

CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Consultorio Médico grupo del Sol, Limón, Costa Rica.

EDITOR

- Dr. Esteban Sánchez Gaitán, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carfín, Ministerio de Salud (MINSAL). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSAL), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<http://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Actualización en el tratamiento de la migraña: péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

Update on migraine treatment: peptide related to the calcitonin gene (CGRP)



¹**Dra. Stephanie María Ferllini Montealegre**
Investigadora independiente, San José, Costa Rica
 <https://orcid.org/0000-0002-9445-9730>

²**Dra. María Fernanda Miranda Muñoz**
Investigadora independiente, San José, Costa Rica
 <https://orcid.org/0000-0002-0981-3791>

³**Dr. Allan David Picado Álvarez**
Investigador independiente, San José, Costa Rica
 <https://orcid.org/0000-0002-8282-4219>

RECIBIDO
12/09/2019

CORREGIDO
18/09/2019

ACEPTADO
26/09/2019

RESUMEN

La migraña es una enfermedad neurológica prevalente, crónica y episódica que está asociada a una gran carga a nivel mundial de discapacidad. Actualmente, el tratamiento para la migraña implica un enfoque múltiple e integral de medicamentos abortivos, preventivos y bioconductuales, pero al ser esta una enfermedad poligénica con escasez de tratamientos genera la necesidad de investigar nuevas terapias. Se ha observado que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina tiene gran importancia en la fisiopatología de esta enfermedad, por lo cual su disminución farmacológica tiene gran impacto clínico en la vida de los pacientes afectados, es por eso que hoy en día el papel de este gen forma parte de las principales líneas de investigación en migraña.

PALABRAS CLAVE: trastornos migrañosos, anticuerpos monoclonales, antagonismo de drogas, péptido relacionado con gen de calcitonina, tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Migraine is a prevalent, chronic and episodic neurological disease that is associated with a great worldwide burden of disability. Currently, the treatment for migraine implies a multiple and comprehensive approach to abortive, preventive and bio-behavioral medications, but since this is a

¹Médica investigadora independiente, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), San José, Costa Rica.
Cod. [MED16000](mailto:Stephi_956@hotmail.com)
Stephi_956@hotmail.com

²Médica investigadora independiente, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), San José, Costa Rica.
Cod. [MED15979](mailto:marifermiranda2017@gmail.com)
marifermiranda2017@gmail.com

³Médico investigador independiente, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), San José, Costa Rica.
Cod. [MED15947](mailto:allanpic93@hotmail.com)
allanpic93@hotmail.com



polygenic disease with a shortage of treatments, it generates the need to investigate new therapies. It has been proved that the calcitonin related peptide gene has great importance in the pathophysiology of this disease. Its pharmacological decrease has a great clinical impact on the lives of affected patients, which is why today the role of this gene is part of the main lines of research in migraine.

KEYWORDS: migraine disorders, antibodies, monoclonal, drug antagonism, calcitonin gene-related peptide, drug therapy.

INTRODUCCIÓN

La migraña se caracteriza por resultar incapacitante durante las crisis con una disminución en la productividad diaria en aquellos que la padecen. Se estima que un gran porcentaje de los individuos migrañosos no se adhieren a un tratamiento farmacológico preventivo un año después de iniciarlo producto de la eficacia subóptima de los mismos en el control de las crisis, así como la tolerabilidad de estos (1).

En los últimos años, se ha investigado sobre la fisiopatología de la migraña para poder desarrollar nuevos fármacos, ya que algunos de los existentes como el propranolol, topiramato o amitriptilina no alcanzan el efecto terapéutico deseado en algunos pacientes, están contraindicados o hay una inadecuada adherencia ya sea por los efectos adversos o por la periodicidad a la que hay que tomar el fármaco.

Durante dichas investigaciones, se observó que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) se encontraba aumentado durante los ataques de migraña tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo. En la actualidad, se han realizado estudios con medicamentos como los gepantes que

son antagonistas del CGRP, utilizados para el tratamiento agudo de la migraña, así como, los anticuerpos monoclonales contra el receptor de CGRP que actúan de manera crónica y permiten una mejor adherencia al tratamiento y control de las crisis, ya que son administrados de forma mensual o trimestral (2,3). El objetivo de dicha revisión es determinar la eficacia y seguridad de los fármacos dirigidos contra el CGRP para el tratamiento de la migraña.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica, donde se utilizaron artículos de los últimos cinco años, seleccionados de bases de datos como American Academy of Neurology Journals, The new england journal of medicine, The lancet, Medline, PubMed, Medscape, utilizando las palabras claves como “migraña episódica”, “migraña crónica”, “migraña refractaria”, “manejo migraña”, “CGRP”. Se analizaron un total de 9 artículos originales con muestras poblacionales, siendo la menor de 383 y la mayor de 3367 participantes para la discusión de este. Se utilizaron un total de 18 referencias bibliográficas.

DEFINICIONES

Según la International Headache Society (IHS), en la tercera edición de la guía: International Classification of Headache Disorders (ICHD-III), publicada en el año 2018, clasifica la migraña aguda o episódica en 2 subgrupos: migraña con o sin aura (4).

Migraña sin aura se define como aquella cefalea recurrente de 4-72 horas de duración con algunas características típicas, como localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o grave, empeoramiento con la actividad física rutinaria y asociación con náuseas y/o fotofobia y fonofobia. Migraña con aura es aquella que presenta crisis recurrentes de varios minutos de duración asociada con síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central de localización unilateral y completamente reversibles que se desarrollan de manera gradual y preceden a una cefalea (4).

Por otra parte, se define migraña crónica como aquella cefalea que perdura durante 15 o más días en un mes durante más de tres meses y que al menos, durante 8 días por mes presenta características de cefalea migrañosa. (4).

PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA (CGRP) Y SU FISIOPATOLOGÍA

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un neuropéptido de 37 aminoácidos, localizado en las fibras sensitivas C y A δ . Posee múltiples funciones como regulación del sistema cardiovascular, modulador en impulsos

nociceptivos y mediador de inflamación neurogénica (5).

El CGRP puede actuar tanto en la periferia como a nivel central para mejorar la sensibilización al nociceptor y también la información sensorial aumentando la percepción del dolor respectivamente. En la periferia el CGRP se libera de terminaciones aferentes de neuronas sensoriales que inervan los vasos sanguíneos de la mayoría de los órganos. Se han propuesto varios puntos donde podría actuar dicho neuropéptido (6):

1. VASODILATACIÓN

El CGRP es un potente péptido vasodilatador a nivel de arterias intracraneales, esto lo logra a través de una acción directa sobre la musculatura lisa del vaso sanguíneo para estimular el adenilato ciclasa, dicho aumento provoca elevación de proteína quinasa A que fosforila y abre canales de potasio produciendo relajación (6,7).

2. INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA Y SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA

La inflamación neurogénica es un evento donde se produce vasodilatación con extravasación del plasma y liberación de agentes proinflamatorios, la cual es estimulada por los nervios los cuales en conjunto pueden activar algunos nociceptores meníngeos (6).

El CGRP tiene una acción fundamental en la vasodilatación y en la extravasación del plasma, donde juega un papel indirecto, ya que este es sintetizado primordialmente por la sustancia P (el cual es un neurotransmisor polipeptídico (nonapéptido)) y la neuroquinina las cuales a menudo son liberadas junto con él (6).

Este gen se relaciona además con la desgranulación de los mastocitos, un evento que activa compuestos proinflamatorios. A nivel de las neuronas de los ganglios del trigémino por medio de mecanismos autocrinos y paracrinos, el CGRP induce su propia síntesis y este a la vez induce la liberación de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) de la glía satelital.

Un dato importante, es que la glía que circunda el nervio trigémino y sus ganglios, poseen receptores para el CGRP, por lo que induce la liberación de citocinas proinflamatorias por medio dicha glía, lo cual conduce a cierto grado de sensibilización de las neuronas sensoriales (6).

3. SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

El término de sensibilización central nace de la capacidad del CGRP como neuromodulador, el cual permite mejorar la transmisión sináptica mediada por señalizaciones glutaminérgicas, donde se han estudiado principalmente terminaciones centrales de neuronas sensoriales espinales, trigéminas y a nivel de la amígdala (6).

Algunos ejemplos de este fenómeno ocurren a nivel de la asta dorsal, donde el CGRP puede mejorar la transmisión de glutamato por medio de mecanismos presinápticos al igual que en el núcleo del trigémino, donde la liberación del CGRP desde terminales centrales del nervio trigémino parecen modular de cierto modo las neuronas nociceptivas de segundo orden (6).

El CGRP al ser liberado por terminales presinápticos, crea un efecto sinérgico logrando la autoestimulación de su liberación y de glutamato. A nivel de los terminales postsinápticos, el CGRP

incrementa la excitabilidad neuronal mediante la fosforilación dependiente de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico (AMPA) y receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), llevando a una mayor conductancia y facilitación sináptica (6).

TERAPIAS ACTUALES

• GEPANTES

Los agonistas de los receptores 5HT 1B y 1D (triptanes) se usan ampliamente como tratamiento abortivo durante una crisis de migraña, sin embargo, en algunos pacientes no alivian completamente el dolor y tienen altas tasas de recurrencia, además de las contraindicaciones cardiovasculares que poseen, es por ello por lo que se desarrollan los gepantes, un grupo de fármacos que intervienen en el manejo agudo de dicha patología, con un mejor perfil de seguridad que los triptanes (8).

Se han descrito varios medicamentos dentro de este grupo, el olcegepant que fue el primero comparado con placebo que mostró efectos favorables en los pacientes que padecían migraña, reduciendo varios de los síntomas asociados como la fotofobia, sonofobia y náuseas, y lo más importante, manteniendo su eficacia por un periodo relativamente largo (24 horas), sin embargo, al ser administrado de forma intravenosa no lo hacía útil. El telcagepant es otro medicamento con el cual uno de sus ensayos clínicos se tuvo que suspender por la hepatotoxicidad que provocaba. En ubrogepant es otro ejemplar, un ensayo MK-1602 fase 2 en el cual se prueba su eficacia frente a

placebo con un bajo perfil de efectos adversos (9,10).

El rimegepant tiene 2 estudios recientes en fase 3, el primero es un ensayo clínico NCT03237845 que incluyó 1186 pacientes que padecían migraña con y sin aura en un estudio multicéntrico, doble ciego donde le administraron a 594 pacientes el fármaco en estudio (75mg) y a los otros 592 placebo, donde resultó ser más eficaz que el placebo para un periodo de 2 horas libre de dolor y de los síntomas más molestos para los pacientes (por ejemplo fotofobia), en este último punto había una excepción para las náuseas ya que fue uno de los efectos adversos más reportados junto con las infecciones urinarias. Una de las limitaciones de dicho estudio fue que no lo compararon con medicamento activo, es decir triptanes, por ejemplo, por lo que no se puede saber si son más eficaces, además no hubo información enriquecedora sobre los efectos cardiovasculares (11).

El segundo ensayo clínico sobre el rimegepant fue multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, donde se incluyeron 1811 pacientes donde se comparó rimegepant, pero en tabletas de desintegración oral (la misma dosis que el estudio anterior 75 mg) para optimizar su absorción versus placebo. Se demostró que era más eficaz que el placebo con una tolerabilidad similar, así como puntos secundarios del estudio como la capacidad de funcionar normalmente a los 60 minutos post dosis, no hubo evidencia de efectos adversos graves ni hepatotoxicidad. Se comprobó que dicha tableta de desintegración oral tuvo un efecto beneficioso con el inicio de acción más rápido del medicamento,

dato que es importante cuando se tratan patologías agudas (12).

• **ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL CGRP Y SU RECEPTOR**

Los anticuerpos monoclonales erenumab, fremanezumab y galcanezumab son medicamentos de tipo preventivo o profiláctico en la migraña que se encuentran actualmente en estudio debido a la eficacia que han mostrado en varios ensayos clínicos versus placebo, debido a las múltiples ventajas que proporcionan frente a otros ya existentes.

• **ERENUMAB**

Ensayo (NCT01952574). Es un ensayo clínico, doble ciego controlado con placebo, de 12 semanas de duración que continuó en un estudio de extensión abierta (OLE), recibiendo erenumab 70 mg cada 4 semanas durante 5 años. Posterior al primer año de seguimiento abierto con un número de 383 pacientes, los cuales recibieron de forma mensual el medicamento de manera subcutánea, se valoraron los cambios en la migraña mensual en días, donde se logró una baja tasa de eventos adversos, además de una reducción en los días mensuales de migraña de 5 días (1).

Ensayo (NCT02066415). Estudio doble ciego, controlado con placebo de 3 meses de duración, con una participación de 667 adultos con migraña crónica, los cuales fueron asignados al azar en una relación (3:2:2) para recibir placebo, erenumab en 70 y 140 mg respectivamente, los cuales fueron estratificados por el uso excesivo de medicamentos. La información de aquellos pacientes con un uso basal de

medicamentos incrementado, fueron utilizados para evaluar cambios en días mensuales de migraña. Se observó que, al tercer mes, se redujeron los días mensuales de migraña en más del 50% y que esta reducción fue mayor en el grupo que recibió erenumab que aquellos con placebo, tanto en abusadores como en no abusadores de medicamentos. En este mismo ensayo, se reportó un 2% de eventos adversos leves en pacientes que recibieron erenumab tales como migraña, eritema en sitio de punción o espasmo muscular (13).

Ensayo STRIVE (NCT02456740). Estudio multicéntrico, doble ciego, fase 3 donde se incluyó un total de los 955 pacientes tratados durante 24 semanas al primer brazo se le administró 70mg de erenumab, al segundo 140mg y al tercero placebo. Hubo una disminución del 50% de los días de migraña en ambos grupos, además, tuvo efectos positivos sobre las actividades de la vida diaria y disminuyó el uso de medicamentos agudos durante los 6 meses del estudio. Cabe destacar que una de las limitaciones del estudio fue excluir pacientes que no tienen respuesta terapéutica a 2 o más clases de antimigrañosos (14).

• FREMANEZUMAB

Ensayo FOCUS (NCT03308968). Estudio aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos en fase 3B, 838 participantes en los que se documentó el uso de dos a cuatro medicamentos preventivos previos sin respuesta terapéutica en los últimos 10 años. Se seleccionaron de forma aleatorizada los pacientes para recibir de forma cegada en relación 1:1:1, los tres tratamientos, dos fueron tratamientos

activos con fremanezumab y uno con placebo, que consistieron en inyecciones subcutáneas mensuales durante 3 meses. Todos los participantes continuaron con una extensión abierta durante otros 3 meses donde a todos se le administró de forma subcutánea inyecciones de fremanezumab (15).

Se determinó en este estudio que el fremanezumab fue más eficaz en la prevención de la migraña que el placebo, además de mayores reducciones en el número promedio de días mensuales con migraña que aquellos medicamentos para el dolor de cabeza agudo, tales como triptanes y compuestos del cornezuelo de centeno (ergotamínicos). Fue, además, bien tolerado con una tasa de eventos adversos de menos del 1% (15).

Ensayos (NCT02025556 y NCT02021773). Estudio de tipo prospectivo, simple ciego controlado con placebo en fase 2, que incluyó un total de 1170 pacientes entre los 18 a los 65 años que padecieran de migraña. Evaluaron el fremanezumab como tratamiento preventivo de la migraña episódica de alta frecuencia (HFEM) y la migraña crónica (CM); su objetivo era determinar el efecto de este medicamento sobre el estado funcional de los pacientes implicados en los días libres de dolor de cabeza, además de su eficacia y seguridad (16).

Estratificaron los pacientes según sexo y uso de medicación preventiva posterior de la aleatorización (1:1:1) en la cual el placebo formó parte de 1 de los 2 brazos del tratamiento activo, esto se logró por medio de un portal web de sistema de respuesta electrónica interactiva (16). Dividieron a los pacientes en 2 grupos: en el primer grupo formaban parte los

que padecían de migraña episódica y en el segundo los de migraña crónica; al primer grupo se le administró 225 mg, 675 mg y el placebo, al segundo grupo hubo algunos pacientes a los cuales se les administró una dosis carga de 675 mg seguida de una dosis de 225 mg y a los demás se les administró 900 mg, y por último el placebo. Los medicamentos fueron administrados todos por medio de 4 inyecciones subcutáneas que se colocaban mensualmente durante 3 meses (16).

Finalmente, en los grupos que recibían el medicamento activo, se observaron resultados efectivos, ya que, en los ensayos de HFEM y CM reportaron un aumento en el número de días sin dolor de cabeza con el rendimiento funcional normal en comparación con los pacientes que utilizaban el placebo dentro de los dominios de trabajo, escuela, labores domésticas, las tareas en general, así como la energía y la capacidad de concentración (16).

- **GALCANEZUMAB**

Ensayos NCT02614183 y NCT02614196: 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en fase 3, cuyo objetivo fue evaluar la prevención con galcanezumab en migraña episódica y el grado de discapacidad del paciente. Los diseños de ambos estudios fueron idénticos, consistían en 4 periodos: un cribado inicial y lavado, periodo prospectivo, periodo doble ciego de tratamiento y 4 meses post tratamiento. Se incluyó un total de 3367 personas entre los 18 a 65 años, los cuales se subdividieron al azar en 2 grupos el primero con un total de 1671 pacientes y el segundo con un total de 1696, en ambos grupos se aplicaron tres

tratamientos: 2 medicamentos activos con galcanezumab con dosis de 120 mg y 240 mg, y 1 con placebo. Se observó que ambas dosis de galcanezumab lograban mejorar el funcionamiento diario de los pacientes que lo utilizaban en comparación con el placebo siendo esto significativo (17).

Ensayo NCT0261426. Estudio aleatorizado, doble ciego, fase 3, controlado con placebo en pacientes con migraña crónica. Su objetivo fue la evaluación de Galcanezumab en la prevención de la migraña crónica. De 1903 pacientes elegibles entre los 18 a 65 años con migraña crónica, fueron aleatorizados solo 1117 pacientes (2:1:1) y se les administró inyecciones subcutáneas mensuales de placebo, galcanezumab 120 mg (con una dosis de carga de 240 mg) y galcanezumab 240 mg. Se obtuvo en este estudio que ambas dosis de galcanezumab fueron superiores al placebo en la reducción media global en el número de días de migraña por mes de manera significativa (18).

CONCLUSIONES

Mediante esta revisión se logró determinar que las nuevas terapias como tratamientos preventivos y abortivos en migraña, sí tienen efectos positivos sobre la calidad de vida de los pacientes que tienen este padecimiento, logrando alcanzar una mayor cantidad de días libres de crisis de dolor, aumentando a su vez la capacidad de desenvolverse en su vida diaria sin ausencia laboral y escolar, con menos fatiga mental y una mayor tasa de concentración. Es importante destacar que estas nuevas

terapias se caracterizan por tener menos efectos adversos que los tratamientos convencionales, a pesar de contar con probables nuevos tratamientos existen algunos como los gepantes, que la principal preocupación con su uso es el posible daño hepático que estos pueden llegar a provocar con excepción del rimegepant que no mostró efectos adversos a nivel hepático.

En contraste, tratamientos como anticuerpos monoclonales tienen mínimos efectos adversos a nivel hepático, ya que la gran mayoría no se metabolizan por medio del citocromo P450, por lo cual no se ve afectada la interacción con otros grupos farmacológicos, lo cual brinda cierta ventaja en pacientes que hacen uso de diferentes medicamentos simultáneamente, donde se puede ver comprometida la farmacodinamia.

Además, estas terapias con anticuerpos monoclonales también demostraron ser eficaces en la disminución en días-mensuales en un más de un 50% de los síntomas en pacientes con migraña episódica, migraña crónica y refractaria a

medicamentos, con gran adherencia al esquema terapéutico por parte de los pacientes.

En cuanto a eficacia y seguridad, existieron algunas limitantes como las hay en la mayoría de las investigaciones, por eso se genera la necesidad de que se realicen más estudios para valorar efectos a largo plazo, ya que en la mayoría de ellos el tiempo de aplicación de los medicamentos activos fue muy corto y, además, en algunos otros se necesitan más comparaciones con placebo para esclarecer una mayor eficacia del medicamento activo.

Por otro lado, el estilo de vida de los pacientes influye mucho en los resultados, ya que los pacientes al saber que están bajo estudio mejoran su calidad de vida para comprometerse con dicha investigación, por lo que indirectamente van a disminuir sus niveles de ansiedad y con esto disminuirán al mismo tiempo el uso de automedicación con tratamientos agudos, lo cual debe de estar estrictamente regulado ya que también puede afectar a la larga los resultados.

REFERENCIAS

1. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, Gage JR, Cheng S, Mikol DD, Lenz RA. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. *Neurology*. 2017 08 23;89(12):1237-1243. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004391>
2. Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013 08 23;81(14):1191-1196. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182a6cb72>
3. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Current Pain and Headache Reports*. 2017 03 09;21(4). <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0618-8>
4. Comité de Clasificación de Dolor de Cabeza de la International Headache Society (IHS) La Clasificación Internacional de Trastornos de Dolor de Cabeza, 3ª edición. Cefalalgia 2018; 38 (1): 1-211.
5. Benarroch EE. CGRP: Sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. *Neurology*. 2011 07 18;77(3):281-287. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31822550e2>

6. Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2015 01 06;55(1):533-552. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701>
7. Brain SD, Grant AD. Vascular Actions of Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin. *Physiological Reviews*. 2004 07;84(3):903-934. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2003>
8. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019 05 17;28(6):555-567. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1618830>
9. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado M, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral A, Huerta M, Irimia P, Láinez J, Latorre G, Leira R, Pascual J, Porta-Etessam J, Sánchez del Río M, Viguera J, Pozo-Rosich P. CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología*. 2019 07;. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>
10. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016 07 11;36(9):887-898. <https://doi.org/10.1177/0333102416653233>
11. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *New England Journal of Medicine*. 2019 07 11;381(2):142-149. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811090>
12. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019 08;394(10200):737-745. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31606-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31606-x)
13. Tepper SJ, Diener H, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, Cheng S, Nilsen J, Leonardi DK, Lenz RA, Mikol DD. Erenumab in chronic migraine with medication overuse. *Neurology*. 2019 04 17;92(20):e2309-e2320. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007497>
14. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 30;377(22):2123-2132. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1705848>
15. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, Mueller M, Ahn AH, Schwartz YC, Grozinski-Wolff M, Janka L, Ashina M. 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. *The Lancet*. 2019 09;394(10203):1030-1040. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31946-4)
16. VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME. Fremanezumab for preventive treatment of migraine. *Neurology*. 2018 08 17;91(12):e1152 - e1165. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000544321.19316.40>
17. Ford JH, Ayer DW, Zhang Q, Carter JN, Leroux E, Skljarevski V, Aurora SK, Tockhorn-Heidenreich A, Lipton RB. Two randomized migraine studies of galcanezumab. *Neurology*. 2019 07 03;93(5):e508-e517. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007856>
18. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine. *Neurology*. 2018 Nov 16;91(24):e2211-e2221. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006640>