



Recibido: 2026-07-01

Aceptado: 2026-07-15

Publicado: 2026-08-05

Nuevas terapias dirigidas contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP) en la migraña: revisión de la evidencia actual

Novel Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Targeted Therapies for Migraine: A Review of Current Evidence

Autores

Gabriel Mayner Tresol¹

<https://orcid.org/0009-0009-3247-6090>

gabriel.mayner@cu.ucsg.edu.ec

**Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil / Clínica SurHospital
Guayaquil - Ecuador**

Jimmy Fernando Yaguana Torres²

<https://orcid.org/0000-0003-2743-5605>

jimmy.yaguana@yahoo.com

**Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil / Clínica SurHospital
Guayaquil - Ecuador**

Julissa Dayanara Macías Dumes³

<https://orcid.org/0009-0006-6407-334X>

julissa.macias01@cu.ucsg.edu.ec

**Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil
Guayaquil - Ecuador**

Harry Markus Carpio Calderón⁴

<https://orcid.org/0009-0003-8069-7142>

harry.carpio@cu.ucsg.edu.ec

**Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil
Guayaquil - Ecuador**

Vivian Suleika Valarezo Bravo⁵

<https://orcid.org/0009-0009-5125-4725>

vivian.valarezo@cu.ucsg.edu.ec

**Universidad católica de Santiago de Guayaquil
Guayaquil - Ecuador**

Resumen

Introducción: La migraña es una enfermedad neurológica altamente prevalente y una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. La identificación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como un mediador clave en su fisiopatología ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas que han demostrado resultados prometedores en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

Objetivo: Analizar la evidencia científica reciente sobre la eficacia y seguridad de las terapias dirigidas contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) para la prevención y el tratamiento de la migraña.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa con búsqueda bibliográfica sistematizada de la literatura mediante la búsqueda de estudios publicados entre 2021 y 2026 en las bases de datos PubMed, Google Scholar y ScienceDirect. Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica que evaluaran los que ofrecen resultados consistentes de las terapias dirigidas contra la vía del CGRP en pacientes adultos con migraña.

Resultados: Los estudios revisados evidencian que las terapias dirigidas contra la vía del CGRP, incluyendo anticuerpos monoclonales y gepants, han demostrado eficacia en la reducción de la frecuencia e intensidad de las crisis migrañosas, mejorando la calidad de vida y presentando un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta clínica, el costo y la necesidad de mayor evidencia a largo plazo representan desafíos actuales, impulsando la búsqueda de estrategias terapéuticas más personalizadas.

Conclusión: Las terapias dirigidas contra la vía del CGRP representan un avance significativo en el tratamiento de la migraña, al demostrar eficacia, seguridad y un enfoque más específico frente a las terapias convencionales. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta clínica y las limitaciones de acceso resaltan la necesidad de continuar investigando estrategias que permitan una mayor personalización del tratamiento.

Palabras clave: Migraña, CGRP, anticuerpos monoclonales, gepants, prevención de la migraña, terapia dirigida

Abstract

Introduction: Migraine is a highly prevalent neurological disorder and one of the leading causes of disability worldwide. The identification of calcitonin gene-related peptide (CGRP) as a key mediator in its pathophysiology has driven the development of targeted therapies that have demonstrated promising results in the prevention and treatment of this condition.

Objective: To analyze the recent scientific evidence regarding the efficacy and safety of therapies targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway for the prevention and treatment of migraine.

Methods: A narrative literature review was conducted by searching for studies published between 2021 and 2026 in the PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect databases. Systematic reviews, meta-analyses and clinical practice guidelines evaluating the efficacy and safety of therapies targeting the CGRP pathway in adult patients with migraine were included.

Results: The reviewed studies show that therapies targeting the CGRP pathway, including monoclonal antibodies and gepants, have demonstrated efficacy in reducing the frequency and intensity of migraine attacks, improving quality of life, and presenting a favorable safety profile. However, variability in clinical response, cost, and the need for further long-term evidence remain important challenges, promoting the search for more personalized therapeutic strategies.

Conclusion: Targeted therapies against the CGRP pathway represent a significant advance in migraine treatment, demonstrating efficacy, safety, and a more specific therapeutic approach compared with conventional treatments. However, variability in clinical response and access limitations highlight the need for continued research to develop strategies that enable a more personalized treatment approach.

Keywords: Migraine, CGRP, monoclonal antibodies, gepants, migraine prevention, targeted therapy

Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica compleja y altamente prevalente que representa la segunda causa mundial de años vividos con discapacidad, especialmente en adultos jóvenes. Se caracteriza por episodios recurrentes de cefalea moderada o intensa, generalmente unilateral y pulsátil, acompañados de síntomas como náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia, lo que repercute de manera importante en la calidad de vida, el desempeño laboral y las actividades cotidianas de quienes la padecen (Russo & Hay, 2023). Durante las últimas décadas, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad ha evolucionado considerablemente, permitiendo identificar nuevas dianas terapéuticas con un enfoque más específico.

Se destaca el reconocimiento del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP) como un mediador central en la fisiopatología de la migraña. Este neuropéptido se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y periférico, donde participa en la transmisión nociceptiva, la vasodilatación y la modulación de procesos inflamatorios. Durante las crisis migrañosas se ha demostrado un incremento de los niveles de CGRP, y diversos estudios han evidenciado que su bloqueo disminuye la frecuencia e intensidad de los ataques, consolidándolo como una de las principales dianas terapéuticas para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad (Russo & Hay, 2023; Edvinsson, 2022).

El desarrollo de terapias dirigidas contra la vía del CGRP ha transformado el abordaje preventivo de la migraña. Actualmente se dispone de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el propio CGRP o contra su receptor, como erenumab, fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab, además de antagonistas del receptor de CGRP de pequeña molécula, conocidos como gepants, entre ellos atogepant y rimegepant. La evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y estudios en condiciones de práctica clínica ha demostrado que estos tratamientos reducen significativamente los días mensuales de migraña, disminuyen el consumo de medicación aguda y presentan un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable, tanto en migraña episódica como crónica (Sacco et al., 2022; Haghdoost et al., 2023; Oliveira et al., 2024).

A pesar de estos avances, persisten interrogantes sobre las diferencias de eficacia entre terapias y la duración óptima del tratamiento. Por ello, la actualización constante de la evidencia resulta fundamental para orientar la práctica clínica. En este contexto, la presente revisión analiza la

evidencia más reciente sobre la eficacia de las terapias dirigidas contra la vía del CGRP en la prevención y tratamiento de la migraña, con el fin de contribuir a una mejor toma de decisiones clínicas.

Metodología

El presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica con enfoque sistematizado, orientada al análisis de la evidencia científica actual sobre las nuevas terapias dirigidas contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, Calcitonin Gene-Related Peptide) en el tratamiento de la migraña. Se desarrolló bajo un enfoque descriptivo, analítico y documental, con el objetivo de recopilar e interpretar la información disponible sobre los avances terapéuticos basados en la inhibición de la vía del CGRP, incluyendo anticuerpos monoclonales dirigidos contra el ligando o receptor del CGRP y antagonistas orales del receptor conocidos como gepants.

La revisión tuvo como finalidad evaluar los mecanismos de acción, eficacia clínica, seguridad, tolerabilidad y perspectivas futuras de estas terapias en el manejo preventivo y agudo de la migraña. Para estructurar la pregunta de investigación se empleó la estrategia PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome), considerando como población a pacientes con diagnóstico de migraña; como intervención, las terapias dirigidas contra la vía del CGRP; como comparación, tratamientos convencionales o placebo según los estudios seleccionados; y como resultados, la reducción de la frecuencia de episodios migrañosos, mejoría de la calidad de vida, disminución de la discapacidad y evaluación del perfil de seguridad (Tabla 1).

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Google Scholar y ScienceDirect, seleccionadas por su relevancia en literatura biomédica y neurológica. Se incluyeron publicaciones entre los años 2021 y 2026, utilizando combinaciones de términos en inglés y español relacionados con migraña y terapias anti-CGRP, entre ellos “CGRP”, “Calcitonin Gene Related Peptide”, “migraine”, “migraine treatment”, “anti-CGRP monoclonal antibodies”, “CGRP receptor antagonists”, “gepants” y “preventive migraine treatment”. Para optimizar la búsqueda se emplearon operadores booleanos AND y OR.

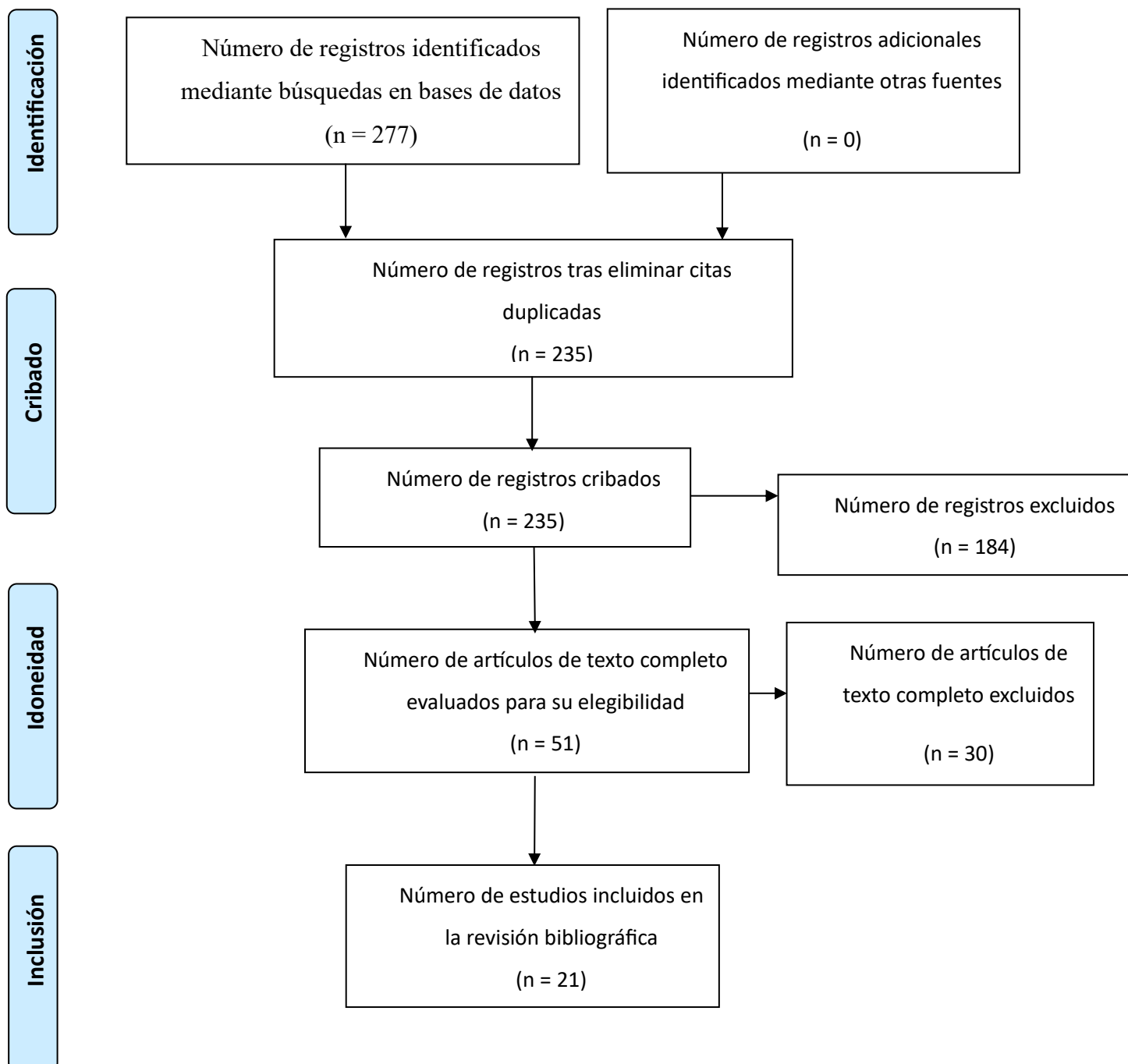
Se excluyeron artículos duplicados, publicaciones sin información suficiente para análisis, estudios exclusivamente preclínicos sin aplicación clínica directa, investigaciones sobre otros

tipos de cefalea, documentos no relacionados con terapias dirigidas contra CGRP y aquellos que no respondieran a la pregunta de investigación planteada mediante la estrategia PICO.

El proceso de identificación y selección de estudios se realizó mediante un diagrama de flujo basado en las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Gráfico 1). Inicialmente se identificaron 277 registros: 229 provenientes de PubMed, 46 de Google Scholar y 2 de ScienceDirect. Posteriormente, se realizó la eliminación de duplicados y la evaluación de títulos y resúmenes, descartando aquellos estudios que no cumplían con los criterios establecidos. Los artículos restantes fueron evaluados mediante lectura completa, excluyendo aquellos con limitada relevancia clínica o que no aportaban información relacionada con la estrategia PICO. Finalmente, se incluyeron 21 artículos científicos publicados en inglés y español para el análisis cualitativo de la presente revisión. selección fue realizada mediante lectura independiente de títulos, resúmenes y textos completos

La información obtenida fue organizada considerando autor, año de publicación, tipo de estudio, población evaluada, terapia anti-CGRP analizada, mecanismo de acción, principales resultados clínicos, eficacia, seguridad y limitaciones. Posteriormente, los hallazgos fueron integrados mediante un análisis crítico con el propósito de establecer una visión actualizada sobre el impacto de las terapias dirigidas contra CGRP en la evolución del tratamiento farmacológico de la migraña y sus futuras aplicaciones en neurología.

Los principales motivos de exclusión fueron población incorrecta, ausencia de texto completo, diseño metodológico inadecuado y registros duplicados.

Gráfico 1.*PRISMA*

Nota: Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios.

PICO: En pacientes con migraña episódica o crónica, ¿las terapias dirigidas contra la vía del CGRP, incluyendo anticuerpos monoclonales y antagonistas del receptor CGRP (gepants), presentan mayores beneficios clínicos en comparación con placebo, tratamientos preventivos

convencionales u otras terapias farmacológicas para reducir la frecuencia de episodios migrañosos y mejorar los resultados clínicos?

Tabla 1.

PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados)

Criterios PICO	
P	Pacientes con diagnóstico de migraña episódica o crónica candidatos a tratamiento farmacológico preventivo o agudo
I	Terapias anti-CGRP: anticuerpos monoclonales y gepants.
C	Placebo, tratamientos convencionales u otras terapias anti-CGRP.
O	Eficacia, seguridad, tolerabilidad y reducción de migraña

Nota: Estructuración de la pregunta de investigación mediante estrategia PICO.

Resultados y discusión

En los últimos años, las terapias dirigidas contra la vía del CGRP han representado un avance significativo en el tratamiento de la migraña. Los estudios revisados demuestran que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP y los gepants ofrecen una alternativa eficaz y segura para la prevención y manejo de esta enfermedad. A continuación, se presentan los principales hallazgos relacionados con su eficacia, tolerabilidad y perspectivas futuras (Tabla 2).

Tabla 2.

Resumen de los estudios incluidos

Año	Título	Objetivo	Principales hallazgos
2022	European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update	Actualizar las recomendaciones sobre el uso de anticuerpos monoclonales anti-CGRP para la prevención de la migraña.	Los anticuerpos monoclonales anti-CGRP son eficaces y seguros para la prevención de la migraña, aunque algunas recomendaciones se basan en consenso de expertos.
2023	CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond	Revisar el papel del CGRP en la fisiopatología de la migraña y su	El CGRP desempeña un papel clave en la fisiopatología de la migraña y



		potencial como diana terapéutica.	representa una importante diana terapéutica.
2026	Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): Biology, Signaling, Pathophysiological Roles, and Therapeutic Applications	Analizar la biología, señalización y funciones del CGRP, así como sus aplicaciones terapéuticas actuales, con énfasis en los avances recientes y su implicación en la migraña.	Las terapias anti-CGRP han mostrado eficacia y seguridad en la migraña, aunque su uso en otras enfermedades aún necesita más evidencia clínica.
2024	CGRP-targeted medication in chronic migraine - systematic review	Evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos anti-CGRP en migraña crónica.	Los fármacos anti-CGRP reducen los días de migraña y pueden favorecer la transición a migraña episódica, con buena seguridad.
2025	PACAP versus CGRP in migraine: From mouse models to clinical translation	Comparar el papel del CGRP y el PACAP en la fisiopatología de la migraña y su potencial terapéutico.	El CGRP y el PACAP actúan por vías independientes en la migraña, por lo que su bloqueo combinado podría mejorar el tratamiento.
2023	Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis	Comparar la seguridad y tolerabilidad de los tratamientos anti-CGRP en la prevención de la migraña.	Los anti-CGRP y gepants son tratamientos seguros y bien tolerados para prevenir la migraña, con pocos eventos adversos graves.
2023	Future targets for migraine treatment beyond CGRP	Revisar nuevas dianas terapéuticas alternativas al CGRP en el tratamiento de la migraña.	Nuevas dianas como PACAP, NO, VIP y canales iónicos son alternativas potenciales para pacientes sin respuesta a terapias anti-CGRP, aunque requieren más evidencia clínica.
2023	Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3	Evaluar la eficacia de gepants y anticuerpos monoclonales anti-CGRP en la prevención de la migraña mediante	Los tratamientos anti-CGRP disminuyen los días de migraña y mejoran la respuesta clínica, mostrando eficacia preventiva en

	randomised controlled trials	un metaanálisis en red.	migraña episódica y crónica.
2022	CGRP en migraña: ~ de la fisiopatología a la terapéutica	Analizar el papel del CGRP en la migraña y la evidencia sobre terapias dirigidas como gepants y anticuerpos monoclonales anti-CGRP.	El CGRP constituye una diana terapéutica clave en la migraña, y los gepants y anticuerpos anti-CGRP son eficaces en su tratamiento agudo y preventivo.
2023	The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis	Comparar la eficacia y seguridad de tratamientos farmacológicos preventivos para la migraña mediante revisión sistemática y metaanálisis en red.	Los anti-CGRP y gepants ofrecen alta eficacia y seguridad, reduciendo los días de migraña con menor riesgo de efectos adversos.

Nota: Tabla de elaboración propia basada en los estudios incluidos sobre el papel del CGRP y sus terapias dirigidas en la migraña.

Papel del CGRP en la fisiopatología de la migraña

La comprensión de la migraña ha evolucionado hacia un modelo neurovascular, donde la activación del sistema trigeminovascular y la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) desempeñan un papel fundamental. Este neuropéptido participa en la vasodilatación meníngea, la transmisión nociceptiva y los procesos de sensibilización periférica y central, convirtiéndose en un objetivo terapéutico clave para el desarrollo de tratamientos específicos (Al-Hassany et al., 2023).

Durante las crisis migrañosas, la activación de las fibras trigeminales favorece la liberación de CGRP, aumentando la excitabilidad neuronal y contribuyendo a la persistencia del dolor y síntomas asociados como la alodinia. La evidencia clínica ha demostrado que la administración de CGRP puede inducir episodios migrañosos, mientras que su bloqueo mediante terapias específicas reduce la frecuencia e intensidad de las crisis, confirmando su papel como mediador causal de la enfermedad (Edvinsson, 2022; Santos-Lasaosa et al., 2022).

Estos avances permitieron el desarrollo de dos principales estrategias terapéuticas, los anticuerpos monoclonales anti-CGRP o contra su receptor, utilizados principalmente en la prevención, y los gepants, antagonistas orales o intranasales empleados en el tratamiento agudo y preventivo (Ramírez-Expósito et al., 2026). Aunque estas terapias han demostrado una reducción significativa de la frecuencia e intensidad de las crisis migrañosas, la respuesta clínica continúa siendo variable, lo que refleja la complejidad multifactorial de la migraña y la necesidad de continuar investigando nuevas dianas terapéuticas para lograr tratamientos más personalizados.

Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CGRP y su receptor

El desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y su receptor ha representado uno de los avances terapéuticos más importantes en el tratamiento preventivo de la migraña. A diferencia de los fármacos preventivos tradicionales, como los betabloqueantes, antiepilépticos o antidepresivos, cuyo beneficio sobre la migraña fue identificado de manera incidental y cuyo mecanismo de acción no está dirigido específicamente a la enfermedad, los anticuerpos monoclonales fueron diseñados a partir del conocimiento de la fisiopatología del sistema trigeminovascular. Esta característica les confiere una elevada especificidad terapéutica y un perfil de seguridad más favorable, al actuar selectivamente sobre la vía del CGRP sin interferir significativamente con otros sistemas neuroquímicos (Al-Hassany et al., 2023; Russo & Hay, 2023).

Actualmente, cuatro anticuerpos monoclonales han demostrado eficacia clínica en la prevención de la migraña, erenumab, dirigido contra el receptor del CGRP, y fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab, los cuales neutralizan directamente el ligando CGRP. Aunque presentan diferencias en su estructura molecular, vía de administración y frecuencia de dosificación, todos comparten el objetivo de impedir la activación sostenida del sistema trigeminovascular responsable del inicio y mantenimiento de las crisis migrañosas (Mora et al., 2024). La evidencia disponible muestra que estos fármacos son eficaces tanto en pacientes con migraña episódica como crónica y mantienen un perfil de eficacia consistente en diferentes poblaciones clínicas, incluyendo pacientes con fracaso previo a múltiples tratamientos preventivos convencionales (Porreca et al., 2024).

Las guías clínicas más recientes respaldan la incorporación de estas terapias como una opción de primera línea en pacientes con indicación de tratamiento preventivo. La European Headache Federation, tras evaluar la evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados y estudios en vida real, concluyó que los anticuerpos monoclonales anti-CGRP presentan un balance favorable entre eficacia, seguridad y tolerabilidad, recomendando su utilización no solo en pacientes refractarios, sino también como alternativa temprana cuando existan contraindicaciones o intolerancia a los tratamientos convencionales (Sacco et al., 2022). Este cambio refleja una evolución importante en el manejo de la migraña, ya que durante años estas terapias estuvieron reservadas únicamente para pacientes con múltiples fracasos terapéuticos, mientras que la evidencia actual respalda una estrategia más individualizada centrada en las características clínicas y necesidades del paciente.

Uno de los aspectos más consistentes entre los estudios revisados es la reducción significativa del número de días mensuales de migraña. Los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas coinciden en que el beneficio comienza a observarse desde las primeras semanas de tratamiento y puede mantenerse durante periodos prolongados con una administración continua. Además de disminuir la frecuencia de las crisis, los anticuerpos monoclonales reducen la intensidad del dolor, el consumo de medicación aguda y el impacto funcional de la enfermedad, traduciéndose en una mejor calidad de vida y una mayor productividad laboral y social. Estos efectos han sido reproducidos tanto en condiciones controladas como en estudios de práctica clínica habitual, fortaleciendo la validez externa de los resultados publicados.

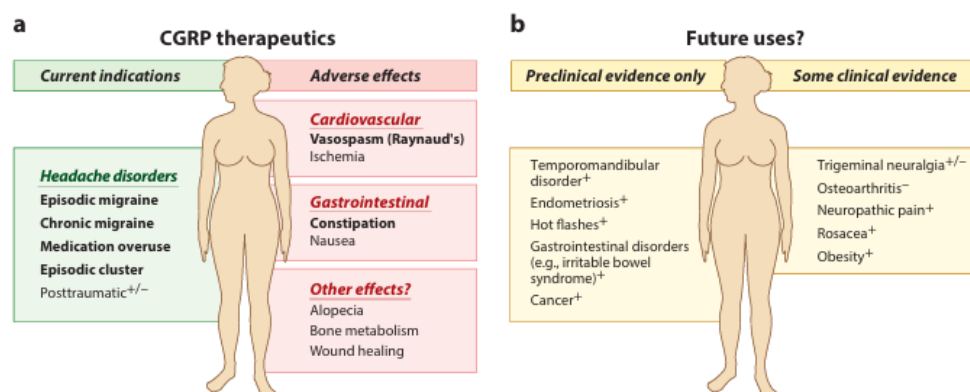
Entre los diferentes anticuerpos monoclonales no se han identificado diferencias clínicamente relevantes en términos de eficacia global, aunque existen particularidades que pueden influir en la selección terapéutica. Erenumab constituye el único fármaco que bloquea directamente el receptor del CGRP (Oliveira et al., 2024), mientras que fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab actúan uniéndose al neuropéptido circulante antes de que este interactúe con su receptor. Eptinezumab, administrado por vía intravenosa, alcanza concentraciones plasmáticas terapéuticas de forma inmediata, lo que explica el inicio de acción más rápido observado en diversos estudios (Sacco et al., 2022). Por el contrario, los demás anticuerpos se administran por vía subcutánea con intervalos mensuales o trimestrales, ofreciendo esquemas de tratamiento cómodos que favorecen la adherencia a largo plazo (Haghdoost et al., 2023). Estas diferencias farmacocinéticas permiten adaptar la elección del tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente sin comprometer la eficacia clínica global.

La evidencia proveniente de estudios observacionales también ha permitido evaluar el desempeño de estas terapias fuera del contexto de los ensayos clínicos. Los datos de vida real muestran tasas elevadas de persistencia terapéutica y satisfacción de los pacientes, incluso en individuos con migraña de larga evolución y antecedentes de múltiples fracasos preventivos. Asimismo, se ha observado que una proporción considerable de pacientes alcanza reducciones clínicamente significativas en la frecuencia de las crisis, acompañadas de una disminución del uso de analgésicos y de una mejoría en los indicadores de discapacidad relacionados con la migraña (Russo & Kaiser, 2026). Estos resultados respaldan la utilidad de los anticuerpos monoclonales en escenarios clínicos complejos y complementan la evidencia obtenida en estudios controlados.

A pesar de estos resultados favorables, los anticuerpos monoclonales no constituyen una solución universal para todos los pacientes con migraña. Una proporción de individuos presenta una respuesta parcial o insuficiente, lo que pone de manifiesto la heterogeneidad fisiopatológica de la enfermedad y sugiere la participación de mecanismos adicionales independientes de la vía del CGRP. Por otra parte, el elevado costo de estos tratamientos y las diferencias en su disponibilidad entre los distintos sistemas sanitarios continúan representando una limitación importante para su implementación generalizada (Lamp1 et al., 2023). En consecuencia, la selección del tratamiento debe fundamentarse en una evaluación individualizada que considere la frecuencia de las crisis, las comorbilidades, la respuesta a tratamientos previos, las preferencias del paciente y la relación costo-beneficio, permitiendo individualizar la selección terapéutica de acuerdo con las características clínicas, comorbilidades y preferencias del paciente.

Gráfico 2.

Indicaciones clínicas y perspectivas futuras de las terapias dirigidas contra la vía del CGRP



Nota: Modelo de las aplicaciones actuales y futuras de las terapias anti-CGRP en cefaleas, efectos adversos y nuevas áreas terapéuticas. Adaptada de Russo y Kaiser (2026).

Tabla 3. Comparación de las principales terapias dirigidas contra la vía del CGRP en la migraña

Fármaco	Diana terapéutica	Vía de administración	Indicación principal	Principales ventajas
Erenumab	Receptor del CGRP	Subcutánea mensual	Prevención de migraña episódica y crónica	Único anticuerpo que bloquea el receptor del CGRP; alta eficacia y buena tolerabilidad.
Fremanezumab	Ligando CGRP	Subcutánea mensual o trimestral	Prevención	Flexibilidad en la dosificación y reducción significativa de los días de migraña.
Galcanezumab	Ligando CGRP	Subcutánea mensual	Prevención	Inicio rápido del beneficio clínico y buena respuesta en migraña episódica y crónica.
Eptinezumab	Ligando CGRP	Intravenosa trimestral	Prevención	Inicio de acción más rápido debido a su administración intravenosa.
Rimegepant	Receptor del CGRP	Oral	Tratamiento agudo y prevención	Puede utilizarse tanto para el manejo agudo como preventivo de la migraña.
Atogepant	Receptor del CGRP	Oral diario	Prevención	Alta eficacia preventiva y excelente perfil de seguridad.
Ubrogepant	Receptor del CGRP	Oral	Tratamiento agudo	Alivio eficaz de la crisis migrañosa sin producir vasoconstricción.
Zavegepant	Receptor del CGRP	Intranasal	Tratamiento agudo	Inicio rápido de acción y alternativa para pacientes con náuseas o vómitos intensos.

Tabla 3. Comparación de las principales terapias dirigidas contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) utilizadas en la prevención y el tratamiento de la migraña.

Nota: Elaboración propia basada en la evidencia sintetizada de Sacco et al. (2022), Russo y Hay (2023), Haghdoost et al. (2023), Oliveira et al. (2024) y Lampl et al. (2023).

Gepants como nueva estrategia terapéutica

Los antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), conocidos como gepants, representan una de las principales innovaciones en el tratamiento de la migraña. A diferencia de los anticuerpos monoclonales, estos fármacos son moléculas pequeñas que bloquean de manera reversible el receptor del CGRP, inhibiendo la activación de la vía trigeminovascular sin producir vasoconstricción (Garelja et al., 2021). Esta característica los convierte en una alternativa relevante para pacientes que presentan contraindicaciones o respuesta insuficiente a terapias convencionales como los triptanes (Al-Hassany et al., 2023).

Actualmente, fármacos como ubrogepant, rimegepant, atogepant y zavegepant han demostrado utilidad tanto en el tratamiento agudo como en la prevención de la migraña. Los estudios clínicos han evidenciado una reducción significativa del dolor y síntomas asociados, además de un aumento en la proporción de pacientes libres de dolor tras su administración. Asimismo, rimegepant y atogepant han mostrado beneficios preventivos al disminuir la frecuencia de los episodios migrañosos y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Edvinsson, 2021; Haghdoost et al., 2023).

Uno de los aspectos más destacados de los gepants es su perfil de seguridad, especialmente por la ausencia de efectos vasoconstrictores clínicamente relevantes, lo que amplía sus posibilidades de uso en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, aún existen limitaciones relacionadas con la disponibilidad, el costo y la necesidad de mayor evidencia sobre su seguridad y eficacia a largo plazo (Edvinsson, 2022). En conjunto, los gepants representan un cambio importante en el abordaje terapéutico de la migraña al actuar sobre un mecanismo fisiopatológico específico (Russo & Kaiser, 2026). Su incorporación ha permitido ampliar las opciones de tratamiento y avanzar hacia estrategias más individualizadas, especialmente en pacientes con respuesta limitada a las terapias tradicionales.

La evidencia analizada demuestra que tanto los anticuerpos monoclonales como los gepants constituyen estrategias terapéuticas eficaces dirigidas contra la vía del CGRP; sin embargo, presentan características que permiten individualizar su utilización según el perfil clínico del paciente. Los anticuerpos monoclonales destacan por su elevada eficacia en la prevención de la migraña episódica y crónica, su prolongada duración de acción y la comodidad de esquemas de administración mensual o trimestral, lo que favorece la adherencia al tratamiento. Por su parte, los gepants ofrecen la ventaja de su administración oral y la posibilidad de emplearse

tanto en el tratamiento agudo como en la prevención, representando una alternativa especialmente útil en pacientes con contraindicación para triptanes o en aquellos que no alcanzan una respuesta satisfactoria con otras estrategias preventivas.

Desde una perspectiva clínica, la elección entre ambas modalidades terapéuticas debe fundamentarse en una valoración individualizada que considere la frecuencia e intensidad de las crisis, las comorbilidades, los tratamientos previos, las preferencias del paciente, la vía de administración y la disponibilidad de los medicamentos. En este contexto, las terapias dirigidas contra la vía del CGRP reflejan la transición hacia un modelo de medicina personalizada en el manejo de la migraña, en el que la selección del tratamiento no depende únicamente de su eficacia, sino también de las características particulares de cada paciente y de la optimización de la relación entre beneficios clínicos, seguridad y accesibilidad.

Eficacia clínica de las terapias dirigidas contra CGRP

La evidencia científica publicada en los últimos años demuestra que las terapias dirigidas contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) representan uno de los mayores avances en el tratamiento de la migraña. Tanto los anticuerpos monoclonales como los antagonistas del receptor del CGRP (gepants) han mostrado una reducción significativa en la frecuencia de las crisis, la intensidad del dolor y la discapacidad asociada, superando consistentemente los resultados observados con placebo (Haghdoost et al., 2023). Aunque ambos grupos farmacológicos actúan mediante mecanismos diferentes, comparten el objetivo de bloquear la activación del sistema trigeminovascular, considerado un elemento clave en la fisiopatología de la enfermedad. Uno de los principales indicadores de eficacia es la disminución de los días mensuales de migraña (Monthly Migraine Days, MMDs). Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas incluidos en esta revisión muestran que los anticuerpos monoclonales reducen significativamente la frecuencia de las crisis desde las primeras semanas de tratamiento, efecto que se mantiene durante el seguimiento (Oliveira et al., 2024; Sacco et al., 2022). Resultados similares se han observado con gepants como atogepant y rimegepant, consolidando su utilidad tanto en la migraña episódica como en la crónica (Fila et al., 2023).

Otro parámetro ampliamente utilizado es la tasa de respuesta ≥ 50 %, considerada un criterio de éxito en el tratamiento preventivo (Lampl et al., 2023). La mayoría de los estudios reporta que una proporción importante de pacientes alcanza esta meta terapéutica, e incluso algunos presentan reducciones superiores al 75 % en la frecuencia de las crisis. Sin embargo, la respuesta no es uniforme, lo que evidencia la complejidad fisiopatológica de la migraña y la posible participación de otros mecanismos además del CGRP.

Además de disminuir la frecuencia de los episodios, estas terapias se asocian con una mejoría significativa en la calidad de vida. Los pacientes presentan menor discapacidad, mejor desempeño en sus actividades cotidianas y una reducción del impacto físico y emocional de la enfermedad, cambios que han sido documentados mediante escalas validadas como MIDAS y HIT-6 (Sacco et al., 2022; Oliveira et al., 2024). De igual manera, la menor frecuencia de las crisis reduce el uso de analgésicos, antiinflamatorios y triptanes, disminuyendo el riesgo de cefalea por sobreuso de medicación y favoreciendo un manejo más adecuado de la enfermedad (Rattanawong et al., 2024).

Otro aspecto destacado es la elevada adherencia observada con estas terapias. Los anticuerpos monoclonales presentan altas tasas de persistencia debido a su cómoda administración y buena tolerabilidad, mientras que los gepants ofrecen una alternativa oral eficaz para pacientes que prefieren evitar tratamientos inyectables (Russo & Kaiser, 2026). En comparación con los fármacos preventivos tradicionales, ambos grupos muestran menores tasas de abandono, lo que contribuye a mantener los beneficios clínicos a largo plazo (Oliveira et al., 2024).

En conjunto, la evidencia disponible confirma que las terapias dirigidas contra el CGRP han modificado de manera importante el abordaje de la migraña. Su capacidad para reducir la frecuencia de las crisis, mejorar la calidad de vida, disminuir la necesidad de medicación de rescate y favorecer una mayor adherencia las posiciona entre las opciones terapéuticas más eficaces en la actualidad. No obstante, la respuesta variable entre pacientes y las limitaciones relacionadas con el acceso y el costo resaltan la necesidad de continuar investigando estrategias que permitan optimizar y personalizar el tratamiento de esta enfermedad.

Seguridad y desafíos en el uso de las terapias dirigidas contra el CGRP

La seguridad y tolerabilidad de las terapias dirigidas contra el CGRP han sido ampliamente evaluadas debido a que la migraña requiere, en muchos casos, tratamientos preventivos

prolongados. En general, la evidencia disponible demuestra que tanto los anticuerpos monoclonales como los gepants presentan un perfil de seguridad favorable, con baja incidencia de eventos adversos graves y mejor tolerabilidad que varios tratamientos preventivos convencionales, lo que ha favorecido su incorporación progresiva en la práctica clínica (Messina et al., 2023).

Los anticuerpos monoclonales se asocian principalmente con reacciones leves en el sitio de inyección y, especialmente en el caso de erenumab, con episodios de estreñimiento (Messina et al., 2023). Por su parte, los gepants presentan efectos adversos generalmente leves y transitorios, como náuseas, fatiga, somnolencia y sequedad bucal (Messina et al., 2023). Además, al no producir vasoconstricción, representan una alternativa segura para pacientes con enfermedad cardiovascular o con contraindicaciones para el uso de triptanes (Eller et al., 2023).

A pesar de estos resultados favorables, aún persisten algunas limitaciones. La mayoría de los estudios cuenta con seguimientos relativamente cortos y existe poca evidencia en poblaciones especiales, como mujeres embarazadas, pacientes pediátricos o personas con enfermedades cardiovasculares complejas (Eller et al., 2023). Asimismo, un porcentaje de pacientes presenta una respuesta parcial o insuficiente a estas terapias, lo que pone de manifiesto que la migraña es una enfermedad multifactorial y que el CGRP no es el único mecanismo implicado en su fisiopatología.

En este contexto, las investigaciones futuras se orientan hacia la identificación de biomarcadores que permitan predecir la respuesta al tratamiento y avanzar hacia una medicina personalizada (Russo & Kaiser, 2026). De igual manera, se continúa explorando nuevos blancos terapéuticos, como el péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP) (Kuburas & Russo, 2023), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) (Della Pietra et al., 2025) y otros mediadores implicados en la transmisión del dolor migrañoso, con el objetivo de ofrecer alternativas para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a las terapias anti-CGRP (Guo et al., 2023). En conjunto, la evidencia actual respalda que estas terapias constituyen una estrategia eficaz y segura para el manejo de la migraña; sin embargo, la investigación continua será fundamental para optimizar su uso, ampliar su accesibilidad y desarrollar tratamientos cada vez más específicos y personalizados.

Limitaciones del estudio

La presente revisión presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar sus resultados. En primer lugar, la búsqueda bibliográfica se realizó en tres bases de datos principales (PubMed, Google Scholar y ScienceDirect), por lo que es posible que algunos estudios relevantes indexados en otras fuentes no hayan sido incluidos. Asimismo, se consideraron publicaciones en inglés y español, lo que podría haber excluido evidencia disponible en otros idiomas. Finalmente, debido a la naturaleza narrativa de la revisión, los hallazgos fueron sintetizados mediante un análisis cualitativo, sin realizar una evaluación cuantitativa del efecto de las intervenciones, como ocurre en las revisiones sistemáticas con metaanálisis. No obstante, la selección de literatura reciente y de alta calidad permitió ofrecer una visión actualizada y clínicamente relevante sobre las terapias dirigidas contra la vía del CGRP en la migraña.

Conclusiones

El CGRP desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la migraña, lo que ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas que han transformado el abordaje de esta enfermedad. La evidencia revisada demuestra que tanto los anticuerpos monoclonales como los gepants ofrecen una eficacia significativa en la reducción de la frecuencia e intensidad de las crisis, mejoran la calidad de vida de los pacientes y presentan un perfil de seguridad favorable, consolidándose como alternativas terapéuticas más específicas que los tratamientos preventivos convencionales.

No obstante, la respuesta clínica continúa siendo variable y una proporción de pacientes no alcanza los beneficios esperados, lo que refleja la complejidad fisiopatológica de la migraña y la participación de mecanismos distintos al CGRP. Asimismo, aspectos como el acceso limitado a estas terapias, su elevado costo y la escasez de evidencia a largo plazo en poblaciones especiales representan desafíos que aún deben ser abordados.

En conjunto, las terapias dirigidas contra el CGRP constituyen uno de los avances más importantes en el tratamiento de la migraña durante la última década y marcan el inicio de una nueva etapa orientada hacia la medicina de precisión. El desarrollo de biomarcadores

predictivos y la investigación de nuevos blancos terapéuticos permitirán optimizar la selección del tratamiento y ampliar las opciones disponibles para los pacientes, favoreciendo un manejo cada vez más personalizado y basado en la evidencia científica.

Referencias Bibliográficas

- Al-Hassany, L., Boucherie, D. M., Creeney, H., van Drie, R. W. A., Farham, F., Favaretto, S., Gollion, C., Grangeon, L., Lyons, H., Marschollek, K., Onan, D., Pensato, U., Stanyer, E., Waliszewska-Prosół, M., Wiels, W., Chen, H. Z., Amin, F. M., & European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). (2023). Future targets for migraine treatment beyond CGRP. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01567-4>
- Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a key molecule released in acute migraine attacks- Successful translation of basic science to clinical practice.* (s/f).
- de Mora, F., & Messlinger, K. (2024). Is calcitonin gene-related peptide (CGRP) the missing link in food histamine-induced migraine? A review of functional gut-to-trigemino-vascular system connections. *Drug Discovery Today*, 29(4), 103941. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103941>
- Edvinsson, L. (2021). CGRP and migraine: from bench to bedside. *Revue Neurologique*, 177(7), 785–790. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.06.003>
- Eller, M. T., Frank, F., Kaltseis, K., Karisik, A., Knoflach, M., & Broessner, G. (2024). Novel calcitonin gene-related peptide (CGRP) interfering migraine therapies and stroke-A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(21), 11685. <https://doi.org/10.3390/ijms252111685>
- Fila, M., Chojnacki, J., Sobczuk, P., Chojnacki, C., & Blasiak, J. (2023). Nutrition and calcitonin gene related peptide (CGRP) in migraine. *Nutrients*, 15(2), 289. <https://doi.org/10.3390/nu15020289>
- Garelja, M. L., Walker, C. S., & Hay, D. L. (2022). CGRP receptor antagonists for migraine. Are they also AMY1 receptor antagonists? *British Journal of Pharmacology*, 179(3), 454–459. <https://doi.org/10.1111/bph.15585>
- Guo, S., Jansen-Olesen, I., Olesen, J., & Christensen, S. L. (2023). Role of PACAP in migraine: An alternative to CGRP? *Neurobiology of Disease*, 176(105946), 105946. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105946>

- Haghdoost, F., Puledda, F., Garcia-Azorin, D., Huessler, E.-M., Messina, R., & Pozo-Rosich, P. (2023). 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: An International Journal of Headache*, 43(4), 3331024231159366. <https://doi.org/10.1177/03331024231159366>
- Kuburas, A., & Russo, A. F. (2023). Shared and independent roles of CGRP and PACAP in migraine pathophysiology. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01569-2>
- Lampl, C., MaassenVanDenBrink, A., Deligianni, C. I., Gil-Gouveia, R., Jassal, T., Sanchez-Del-Rio, M., Reuter, U., Uluduz, D., Versijpt, J., Zeraatkar, D., & Sacco, S. (2023). The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 24(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01594-1>
- Messina, R., Huessler, E.-M., Puledda, F., Haghdoost, F., Lebedeva, E. R., & Diener, H.-C. (2023). Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 43(3), 3331024231152169. <https://doi.org/10.1177/03331024231152169>
- Oliveira, R., Gil-Gouveia, R., & Puledda, F. (2024). CGRP-targeted medication in chronic migraine - systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 25(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01753-y>
- Pietra, A. D., Kuburas, A., & Russo, A. F. (2025). PACAP versus CGRP in migraine: From mouse models to clinical translation. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 45(9), 3331024251364242. <https://doi.org/10.1177/03331024251364242>
- Porreca, F., Navratilova, E., Hirman, J., van den Brink, A. M., Lipton, R. B., & Dodick, D. W. (2024). Evaluation of outcomes of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting therapies for acute and preventive migraine treatment based on patient sex. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 44(3), 3331024241238153. <https://doi.org/10.1177/03331024241238153>
- Ramírez-Expósito, M. J., Cueto-Ureña, C., & Martínez-Martos, J. M. (2026). Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Biology, signaling, pathophysiological roles, and therapeutic applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(11), 4973. <https://doi.org/10.3390/ijms27114973>



- Rattanawong, W., Rapoport, A., & Srikiatkachorn, A. (2024). Medication “underuse” headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 44(4), 3331024241245658. <https://doi.org/10.1177/03331024241245658>
- Russo, A. F., & Hay, D. L. (2023). CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiological Reviews*, 103(2), 1565–1644. <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021>
- Russo, A. F., & Kaiser, E. A. (2026). CGRP and migraine: Real-world insights and future therapeutic directions. *Annual Review of Medicine*, 77(1), 415–432. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050224-111631>
- Sacco, S., Amin, F. M., Ashina, M., Bendtsen, L., Deligianni, C. I., Gil-Gouveia, R., Katsarava, Z., MaassenVanDenBrink, A., Martelletti, P., Mitsikostas, D.-D., Ornello, R., Reuter, U., Sanchez-Del-Rio, M., Sinclair, A. J., Terwindt, G., Uluduz, D., Versijpt, J., & Lampl, C. (2022). European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>
- Santos-Lasaosa, S., Belvís, R., Cuadrado, M. L., Díaz-Insa, S., Gago-Veiga, A., Guerrero-Peral, A. L., Huerta, M., Irimia, P., Láinez, J. M., Latorre, G., Leira, R., Pascual, J., Porta-Etessam, J., Sánchez Del Río, M., Viguera, J., & Pozo-Rosich, P. (2022). CGRP en migraña: de la fisiopatología a la terapéutica. *Neurología (English Edition)*, 37(5), 390–402. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.013>

Contribuciones de los autores:

Gabriel Mayner Tresol¹: conceptualización de la revisión, diseño de la estrategia de búsqueda, curación de datos, redacción del borrador original, supervisión general del proceso y aprobación de la versión final.

Jimmy Fernando Yaguana Torres²: búsqueda bibliográfica en las bases de datos seleccionadas, cribado de títulos y resúmenes según los criterios de elegibilidad, extracción de datos y redacción de la sección de métodos.

Julissa Dayanara Macías Dumes³: evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, organización de la evidencia y síntesis narrativa de los resultados.



Harry Markus Carpio Calderón⁴: validación cruzada de la extracción de datos, análisis formal de los hallazgos, elaboración de tablas y figuras, y revisión crítica del manuscrito.

Vivian Suleika Valarezo Bravo⁵: redacción de la discusión, actualización y gestión de las referencias bibliográficas, y edición académica del manuscrito.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés