

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Eficacia y seguridad de Eptinezumab en la prevención de la migraña: Una revisión sistemática y metaanálisis.

Área de Investigación:

Biomedicina molecular y salud comunitaria

Autor:

Gálvez Guadalupe, Stephany Yubely

Jurado evaluador:

Presidente: Castillo Castillo, Juan Lorgio

Secretario: Huerta Robles, Úrsula Rosa

Vocal: Jara García, Wilmer

Asesor:

Caballero Alvarado, José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Trujillo – Perú

2024

Fecha de sustentación: 02/09/2024

Eficacia y seguridad de Eptinezumab en la prevención de la migraña: Una revisión sistemática y metaanálisis

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.unesc.net Fuente de Internet	2%
2	www.healthquality.va.gov Fuente de Internet	1%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	dspace.ucuenca.edu.ec Fuente de Internet	1%
5	www.mdpi.com Fuente de Internet	1%
6	rd.springer.com Fuente de Internet	1%
7	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1%
8	" 60th Annual Scientific Meeting American Headache Society June 28-July 1, 2018 San Francisco Marriott Marquis San Francisco, CA ", Headache: The Journal of Head and Face	1%

Pain, 2018

Publicación

9	Submitted to Pontificia Universidad Catolica del Ecuador - PUCE Trabajo del estudiante	1 %
10	ouci.dntb.gov.ua Fuente de Internet	1 %
11	ichgcp.net Fuente de Internet	1 %
12	jrms.mui.ac.ir Fuente de Internet	1 %
13	Submitted to The Maldives National University Trabajo del estudiante	1 %
14	Fred Cohen, Hsiangkuo Yuan, E. M. G. DePoy, Stephen D. Silberstein. "The Arrival of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine", Neurotherapeutics, 2022 Publicación	1 %
15	secardiologia.es Fuente de Internet	1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

Yo, **Caballero Alvarado José Antonio**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Eficacia y seguridad de Eptinezumab en la prevención de la migraña: Una revisión sistemática y metaanálisis.”**, autor **Stephany Yubely Gálvez Guadalupe**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 13 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el martes 03 de septiembre del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 03 de septiembre del 2024


ASESOR

Dr. Caballero Alvarado José Antonio

DNI: 18886226

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

FIRMA:



José Antonio Caballero Alvarado
M.D., FACS
CIRUGIA GENERAL - TRAUMA
C.M.P. 22432 JULIO 1961E

AUTOR

Stephany Yubely Gálvez Guadalupe

DNI: 70076678

FIRMA:



DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis queridos padres Wilmer y Delia, que, a pesar de la distancia, han sido mi fuente constante de amor, apoyo, y motivación en toda mi formación académica. Por brindarme ejemplos de superación, perseverancia y constancia. Por enseñarme que todos los sueños se pueden hacer realidad, con disciplina y esfuerzo. Su sacrificio y aliento fueron la inspiración para nunca darme por vencida en los momentos más difíciles y así poder lograr todas mis metas trazadas.

A mis amados hermanos Kelwin y Giovanna quienes me transmitieron ejemplos de humildad, lucha, perseverancia y por siempre brindarme su respaldo y apoyo en las decisiones tomadas en el transcurso de mi carrera.

A mi abuelito Modesto, quien desde el cielo me ilumina, me bendice y me cuida en cada paso que doy día a día.

A mi enamorado, Juan, que gracias a su paciencia, comprensión, me ha apoyado de manera incondicional en todas las dificultades que se me han presentado durante la carrera.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por brindarme buena salud, por darme fuerzas, guiarme e iluminarme para culminar satisfactoriamente mi carrera profesional.

A mi familia, quienes estuvieron en todo momento conmigo, dándome fuerzas para seguir adelante y cumplir todas mis metas.

A mi enamorado por su inmenso amor, cariño y paciencia. Gracias por celebrar conmigo cada uno de mis triunfos; por nunca soltarme la mano en los momentos más difíciles, por apoyarme, acompañarme, aconsejarme y darme fuerzas y palabras de aliento para seguir adelante venciendo todos los obstáculos que se me iban presentando a lo largo de la carrera.

A mis mejores amigos Saúl, Mabi y Renzo quienes sin esperar nada a cambio compartieron momentos de alegría y tristeza.

A mi asesor, el Dr. José Caballero Alvarado; por brindarme su valioso tiempo, y conocimientos que contribuyeron satisfactoriamente en esta investigación.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad del eptinezumab en la prevención de la migraña en adultos.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis, donde se desarrolló una estrategia de búsqueda en cinco bases de datos y se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que comparen la eficacia y seguridad del eptinezumab en la prevención de la migraña en adultos. De forma independiente y por duplicado, se seleccionó, se extrajo información y se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos. El desenlace primario fue la reducción de días mensuales de migraña (DMM). Como desenlaces secundarios se evaluaron las incidencias de respuesta de migraña con reducción al 50% y 75%, además de la seguridad del tratamiento. Se utilizaron medidas de riesgo relativo (RR), para desenlaces dicotómicos y diferencia de medias (DM) para desenlaces continuos.

Resultados: Se incluyeron 2739 participantes de 4 ECAS, en donde el 14,31% de los participantes eran hombres y la edad media osciló entre 36,4 y 41 años. La administración con eptinezumab (100 mg y 300 mg) redujo significativamente el número de DMM en comparación con el placebo. Al evaluar la seguridad, no identificamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los eventos adversos emergentes del tratamiento entre eptinezumab y el placebo.

Conclusión: El tratamiento con eptinezumab, en especial a 300mg, es eficaz y seguro en la prevención de migraña hasta la semana 12.

Palabras claves: Eptinezumab; Migraña; Revisión sistemática.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy and safety of eptinezumab in the prevention of migraine in adults. **Materials and methods:** A systematic review and metaanalysis was carried out, where a search strategy was developed in five databases and randomized clinical trials (RCTs) that compared the efficacy and safety of eptinezumab in the prevention of migraine in adults were included. Clinical trials were independently and in duplicate selected, information extracted, and risk of bias assessed. The primary outcome was the reduction in monthly migraine days (MMD). As secondary outcomes, the incidences of migraine response with a reduction to 50% and 75% were evaluated, in addition to the safety of the treatment. Relative risk (RR) measures were used for dichotomous outcomes and mean difference (MD) for continuous outcomes. **Results:** We included 2,739 participants from 4 RCTs, where 14.31% of the participants were men and the mean age ranged from 36.4 to 41 years. Administration with eptinezumab (100 mg and 300 mg) significantly reduced the number of DMM compared to placebo. In assessing safety, we did not identify statistically significant differences in treatment-emergent adverse events between eptinezumab and placebo. **Conclusion:** Treatment with eptinezumab, especially at 300mg, is effective and safe in migraine prevention up to week 12.

Keywords: Eptinezumab; Migraine; Systematic review.

ÍNDICE

DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTOS	6
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
I. INTRODUCCIÓN	10
1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA:	14
1.2 OBJETIVOS:	14
1.3 HIPÓTESIS:	14
II. MATERIALES Y MÉTODOS	15
2.1. DISEÑO DE ESTUDIO	15
2.2. UNIDAD DE ANÁLISIS	15
2.2.1 TAMAÑO DE MUESTRA:	15
2.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	15
2.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	16
2.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:	16
2.4. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:	18
2.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	20
2.6. ASPECTOS ÉTICOS	22
III. RESULTADOS	22
IV. DISCUSIÓN	35
V. CONCLUSIÓN	38
VI. RECOMENDACIONES	39
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
VIII. ANEXOS	46

I. INTRODUCCIÓN

La migraña es una enfermedad neurológica común y discapacitante que afecta a millones de personas en todo el mundo (1). Según la Global Burden of Disease (GBD), la migraña afecta a más de mil millones de personas y es una de las principales causas de discapacidad, especialmente entre mujeres de 15 a 49 años (2). Este trastorno tiene un costo socioeconómico considerable, incluyendo costos directos por gastos médicos y costos indirectos, principalmente debido a la pérdida de productividad y ausentismo laboral (3).

A pesar de su prevalencia, el manejo de esta afección sigue siendo un desafío clínico debido a la falta de terapias preventivas eficaces y bien toleradas (4). Los pacientes que sufren migrañas experimentan ataques recurrentes que impactan significativamente en su calidad de vida, afectando su capacidad para llevar a cabo actividades diarias y laborales de manera efectiva (5). En este contexto, la necesidad de opciones terapéuticas más efectivas y seguras se ha convertido en una prioridad para la comunidad médica.

Aunque el mecanismo fisiopatológico de la migraña sigue en constante investigación, las evidencias concluyentes han demostrado que la inflamación neurogénica y su mediador, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés), desempeñan un papel central en los mecanismos del dolor y en la vasodilatación de los vasos sanguíneos (6). Estos procesos son fundamentales en la cascada de la migraña (7).

La migraña es un subtipo de cefalea primaria que afecta al sistema neurovascular y trigeminovascular (8,9). Cuando se producen desencadenantes específicos de la migraña, causan depresión cortical difusa (DSC), que da lugar a ondas de despolarización en todo el tejido cerebral. Esto provoca la dilatación

de los vasos sanguíneos craneales, que están inervados por fibras sensoriales del nervio trigémino (10,11). Cuando estos vasos sanguíneos se dilatan, activan los ganglios del trigémino y las fibras nerviosas sensoriales perivasculares del trigémino (10,11). Estas fibras envían señales de dolor al sistema nervioso central. A continuación, la señal de dolor se transmite al tronco encefálico, a los núcleos medulares, hipotalámicos y talámicos y, por último, a la corteza somatosensorial, motora, visual y auditiva (10,11). Las fibras trigeminales liberan sustancias vasoactivas como la sustancia P y el CGRP, que empeoran la vasodilatación y provocan una inflamación neurogénica (10,11).

En los últimos años, se ha producido un creciente interés en el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos específicamente a los mecanismos subyacentes de la migraña. El eptinezumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, ha surgido como una posible opción prometedora para la prevención de la migraña (12,13). Su mecanismo de acción específico, dirigido a bloquear la actividad del CGRP, una molécula clave implicada en la patogénesis de la migraña, ofrece un enfoque innovador y potencialmente efectivo para abordar esta condición debilitante (6,12).

El eptinezumab, fue aprobado en los EE.UU. en febrero del 2020 (14,15). Se dirige al péptido CGRP, inhibiendo su interacción con su receptor (14). Esto disminuye la vasodilatación y la inflamación neurogénica, evitando la transmisión del impulso del dolor al cerebro y las molestias migrañosas (14). El eptinezumab, junto con otros fármacos como el erenumab, el fremanezumab y el galcanezumab, es una IgG1kappa humanizada modificada genéticamente (16).

Algunos estudios fueron realizados utilizando los anti CGRP para el tratamiento y prevención de migraña, entre los cuales se destacan:

Drellia et al (17), en el 2021 elaboró una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de los anticuerpos CGRP para prevenir migrañas. Los autores incluyeron ensayos clínicos fase 3 y los resultados mostraron que los anticuerpos monoclonales contra CGRP exhiben un beneficio más favorable en comparación con tratamientos establecidos, como topiramato y propranolol, en la prevención de migrañas episódicas y crónicas. Finalmente, concluyeron que estos anticuerpos monoclonales son una opción efectiva y segura para prevenir migrañas, especialmente en pacientes con migrañas crónicas.

Soni P y Chawla E (18), en el 2021, realizaron un metaanálisis en red para evaluar los efectos de los anticuerpos CGRP en pacientes adultos con migraña crónica. Sus resultados informaron que las inyecciones de fremanezumab para reducir los días de migraña con dosis más bajas en comparación con otros medicamentos como eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, no fueron significativos. Finalmente, concluyeron que, aunque todas las dosis de anti-CGRP tienen eficacia, seguridad y tolerabilidad comparables según las incertidumbres de las comparaciones indirectas para todos los resultados, las estimaciones del efecto calculadas favorecieron numéricamente las dosis altas de fremanezumab subcutáneo y eptinezumab intravenoso como terapia eficaz con seguridad y tolerabilidad aceptables a corto plazo y la prevención a largo plazo de la migraña crónica.

Sevivas y Fresco (19), en el 2022, realizaron una revisión sistemática donde evaluaron la eficacia y seguridad de anticuerpos monoclonales anti-CGRP en pacientes con migraña crónica resistente. Los resultados mostraron que estos

anticuerpos redujeron significativamente los días de migraña mensuales y los días de uso de medicación específica para migraña en comparación con placebo, sin aumentar los eventos adversos. La revisión incluyó cuatro estudios que evaluaron erenumab, fremanezumab, y galcanezumab en un total de 2811 pacientes y concluyó que estos anticuerpos son eficaces y seguros para el tratamiento profiláctico de la migraña crónica resistente en pacientes que han fallado a múltiples tratamientos preventivos previos.

Messina et al (20), en el 2023, en un metaanálisis en red de ensayos clínicos evaluó la seguridad y tolerabilidad de los anticuerpos CGRP en el tratamiento de la migraña. Los resultados del metaanálisis de eventos raros indican que los tratamientos tienen una buena tolerabilidad y seguridad general, con una mayor eficacia en comparación con el placebo en la prevención de migrañas episódicas y crónicas.

En general, los resultados respaldan la idea de que los anticuerpos CGRP son una opción prometedora en el tratamiento de la migraña y podrían mejorar significativamente la calidad de vida de aquellos que padecen esta condición. Estudios clínicos previos han proporcionado indicios alentadores sobre la eficacia y seguridad del Eptinezumab en la reducción de la frecuencia y gravedad de los ataques de migraña en pacientes con migrañas crónicas (12,13). Sin embargo, la literatura científica al respecto es aún limitada y se necesitan evidencias más sólidas para respaldar su incorporación como una opción terapéutica establecida. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es determinar la eficacia y seguridad del eptinezumab en la prevención de la migraña en adultos.

1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Es más eficaz y seguro el eptinezumab en la prevención de la migraña en adultos?

1.2 OBJETIVOS:

1.2.1 Objetivo General:

- Determinar la eficacia y seguridad del eptinezumab en la prevención de la migraña en adultos.

1.2.2 Objetivos Específicos:

- Determinar la eficacia del eptinezumab en la prevención de la migraña en adultos.
- Determinar la seguridad del eptinezumab en la prevención de la migraña en adultos.
- Evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.
- Evaluar a través de subgrupos de dosis de tratamiento la eficacia y seguridad del eptinezumab en la prevención de la migraña.

1.3 HIPÓTESIS:

Hipótesis nula: Eptinezumab no es eficaz ni seguro en la prevención de la migraña en adultos.

Hipótesis alternativa: Eptinezumab es eficaz y seguro en la prevención de la migraña en adultos.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 DISEÑO DE ESTUDIO

- **Tipo de estudio:** Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis basado en las recomendaciones del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA) (21). Asimismo, la presente revisión fue registrada en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), con código CRD42024509703 (22).
- **Población, muestra y muestreo:** La población estuvo comprendida por pacientes adultos de ambos sexos, de 18 años a más, diagnosticados o con antecedentes de migraña episódica o crónica durante al menos 1 año antes de la selección de los participantes. Al tratarse de una revisión sistemática se incluyeron investigaciones primarias que evaluaron la eficacia y seguridad del eptinezumab en la prevención de la migraña.

2.2 UNIDAD DE ANÁLISIS

Ensayos clínicos aleatorizados indizados en las bases de datos incluidas en la presente revisión.

2.2.1 TAMAÑO DE MUESTRA:

Al tratarse de un estudio secundario, no se requirió el cálculo de un tamaño muestral y el número de artículos seleccionados era dependiente de la cantidad de ensayos que cumplían los criterios de selección.

2.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Ensayos controlados aleatorios (ECA) de brazo paralelo de fase 2, 3 o 4 que evaluaron a pacientes adultos de ambos sexos, de 18 años a más,

diagnosticados o con antecedentes de migraña episódica o crónica durante al menos 1 año antes de la selección de los participantes. Cabe recalcar que la definición de migraña episódica o crónica, criterios de inclusión y de exclusión estuvo sujeto a lo reportado por los autores de los estudios identificados. Además, ensayos cuya intervención sea con eptinezumab comparado con placebo en cualquier dosis y duración de tratamiento.

2.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Ensayos que incluyan a pacientes con fracaso al tratamiento de migraña de cualquier duración, estudios en modelos animales, estudios observacionales, informes de casos y revisiones o resúmenes.

2.3 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores posibles
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Tipo de tratamiento	Tipo de tratamiento asignado aleatoriamente en los diferentes brazos de cada ensayo incluido.	Cualitativa	Nominal	Eptinezumab Placebo
Dosis de eptinezumab	Régimen posológico de eptinezumab administrado a los participantes de cada grupo de los diferentes ensayos incluidos.	Cualitativa	Nominal	10mg 30mg 100mg 300mg 1000mg
VARIABLES DEPENDIENTES				
Reducción de los días mensuales de migraña (DMM)	Reducción de los días mensuales de migraña.	Cuantitativa	De razón	En días

Incidencia de respuesta de migraña con una reducción de al menos 50% en los días mensuales de migraña.	Proporción de participantes con una incidencia de respuesta de migraña con una reducción de al menos 50% en los días mensuales de migraña respecto al valor basal.	Cualitativa	Nominal	No Si
Incidencia de respuesta de migraña con una reducción de al menos 75% en los días mensuales de migraña.	Proporción de participantes con una incidencia de respuesta de migraña con una reducción de al menos 75% en los días mensuales de migraña respecto al valor basal.	Cualitativa	Nominal	No Si
Seguridad	Eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) reportado en los ensayos incluidos.	Cualitativa	Nominal	Efectos adversos reportados
VARIABLES INTERVINIENTES				
Edad	Número de años completos desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación en el estudio.	Cuantitativa	De razón	En años.
Sexo	Clasificación de los participantes en masculino o femenino, según los registros del estudio.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el inicio de la intervención	Cuantitativa	De razón	En semanas

	hasta la última evaluación.			
Tasa de discontinuación	Porcentaje de participantes que abandonan el estudio antes de completarlo.	Cuantitativa	De razón	%

2.4 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:

Esta investigación fue aprobada por el Programa de Estudios de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego con las resoluciones N° 3645-2023 y 1172-2024-FMEHU-UPAO (Anexo 4 y 5) y por ser un estudio secundario se solicitó la exoneración del comité de Bioética de la Facultad De Medicina Humana de Upao con la resolución N° 01128-2024 (Anexo 6).

Búsqueda de estudios

Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus, Web of Science - Core Collection, Web of Science – MEDLINE y EMBASE. Se diseñó una estrategia de búsqueda para PubMed que posteriormente fue adaptada para cada una de las bases de datos adicionales **(Anexo 1)**. Se utilizaron las palabras claves “migraine”, y “eptinezumab”, así como sus respectivos sinónimos. No hubo restricciones respecto al idioma o la fecha de publicación.

Adicionalmente, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de todos los estudios incluidos y en los artículos de revisiones pertinentes para identificar otros posibles ensayos elegibles. También se examinó cualquier declaración de retractación y correcciones relevantes de los estudios incluidos.

Extracción de la información (selección y codificación)

Selección de estudios

Un autor descargó las referencias de las bases de datos bibliográficas, estos registros fueron importadas a Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org/>) en donde se eliminaron los registros duplicados. Dos autores revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes. Luego, la revisión del texto completo, fueron evaluados por dos autores de manera independiente cada estudio para determinar su inclusión. Los desacuerdos entre los autores durante cualquiera de las fases de selección se resolvieron con ayuda de un tercer autor. Las razones de exclusión de aquellos estudios que no cumplan con los criterios de elegibilidad se muestran en el **Anexo 2**.

Extracción y manejo de los datos

Dos autores extrajeron de manera independiente los datos relevantes en una hoja de Microsoft Excel. La información recopilada incluyó los siguientes detalles:

- Características del ensayo: Apellido del primer autor, año de publicación, fase del ensayo, tipo de ensayo, duración total del estudio en meses, detalles de cualquier período de "preparación" (run-in period), países, entorno del estudio, criterios de selección.
- Características de los participantes: Tamaño de la muestra, características basales (edad media, rango de edad, % de hombres, características de la enfermedad (tipo de migraña, frecuencia).
- Intervenciones: Intervención (dosis, frecuencia, duración), control (dosis, frecuencia, duración).
- Desenlaces: Primarios y secundarios, y el tiempo de seguimiento para cada resultado.

Debido a que no se encontraban disponibles en los estudios, no se registraron características respecto a las características basales como la raza, comorbilidades; o respecto a las intervenciones recibidas como los medicamentos concomitantes.

Evaluación del riesgo de sesgo (calidad) en los estudios incluidos

El riesgo de sesgo en los estudios incluidos fue evaluado con la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (ROB-2) para ensayos clínicos (23). Dos autores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de cada estudio mediante los criterios descritos en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones. La evaluación del riesgo de sesgo incluyó los siguientes dominios: generación de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes y el personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos de resultados incompletos, informe selectivo de resultados y otros sesgos.

La calificación de cada posible fuente de sesgo se estableció como alta, baja o poco clara y se proporcionó una cita del informe del estudio junto con una justificación de nuestro juicio en la tabla "Riesgo de sesgo". Se presentó el resumen del riesgo de juicios de sesgo en diferentes estudios para cada uno de los dominios enumerados.

2.5 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Síntesis de datos

La síntesis de datos se realizó mediante RevMan (Review Manager 5.3). Para los resultados dicotómicos, se informó el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para los resultados continuos, se calculó la

diferencia de medias (DM) con sus IC 95%. Se utilizaron modelo de efectos aleatorios para combinar los datos de los estudios incluidos.

Evaluación de la heterogeneidad

La evaluación de los diagramas de bosque (forest plots) se realizó visualmente, teniendo en cuenta la dirección y la magnitud de los efectos, así como el grado de superposición entre los intervalos de confianza. Se identificó la presencia de heterogeneidad utilizando la prueba Chi^2 , donde un valor de P por debajo de 0.10 indicó su presencia. Para cuantificar la heterogeneidad estadística entre los ensayos para cada resultado se utilizó la estadística I^2 , que según Cochrane lo clasifica según el rango de I^2 : 0-40% pudiera no ser importante, 30-60% puede representar heterogeneidad moderada, 50-90% puede representar heterogeneidad significativa y 75-100% heterogeneidad considerable.

Evaluación de los sesgos de notificación

Debido a que sólo se incluyeron 4 ensayos, no fue posible realizar los gráficos de embudo (funnel plots) y o la prueba de Egger para detectar asimetría en los gráficos de embudo.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad con el fin de evaluar el impacto de factores o decisiones metodológicas en los resultados principales de nuestro estudio. Este análisis estuvo basado en tres enfoques: en primer lugar, incluir solo estudios con bajo riesgo de sesgo; en segundo lugar, utilizar modelos de efectos fijos para evaluar el efecto de la elección del modelo estadístico en los resultados; y, en tercer lugar, aplicar el estimador de Paule-Mandel para Tau^2 y el ajuste Hartung-Knapp para el ajuste de los intervalos de confianza para evaluar la solidez de los resultados.

Análisis de subgrupos

Se realizó los subgrupos de acuerdo a las dosis de eptinezumab: 10 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg y 1000 mg.

2.6 ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación corresponde a un estudio secundario y no se recolectó datos directamente de los participantes, sino que se utilizó datos ya publicados y disponibles de manera abierta. Sin embargo, se cuenta con la exoneración del comité de Bioética de la Facultad De Medicina Humana de UPAO con la resolución N° 01128-2024 (Anexo 6).

III. RESULTADOS

Selección de estudios

Tras ejecutar la estrategia de búsqueda se identificó inicialmente 1808 artículos. Luego, tras la eliminación de los registros duplicados, quedaron 663 artículos únicos. Después de seleccionar los estudios por título y resumen, se excluyeron 625 artículos. Todos los informes fueron recuperados para su evaluación a texto completo, evaluando a 38 artículos. Se excluyeron 34 artículos: 32 resúmenes de congresos, 5 tipos de publicación diferente, 1 de población diferente, 1 de desenlace diferente y 1 por análisis duplicado. Se incluyeron 4 estudios para los respectivos análisis (**Figura 1**).

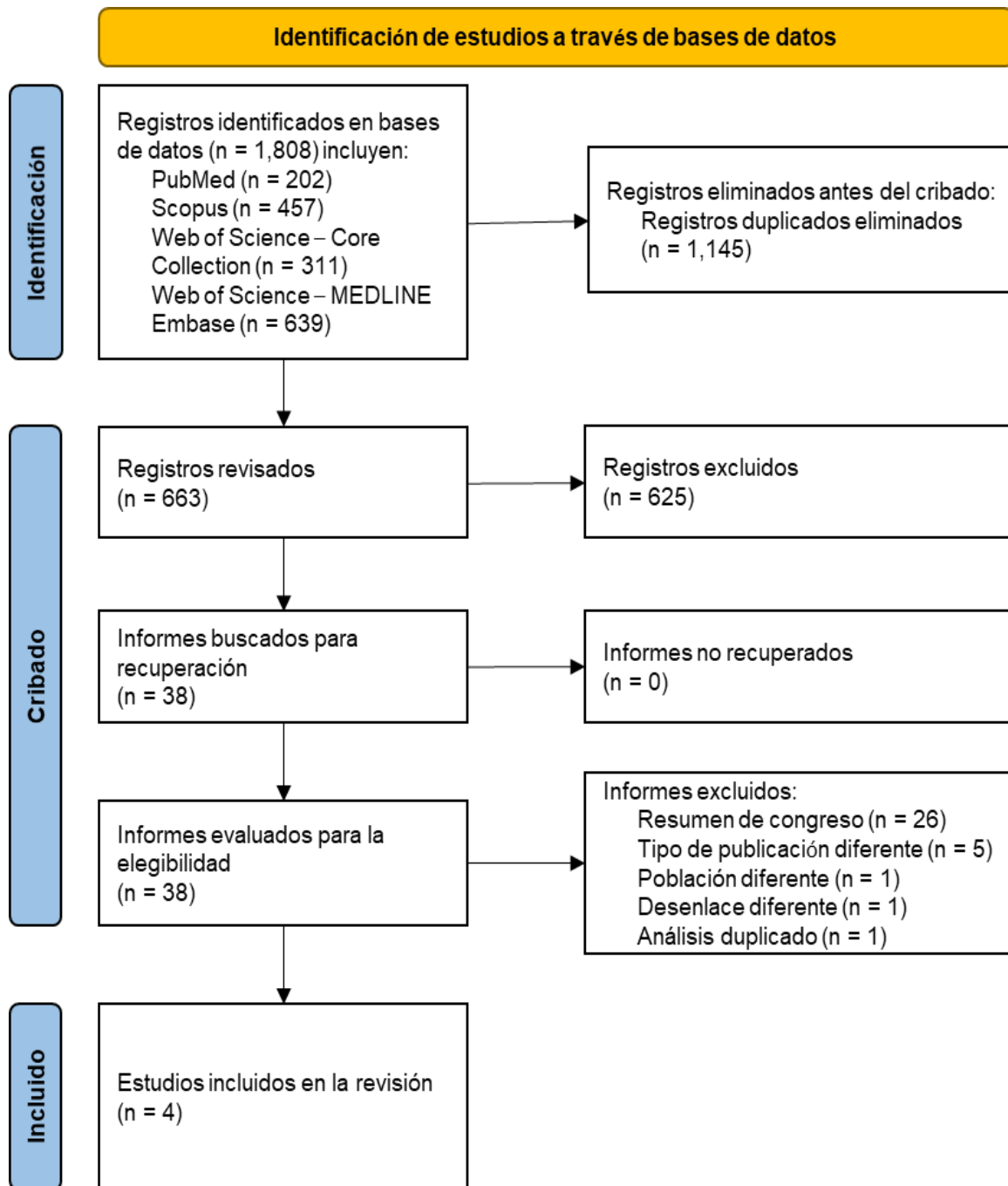


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios.

Características de los estudios

Las características principales de los cuatro ECA incluidos ($n = 2704$) se resumen en la **Tabla 1**. El 14,31% de los pacientes eran hombres y la edad media osciló entre 36,4 y 41 años. El tamaño de la muestra varió de 156 a 1049 pacientes y la duración del seguimiento fue de 12, 24 y 48 semanas. Los grupos de control fueron placebo en todos los ensayos. Las dosis y el tiempo de

seguimiento con eptinezumab variaron entre los estudios. Las dosis utilizadas fueron de 10 mg (24), 30mg (24,25), 100mg (24–26), 300mg (24–26) y 1000mg (27), las cuales fueron administradas por vía intravenosa una sola vez al inicio del estudio. La tasa de interrupción de eptinezumab en los ensayos osciló entre el 1,7 al 9,9% (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.													
Autor (año)	País	Tipo de ECA	Población	Intervención	Control	Tiempo de seguimiento	Brazo	n	Edad (años)	Hombres (%)	Descontinuación (%)	Eventos adversos (%)	Seguridad
Dodick DW, et al (27). (2014)	Estados Unidos	Grupo paralelo, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.	Pacientes de ambos sexos de 18 a 55 años con diagnóstico de migraña antes de los 50 años y episodios ≥12 meses antes del cribado.	Eptinezumab IV 1000mg	Placebo	Semana 1-12 Semana 12-24 Semana 24-36	1000mg	76	38.6 ± 10.8	17.2	6.2	57	ITRS, mareos, náuseas y vómitos
							Placebo	80	39.0 ± 9.6	19.5	2.4	52	ITRS, ITU
Dodick DW, et al (24). (2019)	Estados Unidos	Grupo paralelo, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.	Pacientes de ambos sexos de 18 a 55 años con diagnóstico de migraña antes de los 35 años, con episodios >12 meses antes del cribado y ≥15 días de cefalea (incluidos ≥8 días de migraña y ≥5 ataques) durante el cribado.	Eptinezumab IV 10, 30, 100, 300mg	Placebo	Semana 1-4 Semana 5-8 Semana 9-12	10mg	123	36.4 ± 10.3	13.1	5.4	56.9	Mareos, ITRS
							30mg	117	35.7 ± 9.4	9.0	4.1	45.9	ITRS, sinusitis
							100mg	118	36.7 ± 9.4	15.4	4.1	57.5	Mareos, náuseas
							300mg	114	37.2 ± 10.0	18.3	5.0	63.6	ITRS, nasofaringitis
							Placebo	116	37.2 ± 9.2	9.9	4.1	56.2	Mareos, náuseas
Lipton RB, et al (26). (2020)	Estados Unidos, España, Ucrania, Rusia, Reino	Grupo paralelo, doble ciego, aleatorizado,	Pacientes de ambos sexos de 18 a 65 años con diagnóstico	Eptinezumab IV 100, 300mg	Placebo	Semana 1-12	100mg	356	41.0 ± 11.7	13.8	1.9	43.5	Nasofaringitis, ITRS

	Unido, Georgia, Hungría, Italia, Eslovaquia, Alemania, República Checa, Dinamarca y Bélgica.	controlado con placebo.	o de migraña antes de los 50 años, con episodios durante ≥ 12 meses antes del cribado y 15 a 26 días de cefalea (incluidos ≥ 8 días de migraña) durante el periodo de cribado.				300mg	350	41.0 \pm 10.4	10.3	1.7	52	Nasofaringitis, ITRS
							Placebo	366	39.6 \pm 11.3	11.2	2.7	46.7	Nasofaringitis, ITRS
Ashina M, et al (25). (2020)	Estados Unidos y Georgia	Grupo paralelo, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.	Pacientes de ambos sexos de 18 a 75 años con diagnóstico de migraña antes de los 51 años, con episodios durante ≥ 12 meses, ≤ 14 días en el último mes y ≥ 4 días en los 3 meses antes del cribado.	Eptinezumab IV 30, 100, 300mg	Placebo	Semana 1-4 Semana 1-12	30mg	223	39.1 \pm 11.5	15.5	8.5	58.4	ITRS, nasofaringitis
							100mg	221	40.0 \pm 10.7	19.7	5.8	63.2	ITRS, nasofaringitis
							300mg	222	40.2 \pm 11.7	11.2	4.9	57.6	ITRS, nasofaringitis
							Placebo	222	39.9 \pm 11.7	16.2	8.9	59.5	ITRS, sinusitis
IV: Intravenoso; ITRS: Infección del tracto respiratorio superior; ITU: Infección del tracto urinario.													

Evaluación del riesgo de sesgo

Todos los estudios incluidos mostraron bajo riesgo de sesgo. Solo un ensayo mostró algunas preocupaciones por informaron insuficiente sobre los resultados que faltan. (27) **(Figura 2)**.

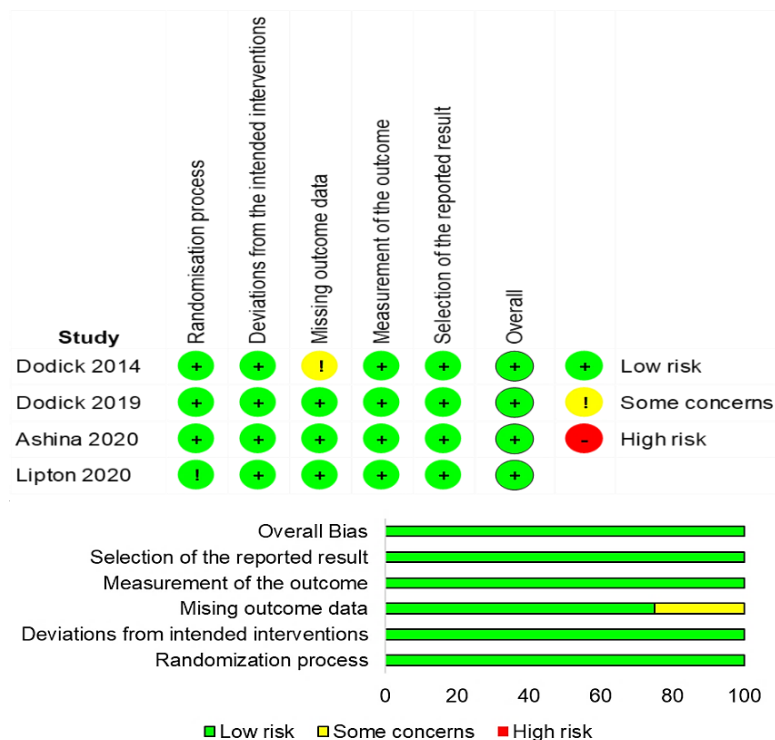


Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados incluidos.

Resultados primarios

El resultado primario de eficacia fue la reducción de días mensuales con migraña (DMM) hasta la semana 12. El tratamiento con eptinezumab redujo significativamente los días mensuales con migraña hasta la semana 12 comparado con el placebo (DM: -1,50; IC 95%: -1,98 a -1,01; $p < 0,001$; $I^2 = 64\%$). El tratamiento con eptinezumab a dosis de 100 mg (DM: -1,52; IC 95%: -2,63 a -0,42; $p = 0,007$; $I^2 = 76\%$) y 300 mg (DM: -1,99; IC 95%: -3,18 a -0,80; $p = 0,001$; $I^2 = 79\%$) redujo significativamente el número de DMM en comparación con el placebo. Solo un estudio con eptinezumab de 1000mg mostró reducción significativa el número de DMM en comparación con el placebo (DM: -1,10; IC 95%: -2,07 a -0,13; $p = 0,03$) (**Figura 3**).

La heterogeneidad fue elevada para las dosis de 30mg, 100mg y 300mg de eptinezumab. Dado que todos los estudios incluidos presentaron un bajo riesgo de sesgo, el análisis de sensibilidad estuvo basado en el reanálisis de los datos utilizando un modelo de efectos fijos, sin embargo, la heterogeneidad no disminuyó (**Anexo 3**).

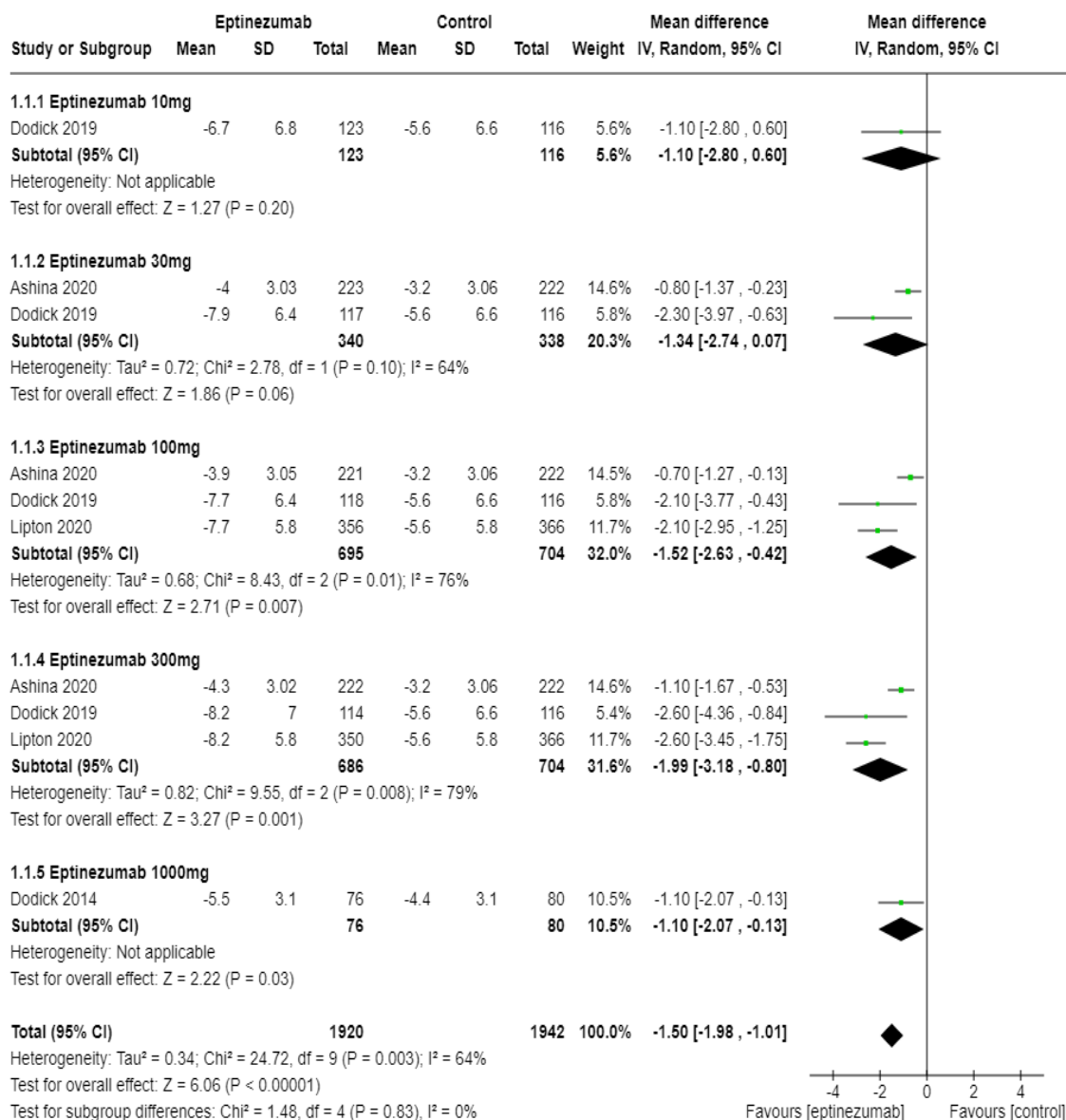


Figura 3. Diferencia de medias (DM) agrupadas de días mensuales con migraña (DMM) en diferentes dosis de eptinezumab en comparación con placebo.

Resultados secundarios

Para la incidencia de respuesta del 50%, el tratamiento con eptinezumab mostró una mejor eficacia hasta la semana 12 comparado con el placebo (RR: 1,43; IC 95%: 1,33-1,53, $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$). Asimismo, respecto a cada régimen posológico, se encontró que el tratamiento con 30 mg (RR: 1,35; IC 95%: 1,14-1,60, $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$), 100 mg (RR: 1,40; IC 95%: 1,25-1,58; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$), 300 mg (RR: 1,51; IC 95%: 1,35-1,69; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) y 1000 mg (RR: 1,86; IC 95%: 1,28-2,70; $p = 0,001$) de eptinezumab también mostraron una mejor eficacia en comparación con el placebo (**Figura 4**).

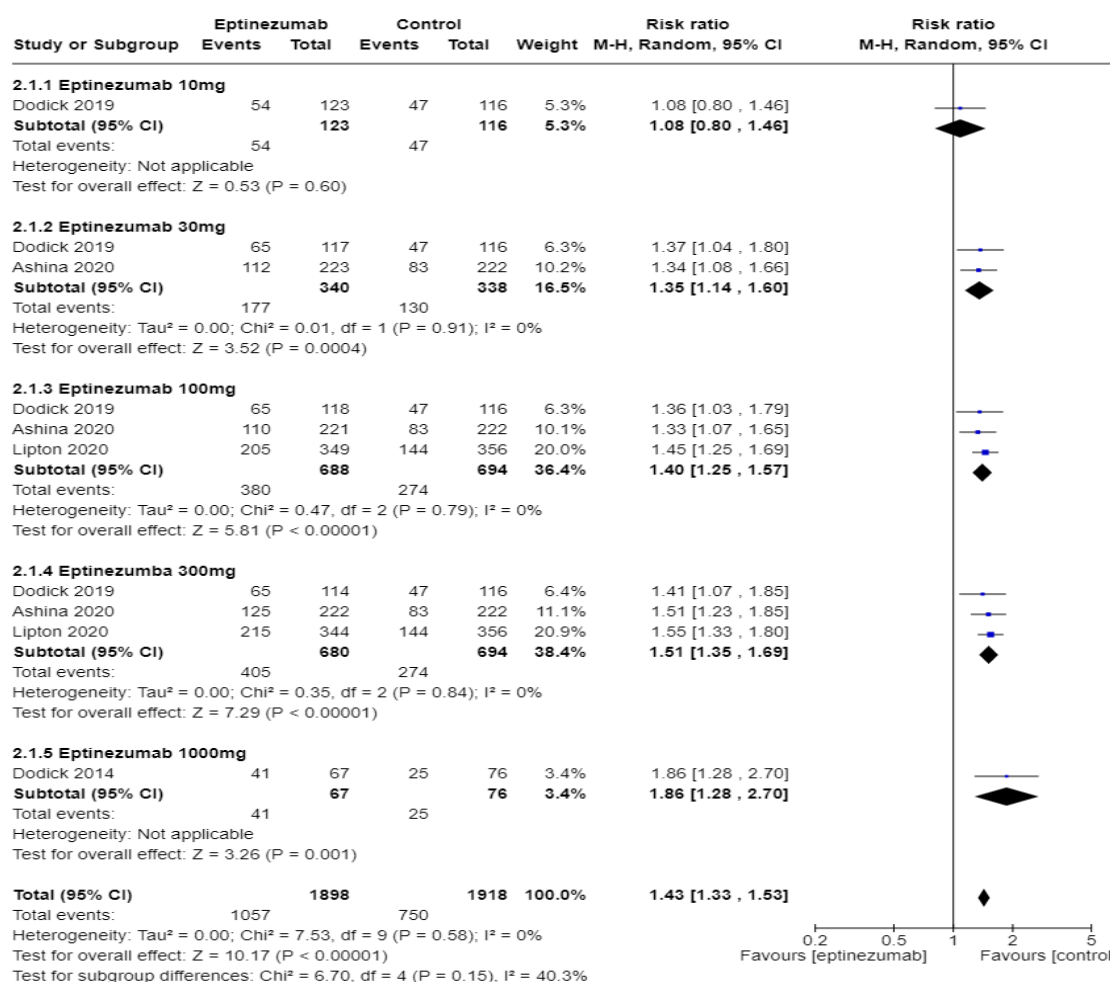


Figura 4. Riesgo relativo combinado de una incidencia de respuesta a la migraña del 50% en diferentes dosis de eptinezumab en comparación con placebo.

Para la incidencia de respuesta del 75%, el tratamiento con eptinezumab mostró una mejor eficacia comparado con el placebo (RR: 1,69; IC 95%: 1,47-1,93, $p < 0,001$; $I^2 = 16\%$). Asimismo, respecto a cada régimen posológico, el tratamiento con 30 mg (RR: 1,46; IC 95%: 1,09-1,95; $p = 0,010$; $I^2 = 0\%$), 100 mg (RR: 1,58; IC 95%: 1,29-1,95; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$), 300 mg (RR: 1,95; IC 95%: 1,59-2,37; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) y 1000 mg (RR: 3,57; IC 95%: 1,63-7,81; $p = 0,001$) de eptinezumab indicaron que un aumento significativo en la incidencia de respuesta en comparación con el placebo (Figura 5).

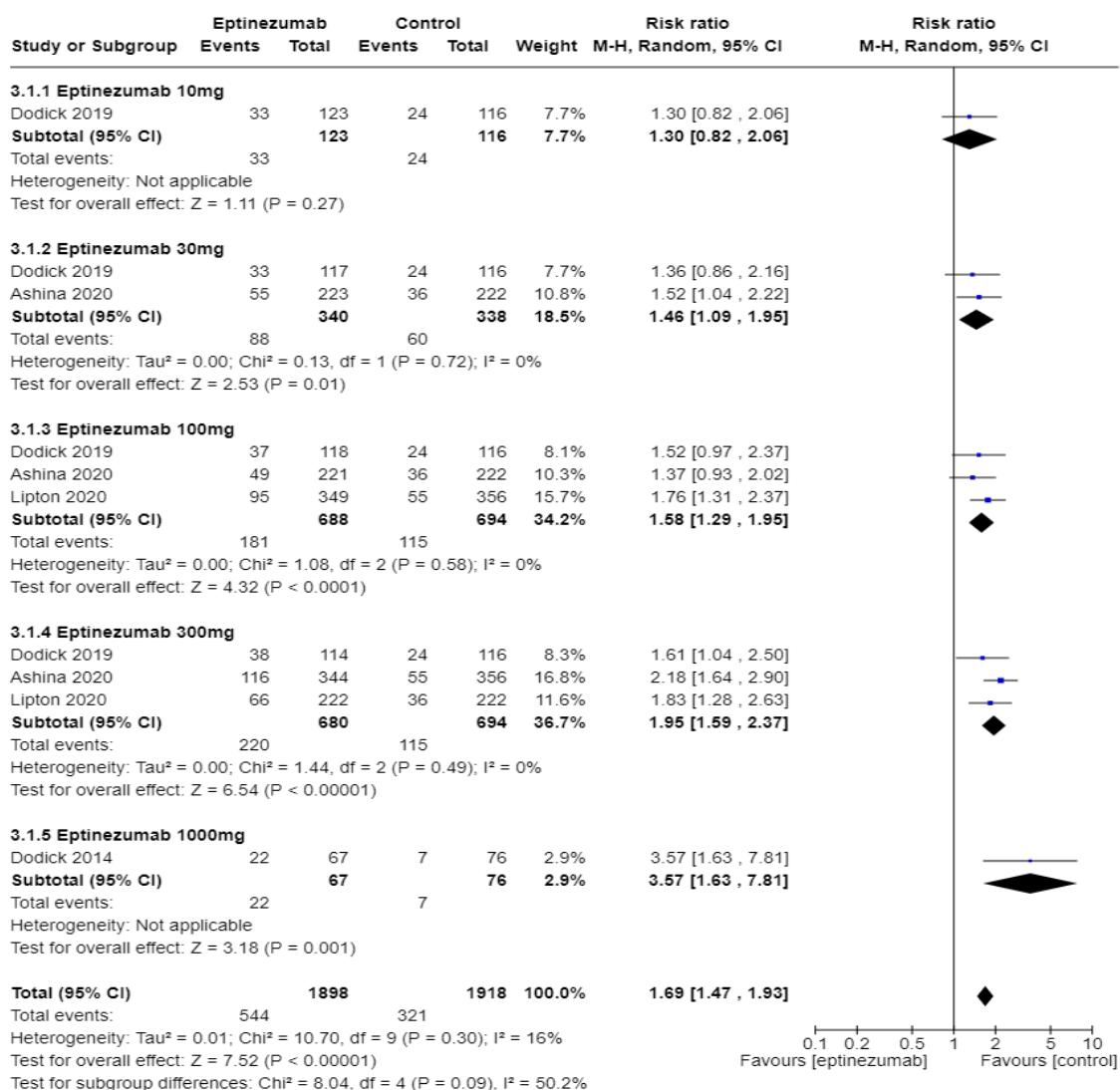


Figura 5. Riesgo relativo combinado de una incidencia de respuesta a la migraña del 75% en diferentes dosis de eptinezumab en comparación con placebo.

Seguridad

De los 2739 pacientes que recibieron eptinezumab a cualquier dosis, no se reportaron muertes durante el período de seguimiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron: infección del tracto respiratorio superior, náuseas, y nasofaringitis. No hubo diferencias significativas respecto a los eventos adversos que se reportaron con eptinezumab de forma global, o evaluando según cada régimen posológico utilizado a dosis de 10 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg o 1000 mg en comparación con el placebo (**Figura 6**).

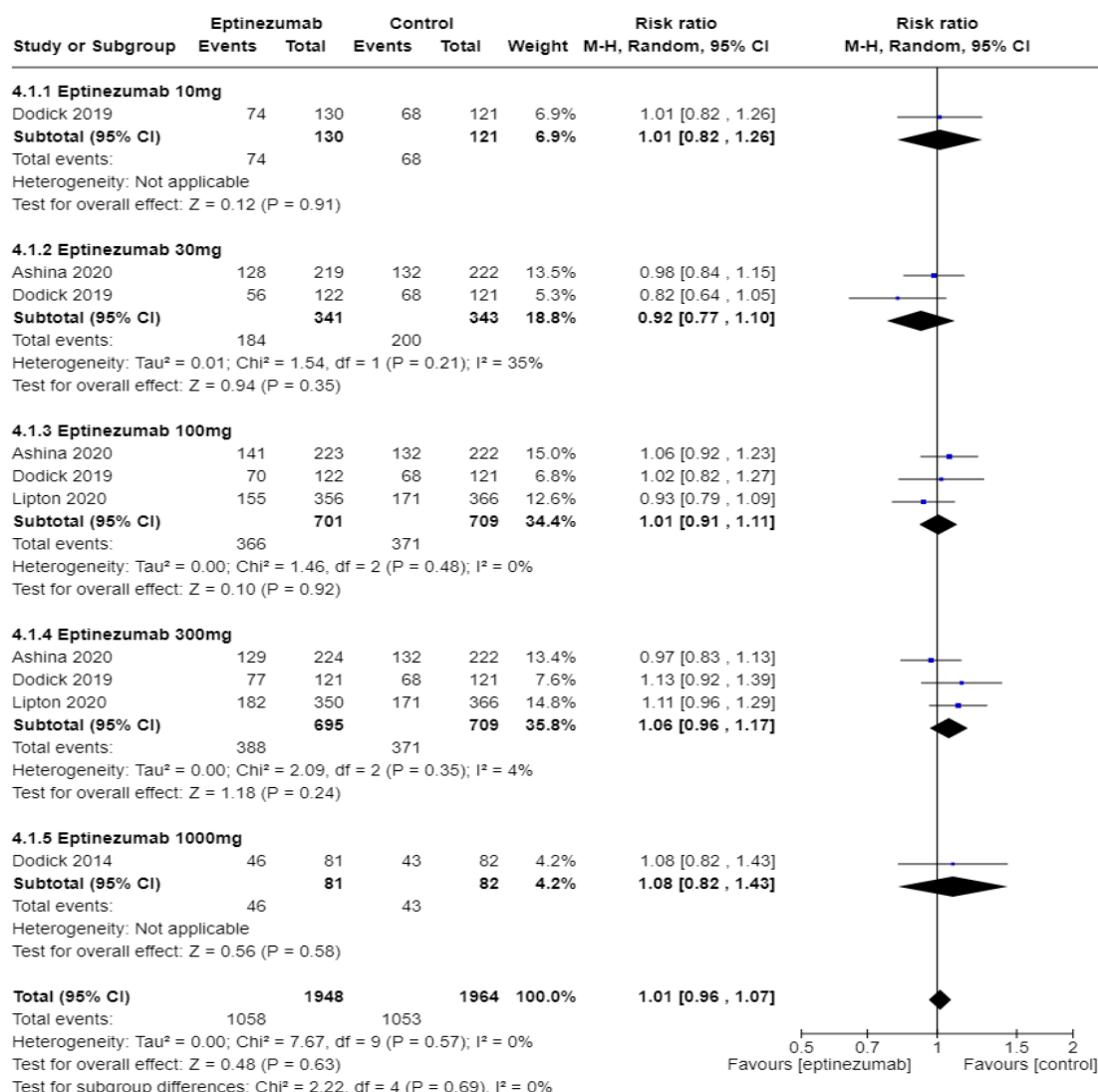


Figura 6. Riesgo relativo (RR) combinado de pacientes con eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) en diferentes dosis de eptinezumab en comparación con placebo.

Análisis de subgrupos

Al realizar el análisis por subgrupos, a dosis mayores o iguales de 300mg de eptinezumab en comparación con el placebo se encontró una mejor eficacia en la reducción de DMM (DM: -1,33; IC 95%: -1,93 a -0,72; $p < 0,001$; $I^2 = 57\%$) respecto a dosis menores de 300mg de eptinezumab (DM: -1,73; IC 95%: -2,60 a -0,87; $p < 0,001$; $I^2 = 71\%$) (Figura 7).

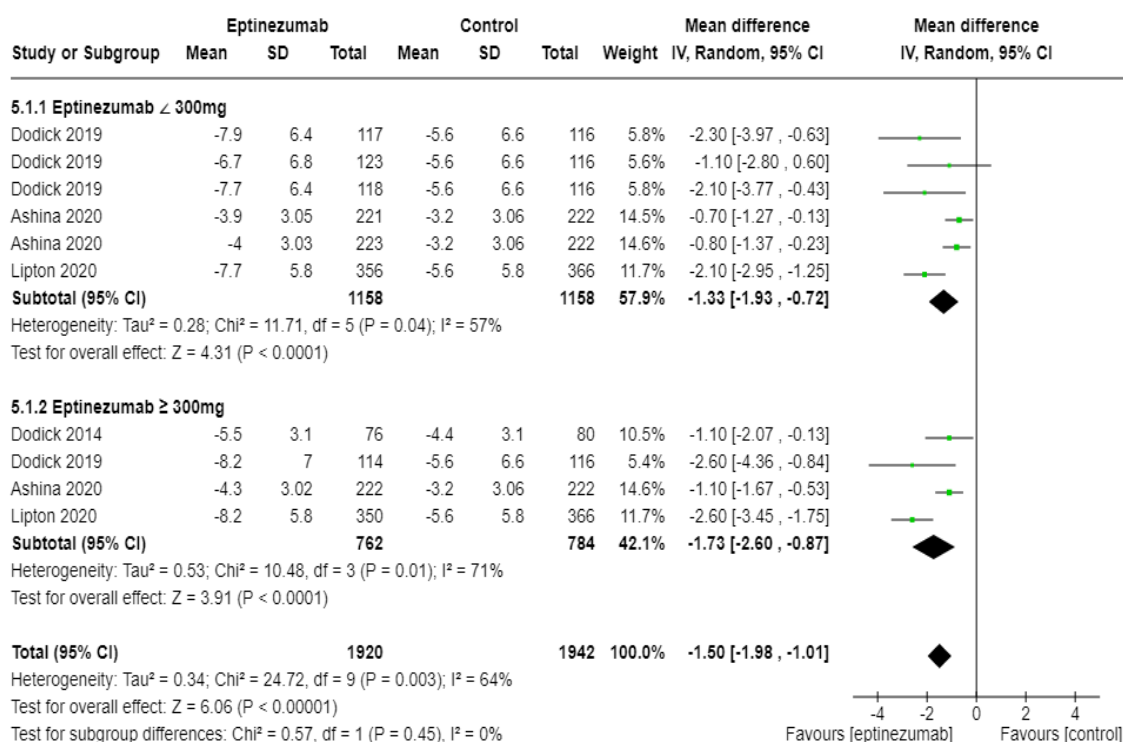


Figura 7. Análisis por subgrupos a dosis menores de 300mg y mayores o iguales de 300mg de eptinezumab en comparación con placebo para evaluar la eficacia en la reducción de días mensuales con migraña (DMM).

En cuanto a la incidencia de respuesta a la migraña al 50% y 75%, encontramos que para la incidencia de respuesta del 50%, a dosis mayores o iguales de 300mg de eptinezumab en comparación con el placebo se encontró una mejor eficacia (RR: 1,54; IC 95%: 1,38-1,71; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) respecto a dosis menores de 300mg de eptinezumab (RR: 1,36; IC 95%: 1,24-1,48; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$). El análisis demuestra que el Eptinezumab es significativamente más eficaz que el

placebo para alcanzar una incidencia de respuesta del 50% en el tratamiento de la migraña. Esta eficacia es observada en ambos subgrupos de dosis, con una mayor relación de riesgo y por lo tanto mayor eficacia en el subgrupo con dosis de 300 mg a más. La baja heterogeneidad en ambos subgrupos indica que los resultados son consistentes entre los estudios incluidos. (Figura 8).

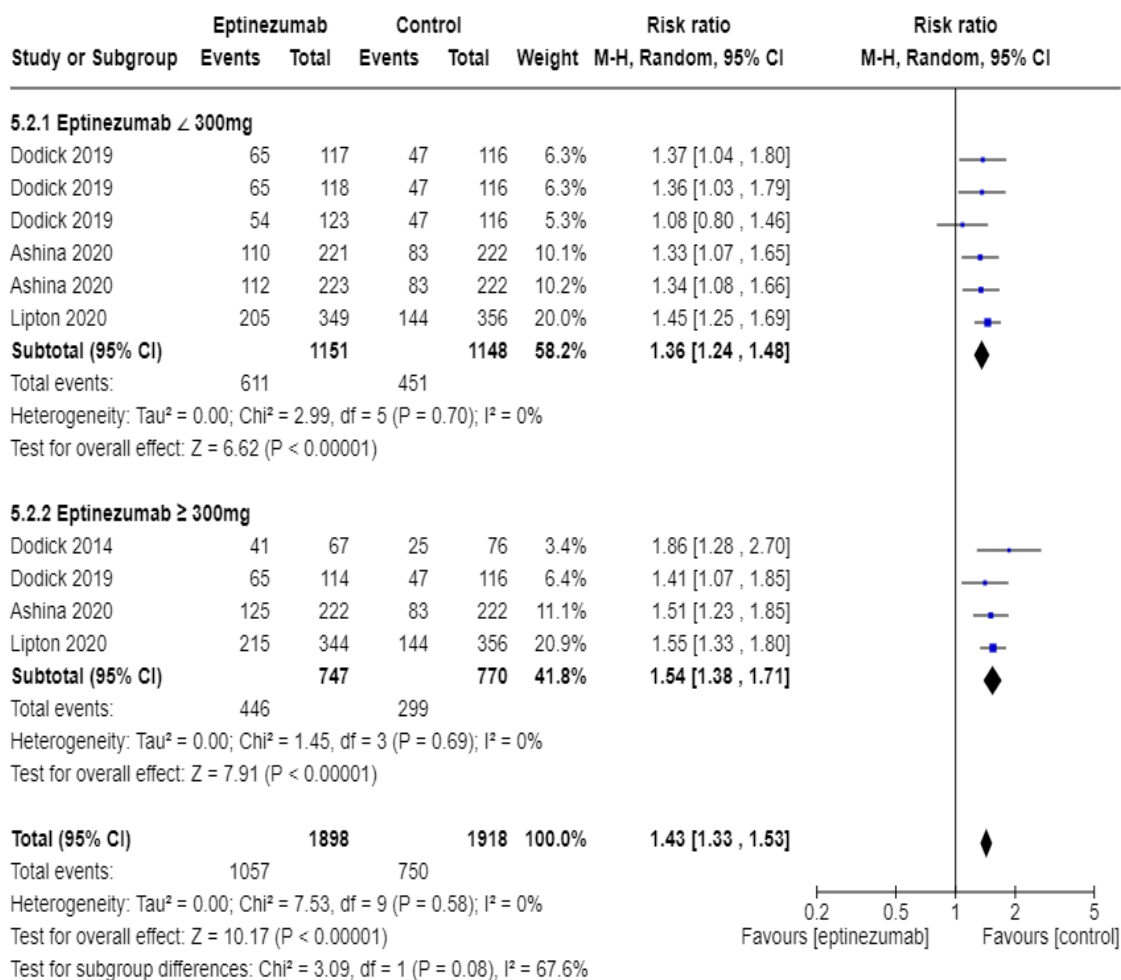


Figura 8. Análisis por subgrupos a dosis menores de 300mg y mayores o iguales de 300mg de eptinezumab en comparación con placebo para evaluar la eficacia en la incidencia de respuesta a la migraña del 50%.

Para la incidencia de respuesta del 75%, a dosis mayores o iguales de 300mg de eptinezumab en comparación con el placebo se encontró una mejor eficacia (RR: 2,02; IC 95%: 1,62-2,51; $p < 0,001$; I^2 : 17%) respecto a dosis menores de 300mg de eptinezumab (RR: 1,51; IC 95%: 1,29-1,77; $p < 0,001$; I^2 : 0%) (Figura 9).

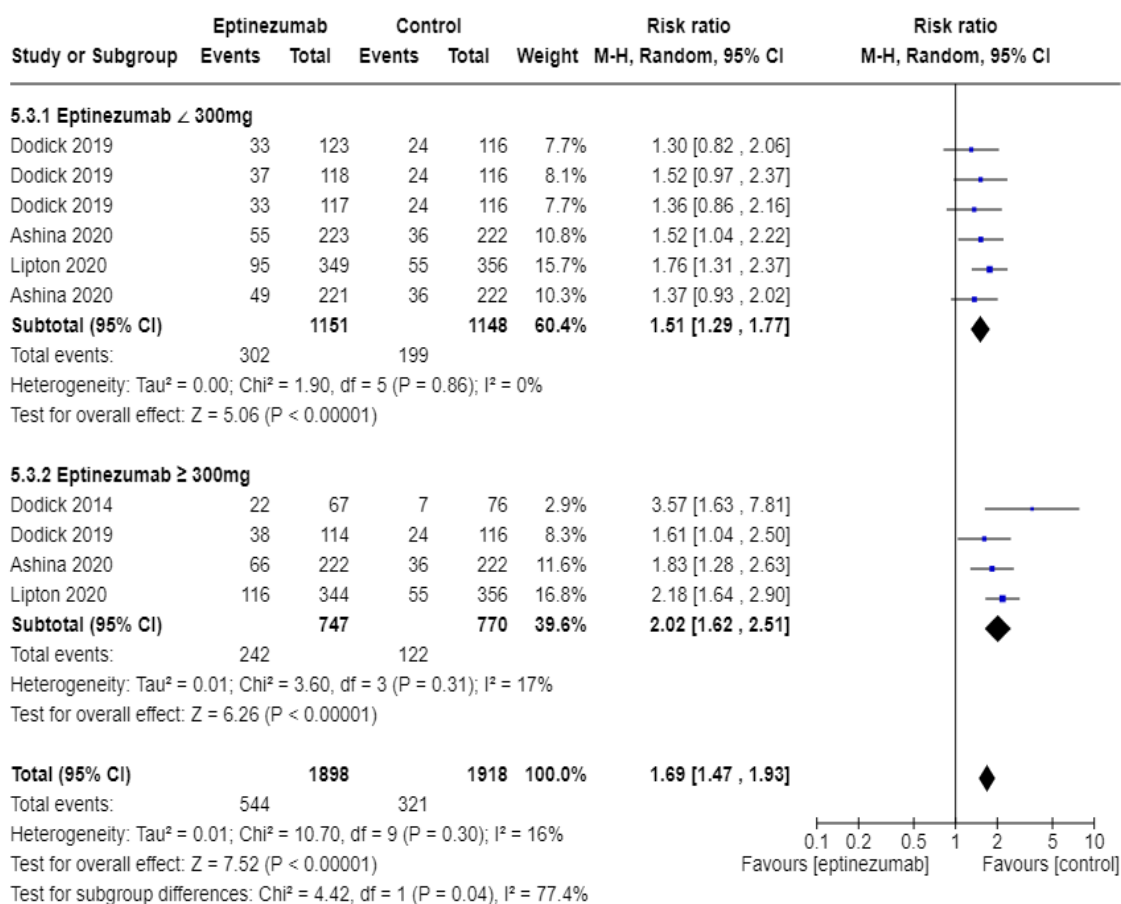


Figura 9. Análisis por subgrupos a dosis menores de 300mg y mayores o iguales de 300mg de eptinezumab en comparación con placebo para evaluar la eficacia en la incidencia de respuesta a la migraña del 75%.

No hubo diferencias significativas respecto a los eventos adversos que se reportaron con eptinezumab para dosis menores de 300mg y mayores o iguales de 300mg comparación con el placebo (**Figura 10**).

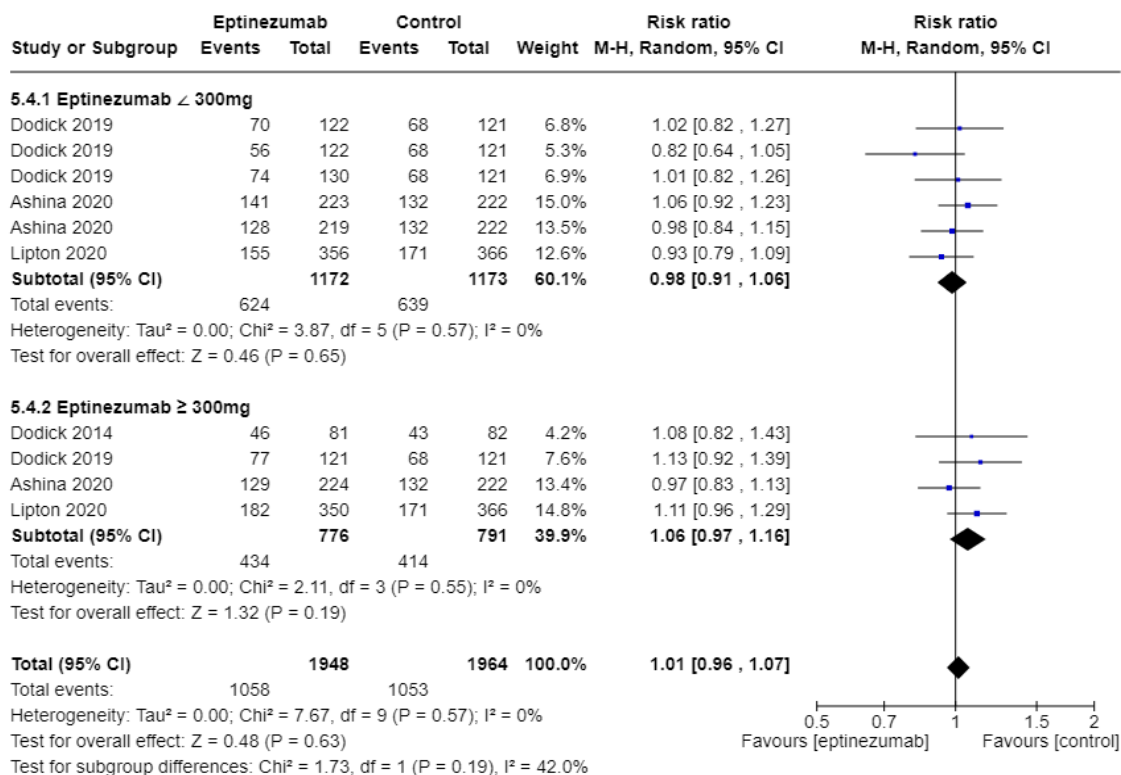


Figura 10. Análisis por subgrupos a dosis menores de 300mg y mayores o iguales de 300mg de eptinezumab en comparación con placebo para evaluar la presencia de EAET.

IV. DISCUSIÓN

En pacientes con migraña crónica o episódica, el tratamiento con eptinezumab a dosis de 100mg y 300mg fue eficaz en la reducción de días mensuales con migraña comparado con placebo hasta la semana 12. La incidencia de respuesta del 50% y del 75% fue significativamente mayor en aquellos pacientes que recibieron eptinezumab a dosis de 30mg, 100mg y 300mg en comparación con el placebo. Además, no se encontraron diferencias en la presencia de eventos adversos emergente del tratamiento entre quienes recibieron cualquier dosis de eptinezumab y placebo.

Las investigaciones demuestran el papel de los receptores CGRP en la patogénesis de la migraña, ya que el sistema nervioso central y las neuronas sensoriales periféricas contienen numerosos receptores. Por ello, los anticuerpos monoclonales que bloquean los ligandos del CGRP son beneficiosos para el tratamiento de la migraña episódica y crónica (28). Si bien se han realizado algunos metaanálisis que investigaron la eficacia y seguridad del tratamiento con eptinezumab, algunos de ellos presentan diferencias respecto a la población incluida que podrían limitar la interpretación y aplicabilidad de los resultados.

Por ejemplo, Adhyana IMO, et al (29) evaluó a eptinezumab como terapia preventiva para migraña episódica y crónica, sin embargo, este estudio incluyó estudios que podrían haber influenciado en el resultado global por razones como presentar un desenlace diferente (30), análisis duplicado (31), población diferente (cefalea por uso excesivo de medicamentos no asociado con analgésicos opioides o barbitúricos) (32) entre otras razones. Asimismo, Zhong Y, et al (33) además de incluir al estudio de Silberstein S (32), que presentaba

diferencias respecto a la población por incluir pacientes con cefalea por uso excesivo de medicamentos, no incluyó al estudio de Lipton RB, uno de los ensayos clínicos más importantes denominado PROMISE-2 (26). Estas diferencias limitaban la interpretación de los resultados por lo que requería de una nueva investigación con detalles más específicos de la población y desenlaces evaluados.

En el 2021, Yan Z, et al (34) realizó una revisión sistemática donde comparó los diferentes regímenes posológicos de eptinezumab para el tratamiento de la migraña. Posteriormente, en el 2022, Siahaan YMT, et al (35) evaluó la misma pregunta en migrañas episódicas o crónicas. El primer estudio realizó la búsqueda hasta septiembre del 2020, mientras que el segundo hasta abril del 2022. Contrario a esto, nuestro estudio realizó la búsqueda hasta marzo del 2024 e incluyó bases de datos bibliográficas adicionales que incluían Scopus, PubMed y Web of Science. Si bien los resultados encontrados se restringen a los mismos estudios incluidos y, por ende, a similares hallazgos, el presente estudio representa una actualización que refleja que no se publicaron nuevos ensayos hasta en más de tres años posteriores desde la primera revisión sistemática, incluso con resultados favorables para eptinezumab en términos de eficacia y seguridad.

El presente estudio evaluó diferentes esquemas de dosificación respecto a la eficacia y seguridad de eptinezumab para tratar migrañas episódicas o crónicas, demostrando eficacia superior del eptinezumab desde el inicio hasta las 12 semanas. Además, nuestro estudio excluyó participantes que habían reportado fracaso en el tratamiento de migraña. Nuestros hallazgos son basados en la inclusión de cuatro ensayos clínicos (2704 participantes para eficacia y 2739

participantes para seguridad) y sus respectivos análisis. A pesar de esto, es importante tener en cuenta algunos aspectos, por ejemplo: al evaluar el desenlace de reducción de DMM la heterogeneidad fue elevada para las dosis de 30 mg, 100 mg y 300 mg. Sin embargo, al realizar el análisis de sensibilidad solo se evaluó utilizando un modelo de efectos fijos y no fue posible excluir ningún estudio dado que no había razón para hacerlo al presentar bajo riesgo de sesgo. Aparentemente las razones de la elevada heterogeneidad serían por causas clínicas, ya que dos estudios incluyeron pacientes que recibieron medicación concomitante para la migraña.

Asimismo, debido a que se encontró que la eficacia estuvo presente a regímenes dosificados de eptinezumab de 30mg, 100 mg, 300 mg y 1000 mg, con mayor eficacia para la dosis de 300 mg, esto no implica que sea la dosis que se deba recomendar. Sin embargo, sugiere que se requieren más investigaciones para generar un análisis más exhaustivo respecto a las dosis.

Respecto a los resultados de seguridad que se evaluaron, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre eptinezumab y placebo. Asimismo, este hallazgo fue consistente dentro de los ensayos incluidos al encontrar heterogeneidad baja ($I^2 = 0\%$). Este hallazgo es similar a lo informado por Xu D (36), donde reportó que los anticuerpos monoclonales que inhiben el ligando o el receptor de CGRP son seguros. Asimismo, respecto a los efectos secundarios que se identificaron más frecuentemente fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, náuseas, y nasofaringitis. Estos hallazgos fueron similares a lo reportado en otros estudios de anticuerpos monoclonales que inhiben el ligando o el receptor del CGRP, siendo eventos raros en la mayoría de pacientes (37). Sin embargo, esta interpretación está limitada durante las

primeras doce semanas del tratamiento, por lo que se requieren estudios de larga data para investigar la seguridad de eptinezumab a largo plazo.

Al evaluar la evidencia del tema y realizar los análisis respectivos, algunas limitaciones estuvieron presentes. Existen otros estudios que han informado resultados favorables para el tratamiento de migrañas como los diferentes anticuerpos monoclonales contra el CGRP, como rimegepant, galcanezumab y ubrogepant (38–40). Sin embargo, los estudios se restringen a comparaciones con placebo y no directamente a comparaciones horizontales de eptinezumab con anticuerpos monoclonales contra el CGRP adicionales. Solo hubo un estudio con un régimen posológico de 1000 mg de eptinezumab (27) y otro que incluyó una dosis de 10 mg (24). Esto surge debido a razones como intervenciones nuevas y de ensayos de fase dos que optan por regímenes escalonados de tratamiento, por lo que se requieren ensayos más grandes que incluyan comparaciones múltiples con otros anticuerpos monoclonales contra el CGRP.

V. CONCLUSIONES

- En conclusión, eptinezumab demostró ser eficaz en el tratamiento de la migraña episódica y crónica, especialmente con dosis de 300 mg hasta la semana 12.
- Además, en términos de seguridad, no se observaron diferencias significativas para eptinezumab en comparación con el placebo.
- Todos los ensayos evaluados tuvieron bajo riesgo de sesgo.
- En cuanto a los subgrupos de acuerdo a las dosis de eptinezumab, se observó que, a dosis mayores de 300 mg a más, la eficacia es mucho mayor a comparación del placebo.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar más estudios para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de eptinezumab en el tratamiento y prevención de la migraña.
- Es necesario la realización de nuevos ensayos clínicos que incluyan comparaciones horizontales entre eptinezumab y otros anticuerpos monoclonales contra el CGRP.
- Futuras revisiones sistemáticas podrían analizar de manera conjunta a los diferentes medicamentos basados en anticuerpos monoclonales contra el CGRP para identificar al fármaco más eficaz y seguro en el tratamiento de la migraña.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: When the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain* [Internet]. el 25 de abril de 2019 [citado el 5 de septiembre de 2023];20(1):1–11. Disponible en:
<https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-019-0993-0>
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. el 1 de noviembre de 2018 [citado el 5 de septiembre de 2023];17(11):954–76. Disponible en:
<http://www.thelancet.com/article/S1474442218303223/fulltext>
3. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. el 1 de noviembre de 2019;37(4):631–49.
4. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* [Internet]. el 1 de julio de 2021 [citado el 5 de septiembre de 2023];61(7):1021–39. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.14153>
5. R P, S. C N, S H, K R. Migraine Disability, Quality of Life, and Its Predictors. *Ann Neurosci* [Internet]. el 3 de julio de 2020 [citado el 5 de septiembre de 2023];27(1):18–23. Disponible en:
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0972753120929563>
6. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DiN. CGRP as the target of

- new migraine therapies - Successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* [Internet]. el 1 de junio de 2018 [citado el 5 de septiembre de 2023];14(6):338–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691490/>
7. Dodick DW. Migraine. *Lancet* [Internet]. el 31 de marzo de 2018 [citado el 5 de septiembre de 2023];391(10127):1315–30. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618304781/fulltext>
 8. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):795–804.
 9. Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(4):573–94.
 10. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. En: *Pain*. 2013.
 11. Hargreaves R, Shephard S. Pathophysiology of Migraine — New Insights. *Can J Neurol Sci* [Internet]. el 2 de noviembre de 1999;26(3):12–9. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0317167100000147/type/journal_article
 12. Scuteri D, Corasaniti MT, Tonin P, Bagetta G. Eptinezumab for the treatment of migraine. *Drugs of Today*. 2019;55(11):695–703.
 13. Spuntarelli V, Negro A, Luciani M, Bentivegna E, Martelletti P. Eptinezumab for the treatment of migraine. *Expert Opin Biol Ther* [Internet].

- 2021 [citado el 5 de septiembre de 2023];21(8):999–1011. Disponible en:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2021.1931678>
14. Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, Colombo B, Cortelli P, Frediani F, et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: A narrative review. *J Headache Pain*. 2019;20(1).
 15. Dhillon S. Eptinezumab: First Approval. *Drugs*. 2020;80(7):733–9.
 16. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(8).
 17. Drellia K, Kokoti L, Deligianni CI, Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis. *Cephalalgia*. 2021;41(7):851–64.
 18. Soni P, Chawla E. Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;209.
 19. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res* [Internet]. 2022;27(1):86. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659086/>
 20. Messina R, Huessler EM, Puledra F, Haghdoost F, Lebedeva ER, Diener HC. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43(3).
 21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting

- systematic reviews [Internet]. Vol. 372, The BMJ. British Medical Journal Publishing Group; 2021 [citado el 3 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
22. Gálvez-Guadalupe SY, Benites-Meza JK, Díaz-Vélez C. Efficacy and safety of Eptinezumab in the prevention of migraine: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO [Internet]. 2024;CRD4202450. Disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42024509703
 23. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. 2024. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
 24. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1075–85.
 25. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241–54.
 26. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine. *Neurology* [Internet]. el 31 de marzo de 2020;94(13):283–283. Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000009169>
 27. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: A randomised,

- double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1100–7.
28. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553–622.
 29. Adnyana IMO, Tedyanto EH, Widyadharma IPE. Efficacy and safety of eptinezumab as migraine preventive therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Appl Pharm Sci.* 2023;13(2):11–20.
 30. McAllister P, Kudrow D, Cady R, Hirman J, Etrrup A. Reduction in migraine-associated burden after eptinezumab treatment in patients with chronic migraine. *Cephalalgia* [Internet]. el 25 de septiembre de 2022;42(10):1005–12. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03331024221089567>
 31. Smith TR, Janelidze M, Chakhava G, Cady R, Hirman J, Allan B, et al. Eptinezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Sustained Effect Through 1 Year of Treatment in the PROMISE-1 Study. *Clin Ther.* 2020;42(12):2254-2265.e3.
 32. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: Efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *J Headache Pain.* 2020;21(1).
 33. Zhong Y, Wang J, Li H, Yang S, Li X, Gao H, et al. Efficacy and safety of eptinezumab for migraine: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2023;28(1).

34. Yan Z, Xue T, Chen S, Wu X, Yang X, Liu G, et al. Different dosage regimens of Eptinezumab for the treatment of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2021;22(1).
35. Siahaan YMT, Hartoyo V, Hariyanto TI. Efficacy and safety of eptinezumab as preventive treatment for episodic/chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022;49(11):1156–68.
36. Xu D, Chen D, Zhu LN, Tan G, Wang HJ, Zhang Y, et al. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1164–79.
37. Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2018;39(12):2097–106.
38. Yang Y, Chen M, Sun Y, Gao B, Chen Z, Wang Z. Safety and Efficacy of Ubrogepant for the Acute Treatment of Episodic Migraine: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *CNS Drugs*. 2020;34(5):463–71.
39. Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of rimegepant for the acute treatment of migraine: Evidence from randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2020;10.
40. Yang Y, Wang Z, Gao B, Xuan H, Zhu Y, Chen Z, et al. Different doses of galcanezumab versus placebo in patients with migraine and cluster headache: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2020;21(1).

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados (17/03/24)
PubMed	<p>#1: eptinezumab[Supplementary Concept] OR eptinezumab[TIAB] OR vyepti[TIAB] OR ALD403[TIAB] OR ALD-403[TIAB] OR “ALD 403”[TIAB] OR luag09221[TIAB] OR “lu ag09221”[TIAB] OR eptinezumab[OT] OR vyepti[OT] OR ALD403[OT] OR ALD-403[OT] OR “ALD 403”[OT] OR luag09221[OT] OR “lu ag09221”[OT]</p> <p>#2: Migraine Disorders[MH] OR Disorder, Migraine[MH] OR Disorders, Migraine[MH] OR Migraine Disorder[MH] OR Migraine[MH] OR Migraines[MH] OR Migraine Headache[MH] OR Headache, Migraine[MH] OR Headaches, Migraine[MH] OR Migraine Headaches[MH] OR Acute Confusional Migraine[MH] OR Acute Confusional Migraines[MH] OR Migraine, Acute Confusional[MH] OR Migraines, Acute Confusional[MH] OR Status Migrainosus[MH] OR Hemicrania Migraine[MH] OR Hemicrania Migraines[MH] OR Migraine, Hemicrania[MH] OR Migraines, Hemicrania[MH] OR Migraine Variant[MH] OR Migraine Variants[MH] OR Variant, Migraine[MH] OR Variants, Migraine[MH] OR Sick Headache[MH] OR Headache, Sick[MH] OR Headaches, Sick[MH] OR Sick Headaches[MH] OR Migrain*[TIAB] OR “Sick Headache*”[TIAB] OR Migrain*[OT] OR “Sick Headache*”[OT] OR Migraine with Typical Aura[MH] OR Classical</p>	202

	<p>Migraine[MH] OR Migraine, Classical[MH] OR Migraine, Classic[MH] OR Classic Migraine[MH] OR Migraine with Acute Onset Aura[MH] OR Acute Onset Aura Migraine[MH] OR Migraine with Prolonged Aura[MH] OR Migraine, Prolonged Aura[MH] OR Prolonged Aura Migraine[MH] OR Complicated Migraine[MH] OR Migraine, Complicated[MH] OR Migraine Aura without Headache[MH] OR Typical Aura without Headache[MH] OR Migraine without Aura[MH] OR Common Migraine[MH] OR Common Migraines[MH] OR Migraines, Common[MH] OR Migraine, Common[MH] OR Hemiplegic migraine, familial type 1[Supplementary Concept] OR Hemiplegic migraine, familial type 2[Supplementary Concept] OR Migraine, Familial Hemiplegic, 3[Supplementary Concept] OR “Migraine, Familial Hemiplegic, 4”[Supplementary Concept] OR Migraine, Sporadic Hemiplegic[Supplementary Concept] OR Ophthalmoplegic Migraine[MH]</p> <p>#3: #1 AND #2</p>	
Scopus	<p>#1: TITLE-ABS-KEY(eptinezumab OR vyepti OR ALD403 OR ALD-403 OR “ALD 403” OR luag09221 OR “lu ag09221”)</p> <p>#2: TITLE-ABS-KEY(Migrain* OR “Sick Headache”)</p> <p>#3: #1 AND #2</p>	457
Web of Science – Core Collection	<p>#1: AK=(eptinezumab OR vyepti OR ALD403 OR ALD-403 OR “ALD 403” OR luag09221 OR “lu ag09221”) OR KP=(eptinezumab OR vyepti OR ALD403 OR ALD-403 OR “ALD 403” OR luag09221 OR “lu ag09221”) OR TS=(eptinezumab OR vyepti OR ALD403 OR ALD-403 OR “ALD 403”</p>	311

	<p>OR luag09221 OR "lu ag09221") OR TI=(eptinezumab OR vyepti OR ALD403 OR ALD-403 OR "ALD 403" OR luag09221 OR "lu ag09221")</p> <p>#2: AK=(Migrain* OR "Sick Headache*") OR KP=(Migrain* OR "Sick Headache*") OR TS=(Migrain* OR "Sick Headache*") OR TI=(Migrain* OR "Sick Headache*")</p> <p>#3: #1 AND #2</p>	
Web of Science – MEDLINE	<p>#1: TS=(eptinezumab OR vyepti OR ALD403 OR ALD-403 OR "ALD 403" OR luag09221 OR "lu ag09221") OR TI=(eptinezumab OR vyepti OR ALD403 OR ALD-403 OR "ALD 403" OR luag09221 OR "lu ag09221")</p> <p>#2: TS=(Migrain* OR "Sick Headache*") OR TI=(Migrain* OR "Sick Headache*")</p> <p>#3: #1 AND #2</p>	199
EMBASE	<p>#1: 'eptinezumab'/exp OR eptinezumab:ti,ab OR 'ald 403':dn,ti,ab OR 'ald403':dn,ti,ab OR 'eptinezumab':dn,ti,ab OR 'eptinezumab jjmr':dn,ti,ab OR 'eptinezumab-jjmr':dn,ti,ab OR 'lu ag09221':dn,ti,ab OR 'luag09221':dn,ti,ab OR 'vyepti':dn,ti,ab OR 'eptinezumab'/exp/'adverse device effect'</p> <p>#2: 'migraine'/exp OR migraine:ti,ab OR 'familial migraine':dn,ti,ab OR 'headache, migrainous':dn,ti,ab OR 'hemicrania':dn,ti,ab OR 'migraine':dn,ti,ab OR 'migraine disorders':dn,ti,ab OR 'migrainous headache':dn,ti,ab OR 'status hemicranicus':dn,ti,ab OR 'migraine'/exp/'adverse device effect'</p> <p>#3: #1 AND #2</p>	639
	TOTAL	1808

ANEXO N° 2: RAZONES DE EXCLUSIÓN.

Autor	Año	Título	Razón de exclusión
Lichert F	2020	Chronic Migraine: Eptinezumab significantly reduces monthly Migraine Days	Tipo de publicación diferente
Zhao YJ	2023	Real-life study of Eptinezumab in Asian Patients with migraine (REAP)	Resumen de congreso
Cady R	2017	Eptinezumab Infusion Associated with Meaningful Reductions in Daily Migraine Activity on Day 1 and Over Weeks 1 Through 4 in Patients with Frequent Episodic Migraine: Results of the PROMISE-1 (PREvention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy 1) Trial	Resumen de congreso
Saper J	2017	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab in Frequent Episodic Migraine Prevention: Primary Results of the PROMISE 1 (PREvention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy 1) Trial	Resumen de congreso
Argoff C	2023	Real-world evidence of the effectiveness and satisfaction with eptinezumab treatment in patients with chronic migraine	Resumen de congreso
Ashina M	2018	Eptinezumab for prevention of chronic migraine (CM): Results of 2 infusions in the phase 3 promise-2 (prevention of migraine via intravenous eptinezumab safety and efficacy-2) trial	Resumen de congreso
Lipton R	2018	Eptinezumab for prevention of chronic migraine (CM): Results of 2 quarterly	Resumen de congreso

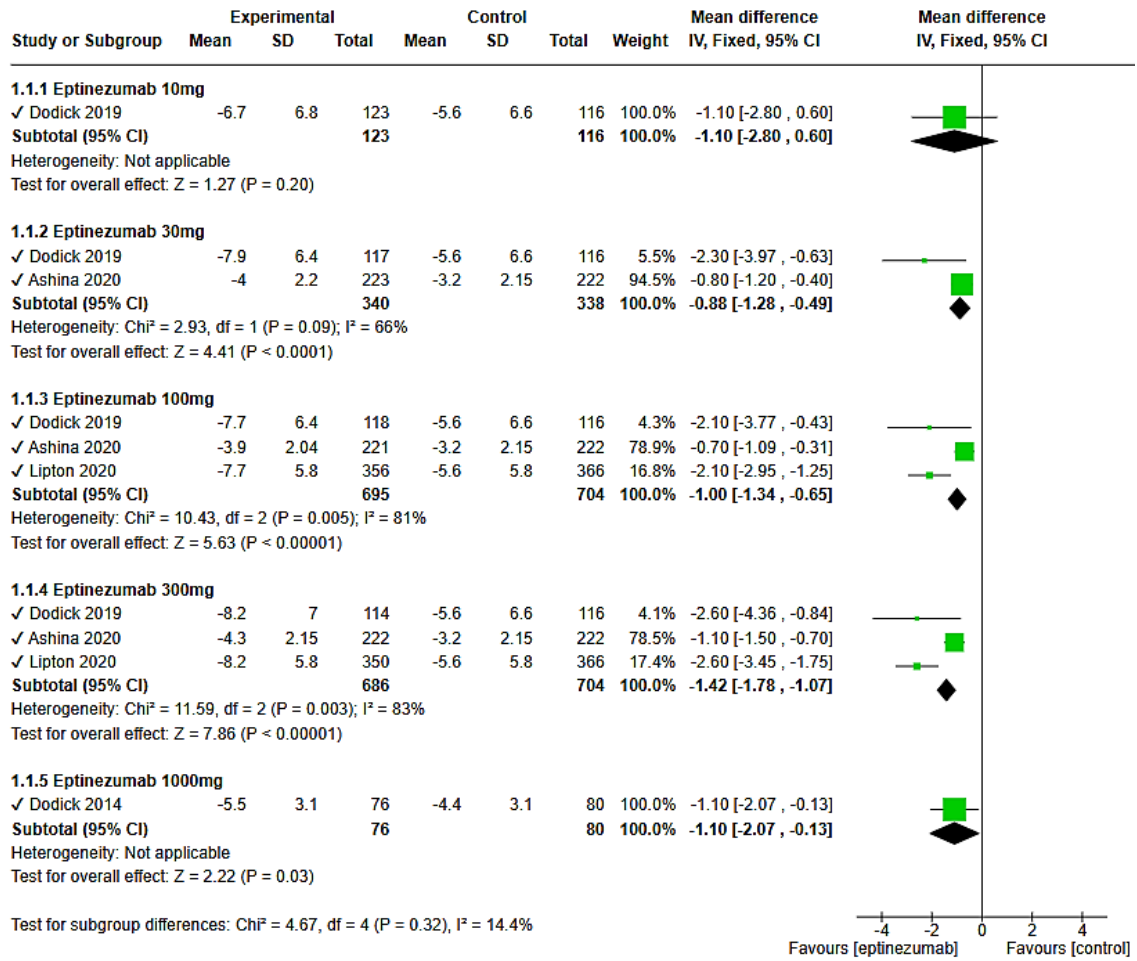
		intravenous infusions in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous eptinezumab safety and efficacy-2) trial	
Kudrow DB	2018	Eptinezumab achieved meaningful reductions in migraine activity as early as day 1 and were sustained through week 12: Results from PROMISE-2 (Prevention of Migraine via Intravenous Eptinezumab Safety and Efficacy-2) phase 3 trial in chronic migraine	Resumen de congreso
Schim J	2019	Eptinezumab increases days free from canonical migraine-associated symptoms within 1 month of treatment in patients with chronic migraine	Resumen de congreso
Dodick D	2018	Eptinezumab results for the prevention of episodic migraine through 1 year in the phase 3 promise-1 (prevention of migraine via intravenous eptinezumab safety and efficacy-1) trial	Resumen de congreso
Lipton RB	2018	A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the preventive treatment of chronic migraine: Results of the PROMISE-2 (Prevention of Migraine via Intravenous Eptinezumab Safety and Efficacy 2) trial	Resumen de congreso
Goadsby P	2014	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403, an anti-CGRP peptide antibody in the prevention of frequent episodic migraine	Resumen de congreso

Tepper SJ	2022	ALLEVIATE, a Clinical Trial-in-Progress of Eptinezumab in Patients With Episodic Cluster Headache	Resumen de congreso
Diener HC	2020	Eptinezumab versus placebo for the prevention of chronic migraines (PROMISE-2)	Tipo de publicación diferente
Diener HC	2020	Eptinezumab versus placebo for prophylaxis of chronic migraines (PROMISE-2)	Tipo de publicación diferente
Diener HC	2020	Eptinezumab for the prevention of episodic migraine (PROMISE-1)	Tipo de publicación diferente
Lipton RB	2017	Responders to ALD403 (eptinezumab) Show Significant Reduction in Headache Impact at Weeks 4 Through 12 Following a Single Infusion in Chronic Migraine	Resumen de congreso
Saper J	2018	Migraine activity reductions with eptinezumab were associated with improvements in short-form health survey scores most affected by migraine: Results from phase 3 promise-2 trial in chronic migraine	Resumen de congreso
Smith MDT	2018	Eptinezumab Reduced Migraine Hours and Severity, Which Were Accompanied by Improved HIT-6 Scores, over Weeks 1-12: Results from the Phase 3 PROMISE-2 Trial in Chronic Migraine	Resumen de congreso
Dodick D	2017	Randomized, double-blind, placebo-controlled Trial of ALD403, an anti-CGRP peptide antibody in the prevention of chronic migraine	Resumen de congreso
Allan B	2019	Prevail: An open-label phase 3 trial to evaluate the safety of eptinezumab	Resumen de congreso

		administered intravenously in patients with chronic migraine	
Winner PK	2018	Eptinezumab reduced migraine activity and achieved high migraine responder rates over weeks 1-12: Results from the phase 3 promise-2 trial in chronic migraine	Resumen de congreso
Winner PK	2019	Eptinezumab reduces migraine frequency within the first month after treatment in patients with episodic or chronic migraine	Resumen de congreso
Saper J	2019	Eptinezumab for the Prevention of Episodic Migraine Through 1 Year: Results from the Phase 3 PROMISE-1 (Prevention of Migraine via Intravenous Eptinezumab Safety and Efficacy-1) Trial	Resumen de congreso
Smith J	2017	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of ALD403 (eptinezumab), an Anti-CGRP Monoclonal Antibody for the Prevention of Chronic Migraine	Resumen de congreso
Smith T	2018	Eptinezumab Achieved Meaningful Reductions in Migraine Activity Within 24 Hours That Were Sustained Through Week 12: Results From PROMISE-1 (PREvention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-1) Phase 3 Trial	Resumen de congreso
Lipton RB	2018	A Phase 3 Study to Evaluate Eptinezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Results of the PROMISE-2 (PREvention of Migraine via Intravenous Eptinezumab Safety and Efficacy-2) Trial	Resumen de congreso
Kudrow D	2019	Eptinezumab for Prevention of Chronic migraine: Results of 2 Infusions in the Phase 3 PROMISE-2 (Prevention of Migraine via	Resumen de congreso

		Intravenous Eptinezumab Safety and Efficacy-2) Trial	
Smith JT	2016	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ald403, an Anti-Cgrp Peptide Antibody in The Prevention of Chronic Migraine	Resumen de congreso
Lipton RB	2023	Efficacy and Safety of Eptinezumab in Patients With Chronic Migraine: PROMISE-2.	Tipo de publicación diferente
Goadsby PJ	2014	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403, an anti-CGRP peptide antibody in the prevention of frequent episodic migraine	Resumen de congreso
Ashina M	2023	Long-term effectiveness of eptinezumab in patients with migraine and prior preventive treatment failures: extension of a randomized controlled trial	Población diferente
McAllister P	2022	Reduction in migraine-associated burden over 24 weeks of treatment with eptinezumab in patients with chronic migraine	Desenlace diferente
Smith TR	2020	Eptinezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Sustained Effect Through 1 Year of Treatment in the PROMISE-1 Study	Análisis duplicado*
*Análisis presentado por duplicado hasta la semana 1-12.			

ANEXO N° 3: ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD UTILIZANDO MODELO DE EFECTOS FIJOS.



ANEXO N° 4: RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Trujillo, 17 de octubre del 2023

RESOLUCION N° 3645-2023-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **GÁLVEZ GUADALUPE, STEPHANY YUBELY** alumno (a) del Programa de Estudios de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titulado **"EFICACIA Y SEGURIDAD DE EPTINEZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA"**, para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **GÁLVEZ GUADALUPE, STEPHANY YUBELY** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación del Programa de Estudios de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **1476-2023-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del Proyecto de Tesis;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

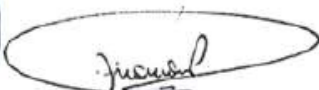
SE RESUELVE:

- Primero.- **AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Titulado **"EFICACIA Y SEGURIDAD DE EPTINEZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA"**, presentado por el (la) alumno (a) **GÁLVEZ GUADALUPE, STEPHANY YUBELY** en el registro de Proyectos con el N° **5037** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.- **REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha **16.10.23** manteniendo la vigencia de registro hasta el **16.10.25**.
- Tercero.- **NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) **DIAZ VELEZ CRISTIAN**
- Cuarto.- **DERIVAR** a la Señora Directora del Programa de Estudios de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.- **PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.


REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

c.c. PEMDHU
Interesado(s)
Expediente
Archivo




Dr. Juan Alberto Diaz Plasencia
Decano




Dra. Elena Adela Cáceres Andonaire
Secretaria Académica

ANEXO N° 5: RESOLUCIÓN DE CAMBIO DE ASESOR



UPAO

Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, 05 de abril del 2024

RESOLUCIÓN N° 1172-2024-FMEHU-UPAO

VISTOS, y;

CONSIDERANDO:

Que, por Resolución N° 3645-2023-FMEHU-UPAO se autorizó la inscripción del Proyecto de tesis intitulado “**EFICACIA Y SEGURIDAD DE EPTINEZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**”, presentado por el (la) alumno (a) **GÁLVEZ GUADALUPE, STEPHANY YUBELY**, registrándolo en el Registro de Proyectos con el número **N°5037 (cinco mil treinta y siete)** nombrando como asesor (a) a la Docente **DIAZ VELEZ CRISTIAN**.

Que, mediante documento de fecha 04 de abril del 2024, el (la) referido (a) alumno (a) solicitó la autorización para el cambio de asesor ya que la Docente **DIAZ VELEZ** ya no podrá seguir asesorándolo, proponiendo como nuevo asesor al **Docente José Antonio Caballero Alvarado**.

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este Despacho;

SE RESUELVE:

Primero.- **DISPONER** la rectificación de la Resolución N° 3645-2023-FMEHU-UPAO en lo referente al cambio de asesor nombrando como nuevo asesor de la tesis al **Docente José Antonio Caballero Alvarado**, quedando subsistente todo lo demás.

Segundo.- **PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia
Decano



Dra. Elena Adela Cáceres Andonaire
Secretaria Académica

c.c. Interesado.
Archivo.

ANEXO N°6: RESOLUCIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA



COMITÉ DE BIOÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°01128-2024-UPAO

Trujillo, 12 de junio del 2024

VISTO, el correo electrónico de fecha 12 de junio del 2024 presentado por el (la) alumno (a), quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que, por correo electrónico, el (la) alumno (a), GÁLVEZ GUADALUPE STEPHANY YUBELY, solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que, en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación: Titulado "EFICACIA Y SEGURIDAD DE EPTINEZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS."

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dra. Lisset Jeanette Fernández Rodríguez
Presidente del Comité de Bioética
UPAO