



Universidad de
Valladolid

Facultad de Medicina

Estudio observacional sobre la efectividad y tolerabilidad de Candesartán en el tratamiento de la migraña

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA

Autora:

M^ª del Carmen Sánchez Rodríguez

Tutores:

David García Azorín
Ángel L. Guerrero Peral

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.	HIPÓTESIS.....	4
4.	OBJETIVOS.....	4
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
6.	RESULTADOS.....	8
7.	DISCUSIÓN.....	13
8.	CONCLUSIÓN.....	16
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	17
10.	ANEXOS.	

1.RESUMEN.

Introducción y objetivos: El candesartán es un fármaco antagonista del receptor de la angiotensina II que ha demostrado eficacia como tratamiento preventivo de la migraña. Hasta la fecha, sólo dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y propranolol apoyan su uso como tratamiento preventivo de la migraña, sin embargo, su eficacia en el mundo real apenas ha sido descrita.

Con este trabajo se pretende evaluar su efectividad en la práctica clínica habitual, así como su tolerabilidad, el perfil de pacientes en el que es empleado, y evaluar posibles predictores de respuesta terapéutica.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo que incluye pacientes con migraña según criterios de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC). De forma sistemática, revisamos la base de datos de la Unidad de Cefaleas evaluando si cada paciente con diagnóstico de migraña había recibido tratamiento con candesartán en el periodo entre abril de 2008 y febrero de 2019. Como variable principal, se evaluó la reducción en el número de días de cefalea al mes entre las semanas 8 y 12 de tratamiento, comparado con la situación basal. Se evaluó también la reducción de días de cefalea entre las semanas 20 y 24, y el porcentaje de pacientes que tenía una tasa de respuesta del 50% respecto de la situación basal.

Resultados: Durante el período descrito, 4568 pacientes recibieron un diagnóstico de migraña según criterios de la CIC. Se incluyeron 120 pacientes, 100 de ellos mujeres (83,3%), con edad media de 45,9 años, teniendo el 70% migraña crónica. La mediana de tratamientos preventivos previos fue de 3. El número de días de cefalea al mes basal fue de 20,5. La tasa de respuesta 50% fue de 31,7%, tanto a los 3 como a los 6 meses. El número de días de cefalea se redujo de media 4,4 días a los 3 meses y 4,7 días a los 6 meses. Un número menor de tratamientos preventivos previos se asoció con una mayor probabilidad de respuesta OR: 0,69 (IC 95%: 0.08-0.83). El 18,3% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la presencia de efectos adversos.

Conclusiones: El candesartán es un fármaco efectivo en el tratamiento preventivo de la migraña, asociándose el menor número de tratamientos preventivos previos con una mayor probabilidad de respuesta.

2.INTRODUCCIÓN.

La cefalea es el motivo de consulta más frecuente en consultas de neurología, así como uno de los motivos de visita más frecuentes en Atención Primaria¹⁻³. En consultas especializadas, la migraña es la cefalea más frecuentemente diagnosticada². Su prevalencia a nivel poblacional es elevada, en torno al 11-13% de manera global, alcanzando el 15-20 % en la población femenina y el 5-8 % en varones⁴. Constituye la tercera enfermedad más prevalente del mundo y se considera la primera causa de años de vida vividos con discapacidad entre los 15 y los 49 años⁵.

De acuerdo con la 3ª edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3) de la Sociedad Internacional de Cefaleas, se puede clasificar en distintos tipos (ANEXO I), dependiendo de la presencia de síntomas de disfunción neurológica transitoria previos o coincidentes con el episodio, definidos como aura (ANEXO II Y III); o bien en función de la frecuencia de los episodios, diferenciándose en migraña episódica o migraña crónica (ANEXO IV).

El término “crónico” puede resultar equívoco, ya que, entendido de forma análoga a otras enfermedades crónicas, todos los pacientes con migraña la sufrirán durante la mayor parte de sus vidas. La distinción entre episódica y crónica de la CIC-3 se basa, pues, en el número de días de cefalea mensuales, siendo el punto de corte los 15 días. Por debajo de 15 se consideraría un subtipo episódico y si el número de días al mes en los tres meses previos supera los 15 días, se considera migraña crónica. Además, se especifica que, en el caso de la migraña crónica, al menos 8 días la cefalea debe tener características típicas de migraña¹.

Además de crónica, la migraña es una enfermedad incurable. No obstante, existen tratamientos que pueden mejorar la situación clínica de los pacientes y su calidad de vida¹. El tratamiento se divide en tres ejes: control de factores predisponentes y comorbilidades, tratamiento sintomático o de los ataques de migraña y tratamiento preventivo o profiláctico.

El primer paso es la identificación y modificación de los posibles factores desencadenantes. Los principales son factores como el estrés, el exceso o déficit de sueño, el ayuno, algunos alimentos en pacientes determinados, cambios hormonales en la mujer y factores atmosféricos. Sin embargo, a pesar del control de estos, la gran mayoría de los pacientes requiere de un tratamiento farmacológico para lograr el adecuado control de los síntomas¹.

El tratamiento sintomático o supresor de los ataques es aquel utilizado durante el momento agudo, que debe individualizarse en función de las características del paciente, el tipo de ataques y el grado de discapacidad. Los fármacos utilizados en este apartado pueden dividirse en específicos (triptanes, gepantes, ditanes y derivados ergóticos), inespecíficos (AINEs y analgésicos) y tratamientos adyuvantes (procinéticos y antieméticos)^{1,6}.

Por último, el tratamiento preventivo tiene como objetivo disminuir el número, duración e intensidad de los ataques, mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el impacto funcional de esta patología. Está indicado en aquellos pacientes que presenten tres o más ataques al mes, o aquellos con menos de un ataque a la semana pero de varios días de duración, episodios con pobre respuesta o intolerancia a la medicación sintomática. También está indicado en aquellos pacientes que tienen la necesidad de utilizar tratamiento sintomático dos o más días a la semana, independientemente de la intensidad de los ataques o de la respuesta al tratamiento sintomático. Se recomienda también en aquellos con auras prolongadas, con hemiparesia, afasia, clínica de tronco o crisis epilépticas durante los ataques de migraña^{1,6}. Se calcula que hasta un 25 % de los pacientes afectados de migraña necesita algún tratamiento preventivo a lo largo de su evolución¹.

Se recomienda mantener el tratamiento profiláctico durante seis meses, con un mínimo de tres meses, y debiendo individualizarse su duración máxima. Como norma habitual, los fármacos se utilizan en monoterapia, pero en pacientes complejos o con migraña refractaria puede ser necesaria la politerapia¹. Los diversos fármacos utilizados presentan distintas indicaciones, vías de administración y perfiles de efectos adversos (ANEXO V).

Hasta la fecha, dos estudios publicados en 2003³ y 2014⁷, con diseño doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, mostraron que candesartán era eficaz en el tratamiento profiláctico de la migraña. La tasa de respuesta 50%, definida como el porcentaje de pacientes con una reducción de al menos un 50% en el número de días de cefalea al mes respecto de la situación basal, fue del 31,6%³ y de 43%⁷. En estos estudios, el 10% de los pacientes discontinuó el tratamiento por efectos adversos, siendo el más frecuente el mareo, descrito en el 19,3%³ y 36,4%⁷ de los pacientes. Las Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (SEN) de 2015, recomiendan su uso en pacientes con migraña con y sin aura, especialmente si asocian hipertensión o depresión¹ (ANEXO V).

El candesartán es un fármaco antagonista de los receptores de Angiotensina II (ARA-II). Desde 1994 ha sido empleado como antihipertensivo⁸. Su eficacia en esta indicación ha sido probada frente a placebo⁹, siendo similar a otros IECAs^{10,11}, presentando un buen perfil de tolerabilidad^{9,10,11}. Se cree que su efecto como tratamiento preventivo está relacionado con la implicación del sistema renina-angiotensina en la fisiopatología de la migraña^{3,12}.

A pesar de su extendido uso en la práctica clínica¹³, la evidencia que apoya su uso procede de dos únicos ensayos clínicos, realizados en muestras de 57 y 61 casos respectivamente, en poblaciones de pacientes con migraña episódica, que como máximo habían fracasado previamente a dos tratamientos preventivos y que no asociaban uso excesivo de medicación sintomática. Estas condiciones distan de la práctica clínica habitual y no existe hasta la fecha, ningún estudio que evalúe su efectividad o tolerabilidad en práctica clínica real.

3. HIPÓTESIS

1. Candesartán podría ser un fármaco efectivo en el tratamiento preventivo de la migraña en la práctica clínica habitual.
2. Candesartán podría ser efectivo en pacientes resistentes a otros tratamientos, con migraña crónica, o con uso excesivo de medicación.
3. Los efectos adversos del candesartán podrían limitar la adherencia terapéutica y provocar su discontinuación.

4. OBJETIVOS.

Objetivo primario

1. Analizar la efectividad de candesartán en el tratamiento preventivo de la migraña, determinada como la reducción del número de días de días de cefalea al mes, evaluados entre las semanas 8 a 12, respecto del mes previo al inicio del tratamiento.

Objetivos secundarios.

1. Analizar la efectividad de candesartán en el tratamiento preventivo de la migraña, determinada como la reducción del número de días de días de cefalea al mes, evaluados entre las semanas 20 a 24, respecto del mes previo al inicio del tratamiento.
2. Describir la tasa de respuesta 50% y 75% a los 3 y 6 meses, respecto del mes previo al inicio del tratamiento.
3. Describir el perfil de pacientes en los que se emplea candesartán en práctica clínica habitual en nuestro medio.
4. Describir la tasa de retención y el porcentaje de pacientes que discontinuó su tratamiento debido a efectos secundarios.
5. Valorar la presencia de factores predictores de respuesta favorable a candesartán.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de un estudio observacional analítico con diseño de cohorte retrospectiva. La población de estudio fueron pacientes con migraña con necesidad de tratamiento preventivo. La población diana fue constituida por pacientes que emplearon candesartán en el tratamiento preventivo de la migraña. La muestra fue compuesta por los pacientes que recibieron candesartán tras ser evaluados en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Criterios de Elegibilidad:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes que cumplieran los criterios diagnósticos de migraña crónica o episódica según la CIC vigente en el momento de la visita ^{14,15,16}.
2. Pacientes a los que se les pautase candesartán como tratamiento preventivo de la migraña.
3. Edad > 18 años.
4. Que hubieran sido evaluados por primera vez en consulta en un periodo de tiempo suficiente como para evaluar los objetivos del estudio, de seis meses.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que presentasen otro tipo de cefalea concomitante que dificultase la valoración de la eficacia.
2. Pacientes en los que se emplease candesartán como tratamiento antihipertensivo sin que cumpliesen criterios de la Sociedad Española de Neurología para el empleo de tratamiento preventivo¹.
3. Pacientes en los que no existiese suficiente información en las historias clínicas como para su correcta documentación.
4. Pacientes en los que el candesartán fuese pautado por su Médico de Atención Primaria y no se disponía de suficiente información.
5. Pacientes que hubieran recibido candesartán previamente a este episodio.

Intervención

Se revisó la base de datos de la Unidad de Cefaleas del HCUV y se evaluaron todos los pacientes que habían recibido el diagnóstico de migraña. Se revisó manualmente en la historia clínica electrónica y la receta electrónica de cada paciente, considerando si habían tomado previamente candesartán. En aquellos pacientes en los que figuraba su empleo, se solicitó y revisó la historia clínica en papel. El reclutamiento fue probabilístico y todos los casos consecutivos fueron evaluados. Se comprobó que el paciente cumpliera los criterios de elegibilidad y en caso afirmativo, se extrajeron una serie de variables demográficas, clínicas y de resultado (ANEXO VI). En aquellos pacientes en los que hubo duda, se revisó la historia de manera conjunta con el personal investigador de la Unidad de Cefaleas.

Se definió la respuesta al tratamiento siguiendo los criterios de la Sociedad Internacional de Cefaleas¹⁷, empleándose la reducción en el número de días de cefalea al mes comparado con la situación basal, así como el porcentaje de pacientes que tenían una tasa de respuesta del 50%, definido como un descenso en al menos un 50% en el número de días de cefalea al mes, respecto de la situación basal.

Periodo de estudio

Se revisó la base de datos de la Unidad de Cefaleas, que abarca desde abril de 2008 hasta la actualidad. Se analizaron todos los pacientes que habían sido incluidos en esta desde su inicio hasta febrero de 2019, inclusive.

Variables

-Variables demográficas:

Sexo, edad de inicio de la migraña, meses de evolución (en caso de forma crónica), edad en el momento de inicio del tratamiento, tipo de migraña (episódica o crónica).

-Antecedentes personales, familiares.

Hipertensión arterial (HTA), otros factores de riesgo cardiovascular, otras patologías concomitantes, antecedentes familiares de migraña.

-Variables clínicas:

-Localización de la cefalea, presencia de alodinia (definida clínicamente como sensación desagradable tras un estímulo que no debiera serlo), presencia de foto/fono/osmofobia, presencia de náuseas o vómitos, empeoramiento de la cefalea con la actividad física.

-Tratamientos preventivos utilizados previamente.

-Variables de resultado:

-Previo al tratamiento con candesartán: número de días con cefalea al mes, número de días con dolor migrañoso intenso al mes, número de días de consumo de analgésicos, número de días de uso de triptanes.

-Pauta de candesartán: Dosis inicial, tiempo transcurrido hasta duplicar la dosis inicial, dosis máxima empleada, duración, suspensión prematura del tratamiento, efectos adversos y dosis a la que aparecieron.

-Posterior al tratamiento con candesartán: número de días con cefalea/mes, número de días con dolor migrañoso intenso/mes, días de analgésicos, días de triptanes.

-Tasa de retención: definida como porcentaje de pacientes que mantuvo el tratamiento a los 3 y 6 meses.

Muestra y tamaño muestral:

Para el cálculo de tamaño muestral se emplearon los datos del estudio de Trovnik³, en el que, tras doce semanas de tratamiento, la reducción de días de cefalea al mes, en pacientes tratados con candesartán fue de 4,9 días superior al grupo de placebo (desviación estándar = 10,6). Para un nivel de confianza del 95%, una precisión o mínima diferencia detectable de 4,9 y una varianza de 112,4. Asumiendo un

porcentaje estimado de pérdidas del 15%, el tamaño muestral sería de 86 sujetos para un poder estadístico del 80% y de 116 para un poder estadístico del 90%.

Aspectos éticos:

Se creó una base de datos específica para el proyecto en la cual se incluyeron todas las variables y en la cual no figuraba ningún dato identificativo de los pacientes. Se creó una base de datos disociada, con los datos identificativos, custodiada por los investigadores. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación médica del área de Valladolid Este (código PI 19-1451). Al tratarse de una revisión de historias clínicas se eximió la obtención de consentimiento informado.

Aspectos estadísticos:

Se describen las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango-intercuartílico (RIQ), en función de si la distribución de estas es normal o no. Para el contraste de hipótesis se empleó la prueba de la Chi² en el contraste de variables cualitativas y en el contraste entre variables cualitativas y cuantitativas, la prueba de la t de Student o la U de Mann Whitney en función de la distribución. Se realizó análisis de regresión logística. Para mostrar la duración del tratamiento se empleó una curva de Kaplan-Meier mostrando la función de 1-supervivencia.

En el análisis de datos perdidos, en las variables cualitativas o en las que no eran evolutivas se realizó análisis de casos completos y en las variables en las que se evaluaba su variación en el tiempo, se empleó una técnica de imputación conservadora, mediante *Last Observation Carried Forward* o asunción de que no se había producido ningún cambio en la situación previa. Se realizó la base de datos en Microsoft Excel y el análisis estadístico mediante SPSS v26.0.

6. RESULTADOS.

Durante el período de estudio fueron evaluados 9012 pacientes en la unidad de cefaleas del HUCV. Se diagnosticó migraña en 4568 (50,7%) pacientes, de los cuales 4121 (45,7%) habían sido evaluados por primera vez al menos seis meses.

De los 4121 pacientes revisados individualmente, 179 (4,3%) cumplía criterios de inclusión. Se excluyeron 54 pacientes que habían tomado candesartán como tratamiento antihipertensivo sin indicación para la migraña, dos casos por no existir

suficiente información como para su correcta documentación, dos casos por haberse pautado en atención primaria sin existir información al respecto. No hubo ningún paciente que hubiera recibido candesartán pautado por otro facultativo. La muestra final incluyó 120 pacientes (2,9% de los pacientes con migraña, 1,3% respecto del total de pacientes evaluados en consulta).

Variables demográficas.

Se analizaron 120 pacientes, de los cuales 100 eran mujeres (83,3%). La mediana de edad de inicio de la migraña fue de 16 años (RIQ: 14-21), siendo el mínimo tres años y el máximo 77. En el momento de inicio del tratamiento con candesartán, la edad media de los pacientes fue de 45,9 años (desviación típica, DE:11,5), siendo el mínimo 18 y el máximo 77.

Hubo 36 pacientes con migraña episódica (30%) y 84 con migraña crónica (70%). De estos últimos, el tiempo de evolución de la migraña crónica hasta el inicio del tratamiento con candesartán, disponible en 82 de los pacientes, tuvo una mediana de 48 meses (RIQ: 23,5-73,25).

Antecedentes personales y familiares.

La *TABLA 1* muestra distintas patologías concomitantes. En 63 pacientes (52,5%) se describían antecedentes familiares de migraña.

Tabla 1. Comorbilidades			
COMORBILIDAD	SI	NO	DATOS PERDIDOS
FR. CARDIOVASCULAR	46 (38,3%)	73 (60,8%)	1 (0,8%)
HTA	12 (10%)	106 (88,3 %)	2 (1,6%)
DEPRESIÓN Y/O ANSIEDAD	52 (43,3%)	67 (55,8%)	1 (0,8%)
INSOMNIO	29 (24,2%)	88 (73,3%)	3 (2,5%)
PATOLOGÍA NEUMOLÓGICA	12 (10%)	106 (88,3 %)	2 (1,6%)
OTROS SÍNDROMES DOLOROS	27 (22,5%)	90 (75%)	3 (2,5%)
NEFROLITIASIS	12 (10%)	106 (88,3 %)	2 (1,6%)

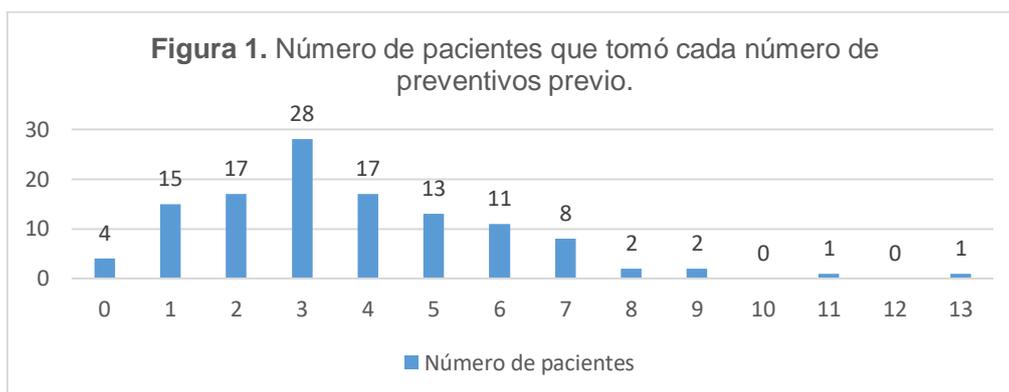
Fenotipo de la migraña.

En 81 pacientes (67,5%) la cefalea fue descrita con localización predominantemente hemicraneal, frente a los 32 (26,6%) en los que se describía como holocraneal. En cuanto a la frecuencia de síntomas acompañantes, en 103 pacientes (85,8%) se describía fotofobia, en 95 pacientes (79,2%) fonofobia, en 33 pacientes (27,5%)

osmofobia, en 97 pacientes (80,8%) náuseas y/o vómitos y en 72 pacientes (60%) empeoramiento de la cefalea con la actividad física. En 22 de los pacientes (18,3%) se describía la presencia de alodinia.

Tratamientos preventivos empleados.

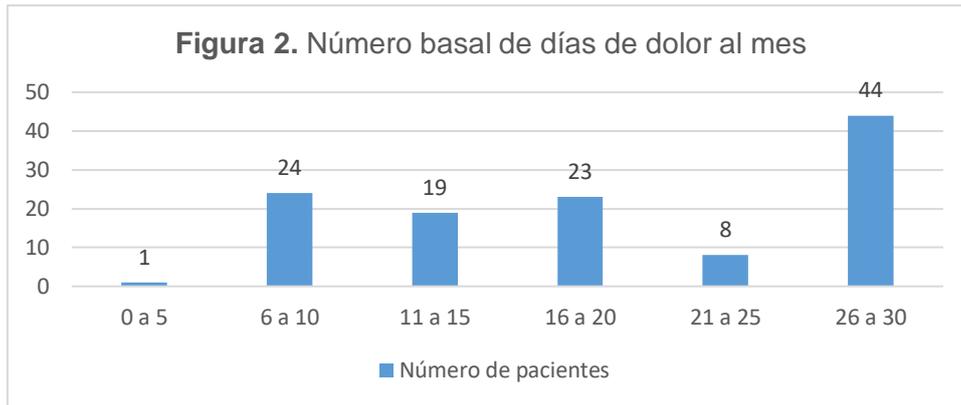
El número de tratamientos preventivos utilizados previamente al candesartán fue de media 3,75 (DE: 2,3) y mediana 3 (RIQ: 2-5). En cuatro pacientes (3,3%) se utilizó el candesartán como primer fármaco preventivo. La *FIGURA 1* muestra la cifra de pacientes que recibió cada número de tratamientos preventivos previos.



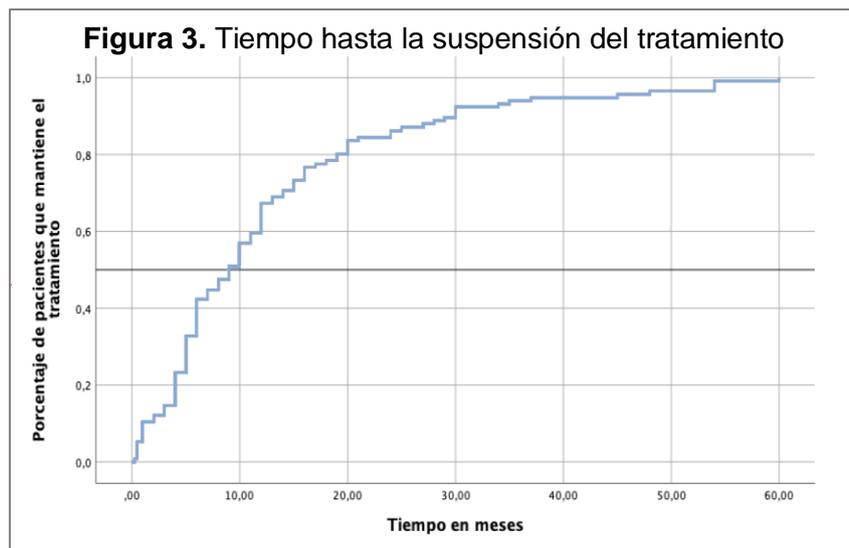
El fármaco preventivo más empleado de forma previa al inicio del candesartán fue el topiramato, utilizado por 106 pacientes (88,3%). En segundo lugar, se encontraba el nebivolol utilizado por 53 pacientes (44,1%), seguido de amitriptilina (50 pacientes, 41,6%) y flunarizina (49, 40,8%).

Situación clínica en el momento de iniciar el tratamiento con candesartán.

Durante el mes previo al inicio de candesartán, el número medio de días de cefalea al mes fue de 20,5 (DE: 8,5), siendo el mínimo de cinco y el máximo de 30. Hubo 43 pacientes que presentaban dolor diario (35,8%). El número medio de días de medicación sintomática fue de 19,0 (DE: 8,7) y de uso de triptanes de 10,3 (DE: 7,4). En 53 pacientes (42,7%) se cumplían criterios de cefalea por uso excesivo de medicación sintomática. En el momento de iniciar el tratamiento con candesartán, 35 pacientes se encontraban recibiendo otro tratamiento preventivo concomitante (29,2%). La figura 3 muestra la distribución de los pacientes según el número de días de cefalea al mes que presentaban antes de iniciar el tratamiento.



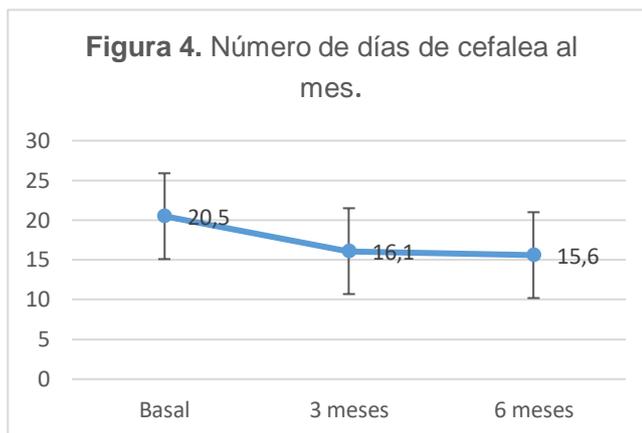
La dosis inicial fue de 4 mg en 104 de los pacientes (86,7%), 8 mg en 10 casos (8,3%) y 16 mg en dos pacientes (1,7%). No se pudo obtener dicha información en cuatro pacientes (3,3%). La dosis de candesartán máxima alcanzada fue de 4 mg en seis pacientes (5%), 8 mg en 80 pacientes (66,7%), 12 mg en tres pacientes (2,5%) y 16 mg en 29 pacientes (24,2%). En dos pacientes no se pudo obtener dicha información (1,7%). El lapso temporal hasta duplicar la dosis de inicio fue semanal en cuatro de los pacientes (3,3%), quincenal en 87 pacientes (72,5%), 21 días en un paciente (0,8%), mensual en cuatro (3,3%), y tras 45 y 90 días en un paciente cada una (0,8%). En 20 pacientes no se pudo obtener dicha información (16,7%). La duración del tratamiento tuvo una mediana de nueve meses (RIQ: 5-16), siendo el mínimo una semana y el máximo cinco años. La *FIGURA 3* muestra el tiempo en meses hasta la suspensión del tratamiento.



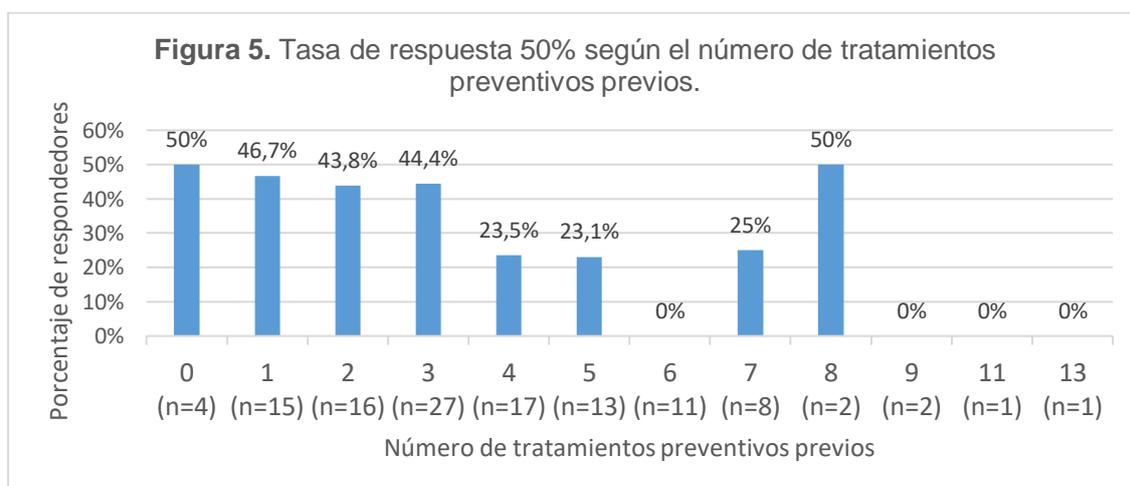
Respuesta al tratamiento.

La FIGURA 4 muestra el número medio de días de cefalea al mes basal, tras tres meses del inicio del tratamiento y tras seis meses.

El número de días de cefalea al mes, comparado con la situación basal, se redujo 4,4 días (DE: 8,6) entre las semanas 8 y 12 y 4,7 días (DE: 8,7) entre las semanas 20 y 24 de tratamiento.



El número de pacientes que tuvo una respuesta del 50% fue de 38 (31,7%) a los 3 meses y 38 (31,7%) a los 6 meses. El número de pacientes que tuvo una respuesta del 75% fue de 18 (15,0%) a los 3 meses y 16 (13,3%) a los 6 meses. La FIGURA 5 representa la tasa de respuesta 50% en función del número de tratamientos preventivos previos recibidos.



A los 3 meses de iniciar el tratamiento con candesartán, los pacientes tomaban analgésicos una media de 13,3 (DE: 10,2) días al mes y triptanes una media de 6,2 (DE: 5,5) días al mes. Después de 6 meses en tratamiento con candesartán, los pacientes tomaban analgésicos una media de 12,3 (DE: 9,4) días al mes y triptanes una media de 10,4 (DE:9,1) días al mes.

Tasa de retención.

El número de pacientes en los que el tratamiento fue discontinuado por efectos adversos fue de 22 (18,3%). La tasa de retención a los 3 meses fue de 85% (102 pacientes) y a los 6 meses del 58,3% (70 pacientes).

Factores predictores de respuesta.

Tabla 2. Factores predictores de respuesta.			
	RESPONDEDORES (n=38)	NO RESPONDEDORES (n=79)	VALOR DE P
Edad de inicio migraña	19,7 (13,1)	19,8 (9,2)	0,947
Edad de inicio de candesartán	48,7 (12,2)	44,2 (10,9)	0,051
Meses de evolución (en migraña crónica)	53,5 (42,6)	60,0 (63,3)	0,640
Sexo femenino	30 (78,9%)	69 (69,7%)	0,313
HTA	7 (18,4%)	5 (6,4%)	0,056 (ajustado)
Depresión/ansiedad	13 (34,2%)	39 (49,4%)	0,180 (ajustado)
Insomnio	6 (15,8%)	23 (29,9%)	0,161 (ajustado)
Uso previo toxina botulínica	10 (26,3%)	36 (45%)	0,052 (ajustado)
Tratamiento concomitante	10 (26,3%)	25 (31,3%)	0,740 (ajustado)
Número de tratamientos previos	2,8 (1,8)	4,1 (2,4)	0,002

Por cada fármaco preventivo empleado previamente, la probabilidad de respuesta se redujo un 47% (OR: 0,47, IC 95%: 0,08-0,83, p: 0,011). No se encontró una asociación significativa entre el tiempo de evolución de la migraña al inicio del tratamiento y la respuesta obtenida al candesartán (OR: 0,003, IC 95%: -0,003-0,01, p: 0,28).

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evalúa la efectividad, tolerabilidad y el perfil de pacientes en los que se empleó candesartán en la práctica clínica habitual en la Unidad de Cefaleas del HCUV. Para ello se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en una serie de más de 9000 pacientes. Hasta la fecha, solo dos estudios han evaluado la eficacia de candesartán, uno con diseño cruzado, comparado frente a placebo, que incluyó 57 pacientes³ y otro con diseño de tres brazos de tratamiento, comparado frente a placebo o propranolol con un tamaño muestral de 61⁷. Nuestro estudio aporta nueva evidencia en práctica clínica habitual, con un tamaño muestral superior a la suma de los estudios previamente publicados.

La reducción en el número de días de días de cefalea al mes, tres meses después del inicio de tratamiento, fue similar en nuestro estudio, 4,4 días, que en los estudios pivotales previamente publicados, de 3,8³ y 2,9⁷ días. Además, en nuestro estudio también se evaluó la situación seis meses tras el inicio de tratamiento, siendo la reducción media de 4,7 días.

En cuanto al porcentaje global de pacientes que tuvieron una tasa de respuesta del 50%, el resultado de nuestro estudio fue del 31,7%, tanto a 3 como a 6 meses, comparado con el 31,6%³ y 43%⁷ de los ensayos pivotales. Si consideramos la respuesta en los pacientes que habían fallado a 0-1 tratamientos, la tasa de respuesta al 50% fue del 52% (n=19) y si incluimos pacientes con fallo a 0-2 tratamientos, del 41,6% (n=36). En nuestro estudio, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Cefaleas en cuanto a la eficacia de fármacos, se evaluó además la tasa de respuesta 75%, siendo del 15% a los tres meses y 13,3% a los seis meses.

La reducción en el número de días al mes de tratamiento sintomático y de triptanes en nuestra muestra fue de 5,7 días y 4,0 días, respectivamente. Tras iniciar el tratamiento con candesartán, los pacientes incluidos en los ensayos clínicos experimentaron una reducción en el número de días al mes de tratamiento sintomático de 6,2³ y 2⁷ días y de tratamiento con triptanes de 2,6³ y 2,1⁷ días.

En los ensayos pivotales, la población a estudio difirió respecto a nuestro medio, donde Candesartán se empleó principalmente en pacientes con migraña crónica (70%), con un número medio de días de dolor al mes de 20,5; mientras que en los estudios pivotales la muestra estaba compuesta por pacientes con fenotipo de migraña episódica fundamentalmente (98,4%⁷ y 100%³), con un número medio de días de dolor al mes de 8,2⁷ y 8,4³ respectivamente. En nuestra muestra, el número medio de tratamientos preventivos previos era de 3,7; mientras que en los estudios se excluían pacientes con fallo a más de un preventivo previo³ o más de dos preventivos previos⁷. En nuestro estudio, además, el menor número de fármacos preventivos previos fue un importante predictor de respuesta.

Desde el punto de vista demográfico, la distribución por sexos fue similar, siendo mujer el 83,3 % de las participantes, similar a los ensayos pivotales (79%³ y 84%⁷). La edad media de nuestros pacientes fue de 45,9 años, ligeramente superior a los estudios pivotales (38 años⁷ y 43 años³).

El porcentaje de pacientes que discontinuaron Candesartán debido a la presencia de efectos adversos fue de 18,3% en nuestra muestra. En los ensayos clínicos, el porcentaje fue del 5,3%³ y 4,9%⁷, pese a que la dosis empleada habitual fue de 16 mg. Hubo además un 4,9% de pacientes que precisaron reducción de la dosis debido a la presencia de mareo⁷. Esto podría estar en relación con una menor frecuencia de visitas y un control menos estrecho de los pacientes en práctica clínica habitual. En los ensayos clínicos, la tasa de efectos adversos fue del 46,6%³ y del 50%⁷. El mareo fue el efecto adverso reportado con mayor frecuencia, descrito en el 19,3%³ y 36,4%⁷ de los pacientes.

En una revisión sistemática donde se comparaba su eficacia como antihipertensivo frente a la de otros ARA-II, algunos de los efectos adversos reportados fueron la hipotensión, la oliguria, la insuficiencia renal o la hipercalcemia. A diferencia de otros fármacos que también actúan a nivel del sistema renina-angiotensina, no se encuentran entre sus efectos adversos la tos o el angiodema¹⁵. En ensayos clínicos donde se comparaba su eficacia como antihipertensivo frente a la de IECAs y placebo, la tasa de efectos adversos fue del 11%¹¹ y del 16,1%¹⁰ en los tratados con candesartán.

El efecto de candesartán como tratamiento preventivo de la migraña parece estar relacionado con la implicación vascular del sistema renina-angiotensina-aldosterona a nivel cerebral. Se han propuesto como posibles mecanismos implicados su acción sobre el tono simpático, la regulación del flujo cerebral, la nocicepción o los niveles de neurotransmisores^{18,19}, no obstante, su mecanismo de acción como profiláctico no es del todo conocido.

Dos revisiones realizadas en 2010¹⁸ y 2019¹⁹ sobre el efecto de los IECA y ARA II en el tratamiento de la migraña, muestran que estos fármacos pueden ser útiles como tratamientos preventivos, especialmente en pacientes con hipertensión o con alto riesgo de efectos secundarios. Pacientes tratados con ARA II por motivos distintos a la migraña mostraban una menor incidencia de cefalea (RR: 0,69) durante el tratamiento con estos fármacos²⁰. El Olmesartán, otro fármaco perteneciente a la familia de los ARA II, fue comparado con placebo en un ensayo clínico, donde se demostró su eficacia como preventivo de la migraña, siendo el mareo y el presíncope los principales efectos adversos²¹.

Comparativamente con otros fármacos preventivos, la reducción del número de días de cefalea al mes en otros fármacos es superior, como en el caso de topiramato (6,4 días)^{22,23} o toxina botulínica (7,6 días)^{24,25}, siendo relativamente similar a los nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales (4,8-6,5 días)²⁶⁻³³ y superior a los de atogepante (4,2 días)³⁴.

Comparativamente con los ensayos pivotaes de otros preventivos orales, el porcentaje de pacientes con respuesta 50% de candesartán, 31-43%^{3,7}, es algo inferior³⁵, siendo descrito del 29-66% en el caso de flunarizina^{36,37}, 22-76% en el de topiramato^{22,23,38-40}, 39-54% en el de amitriptilina⁴⁰⁻⁴², 43-72% en el de propranolol, 27-41% en el caso de anticuerpos monoclonales frente al CGRP o su receptor²⁶⁻³³ y 68-79% en el de toxina botulínica^{43,44}. En nuestra muestra, en aquellos pacientes con menor uso de tratamientos preventivos previos, el beneficio terapéutico fue mayor.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. Por tratarse de un estudio de cohorte retrospectivo, en algunos pacientes hubo pérdida de seguimiento o ausencia de algunos datos. Se intentó compensar mediante técnicas de imputación conservadoras y la revisión de historia de atención primaria cuando estuvo disponible. Se trata de un estudio realizado en un único centro en el cual la derivación de pacientes se realiza directamente de atención primaria a la unidad de cefaleas, lo cual podría influir en los resultados y no ser representativo de otros medios. También podría suponer una limitación que restase validez externa el hecho de ser realizado en un país con sanidad pública universal, sin coste para los pacientes.

8. CONCLUSIÓN

- I. El candesartán es un fármaco efectivo en el tratamiento preventivo de la migraña, reduciendo el número de días de cefalea al mes tras tres y seis meses de tratamiento.
- II. El porcentaje de pacientes que tuvo una tasa de respuesta del 50% fue del 31,7%, siendo la misma tanto a 3 meses como a 6 meses.
- III. El candesartán fue efectivo en pacientes con migraña crónica, fracaso previo a otros preventivos y uso excesivo de medicación sintomática.
- IV. El tratamiento fue discontinuado en el 18,3% de los pacientes debido a la presencia de factores adversos.
- V. Un número menor de tratamientos preventivos previos se asoció con una mayor probabilidad de respuesta al candesartán.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ezpeleta D, Pozo-Rosich P. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Ed Luzán 5, Madrid 2015.
2. Pedraza MI, Mulero P, Ruíz M, de la Cruz C, Herrero S, Guerrero AL. Características de los 2.000 primeros pacientes registrados en una consulta monográfica de cefaleas. *Neurología* 2015; 30(4): 208-13.
3. Trovnik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of Migraine with an Angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65-9.
4. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11(4): 289–99.
5. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(5): 459-80.
6. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968–981
7. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014; 34(7): 523–32.
8. Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 749–59.
9. Belcher G, Hübner R, George M, Elmfeldt D, Lunde H. Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11 Suppl 2: S85-89
10. Palma-Gamiz JL, Pêgo M, Marquez E, Pujol M, Olivan J, Alegría E, et al. A Multicentre, 12-Week Study of Imidapril and Candesartan Cilexetil in Patients with Mild to Moderate Hypertension Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Clin Drug Investig* 2007; 27(6): 407–17.
11. Zanchetti A, Omboni S. Comparison of candesartan versus enalapril in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14(2): 129–34
12. Tronvik E, Stovner LJ, Schrader H, Bovim G. Involvement of the renin-angiotensin system in migraine. *J Hypertens Suppl* 2006; 24(1): S139-143.

13. García-Azorin D, Santos-Lasaosa S, Gago-Veiga AB, Viguera Romero J, Guerrero-Peral AL. Real world preventative drug management of migraine among Spanish neurologists. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 19.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211.
15. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24 Suppl 1: 9–160.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 9: 629–808.
17. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018; 38(5): 815–32.
18. Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, Gales MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. *Ann Pharmacother* 2010; 44(2): 360–6.
19. Dorosch T, Ganzer CA, Lin M, Seifan A. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in the Preventative Treatment of Episodic Migraine in Adults. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23(11): 85.
20. Etminan M, Levine MAH, Tomlinson G, Rochon PA. Efficacy of angiotensin II receptor antagonists in preventing headache: a systematic overview and meta-analysis. *Am J Med* 2002; 112(8): 642–6.
21. Charles JA, Jotkowitz S, Byrd LH. Prevention of migraine with olmesartan in patients with hypertension/prehypertension. *Headache* 2006; 46(3): 503–7.
22. Diener H-C, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27(7): 814–23.
23. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47(2): 170–80.
24. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7): 793–803.

25. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7): 804–14.
26. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91(24): e2211–21.
27. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(9): 1080–8.
28. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018; 38(8): 1442–54.
29. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(19): 1999–2008.
30. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2113–22.
31. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018 24; 392(10161): 2280–7.
32. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38(6): 1026–37.
33. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(6): 425–34.
34. Trugman J. Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral Atogepant (AGN-241689) in Episodic Migraine Prevention - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. 2020 [cited 30 April 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02848326?id=NCT02848326&draw=2&rank=1&load=cart>

35. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. Arias-Carrion O, editor. PLoS ONE 2015; 10(7): e0130733.
36. Mentenopoulos G, Manafi T, Logothetis J, Bostantzopoulou S. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. Cephalalgia 1985; Suppl 2: 135–40.
37. Martínez-Lage JM. Flunarizine (Sibelium) in the prophylaxis of migraine. An open, long-term, multicenter trial. Cephalalgia 1988; 8 Suppl 8: 15–20.
38. Diener H-C, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJA, Sandrini G, Wang S-J, et al. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004; 251(8): 943–50.
39. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. Headache 2009; 49(8): 1153–62.
40. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. Clin Ther 2009; 31(3): 542–59.
41. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Amitriptyline vs divalproate in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. Acta Neurol Scand 2013; 128: 65–72.
42. Couch JR, Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. Headache 2011; 51(1): 33–51.
43. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. Headache 2011; 51(9): 1358–73.
44. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M, Hernández-Beltrán N, Jurado-Cobo C, González-Oria C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. Eur J Neurol 2018; 25(2): 411–6

ANEXOS

ANEXO I - Variedades de migraña de la CIC-3.

Variedades de migraña
1. Migraña sin aura.
2. Migraña con aura.
2.1. Migraña con aura típica.
2.1.1. Aura típica con cefalea.
2.1.2. Aura típica sin cefalea.
2.2. Migraña con aura troncoencefálica.
2.3. Migraña hemipléjica.
2.3.1. Migraña hemipléjica familiar (MHF)-
2.3.1.1. MHF tipo 1.
2.3.1.2. MHF tipo 2.
2.3.1.3. MHF tipo 3.
2.3.1.4. MHF, otros loci.
2.3.2. Migraña hemipléjica esporádica.
2.4. Migraña retiniana.
3. Migraña crónica.
4. Complicaciones de la migraña.
4.1. Estado migrañoso.
4.2. Aura persistente sin infarto.
4.3. Infarto migrañoso.
4.4. Crisis epilépticas desencadenadas por la migraña.
5. Migraña probable.
5.1. Migraña sin aura probable.
5.2. Migraña con aura probable.
6. Síndromes episódicos que pueden estar asociados con migraña.
6.1. Trastorno gastrointestinal recurrente.
6.1.1. Síndrome de vómitos cíclicos.
6.1.2. Migraña abdominal.
6.2. Vértigo paroxístico benigno.
6.3. Tortícolis paroxística benigna.

ANEXO II - Criterios diagnósticos de migraña sin aura.

- A. Al menos cinco crisis que cumplan los criterios B-D. Si cumplen los criterios restantes pero son menos de cinco crisis, debería codificarse como *Probable migraña sin aura*.
- B. Duración de las crisis de 4-72 horas.
- C. La cefalea tiene al menos dos de las siguientes características:
 - 1. Localización unilateral.
 - 2. Calidad pulsátil.
 - 3. Intensidad moderada-grave.
 - 4. Se agrava con las actividades físicas habituales o impide la realización de estas.
- D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:
 - 1. Náuseas y/o vómitos.
 - 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. No se encuentran indicios en la historia clínica ni en el examen físico de que los síntomas puedan atribuirse a otra causa o sugieran más otro diagnóstico de la CIC-3. En concreto, no debe haber síntomas de alarma y el examen físico, sistémico y neurológico ha de ser normal.

ANEXO III - Criterios diagnósticos de migraña con aura.

- A. Al menos dos crisis que cumplan los criterios B y C.
- B. El aura comprende síntomas visuales, sensitivos y/o del lenguaje, completamente reversibles, pero no motores, del troncoencéfalo ni retinianos.
- C. Al menos dos de las siguientes características:
 - 1. Al menos un síntoma del aura se desarrolla gradualmente en 5 minutos o más y/o dos o más síntomas ocurren en sucesión.
 - 2. Cada síntoma individual del aura dura entre 5 y 60 minutos.
 - 3. Al menos un síntoma del aura es unilateral.
 - 4. El aura es acompañada o seguida antes de 60 minutos por cefalea.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico y se ha descartado un accidente isquémico transitorio.

ANEXO IV - Criterios diagnósticos de migraña crónica.

- A. Cefalea (tipo tensión o migrañosa) durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C.
- B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.
- C. Durante un período de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguiente:
 - a. Criterios C y D para la migraña sin aura.
 - b. Criterios B y C para la migraña con aura.

- c. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

ANEXO V – Indicaciones y efectos adversos de los principales fármacos útiles en el tratamiento preventivo de la migraña.

Compuesto	Indicaciones	Efectos adversos frecuentes	Efectos adversos raros
B-bloqueantes	Migraña sin aura Migraña e hipertensión Migraña y temblor	Fatiga Mareo Náuseas Hipotensión ortostática Impotencia Frialdad distal	Depresión Bradicardia Insuficiencia cardíaca Broncoconstricción Insomnio/Pesadillas
Candesartán	Migraña con y sin aura Migraña e hipertensión Migraña y depresión	Fatiga Hipotensión Teratogenicidad	Insuficiencia renal Hipercalcemia
Topiramato/ Zonisamida	Migraña con y sin aura Migraña crónica Migraña y sobrepeso	Parestesias distales Síntomas cognitivos Trastornos intestinales Pérdida de peso	Glaucoma Litiasis renal Depresión
Ácido valproico	Migraña con/sin aura refractaria Migraña crónica	Náuseas/vómitos Somnolencia Sobrepeso Temblor Alopecia Teratogenicidad	Hepatotoxicidad Quistes ováricos Trombocitopenia
Flunarizina	Migraña con y sin aura en niños/adolescentes o adultos delgados y sin tendencia a la depresión	Depresión Somnolencia Sobrepeso	Parkinsonismo Galactorrea
Amitriptilina	Migraña y cefalea tipo tensión Migraña y depresión Migraña e insomnio	Somnolencia Estreñimiento Sobrepeso Sequedad de piel/mucosas Palpitaciones	Síntomas cognitivos Retención urinaria Glaucoma
Toxina botulínica tipo A	Migraña crónica	Ptois Cervicalgia	Diplopia Disfagia

ANEXO VI – Tabla de recogida de datos.

INICIALES	
Nº DE HISTORIA	
GÉNERO	
EDAD DE INICIO DE LA MIGRAÑA	
MESES DE EVOLUCIÓN (M.CRÓNICA)	
EDAD EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO	
TIPO DE MIGRAÑA	
HTA	
OTROS FACTORES DE RIESGO CV	
OTRAS PATOLOGÍAS CONCOMITANTES	
ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS	
ANTECEDENTES FAMILIARES DE MIGRAÑA	
PRESENCIA DE AURA	
LOCALIZACIÓN DE LA CEFALEA	
PRESENCIA DE FOTO/FONO/OSMOFOBIA	
PRESENCIA DE NÁUSEAS/VÓMITOS	
EMPEORAMIENTO CON ACTIVIDAD FÍSICA	

Tratamientos preventivos previos:

FÁRMACO	DOSIS MAX	TIEMPO USO	TOLERANCIA	RESPUESTA

Pre-tratamiento con candesartán

DÍAS CEFALEA/MES	
DÍAS DOLOR MIGRAÑOSO INTENSO/MES	
DÍAS DE URGENCIAS/MES	
DURACIÓN HABITUAL EPISODIOS DE CEFALEA	
INTENSIDAD DE LA CEFALEA	
DÍAS DE ANALGÉSICOS	
DÍAS DE TRIPTANES	

Candesartán

DOSIS INICIAL	
TIEMPO HASTA LA SIGUIENTE DOSIS	
DOSIS MÁXIMA	
DURACIÓN TRATAMIENTO (MESES)	
MOTIVO SUSPENSIÓN (EFICACIA, EFECTOS ADVERSOS)	
EFFECTOS ADVERSOS (SI/NO) Y CUAL	
RELACIÓN EFECTO ADVERSO CON LA DOSIS	

Post-tratamiento con candesartán (recogido a los 3 y 6 meses de tratamiento)

DÍAS CEFALEA/MES	
DÍAS DOLOR MIGRAÑOSO INTENSO/MES	
DÍAS DE URGENCIAS/MES	
DURACIÓN HABITUAL EPISODIOS DE CEFALEA	
INTENSIDAD DE LA CEFALEA	
DÍAS DE ANALGÉSICOS	
DÍAS DE TRIPTANES	

ANEXO VII – Póster en miniatura.

ESTUDIO OBSERVACIONAL SOBRE LA EFECTIVIDAD Y TOLERABILIDAD DE CANDESARTÁN EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

Autora: M^a del Carmen Sánchez Rodríguez

Tutores: David García Azorín, Ángel L. Guerrero Peral



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

INTRODUCCIÓN

El candesartán es un fármaco antagonista del receptor de angiotensina II que ha demostrado eficacia en el tratamiento preventivo de la migraña. Sólo dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y propranolol, realizados en muestras de 57 y 61 pacientes, apoyan su uso como tratamiento preventivo de la migraña.

OBJETIVOS

1. Evaluar la efectividad y tolerabilidad del candesartán en la práctica clínica habitual, así como el perfil de pacientes en el que es empleado.
2. Valorar la presencia de posibles predictores de respuesta terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo que tiene como población de estudio los pacientes con diagnóstico de migraña evaluados en la Unidad de Cefaleas del HCUV durante el período 2008-2019. Se revisaron de forma sistemática las historias de **4121 pacientes**.

La muestra fue compuesta por aquellos pacientes que recibieron candesartán durante dicho período y que cumplían criterios de inclusión.

RESULTADOS

Figura 1. Número de pacientes por cada número de preventivos previo



Figura 2. Días de dolor al mes basales

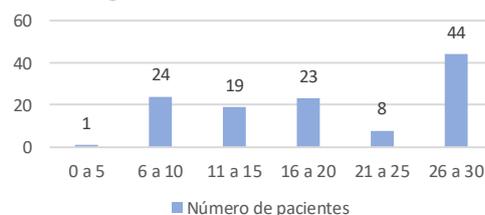


Figura 3. Número de días de cefalea al mes

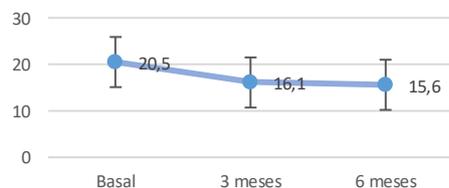


Figura 4. Tratamiento sintomático

	BASAL	3 MESES	6 MESES
ANALGÉSICOS (días/mes)	19,0	13,3	12,3
TRIPATANES (días/mes)	10,3	6,2	10,4

Figura 5. Tasa de respuesta a los 3 y 6 meses

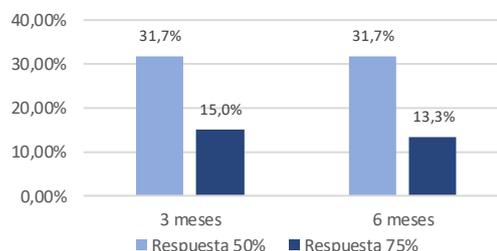
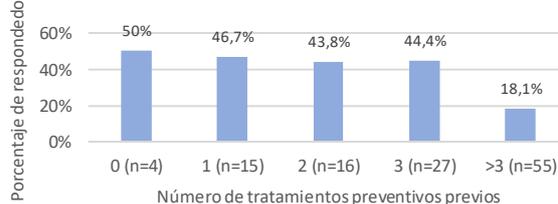


Figura 6. Tasa de respuesta 50% según el número de tratamientos preventivos previos



- Por cada fármaco preventivo empleado previamente, la probabilidad de respuesta se redujo un 47% (OR: 0,47, IC 95%: 0,08-0,83, p: 0,011).
- El 18,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a la presencia de efectos adversos.

CONCLUSIONES

1. El candesartán es un fármaco efectivo en el tratamiento preventivo de la migraña.
2. Este es el primer estudio que demuestra efectividad en pacientes con migraña crónica, con fracaso a varios tratamientos preventivos previos y con uso excesivo de medicación sintomática.
3. Un número menor de tratamientos preventivos previos se asoció con una mayor probabilidad de respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trovnik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of Migraine with an Angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 65-9.
2. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia. 2014; 34(7): 523-32.