

Nuevos tratamientos contra la migraña

New treatments against migraine.

Rogelio Domínguez-Moreno,¹ Felipe Vega-Boada,¹ Roger Gaspar Mena-Arceo²

Resumen

La migraña es una enfermedad con alta prevalencia y discapacitante que afecta a población económicamente activa, por lo que representa un problema de salud pública. En la actualidad la gran mayoría de pacientes aptos para recibir tratamiento preventivo no lo reciben, ya sea por desconocimiento del médico o por la complejidad o efectos adversos de los tratamientos disponibles. Existen nuevos fármacos que actúan en la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (gepantes y anticuerpos monoclonales) y en el agonismo selectivo del receptor 1F de serotonina, que han mostrado efectividad clínica con pocos efectos adversos. Su eficacia, sin embargo, pudiera no ser mayor a la de los fármacos ya conocidos. Al momento se han aprobado tres anticuerpos monoclonales (erenumab, galcanezumab y fremanezumab) y se cuenta con estudios de fase III de otros grupos farmacológicos, por lo anterior, es importante actualizar los conocimientos de estos nuevos focos terapéuticos y del mecanismo de acción de estos nuevos tratamientos que pronto estarán disponibles.

PALABRAS CLAVE: Migraña; anticuerpos monoclonales.

Abstract

Migraine is a disease with high prevalence and disability that affects the economically active population, so it represents a public health problem. Nowadays, the vast majority of patients who are candidates for preventive treatment do not receive it, either due to lack of knowledge of the physician or because of the complexity and/or adverse effects of the available treatments. There are new drugs that act in the calcitonin gene-related peptide pathway (gepants and monoclonal antibodies) and in the selective agonism of the serotonin 1F receptor, which have shown clinical effectiveness with few adverse effects. Its efficacy, however, may not be greater than that of the drugs already known. At the moment three monoclonal antibodies have been approved (erenumab, galcanezumab and fremanezumab) and there are studies of phase III of other pharmacological groups. Therefore, it is important to update the knowledge associated with these new therapeutic focuses and the mechanism of action of these new treatments that will be available soon.

KEYWORDS: Migraine; Monoclonal antibodies.

¹ Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

² Profesor de Farmacología, Universidad Anáhuac Campus Mayab, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: 10 de noviembre 2018

Aceptado: 28 de diciembre 2018

Correspondencia

Rogelio Domínguez Moreno
rogelio_dm@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Domínguez-Moreno R, Vega-Boada F, Mena-Arceo RG. Nuevos tratamientos contra la migraña. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):397-405.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2712>

ANTECEDENTES

La migraña es una de las enfermedades más frecuentes y discapacitantes en población económicamente activa (25-55 años), se encuentra entre las 10 enfermedades principales en la población general, su prevalencia general es de 14.7% con predominio en mujeres (17.6 vs 8%); según cálculos, afecta a más de 44 millones de personas en Estados Unidos y aproximadamente a 170 millones de personas en Europa.¹ En Latinoamérica Morillo y colaboradores reportaron una prevalencia general de 8.5%, donde Brasil tuvo la cifra más alta con 12.6% y Argentina tuvo la más baja con 5%, mientras que en México se reportó en 8% (12.1% en mujeres y 3.9% en hombres).² En el estudio de Arroyo y su grupo se evaluó la prevalencia en una cohorte de mujeres mexicanas (cohorte ESMaestras) que incluyó 77,885 participantes entre 2011 y 2013, con prevalencia de 19%.³

En el aspecto clínico la migraña puede identificarse con la mnemotecnía POUND que por su siglas en inglés hacen referencia a *Pulsatil, One day, Unilateral, Nausea, Disability*, que equivalen en español a pulsátil, duración de 4 a 72 horas, unilateral, asociada con náuseas-vómito y discapacidad, sin olvidar que frecuentemente se vincula también con fotofobia y que su intensidad es de moderada a grave, asimismo, existe el cuestionario Migraine ID que analiza la existencia de náusea, fotofobia y discapacidad, puede establecerse el diagnóstico de migraña con la existencia de dos de tres de estas características con sensibilidad de 84% y especificidad de 76%.⁴

El tratamiento de la migraña puede ser en la fase aguda (abortivo) y profiláctico, este último reviste gran importancia porque incide directamente en la calidad de vida, en los días-trabajo perdidos por discapacidad y en las relaciones interpersonales, entre otros. Se ha calculado que entre 20 y 35% de los pacientes con migraña son aptos

a recibir tratamiento profiláctico; sin embargo, hasta 66% de estos pacientes no lo reciben.⁵

Definiciones

De acuerdo con su frecuencia por mes, según la tercera clasificación internacional de cefaleas, la migraña puede definirse en dos tipos:⁶

Migraña episódica: con menos de 15 días de cefalea al mes, que representa 90% de los casos.

Migraña crónica: al menos 15 días de cefalea al mes de los que 8 o más cumplan los criterios de migraña con o sin aura, por más de tres meses. Representa 5 a 10%.

Fisiopatología

Existen múltiples factores implicados, como el genético, ambiental, metabólico, hormonal y fármacos exacerbantes, de igual forma, se han corroborado mecanismos que generan alteraciones en los circuitos tálamo-corticales, activación hipotalámica y de tallo cerebral, despolarización cortical, conectividad cerebral y liberación de péptidos moduladores del dolor central (PRGC-péptido relacionado con el gen de la calcitonina, polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria, etc.).⁷

El PRGC es un neuropéptido de 37 aminoácidos, se halla en fase de estudio desde el decenio de 1990, se expresa en el sistema nervioso central y periférico, forma parte de una familia que incluye a la adrenomedulina, amilina y calcitonina, tiene un papel importante en la neurotransmisión del dolor y en la fisiopatología de la migraña, por lo que se ha convertido en un blanco terapéutico. Está aumentado en la circulación intracraneal en la fase aguda de la migraña y su administración intravenosa ha podido reproducir los síntomas en pacientes migrañosos, mas no en voluntarios sanos.⁸

El PRGC puede ejercer sus efectos a través de diferentes receptores, que incluyen: receptor del PRGC, receptor de la calcitonina, receptor de amilina y receptor de adrenomedulina, de los que la mayor afinidad es para el receptor del PRGC y al receptor de amilina. En términos funcionales, el receptor del PRGC se compone del receptor tipo calcitonina (RTC o CLR por sus siglas en inglés) y de la proteína 1 modificadora de la actividad del receptor (P1MAR o RAMP1 por sus siglas en inglés), que cuando se unen a la proteína componente del receptor (PCR o RCP por sus siglas en inglés) permiten la activación y transducción de la señal del dolor (**Figura 1**). De igual forma P1MAR puede unirse al receptor de calcitonina (RCT o CTR por sus siglas en inglés) para crear el receptor de amilina responsivo a PRGC. Otras combinaciones son RCT o RTC con P1MAR con lo que se crean receptores respon-

sivos a los péptidos de la familia del PRGC. Al momento los detalles de la señalización de la vía del PRGC se desconocen; sin embargo, la vía que mejor se ha caracterizado es a través de la adenilato ciclasa, AMP cíclico y activación de la proteína-quinasa A.⁹

El sistema del PRGC (péptido y su receptor) se expresa ampliamente en el sistema nervioso central y periférico. En el sistema nervioso central se encuentra en neuronas corticales, hipocampo, cerebelo, tálamo, núcleo hipotalámico y núcleos de tallo cerebral. El PRGC se libera de los nervios trigéminos (expresado en 35 a 50% de las neuronas del ganglio trigémino) y se activan en el contexto de migraña, lo que lleva a vasodilatación no mediada por endotelio, inflamación neurogénica y sensibilización periférica, que conlleva a los procesos determinantes para la transmisión del dolor.¹⁰

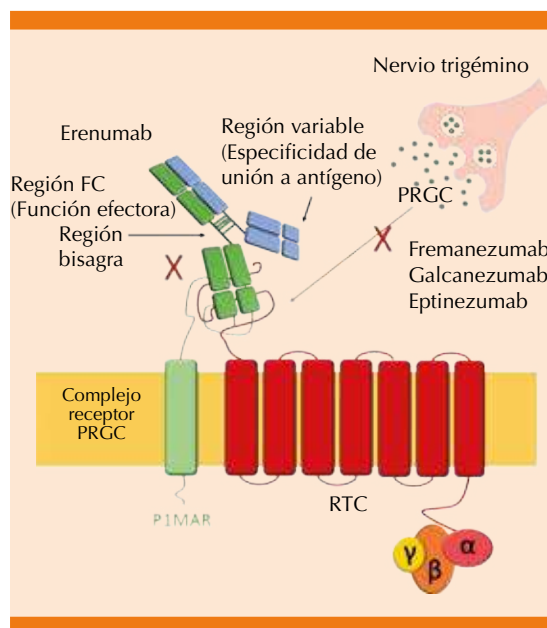


Figura 1. Complejo del receptor del PRGC, donde se observan las vías de bloqueo con los anticuerpos monoclonales contra el receptor (erenumab) o contra el péptido propiamente (fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab).

Adaptado de la referencia 9.

Se han descrito cuatro fases de la migraña en su expresión clínica, que conviene identificar para efectos de clasificación y tratamiento, las cuales son:¹

Fase premonitoria: precede a la cefalea, habitualmente por horas (< 72 horas). Se caracteriza por irritabilidad, fatiga, bostezos, dolor de cuello y fonofobia.

Fase de aura: ocurre en 30% de los pacientes con migraña, precede de forma inmediata (usualmente menos de una hora) o aparece durante la cefalea.

Fase cefalálgica: el episodio de dolor que cumple características clásicas y dura 4 a 72 horas, aunque si dura más de 72 horas habrá que considerarse estado migrañoso.

Fase posdrómica: posterior a la cefalea, usualmente alteraciones sensoriales y dura menos de 24 horas.

Tratamiento

Para el inicio del tratamiento es importante tomar en cuenta las características de la migraña (frecuencia, gravedad y efecto) y del paciente (necesidad, objetivos, comorbilidades, así como acceso a medicamentos y efectos adversos). En general, existen dos tipos de tratamiento: el abortivo (episodios agudos) y el preventivo (profiláctico) para disminuir la frecuencia e intensidad en los casos que se requiera.¹¹

Siempre habrá que advertir de los posibles efectos adversos de los medicamentos y aconsejar al paciente para evitar el abuso de analgésicos.

Tratamiento agudo

Deben tomarse en cuenta los siguientes cuatro principios:^{11,12}

1. Tratamiento temprano: se refiere que los episodios de dolor son más fácilmente controlados cuando el tratamiento se inicia en la fase de aura o de dolor inicial.
2. Vía de administración: en caso de vómito como síntoma asociado, los fármacos vía oral no son efectivos, por lo que en esa situación otras vías de administración serán más adecuadas.
3. Tratamiento coadyuvante: hace referencia a que incluso 60% de los pacientes tienen náusea y vómito, por lo que también son síntomas a tratar.
4. Rescate: se refiere a tener en cuenta el fármaco de segunda línea a prescribirse en caso de que no haya alivio del cuadro agudo, así como las indicaciones de tratamiento agudo en el contexto extra-hospitalario.

En el **Cuadro 1** se enlistan los fármacos y dosis aprobadas para el tratamiento agudo de la migraña en orden de nivel de evidencia.

En el tratamiento agudo habrá que evitar la administración de AINES y otros analgésicos no específicos por más de 15 días en administración simple o por más de 10 días en administración combinada, debido al riesgo de cefalea por abuso de medicamentos. Los triptanos pueden tener efecto vasoconstrictor, por lo que habrá que revisar sus dosis máximas y tener en cuenta que están contraindicados en: hipertensión arterial no tratada o descontrolada, enfermedad coronaria, enfermedad de Raynaud, antecedente de infarto cerebral, embarazo o lactancia, insuficiencia renal o hepática graves, edad mayor de 65 años, migraña hemipléjica y basilar.¹³

Tratamiento crónico o preventivo

Cuando se decida la administración de profilaxis es importante considerar su inicio paulatino, comorbilidades, efectos adversos, embarazo, contraindicaciones, expectativas del paciente y mantener el tratamiento al menos dos a seis meses de forma ininterrumpida.¹⁴

La profilaxis está indicada ante uno o más de los siguientes: ataques incapacitantes a pesar de tratamiento agudo adecuado, más de cuatro días al mes de migraña o más de ocho al mes de cefalea, sobreadministración de fármacos de fase aguda o efecto adverso y otras causas especiales, como migraña hemipléjica, infarto migrañoso, migraña basilar y aura molesta.^{12,13}

Se considera profilaxis exitosa cuando la frecuencia e intensidad de los episodios disminuye al menos 50%. En el **Cuadro 2** se enlistan los fármacos con nivel de evidencia A y sus consideraciones.

Cuadro 1. Tratamiento farmacológico en fase aguda de migraña y su nivel de evidencia

Nivel A	Nivel B	Nivel C	Nivel U
Analgésicos Paracetamol 1 g (ataques no incapacitantes)	Antieméticos - Clorpromazina - Metoclopramida - Proclorperazina	Antiepilépticos Valproato de magnesio IV 400-1000 mg	AINES Celecoxib 400 mg
Ergotamínicos Dihidroergotamina aerosol nasal 2 mg o inhalador pulmonar 1 mg	Ergotamínicos - Dihidroergotamina 1 mg (IV, IM o SC) - Ergotamina/cafeína 1/100 mg	Ergotamínicos Ergotamina 1-2 mg	Otros - Lidocaína IV - Hidrocortisona IV 50 mg
AINes - Aspirina 500 mg - Diclofenaco 50, 100 mg - Ibuprofeno 200, 400 mg - Naproxeno 500, 550 mg	AINes - Flurbiprofeno 100 mg - Ketoprofeno 100 mg - Ketorolaco 30-60 mg	AINes Fenazona 1000 mg	
Opioides Butorfanol		Opioides - Butorfanol - Codeína - Meperidina - Metadona - Tramadol	
Triptanos - Sulfatriptán 12.5 mg - Eletriptán 20, 40, 80 mg - Frovatriptán 2.5 mg - Sumatriptán: oral: 25, 50 y 100 mg, aerosol nasal: 10, 20 mg, parche 6.5 mg, subcutáneo: 4, 6 mg - Zolmitriptán 2.5, 5 mg	Otros - Sulfato de magnesio 1-2 g (migraña con aura) - Isometepteno 65 mg	Esteroides Dexametasona IV 4-16 mg	

Nivel A: efectivo. Nivel B: probablemente efectivo. Nivel C: posiblemente efectivo. Nivel U: inadecuado o datos contradictorios.

Cuadro 2. Fármacos profilácticos nivel A

Fármaco	Dosis efectiva	Efectos adversos	Contraindicaciones
Propanolol	80-240 mg/d	Fatiga, trastornos del sueño, depresión, poca tolerancia a ejercicio, ortostatismo, bradicardia, impotencia sexual	Insuficiencia cardiaca, asma, diabetes con administración de insulina
Timolol	10-15 mg c/12h		
Metoprolol	50-200 mg/d		
Divalproato sódico	500-1000 mg/d	Ganancia de peso, caída de cabello, hepatotoxicidad, temblor	Mujeres en edad reproductiva
Topiramato	100 mg/d (iniciando a 25 mg con aumento semanal)	Alteraciones de la conducta o cognitivas, aumento de la presión intraocular, pérdida de peso, nefrolitiasis, parestesias o estremecimiento de manos y pies	Mujeres en edad reproductiva
Toxina botulínica	155 unidades cada 12 semanas	Dolor en el sitio de aplicación, dolor muscular, debilidad	Enfermedad muscular o de la unión neuromuscular

Nuevos tratamientos

Pequeñas moléculas antagonistas del PRGC gepantes

Actúan bloqueando al receptor del PRGC y amilina 1, no son vasoconstrictores, a diferencia de los triptanos y derivados de la ergotamina. Se ha reportado efectividad clínica en el contexto agudo de la migraña de siete moléculas de este grupo: telcagepant, BI44370TA, olcegepant, rimegepant, MK-3207, ubrogepant y atogepant; sin embargo, algunas mostraron hepatotoxicidad (telcagepant y BI44370TA), por lo que sus estudios se suspendieron.¹⁵

En un ensayo clínico fase 2B para tratamiento agudo de migraña, con ubrogepant y placebo, en el que se incluyeron 527 pacientes en el brazo de intervención con dosis de 1, 10, 25, 50 y 100 mg, se observó que el fármaco fue superior a placebo a dosis de 25, 50 y 100 mg en la obtención de estado libre de dolor, con efectos adversos similares a los del placebo (principalmente náuseas, mareo, boca seca, somnolencia y fatiga).¹⁶

Estudios clínicos de gepantes comparados con triptanos muestran para los gepantes eficacia clínica superior a placebo y similar a la de los triptanos con efectos adversos similares a los del grupo placebo.¹⁷

En la actualidad existen dos ensayos clínicos fase III con ubrogepant para el tratamiento agudo, que han terminado de reclutar pacientes, a la vez que atogepant se evalúa en un ensayo clínico fase II/III para la prevención de la migraña episódica, que también ha completado su fase de reclutamiento de pacientes, por lo que es probable que pronto se publiquen los resultados.¹⁸⁻²⁰

El ubrogepant, rimegepant y el atogepant, que son moléculas disponibles para administración oral, libres de hepatotoxicidad y con efectos ad-

versos similares al placebo, continúan en estudio y resultan prometedores.

Anticuerpos monoclonales contra el receptor/péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Existen cuatro anticuerpos, uno contra el receptor (erenumab) y los otros tres (fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab) contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina; hasta octubre de 2018 los únicos aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) eran erenumab, galcanezumab y fremanezumab. Al igual que los gepantes, éstos tienen menores efectos adversos sin efecto vasoconstrictor, este grupo se ha estudiado en el tratamiento preventivo (migraña episódica y crónica), a diferencia de los gepantes que están evaluados en el tratamiento agudo.²¹

Goadsby y colaboradores reportaron en 2017 los resultados del estudio STRIVE con erenumab en la prevención de migraña episódica, incluyeron 955 pacientes, de los que 317 recibieron 70 mg y 319, 140 mg de erenumab contra 319 en el grupo placebo; la administración fue mensual durante seis meses, la dosis de 140 mg mostró efecto significativo, reduciendo 1.9 días de migraña al mes al compararse con placebo (3.7 días entre el mes 4-6), 50% de los pacientes logró la meta de reducir $\geq 50\%$ los días de migraña al mes, en comparación con 26.6% en el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, infección respiratoria alta, sinusitis, estreñimiento y artralgias.²²

Un estudio clínico fase III en el tratamiento preventivo de la migraña crónica con fremanezumab incluyó 1130 pacientes distribuidos en tres grupos: fremanezumab trimestral y mensual vs grupo placebo. Los resultados reportaron disminución de los días de migraña al mes en 4.3 y 4.6 días con la administración trimestral y mensual, respectivamente, lo que representa

disminución neta de 2.1 días al compararse con placebo. Con respecto a lograr disminución de 50% de los días de migraña al mes, esto se logró en 38% con la administración trimestral, 41% con la mensual y 28% en el grupo placebo ($p < 0.0001$). Los efectos adversos más frecuentes se asociaron con el sitio de inyección (dolor, induración y eritema), infección respiratoria alta-nasofaringitis y sólo 1% tuvo alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, que se atribuyó a otra causa porque el metabolismo de fremanezumab no es esa vía.²³

De igual forma se han reportado resultados positivos en estudios fase III con eptinezumab (PROMISE 1 y 2), así como un ensayo clínico fase 2B y III con galcanezumab (EVOLVE 1 y 2).^{24,25} En el **Cuadro 3** se describen las características hasta ahora disponibles de estos anticuerpos.

Aunque a la fecha no se han realizado estudios comparativos de estos anticuerpos vs el tratamiento actual preventivo (betabloqueadores o antiepilépticos), los datos sugieren que la eficacia podría ser comparable, lo que aunado a su perfil de seguridad y tolerabilidad, así como su administración mensual, los hacen prometedores; sin embargo, su costo limitará su prescripción, por lo que habrá que definir a la población apta. Aún está por determinarse lo referente a embarazo, lactancia y riesgo cardiovascular.

Agonista del receptor de serotonina_{1F} ditanos

Los triptanos tienen su efecto farmacológico a través del agonismo del receptor 1B y 1D de serotonina, el receptor 1B tiene efecto vasoconstrictor y el 1D activa periféricamente a las fibras nerviosas además del tallo cerebral. Se ha descubierto que el agonismo del receptor 1F tiene efectos antinociceptivos sin los efectos vasoconstrictores de los triptanos o derivados de ergotamina.^{26,27}

Lasmitidan es el primer fármaco del grupo de los ditanos que tiene como mecanismo el agonismo selectivo del receptor 1F en la vía trigeminal y como prospecto para el tratamiento agudo sin efecto vasoconstrictor asociado. Farkkila y colaboradores reportaron los resultados de un ensayo clínico fase II que incluyó 512 pacientes que se distribuyeron al azar para recibir dosis de 50, 100, 200 y 400 mg de lasmitidan o placebo. Se evaluó el alivio del dolor a las dos horas posdosis y se documentó alivio en 17.9, 38.2, 28.8 y 38.7% a las dosis comentadas, respectivamente; sin embargo, hubo también frecuencia alta de efectos adversos, como mareo, parestesias, náusea y vómito.²⁸ Posteriormente se reportaron de forma preliminar dos ensayos clínicos fase III (SAMURAI y SPARTAN) donde se eligieron pacientes con tres a ocho ataques de migraña al mes con discapacidad moderada a grave, que recibieron dosis de 100 y 200 mg

Cuadro 3. Anticuerpos monoclonales en migraña

Fármaco	Disminución días-migraña* (efecto máximo)	Administración	Dosis	Vida media	NNT	Efectos adversos (OR)	FDA
Eptinezumab	-1 (semana 5-8)	Trimestral IV	300 mg	31 días	4.7	1.09	-
Erenumab	-1.9 (semana 9-12)	Mensual SC	70 o 140 mg	21 días	6.2	0.96	Aprobado
Galcanezumab	-1.2 (semana 9-12)	Mensual SC	240-120 mg	28 días	4	1.07	Aprobado
Fremanezumab	-2.1 (semana 9-12)	Mensual/trimestral SC	225/675 mg	40-48 días	4	1.05	Aprobado

* Días de reducción netos al compararse contra placebo.

NNT: número necesario a tratar; OR: razón de momios o probabilidad de un evento; FDA: Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; - (guión): separa la dosis inicial de las dosis subsecuentes.

en SAMURAI y 50, 100 y 200 mg en SPARTAN, durante las primeras cuatro horas del episodio de migraña. A dos horas de la administración de la dosis de 200 mg 32.2% de los pacientes en SAMURAI y 38.8% en SPARTAN vs 15.3% en SAMURAI y 21.3% en SPARTAN con administración de placebo estuvieron libres de cefalea, lo que fue estadísticamente significativo, aunado a esto, los síntomas asociados, como náuseas, foto y fonofobia también disminuyeron y los efectos adversos más frecuentes (> 2%) fueron: mareo, parestesias, somnolencia, fatiga, náuseas y letargo.^{29,30} Aún no lo ha aprobado la FDA; sin embargo, se planeaba su sometimiento para 2018.

*Antagonistas de la orexina *rexants**

La orexina A y B son péptidos con participación nociceptiva, actúan mediante receptores OX1R (A) y OX2R (B). Chabi y colaboradores realizaron un estudio con filorexant (antagonista dual de los receptores de orexina), obtuvieron tendencia positiva; sin embargo, sin significación estadística y con mayor proporción de efectos adversos, principalmente somnolencia.³¹ Estudios posteriores reportaron que probablemente el receptor A sea antinociceptivo y el B pronociceptivo, por lo que los efectos de filorexant pudieron equilibrarse.

Inhibidores de óxido nítrico sintetasa

El óxido nítrico favorece la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, por lo que la inhibición de éste mediante la inhibición de su sintetasa podría evitar la migraña, desgraciadamente los estudios en episodio agudo y en prevención no han mostrado efectividad.^{32,33}

CONCLUSIONES

Existe alta proporción de pacientes aptos para recibir tratamiento profiláctico; sin embargo,

pocos lo reciben debido a múltiples factores, como falta de prescripción por parte del médico, la cronicidad y forma de posología, así como a los efectos adversos. Existen nuevos tratamientos prometedores, como los gepantes y los ditanos (lasmiditan) en el tratamiento agudo y los anticuerpos monoclonales dirigidos al PRGC en la profilaxis, de los que debemos tener conocimiento previo a su incorporación en el mercado. Aunque a la fecha no se han publicado estudios comparativos con los tratamientos actualmente disponibles, los datos sugieren que la eficacia clínica podría ser similar; sin embargo, la ventaja de los anticuerpos residiría en la facilidad de su administración (mensual o trimestral), la menor proporción de efectos adversos y la ausencia de efecto vasoconstrictor, con la desventaja de los costos económicos, por lo que habrá que valorar cuidadosamente a los posibles pacientes susceptibles de recibir estas terapias.

REFERENCIAS

1. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical Management. *Lancet Neurol* 2017; Published online Dec 8, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0).
2. Morillo LE, Alarcon F, Aranaga N, Aulet S, Chapman E, Conterno L, Estevez E, Garcia-Pedroza F, Garrido J, Macias-Islas M, Monzillo P, Nunez L, Plascencia N, Rodriguez C; Takeuchi Y. Prevalence of Migraine in Latin America. *Headache* 2005;45:106-17.
3. Arroyo-Quiroz C, Kurth T, Cantú-Brito C, Lopez-Ridaura R, Romieu I, Lajous M. Lifetime prevalence and underdiagnosis of migraine in a population sample of Mexican women. *Cephalalgia* 2014;0(0):1-5.
4. Gilmore B and Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician* 2011;83(3):271-80.
5. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. Springerplus 2016; Published online: May 17, DOI: 10.1186/s40064-016-2211-8.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
7. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 2015;35(17):6619-29.

8. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010;6:573-582.
9. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache* 2018;58:33-47.
10. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): A new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:533-52.
11. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *Springer Plus* 2016;5:637-50.
12. Vargas BB. Acute Treatment of Migraine. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2018;24(4, Headache):1032-51.
13. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli K, D'Alessandro R, De Ponti F, Poluzzi E. Adverse cardiovascular event associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systemic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015;35(2):118.
14. Silberstein SD. Current management: migraine headache. *CNS Spectrums* 2017;22:4-12.
15. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:193-9.
16. 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;0(0):1-12.
17. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115-23.
18. ClinicalTrials.gov. NCT02867709: Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Ubrogepant in the Acute Treatment of Migraine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02867709>. Accessed September 23, 2018.
19. ClinicalTrials.gov. NCT02828020: Efficacy, safety, and tolerability study of oral ubrogepant in the acute treatment of migraine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828020>. Accessed September 23, 2018.
20. ClinicalTrials.gov. NCT02848326: Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral AGN-241689 in Episodic Migraine Prevention. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02848326>. Accessed September 23, 2018.
21. Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Martínez-Zúñiga N, Guadarrama-Ortiz P. Anticuerpos monoclonales contra el CGRP para el tratamiento de la migraña crónica y episódica. *Rev Mex Neuroci* 2018;19 (4):45-61.
22. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2123-32.
23. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2113-22.
24. Saper J, Lipton R, Kudrow D, Hirman J, Dodick D, Silberstein S, Chakhava G, Smith J. Primary Results of PROMISE-1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-1) Trial: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for prevention of frequent episodic migraines. *Neurology* 2018; 90(15 Supplement):S20.001.
25. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, Johnson K, Shan Q, Carter J, Schacht A, Goadsby PJ, Dodick DW. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3859.
26. Michail, Spingos KC, Rapoport AM. A new era in headache treatment. *Neurological Sciences* 2018;39(Suppl 1):S47-S58.
27. Puledra F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol* 2017;264:2031-39.
28. Farkkila M, Diener HC, Geraud G, Lainez M, Schoenen J, Harner N, Pilgrim A, Reuter U. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012;11:405-13.
29. Wietecha LA, Kuca B, Asafu-Adjei J, Aurora SK. Phase 3 studies (SAMURAI, SPARTAN) of lasmiditan compared to placebo for acute treatment of migraine (S50.008). *Neurology* 2018;90(15 Supplement).
30. Tomado de: <https://www.medscape.com/viewarticle/883797>, último acceso: 30 de septiembre de 2018.
31. Chabi A, Zhang Y, Jackson S, Cady R, Lines C, Herring WJ, Connor KM, Michelson D. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2015;35:379-88.
32. Hoivik HO, Laurijssens BE, Harnisch LO, et al. Lack of efficacy of the selective iNOS inhibitor GW274150 in prophylaxis of migraine headache. *Cephalalgia* 2010;30(12):1458-67.
33. Palmer JE, Guillard FL, Laurijssens BE, Wentz AL, Dixon RM, Williams PM. A randomised, single-blind, placebo-controlled, adaptive clinical trial of GW274150, a selective iNOS inhibitor, in the treatment of acute migraine. *Cephalalgia* 2009;29(1):124.