegepant for Migraine Prevention in Adults [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732638>
14. Safety and Efficacy in Adult Subjects With Acute Migraines [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03237845?tab=results>
15. Switzer MP, Robinson JE, Joyner KR, Morgan KW. Atogepant for the prevention of episodic migraine in adults. *SAGE Open Med* [Internet]. 2022;10:205031212211286. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/20503121221128688>
16. Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2024;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cts.13707>
17. 12-Week Placebo-controlled Study of Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine in Participants With Episodic Migraine [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777059?cond=Migraine&intr=Atogepant&aggFilters=status:com&rank=4&page=1&limit=10&tab=results>

18. Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine [Internet]. Clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137?cond=Migraine&intr=Atogepant&aggFilters=status:com&rank=6&page=1&limit=10>

19. Atogepant for Prophylaxis of Migraine in Participants Who Failed Previous Oral Prophylactic Treatments. [Internet]. Clinicaltrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04740827?cond=Migraine&intr=Atogepant&aggFilters=status:com&rank=8&page=1&limit=10>

20. Scott LJ. Ubrogapant: First approval. Drugs [Internet]. 2020;80(3):323–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01264-5>

21. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Ubrogapant in the Acute Treatment of Migraine (ACHIEVE II) [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02867709?cond=Migraine&intr=Ubrogapant&aggFilters=status:com&rank=6&tab=results>

22. Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Oral Ubrogapant in the Acute Treatment of Migraine [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02828020?cond=Migraine&intr=Ubrogapant&aggFilters=status:com&rank=7&page=1&limit=10&tab=results>

23. Study to Evaluate Oral Ubrogapant in the Acute Treatment of Migraine During the Prodrome in Adult Participants (UBR Prodrome) [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2022. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04492020?cond=Migraine&intr=Ubrogapant&aggFilters=status:com&rank=8&page=1&limit=10>

24. Efficacy info & study results [Internet]. Pfizerpro.com. Disponible en: <https://zavzpret.pfizerpro.com/about/efficacy>

25. Dhillon S. Zavegepant: First approval. Drugs [Internet]. 2023;83(9):825–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-023-01885-6>

26. Randomized Trial in Adult Participants With Acute Migraines [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04571060?term=NCT04571060&rank=1>
27. Acute Treatment Trial in Adult Subjects With Migraines [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03872453?term=NCT03872453&rank=1>
28. Yang C-P, Liang C-S, Chang C-M, Yang C-C, Shih P-H, Yau Y-C, et al. Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open [Internet];4(10):e2128544. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784777>
29. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. Cephalalgia [Internet]. 2019;39(6):687–710. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0333102419828967>
30. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure [Internet]. <https://www.cun.es>. Disponible en: <https://www.cun.es/investigacion/publicaciones-cientificas/european-headache-federation-consensus-definition-effective-treatment-migraine-triptan-failure>
31. Tana C, Cipollone F, Giamberardino MA. New therapeutic options for migraine. Curr Pharm Des [Internet]. 2023; 29(25):1964–6. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/article/133834>
32. A. Mínguez-Olaondo, A. López-Bravo, S. Quintas, C. Nieves-Castellanos, A. Layos-Romero, R. Belvís, P. Irimia, S. Díaz-Insa. Nueva era terapéutica para el ataque de migraña con los recientemente aprobados anticuerpos monoclonales, ditanes y gepantes [Internet]. Neurologia.com. 2024. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2023176>
33. Haghdoost F, Puleda F, Garcia-Azorin D, Huessler E-M, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive

treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia* [Internet]. 2023;43(4):033310242311593.

Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1177/03331024231159366>

34. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-del-Rio M, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain* [Internet]. 2023;24(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-023-01594-1>

35. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New generation gepants: Migraine acute and preventive medications. *J Clin Med* [Internet]. 2022; 11(6):1656.

Disponibile en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/6/1656>

