

Tratamiento de la migraña (II): CGRP y prevención específica

Jaime S. Rodríguez Vico

Resumen

La migraña es un proceso dinámico complejo que, sobre una susceptibilidad poligénica constitucional, se expresa de manera variable con el tiempo. Afecta al 15% de los adultos y es la segunda enfermedad por discapacidad. Se trata, pues, de un problema que debe conocerse y tenerse en cuenta por los sistemas sanitarios solidarios, dado el gasto que genera. La cefalea es solo la parte más reconocible de la activación del cuadro migrañoso y la que hasta hoy ha permitido su clasificación. Para poder tratar la migraña hay que desentrañar su fisiopatología, es decir, trasladar lo que se averigua en el laboratorio a la práctica clínica. La migraña es un síndrome del sistema nervioso central y periférico, que abarca gran cantidad de sistemas neuronales corticales y subcorticales, que implican no solo las conocidas vías del dolor, sino también las de la conducta, las emociones y la regulación circadiana, entre otras. Una errónea interpretación del origen vascular de la migraña permitió dar con la proteína que hoy en día es la protagonista indiscutible de las publicaciones sobre cefalea: el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Los fármacos dirigidos contra este péptido han supuesto el primer tratamiento preventivo específico de la migraña. En un año, el manejo de la migraña ha cambiado por completo.

Palabras clave: Migraña. Tratamiento preventivo específico. CGRP. Anticuerpos monoclonales.

Abstract

Migraine is a complex dynamic process that, on a constitutional polygenic susceptibility, is expressed in a variable way over the time. It affects 15% of adult subjects and is ranked the second disease in disability. It is, therefore, a problem to be known and taken into account by solidarity health systems, given the costs it generates. Headache is only the most recognizable part of the activation of the migraine process and the one that has allowed us to classify it until today. In order to treat migraine, we must unravel its pathophysiology. In other words, transfer laboratory advances into clinical practice. Migraine is a syndrome of the central and peripheral nervous system, which encompasses a large number of cortical and subcortical neuronal systems that involve not only the well-known pain pathways but also those of behavior, emotions and circadian regulation, among others. An erroneous interpretation of the vascular origin of the migraine allowed to find the protein that today is the undisputed protagonist of the publications in headache: the calcitonin gene related peptide. Drugs targeting this peptide have been the first specific preventive treatment for migraine. In one year, the management of migraine has completely changed.

Key words: Migraine. Specific preventive treatment. CGRP. Monoclonal antibodies.

INTRODUCCIÓN

La migraña es un proceso muy frecuente que afecta hasta al 15% de los adultos jóvenes¹. No es un proceso inocuo si tenemos en cuenta que es la segunda enfermedad entre todas en cuanto a años

perdidos por discapacidad¹ y que se asocia con una importante comorbilidad y un gran impacto en la calidad de vida². Algunos pacientes consiguen controlar sus crisis de dolor solo con tratamientos sintomáticos, pero un gran número precisa un tratamiento preventivo que les permita reducir la

TABLA 1. Anticuerpos monoclonales en la profilaxis de la migraña. Criterios de financiación por el Sistema Nacional de Salud

Indicación terapéutica	Profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 crisis de migraña al mes
Condiciones de financiación	Pacientes con 8 o más crisis de migraña al mes y 3 o más fracasos de tratamientos preventivos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos toxina botulínica en el caso de la migraña crónica

frecuencia, la gravedad y el impacto en su calidad de vida producido por la migraña. Hasta la fecha, solo disponíamos de un arsenal terapéutico preventivo basado en tratamientos desarrollados para otros procesos, pero que demostraron en ensayos de calidad variable su utilidad frente a la migraña. Los problemas principales de estos tratamientos son su nula especificidad y, por tanto, los efectos secundarios de los que suelen acompañarse. Esto hace que el paciente tenga muy baja adherencia y que, cuando los vemos por primera vez en nuestros centros especializados, hayan recibido gran cantidad de fármacos y hayan sido evaluados por numerosos especialistas y gurús oportunistas.

En España disponemos en la actualidad (primer semestre de 2021) de tres anticuerpos monoclonales (AMC) frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) aprobados como tratamiento preventivo de la migraña. Son fármacos de dispensación hospitalaria y solo están financiados por el Sistema Nacional de Salud cuando se cumplen los requisitos que figuran en la tabla 1.

Es importante señalar que no se trata de «vacunas», como vienen preguntando muchos pacientes, sino de anticuerpos diseñados para unirse a una zona específica de una proteína que hasta la fecha poco o nada tiene que ver con el sistema inmunitario, lo que nos ofrece un importante margen de seguridad.

En el caso del erenumab, el anticuerpo se une contra uno de los receptores del CGRP, en concreto el formado por la unión del CLR (*Calcitonin Like Receptor*) y RAMP1³, el más implicado en la migraña. Los otros dos AMC, galcanezumab y fremanezumab, se unen a la molécula CGRP alfa (existe una forma beta, con más presencia en el sistema digestivo), pero usan diferentes tipos de inmunoglobulinas, lo que ya implica una diferencia estructural. Existe un cuarto AMC aprobado a principios de 2020 por la Food and Drug Administration en los Estados Unidos, el eptinezumab⁴, que también se une a la proteína CGRP, pero con la particularidad de que se administra por vía intravenosa, a diferencia de los otros tres, cuya administración es por vía subcutánea (Tabla 2).

Esta pequeña guía pretende servir de orientación en el uso de este nuevo grupo de fármacos. Los AMC están orientados especialmente a pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicados otros tratamientos preventivos. Su uso debe quedar en manos de especialistas neurólogos dedicados a las cefaleas, puesto que, por un lado, son los más preparados para manejar la enorme complejidad de los pacientes con migraña crónica refractaria a la medicación habitual, y por otro, una mala indicación supondría un enorme coste.

VÍNCULOS ENTRE EL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA Y LA MIGRAÑA

Por primera vez, la investigación de la migraña nos ha brindado un tratamiento preventivo específico. En 1991, Goadsby y Edvinsson^{7,8} identificaron la relevancia del CGRP en la fisiopatología de la migraña tras investigar de manera sistemática neuropeptidos en muestras de la vena yugular durante las crisis de migraña. Encontraron que el CGRP estaba elevado durante las crisis de migraña y que su concentración bajaba cuando esta mejoraba con un tratamiento efectivo, como el sumatriptán subcutáneo. Años después, se detectó el CGRP en el ganglio de nervio trigémino⁹ y en las paredes de algunas arterias cerebrales^{8,10}. Consecutivamente, se consiguió aislar el CGRP tanto en vasos de la duramadre que formaban parte del esencial sistema trigémino-vascular como en las estructuras y las vías relacionadas con la transmisión del dolor¹¹. El CGRP interviene en la homeostasis del calibre de los vasos y es un potente vasodilatador¹². La prueba definitiva de su implicación en la migraña fue el ensayo realizado por Olesen et al.¹³ con BIBN 4096 BS, un fármaco no peptídico antagonista del CGRP que fue significativamente eficaz en comparación con placebo en el tratamiento de las crisis de migraña.

Los estudios disponibles demuestran que los tres fármacos actualmente comercializados son eficaces en la prevención de la migraña episódica y crónica, ya que reducen el número de días de cefalea o migraña al mes y el consumo de fármacos sintomáticos, y mejoran la discapacidad asociada a

TABLA 2. Características de los anticuerpos monoclonales contra el CGRP

	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab
Diana	CGRP	Receptor CGRP	CGRP	CGRP
Molécula	AC humanizado IgG1	AC humano IgG2	AC humanizado IgG2	AC humanizado IgG4
Vida media	32 días	28 días	30 días	27 días
Dosificación	Trimestral	Mensual	Mensual/trimestral	Mensual
Vía de administración	Endovenosa	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea
Anticuerpos antifármaco	14%	6,3% (70 mg) 2,6% (140 mg)	2%*	12,5%*
Efectos adversos más frecuentes**	<ul style="list-style-type: none"> - Fatiga - Infección respiratoria - Infección urinaria - Mareo - Náuseas - Sinusitis 	<ul style="list-style-type: none"> - Estreñimiento - Espasmos musculares - Prurito - Reacciones en el lugar de inyección 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor en el lugar de inyección - Eritema en el lugar de inyección - Induración en el lugar de inyección - Prurito en el lugar de inyección 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor en la zona de inyección - Estreñimiento - Prurito - Reacciones en la zona de inyección - Vértigo
Interacción con enzimas hepáticas	No			
Barrera hematoencefálica	No la atraviesan (gran tamaño: > 150 kd) Sin efectos centrales			
Placenta	Todos la atraviesan			
Especificidad	Alta			

*A un año. **Fuente: fichas técnicas disponibles: erenumab, fremanezumab, galcanezumab.
CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; kd: kilodalton (reproducida con permiso^{5,6}).

la migraña. Esta evidencia está basada en estudios de fases II y III, además de en estudios *post-hoc* y publicaciones recientes de las experiencias de varios centros. Las figuras 1 y 2 muestran un resumen de los resultados de los estudios de prevención en la migraña tanto episódica como crónica.

Los AMC son moléculas grandes, con un peso molecular de unos 150 kD. No pueden atravesar la barrera hematoencefálica intacta, por lo que su mecanismo de acción pivota probablemente en el sistema trigeminovascular periférico. Por su proceso de desarrollo, los AMC que son recombinantes 100% humanos llevan el sufijo «umab», y aquellos que tienen componentes murinos, el sufijo «zumab». Estos dos tipos de AMC son muy específicos y prácticamente no generan autoanticuerpos. Gracias a sus propiedades biológicas, apenas tienen efectos secundarios y se toleran muy bien (Tabla 2). Esto se explica por su especificidad y porque ape-

nas cruzan la barrera hematoencefálica, lo que evita efectos secundarios centrales indeseables.

Los datos de seguridad de los ensayos clínicos y los estudios de extensión son muy buenos, tanto por la escasez de eventos graves como por la baja frecuencia de eventos adversos clínicamente significativos. La mayoría de estos últimos están relacionados con la vía de administración y el estreñimiento. En relación con el estreñimiento, se trata de un evento adverso más frecuente en la vida real que lo notificado en los ensayos, pero es excepcional retirar la medicación por este motivo si hay buena respuesta clínica.

Otra ventaja de los AMC es que se degradan en aminoácidos y no interaccionan con otros fármacos, evitando el metabolismo hepático y renal.

Se administran de manera subcutánea o intravenosa con una pauta mensual o trimestral (Tabla 2). No precisan escalada de dosis y son eficaces

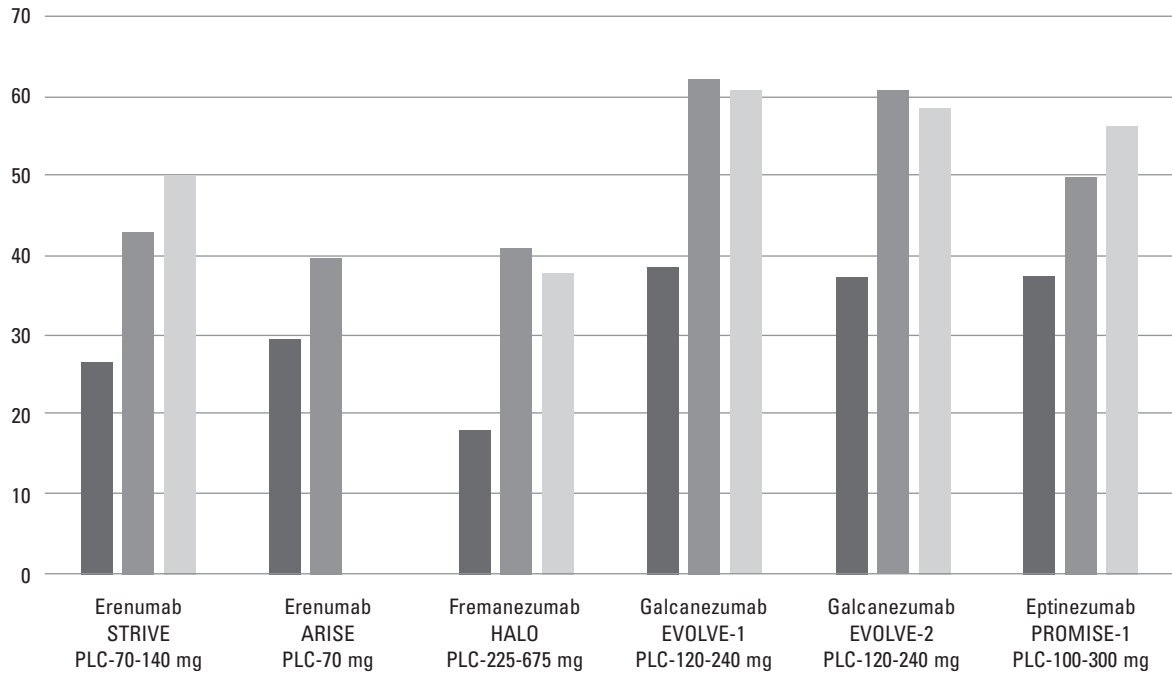


FIGURA 1. Respuesta del 50% en la migraña episódica. PLC: placebo.

desde la primera semana. Todo esto les hace muy fáciles de manejar y producen una gran adhesión terapéutica, con escasos abandonos.

ASPECTOS PRÁCTICOS Y RECOMENDACIONES

¿Son eficaces los AMC en la migraña episódica?

Los tres AMC son superiores al placebo (Fig. 1) en el tratamiento de la migraña episódica^{14,15}. La reducción de los días de migraña al mes está en un rango de 2,9 a 4,7 días. La tasa de respuesta del 50% después de 3 a 6 meses está entre un 30% y un 62%, mientras que con placebo se sitúa entre el 17% y el 38%. Aunque la efectividad puede apreciarse en muchos casos entre las semanas 4 y 8, la diferencia frente al placebo se observa ya desde la primera semana. Estudios como el FOCUS con fremanezumab¹⁶, el CONQUER con galcanezumab¹⁷ y el LIBERTY con erenumab¹⁸ han demostrado su eficacia en pacientes con fallos de tratamientos previos, escenarios más cercanos a la práctica clínica real.

Se echan en falta estudios comparativos frente a los tratamientos preventivos tradicionales, y

hasta la fecha no hay estudios comparativos directos entre AMC.

¿Son eficaces los AMC en la migraña crónica?

Los tres AMC aprobados en España han demostrado ser superiores al placebo en los ensayos controlados llevados a cabo en pacientes con migraña crónica. Los ensayos considerados para su aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos se muestran en la figura 2. Los tres han demostrado reducir entre 4,3 y 6,6 días de migraña al mes. La tasa de respuesta del 50% a los 3 meses, que es la que se utiliza generalmente para demostrar su efectividad, se sitúa entre el 27 y el 57%, frente al 15 y el 40% con placebo.

En estos ensayos se reclutaron pacientes que habían sido tratados con pocos preventivos antimigrañosos, lo que los alejaba un poco de los pacientes de la vida real. Sin embargo, ensayos como el FOCUS con fremanezumab¹⁶ y el CONQUER con galcanezumab¹⁷ han demostrado que son eficaces en este tipo de pacientes con o sin sobreuso de medicación.

No hay estudios comparativos entre los diferentes AMC, pero sí existen diferencias sensibles en

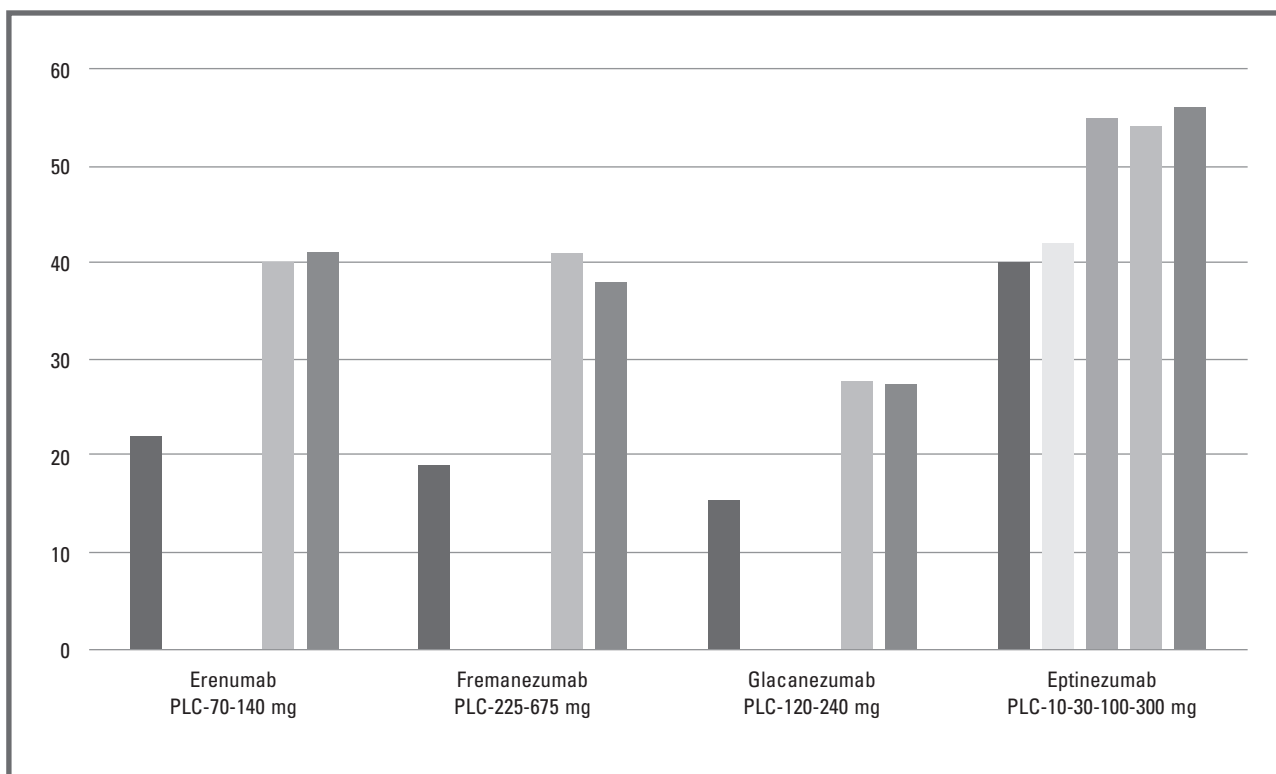


FIGURA 2. Respuesta del 50% en la migraña crónica. PLC: placebo.

cuanto a efectos secundarios, tipo de pluma o frecuencia de administración. En relación con esto último, el fremanezumab ofrece una clara ventaja al poder administrarse de forma trimestral.

¿Qué pacientes deberían recibir AMC para la prevención de la migraña?

Los AMC están aprobados en España para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes con al menos cuatro episodios de migraña al mes. El Sistema Nacional de Salud solo financia los AMC en los casos diagnosticados de migraña episódica frecuente (más de 8 episodios de cefalea al mes) o migraña crónica (más de 15 días de cefalea al mes, durante 3 meses, 8 de los cuales cumplen criterios de migraña) que no hayan respondido al menos a 3 fármacos preventivos previamente. En el caso de la migraña crónica, uno de estos preventivos tiene que haber sido toxina botulínica tipo A (onabotulinumtoxin A).

¿Como se evalúa la eficacia de los AMC?

Las consultas y las unidades de cefaleas sufren la presión de los servicios de farmacia hospitalaria, que quieren a toda costa controlar el gasto, como

es lógico en un sistema de financiación limitada. Sin embargo, es importante hacerles conscientes de que quienes prescriben y son responsables del paciente somos los médicos. Nuestra prioridad es mejorar la salud del paciente. No somos gestores, aunque sí responsables de la gestión del gasto.

Los beneficios observados en estos pacientes, con frecuencia refractarios o que no han tolerado gran cantidad de tratamientos preventivos, hay que atribuirlos principalmente al fármaco, no a su efecto placebo. Algunos pacientes tardan más de 3 meses en mejorar de manera objetiva y es su única opción, por lo que en algunos centros el tratamiento se mantiene hasta 6 meses antes de darlo por ineficaz.

La eficacia se valora, en general, por la reducción del 50% de los episodios de migraña a los 3 meses desde el inicio de la medicación. Es vital registrar las cefaleas en un calendario mensual valorando la frecuencia, la intensidad y el consumo de medicación, ya que es muy frecuente encontrar respuestas iniciales de bajada de intensidad que acaban reflejándose en un menor consumo de fármacos y una mejora en las escalas de discapacidad. La respuesta también puede medirse por una reducción del 30% en la escala MIDAS o de al menos 5 puntos en la escala HIT 6.

¿Cuánto tiempo hay que mantener los AMC?

Si no hay respuesta (menos del 30% de reducción en los episodios de migraña al mes), el tratamiento debe suspenderse a los 3 meses. Si el tratamiento es eficaz, las guías recomiendan mantenerlo 1 año^{14,15}. En la vida real, los centros de referencia lo amplían a 1 año y medio. La experiencia es fundamental en el manejo de estos fármacos. Muchos pacientes que han mejorado tras muchos intentos fallidos previos serán reacios a terminar el tratamiento con AMC si no les podemos garantizar que no volverán a la situación de partida. A menos que se demuestre que estos tratamientos modulan el proceso migrañoso, es probable que vuelvan a recaer, como ocurre en todo cuadro crónico.

Contraindicaciones de los AMC

No deben usarse en mujeres embarazadas ni durante la lactancia. Hay que asegurarse de que las mujeres en edad fértil usan métodos anticonceptivos y esperar al menos 5 meses tras la última dosis. Como precaución, deben evitarse en pacientes con enfermedad coronaria, ictus isquémico, hemorragia subaracnoidea o enfermedad arterial periférica oclusiva. No hay información suficiente sobre tolerabilidad y seguridad en niños y adolescentes. Deben evitarse en pacientes con enfermedades inflamatorias vesicales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, síndrome de Raynaud, trastornos de la cicatrización o receptores de trasplantes. Deben usarse con precaución en los pacientes con importante comorbilidad crónica, pues los ensayos de seguridad no incluyeron este tipo de pacientes.

¿Tiene sentido probar con otro AMC en pacientes que no han respondido a un primero (*switching*)?

Aunque la evidencia hasta la fecha es baja¹⁹, cambiar entre AMC con distinta diana (CGRP, receptor de CGRP) es farmacológicamente correcto y tiene todo el sentido. El cambio entre AMC con la misma diana podría funcionar, como sucede con los triptanes, pero tampoco hay evidencia sólida²⁰.

¿Se debe retirar la onabotulinumtoxin A al empezar con un AMC?

Hay que individualizar, pero la teoría avala su asociación²¹. En casos de mala respuesta a la toxi-

na (menos de un 30% de reducción de días de migraña al mes), habría que suspenderla. Si la respuesta es parcial, a falta de mayor evidencia, la tendencia es mantenerla y añadir el AMC. Si a los 3 meses la respuesta al AMC es muy buena, se podría probar a retirar la toxina.

CONCLUSIONES

Los AMC han sido una revolución en el manejo preventivo de la migraña. No se exagera al afirmar que estos fármacos han supuesto un auténtico milagro para muchos pacientes crónicos refractarios a 5, 10, 15 o más tratamientos preventivos previos, quienes han visto abrirse un camino de esperanza en sus vidas. Y esto no es casualidad.

Se trata de los primeros tratamientos farmacológicos preventivos específicos frente a la migraña, investigados para y por la migraña. Su facilidad de uso y su baja tasa de efectos secundarios hacen que los pacientes los toleren muy bien y no los suspendan. No son caros si se comparan con el gasto evitado. El futuro que se nos presenta es científicamente apasionante al comprender un poco más la migraña, y clínicamente reconfortante al saber que podemos dar otra oportunidad a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545-602. Erratum in: *Lancet*. 2017;389:e1.
2. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71:559-66.
3. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553-622.
4. Silberstein S, Diamond M, Hindiyyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of Migraine Via Intravenous ALD403 Safety And Efficacy-2) study. *J Headache Pain*. 2020;21:120.
5. Santos Lasasa S, Irimia P. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del grupo de consenso de Navarra y Aragón. *An Sist Sanit Navar*. 2019;42:235-8.
6. Santos Lasasa S, Marín Gracia M. Presente y futuro del tratamiento de la migraña: del conocimiento al paciente. *Kranion*. 2019;14:60-6.
7. Goadsby PJ, Edvinsson L. Sumatriptan reverses the changes in calcitonin gene-related peptide seen in the headache phase of migraine. *Cephalalgia*. 1991;11(11_Suppl):3-4.
8. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33:48-56.
9. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2010;169:683-96. Erratum in: *Neuroscience*. 2010;170:1346.
10. Edvinsson L, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther*. 2012;136:319-33.
11. Edvinsson L, Goadsby PJ, Olesen IL, Uddman R. CGRP, CGRP mRNA and CGRP1 receptor mRNA and release from the human trigeminovascular system. En: Poyner D, Marshall I, Brain S, editores. *The CGRP family: calcitonin gene-related peptide (CGRP), amylin, and adrenomedullin*. Georgetown: Landes Bioscience; 2000. p. 167-71.

12. McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide: functional role in cerebrovascular regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83:5731-5.
13. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U et al.; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350:1104-10.
14. Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, Giese F, Hamann T, Holle-Lee D, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract*. 2020;2:11.
15. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikosta DD, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20:6. Erratum in: *J Headache Pain*. 2019;20:58.
16. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1030-40. Erratum in: *Lancet*. 2019 Oct 29;S0140-6736(19)32643-1. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32643-1. Online ahead of print.
17. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:814-25.
18. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392:2280-7.
19. Ziegeler C, May A. Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. *Headache*. 2020;60:469-70.
20. Porta-Etessam J, González-García N, Guerrero AL, García-Azorín D. Failure to monoclonal antibodies against CGRP or its receptor does not preclude lack of efficacy to other drugs from the same therapeutic class. *Neurologia*. 2020 Nov 8;S0213-4853(20)30312-1. doi: 10.1016/j.nrl.2020.10.009. Online ahead of print.
21. Pellesi L, Do TP, Ashina H, Ashina M, Burstein R. Dual therapy with anti-CGRP monoclonal antibodies and botulinum toxin for migraine prevention: is there a rationale? *Headache*. 2020;60:1056-65.