



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



FACTORES PRONÓSTICOS DE EVOLUCIÓN DE PACIENTES MIGRAÑOSOS TRAS LA RETIRADA DE ANTICUERPOS MONOCLONALES FRENTE AL CGRP.

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autora:

María Ángeles Salazar Cabrera

Tutores:

Dr. David García Azorín (Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología del Hospital Clínico
Universitario Valladolid)

Dr. Ángel Guerrero Peral (Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología del Hospital Clínico
Universitario Valladolid)

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Introducción	3
2.1 Etiopatogenia de la migraña	3
2.2 Tipos de migraña y diagnóstico	3
2.3 Tratamiento de la migraña	4
2.3.1 Anticuerpos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).....	5
3. Hipótesis.....	6
4. Objetivos.....	6
5. Materiales y métodos.....	6
5.1 Intervención.....	7
5.2 Aspectos éticos	8
5.3 Aspectos estadísticos.....	9
6. Resultados.....	9
7. Discusión.....	17
8. Conclusión.....	19
9. Bibliografía.....	20
10. Anexos	23

1. Resumen

Introducción y objetivos: Los anticuerpos monoclonales frente al Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP) son un nuevo grupo de fármacos que han demostrado ser efectivos y seguros en el tratamiento preventivo de la migraña. La duración recomendada del tratamiento por las guías actuales es de 6-12 meses, siendo variable la duración del beneficio obtenido una vez se interrumpe el fármaco. Este estudio pretende analizar el tiempo que tardan los pacientes en volver a necesitar medicación preventiva o en volver a la situación basal tras la retirada de estos fármacos, y qué factores pueden estar asociados a ello.

Materiales y métodos: Estudio observacional de cohorte prospectiva. Se analizaron 62 pacientes con migraña crónica y episódica de alta frecuencia con respuesta terapéutica positiva al tratamiento con galcanezumab, fremanezumab o erenumab. Se recogieron variables demográficas, clínicas y de impacto de la migraña en tres momentos: a nivel basal, al final del tratamiento y mensualmente durante el seguimiento. Se analizó la duración del beneficio mediante un análisis de supervivencia y se representó en la curva de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis de regresión de Cox con la duración del beneficio y el evento de la reintroducción de tratamiento, sometiéndose a un análisis multivariante aquellas variables con $P < 0,2$ en el análisis univariante previo.

Resultados: Del total de la muestra, 26 (41,9%) pacientes precisaron reintroducir tratamiento preventivo, en un tiempo medio de 6,04 (DE 2,61) meses. El análisis univariante mostró asociación significativa entre la duración del beneficio obtenido y las siguientes variables: años transcurridos desde el diagnóstico de migraña al inicio del tratamiento, número de días mensuales de cefalea, migraña y de uso excesivo de medicación sintomática a nivel basal, alto impacto de la migraña e impresión global de cambio al finalizar el tratamiento. De estas variables, únicamente la impresión global de cambio al final del tratamiento mostró asociación significativa en el análisis multivariante.

Conclusiones: Tras la suspensión del tratamiento con anticuerpos monoclonales, el 42% de los pacientes volvió a necesitar tratamiento preventivo. El tiempo medio hasta la reintroducción fue de unos 6 meses. Se observó asociación entre la percepción por parte del paciente del beneficio obtenido con el tratamiento monoclonal y la duración del beneficio.

Palabras clave: Migraña crónica. Migraña episódica. Anticuerpos monoclonales. CGRP. Factores pronósticos

2. Introducción

La migraña es una cefalea primaria que padece un 15% de la población mundial, siendo de dos a tres veces más frecuente en mujeres [1,2]. La edad media de comienzo es de 20 años, siendo ligeramente más precoz en mujeres, de forma que el 75% de los pacientes ya habrá debutado antes de los 35 años [1]

Constituye una enfermedad muy invalidante, sobre todo en jóvenes, entre los que supone la primera causa de años vividos con discapacidad [3]. Esta asociación directa con los años de productividad hace que la migraña tenga un notable impacto económico, ocasionando una gran cantidad de costes, tanto directos como indirectos.

2.1 Etiopatogenia de la migraña

La fisiopatología de la migraña es compleja y multifactorial. Se sabe que existe una base genética predisponente, de carácter poligénico en la mayoría de los casos, sobre la cual diferentes desencadenantes dan lugar a una inflamación neurogénica, mediante la activación del sistema trigémino vascular (STV). En este proceso participan las fibras sensoriales trigeminales perivasculares como elemento aferente, y diferentes sustancias liberadas como resultado de la activación del STV, entre las que se encuentran el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP), la neurocinina-a (NK-A) y la taquicinina sustancia P (SP) [4,5].

Además, se han identificado ciertos factores no modificables como el sexo femenino, la raza caucásica o el bajo nivel socioeconómico, o modificables como la obesidad, el consumo de cafeína o el uso excesivo de medicación, que se asocian tanto a la aparición de migraña como a la progresión de migraña episódica a migraña crónica [6–8].

2.2 Tipos de migraña y diagnóstico

La última edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3) de la *International Headache Society* (IHS) establece tres categorías principales de migraña: migraña sin aura, migraña con aura y migraña crónica [9]. La migraña crónica aparece como nueva categoría en esta última clasificación, definida como: *“aquella en la que existe cefalea durante quince o más días al mes, durante más de tres meses, entre los cuales al menos ocho de los días tienen características migrañosas”*. Deja así definido como migraña episódica aquella en la cual hay menos de quince días al mes de cefalea.

Dentro de la migraña episódica, pese a no estar definido como tal, se considera episódica de alta frecuencia aquella migraña con 8-14 días de cefalea al mes. Los criterios diagnósticos para cada tipo de migraña se adjuntan en el ANEXO 1.

El diagnóstico de la migraña es eminentemente clínico y está basado en la anamnesis, siguiendo los criterios de la IHS, siendo infrecuente e innecesario el uso de pruebas complementarias [5]. Sin embargo, llegar al diagnóstico puede llegar a ser complicado debido a la subjetividad de los síntomas y la heterogeneidad de las presentaciones.

Por ello, están en investigación diferentes sustancias que actúen como biomarcadores apoyando el diagnóstico. Entre ellas, pese a no tener aún aplicación clínica, el CGRP se ha identificado en múltiples estudios como marcador en sangre periférica asociado a la migraña, elevándose durante los ataques agudos y disminuyendo con tratamiento preventivo [10–12]

2.3 Tratamiento de la migraña

En el tratamiento de la migraña podemos distinguir tres pilares. En primer lugar, se deben aplicar una serie de medidas generales, basadas principalmente en la identificación de los factores desencadenantes de las crisis y de la evolución a migraña crónica, para poder corregirlos y evitarlos, si esto fuera posible.

Por otro lado, está el tratamiento sintomático de las crisis de migraña. Para ello se utilizan fármacos no específicos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o los analgésicos, y fármacos específicos, como los triptanes. El tratamiento adecuado se deberá individualizar tanto al paciente como al tipo de crisis. No obstante, en términos generales, las crisis leves-moderadas suelen ser tratadas en un inicio con AINES, mientras que en las crisis moderadas-graves los triptanes son el fármaco de elección.

Finalmente, el tratamiento preventivo se administra a pacientes que sufren un número elevado de crisis al mes, o en aquellos en las que estas presentan duración prolongada o importante repercusión, obligándoles a consumir medicación sintomática con frecuencia. Hay una gran cantidad de fármacos que pueden ser administrados oralmente como preventivos, por lo que también se debe individualizar la decisión terapéutica en base a las características del paciente. Entre estos fármacos se encuentran betabloqueantes como el propranolol, neuromoduladores como el topiramato y el ácido valproico, antagonistas del calcio como la flunarizina, antidepresivos como la amitriptilina o antihipertensivos como el candesartán [5]

2.3.1 Anticuerpos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Recientemente, un nuevo grupo de fármacos ha sido desarrollado como tratamiento preventivo para pacientes con migraña episódica y crónica: los anticuerpos monoclonales frente al CGRP.

El CGRP es un neuropéptido implicado en la vía de señalización nociceptiva con potentes efectos vasodilatadores, que se encuentra distribuido ampliamente por el sistema nervioso central, estando especialmente presente en el músculo liso de las arterias de la duramadre y en las fibras nerviosas trigeminales perivasculares [13].

Los anticuerpos anti CGRP actúan bloqueando al péptido (Galcanezumab, Fremanezumab y Eptinezumab) o al receptor del CGRP (Erenumab), produciendo una mejoría de la migraña desde el primer día después de su administración [14–17]. Su eficacia en la reducción del número de días mensuales de migraña y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, así como su seguridad y tolerabilidad, ha sido demostrada en los últimos años con diversos estudios experimentales y observacionales [18–20].

La *European Headache Federation* (EHF) recomienda su utilización tanto en migraña episódica como en migraña crónica, en pacientes que no han respondido a al menos dos tratamientos preventivos previos, o que no toleran otros tratamientos por problemas de adherencia, efectos adversos o comorbilidades. Además, recomienda un periodo de tratamiento de 6-12 meses, debiendo suspenderlo posteriormente, y establece algunas contraindicaciones, como el embarazo o la lactancia [21].

En España, el Ministerio de Sanidad aprobó la financiación de Galcanezumab, Erenumab y Fremanezumab como tratamientos preventivos para pacientes con migraña crónica y episódica de alta frecuencia (8 o más días/mes), con fallo de tres tratamientos preventivos previos, siendo uno de ellos la administración de toxina botulínica en el caso de la migraña crónica [22–24].

Pese a que su eficacia, efectividad, seguridad y tolerancia han quedado demostradas, existiendo a fecha de 15/05/2022 926 artículos en PubMed sobre anticuerpos monoclonales frente al CGRP, sólo 6 estudios han evaluado qué sucede con los pacientes una vez se interrumpe su tratamiento [25–30]. Se desconoce si el efecto de estos fármacos altera la fisiopatogenia de la migraña y cambia la evolución de la

enfermedad, o si sólo producen un efecto transitorio mientras están presentes en el organismo.

3. Hipótesis

La duración del beneficio terapéutico obtenido con los anticuerpos monoclonales en el tratamiento preventivo de la migraña, una vez suspendido el tratamiento, podría ser variable. Dicha duración podría asociarse a determinados factores, que, en caso de ser identificados, tal vez podrían favorecerse o corregirse.

4. Objetivos

El objetivo principal fue analizar el tiempo que tardaban los pacientes en volver a su situación previa al tratamiento o bien a volver a necesitar tratamiento preventivo nuevamente, tras la suspensión del tratamiento con anticuerpos monoclonales frente al CGRP.

Como objetivos secundarios, se evaluó la asociación entre las diferentes variables demográficas y clínicas recogidas, con la duración del beneficio obtenido en el tiempo en los pacientes tras finalizar el tratamiento con anticuerpos monoclonales frente al CGRP.

5. Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional con diseño de cohorte prospectiva. La población a estudio fueron pacientes diagnosticados de migraña crónica o episódica, en tratamiento con anticuerpos monoclonales frente al CGRP (galcanezumab o fremanezumab) o frente a su receptor (erenumab), que cumpliesen los criterios de elegibilidad expuestos a continuación.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con migraña episódica o crónica de acuerdo a los criterios de la Clasificación Internacional de Cefaleas (3ª edición) [9]
2. En tratamiento con un anticuerpo monoclonal frente al CGRP o a su receptor, a criterio de su neurólogo o médico responsable, de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes [5]
3. Con respuesta terapéutica positiva de acuerdo con lo establecido en el Índice de Posicionamiento Terapéutico y las guías de práctica clínica.
4. Con duración mínima de tratamiento con anticuerpos de 3 meses.
5. Con una edad comprendida entre 18 y 65 años.
6. Capaces de describir su situación clínica y las características de su cefalea.
7. Que firmasen el consentimiento informado y aceptasen participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos aquellos pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios:

1. Que presentasen otro tipo de cefalea crónica concomitante, definida por una frecuencia superior a 15 días/mes en los 3 meses previos, excepto si se trataba de cefalea por uso excesivo de medicación sintomática.
2. Que previesen iniciar un tratamiento con posible efecto como preventivo de acuerdo con las guías de práctica clínica nacionales en las 6 semanas siguientes a la inclusión en el estudio, independientemente de la indicación de este.
3. Que hubiesen iniciado en las 6 semanas previas otro tratamiento con posible efecto preventivo de acuerdo con las guías de práctica clínica nacionales.
4. Que hubiesen suspendido el anticuerpo monoclonal por un efecto adverso y no por falta de efectividad.

5.1 Intervención

Con el fin de determinar el tiempo que tardaba el paciente en volver a su situación previa o a necesitar tratamiento preventivo de nuevo, se proporcionó a los pacientes un calendario en papel con el formato de la Comisión Asesora de Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCyL), en el cual, durante los meses posteriores a finalizar el tratamiento, contabilizaron los días con cefalea y migraña al mes, así como la intensidad de las mismas y la medicación sintomática que empleaban para tratarlas (ANEXO 2).

Se recogieron una serie de **variables demográficas**: sexo, edad, tipo de migraña (episódica o crónica), tiempo de duración en años de la migraña desde su primer episodio hasta el inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales y tiempo de duración en años de la migraña desde su diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Se recogieron también las siguientes **variables clínicas**: topografía predominante de la migraña (holocraneal o hemicraneal), presencia de dolor periocular, cualidad del dolor (pulsátil, opresiva, punzante o eléctrica) y presencia de alodinia. Además, se recabaron las siguientes variables tanto al inicio como en la retirada del tratamiento: número de días de cefalea en el mes previo, número de días de migraña en el mes previo, número de días de necesidad de medicación sintomática; diferenciando entre analgésicos, triptanes u opiáceos; e intensidad media de la cefalea en escala verbal analógica 1-100.

Se evaluó el **impacto de la migraña**, tanto al finalizar el tratamiento como, en los casos en los que se reintrodujo el tratamiento, antes de volver a iniciarlo. Se emplearon los cuestionarios *Migraine Disability Assessment* (MIDAS), el cuestionario *Headache Impact Test* (HIT-6), un cuestionario del nivel de alodinia y uno de impresión subjetiva global de cambio. La escala MIDAS evalúa la cantidad de días perdidos a nivel personal, profesional y familiar en los 3 meses previos, a causa de la migraña. En ella, una puntuación de 11-20 puntos indicaría una discapacidad moderada y una puntuación de 21 o más puntos discapacidad grave [31]. En cuanto a la escala HIT-6, mide el efecto de la migraña en la vida diaria y la productividad del paciente, suponiendo una puntuación de más de 60 un impacto muy grave e inhabilitante [32]. En el cuestionario del nivel de alodinia los pacientes deben señalar con qué actividades de la vida cotidiana empeora su cefalea: peinarse el cabello, usar gafas o lentillas, darse una ducha, exponerse al frío o al calor, etc. siendo el rango de puntuaciones de 0 a 24 puntos. Por último, el Cuestionario de Impresión Global de Cambio representa la opinión de los pacientes acerca de cómo ha cambiado su cefalea después de un periodo como el tratamiento o el seguimiento (ANEXO 3).

Desde el **punto de vista terapéutico**, se tuvo en cuenta el número de fármacos preventivos tomados previamente, considerando aquellos presentes en las guías de práctica clínica locales [5] y cuyo tiempo de utilización y dosis fueran suficientes a criterio de su neurólogo. Se detalló de manera separada aquellos fármacos en los que hubo un fallo de tolerancia o una contraindicación. Se tuvo en cuenta también la dosis de anticuerpo monoclonal empleada y la duración del tratamiento medida en meses.

Finalmente, se realizó un seguimiento mensual de los pacientes tras finalizar el tratamiento, cuya duración mínima fue de 3 meses. Para ello se recogieron los calendarios en formato CAFCyL de forma periódica y se registraron los datos que contenían (días de cefalea/migraña y nº de días de uso de medicación).

5.2 Aspectos éticos

El estudio se realizó conforme a los preceptos de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación médica del área de salud Valladolid Este (código PI 21-2514TFG). El protocolo de estudio estaba disponible antes de su inicio en la página web *ClinicalTrials.gov* (NCT05232942).

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado por escrito o vía electrónica mediante un formulario en el que se incluía toda la información del estudio. (ANEXO 4).

Se respetó la Ley Orgánica 3/2018 de 5 diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Se informó al paciente de su derecho a solicitar el acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos personales en cualquier momento. Su decisión de participar o no nunca afectó a su atención médica. No tuvo ningún coste económico para el paciente. Los datos obtenidos se introdujeron codificados en REDCap. La clave y el acceso de las mismas estuvieron custodiados por el investigador responsable del centro.

5.3 Aspectos estadísticos

Se presentan las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), dependiendo de si la distribución de la variable era normal o no normal. Se evaluó la distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En la comparación entre variables cualitativas y cuantitativas en la situación previa al uso del tratamiento y posterior se empleó la prueba de Wilcoxon para las variables con distribución no normal y la de T de Student para muestras apareadas en las variables con distribución normal.

Para evaluar la duración del beneficio, se realizó un análisis de supervivencia y se representó la curva de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis de regresión de Cox, siendo la variable dependiente la duración del beneficio en el tiempo y el evento la reintroducción del tratamiento. Se hizo un primer análisis univariante y aquellas variables que mostraron un valor de P inferior a 0,2 fueron incluidas en un análisis multivariante. No se realizó un cálculo formal del tamaño muestral.

6. Resultados

Se revisaron 93 pacientes, de los cuales 20 no cumplían criterios de inclusión, 19 de ellos por no alcanzar respuesta terapéutica positiva y uno por no haber iniciado el tratamiento pese a la indicación por parte del neurólogo. De los 73 pacientes restantes fueron excluidos nueve; siete de ellos por expresar su deseo de no participar en el estudio, un paciente por presentar efectos adversos que obligaron a la retirada del tratamiento antes de los 3 meses y un paciente por falta de tolerancia del tratamiento.

Así, 62 pacientes formaron la muestra final del estudio (n=62). La **figura 1** muestra el proceso de elegibilidad.

Figura 1. Pacientes incluidos y excluidos del estudio.



De los 62 pacientes incluidos en el estudio, 57 (91,9%) fueron mujeres. La edad media en el momento del estudio fue de 45 (DE 11) años. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 25,63 (DE 4,63).

Tiempo de evolución de la migraña

En cuanto al tiempo de evolución de la migraña en los pacientes, la mediana de edad en el primer episodio de migraña fue de 16,50 (RIQ: 13,0-26,50) años y la edad media al diagnóstico de migraña crónica o episódica de alta frecuencia fue de 37,79 (DE 11,36) años. El tiempo de evolución fue de 17,92 (RIQ 4,70-17,90) años desde el primer episodio de migraña hasta el diagnóstico, y una media de 24,43 (DE 12,82) años desde el primer episodio de migraña hasta el inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti CGRP. Desde el diagnóstico de migraña crónica/episódica de alta frecuencia hasta el inicio del tratamiento con anti CGRP pasaron una mediana de 6,02 (RIQ 3,80-10,71) años.

Fenotipo clínico de la cefalea

Con respecto a las características de la migraña, 17 (27,4%) pacientes padecía migraña episódica de alta frecuencia y los 45 (72,6%) restantes migraña crónica. La migraña fue

con aura en 9 (14,5%) casos. La topografía predominante, así como la cualidad del dolor se presentan en la **tabla 2**, dispuesta a continuación.

Tabla 2. Características de la migraña.

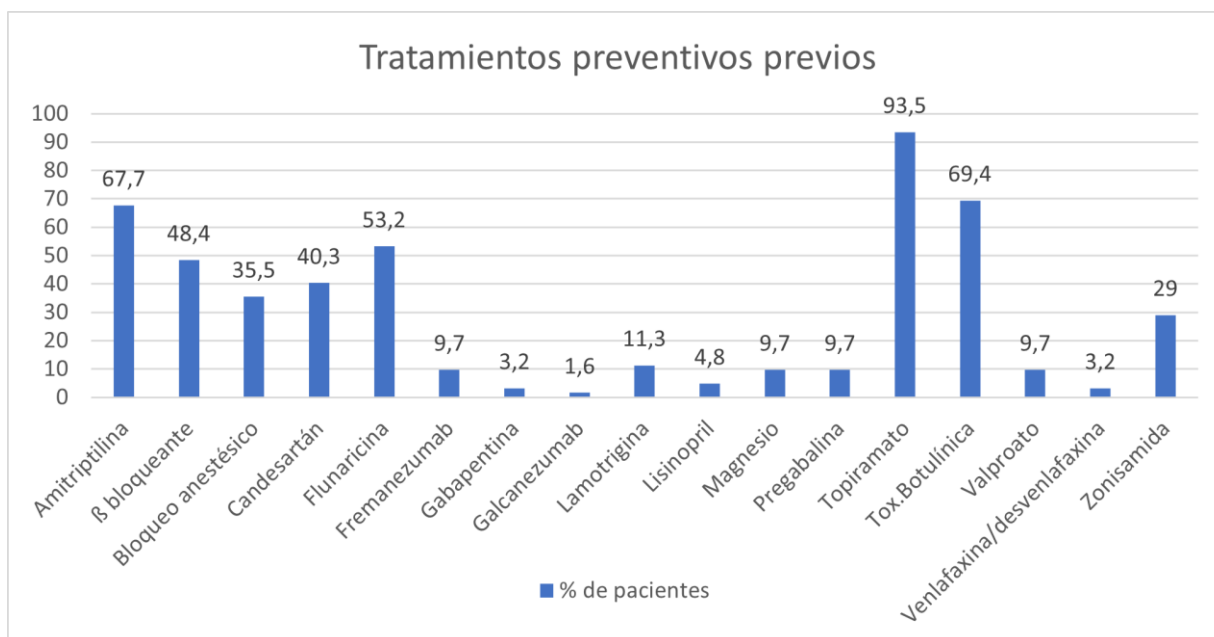
Características de la migraña		
Tipo de migraña	Episódica de alta frecuencia	17 (27,4%)
	Crónica	45 (72,6%)
Aura	Sí	9 (14,5%)
	No	49 (79%)
Topografía predominante	Hemicraneal	36 (58,1%)
	Holocraneal	15 (24,2%)
	Dolor periocular	19 (30%)
Cualidad del dolor predominante	Pulsátil	15 (24,4%)
	Opresivo	11 (17,7%)
	Punzante	2 (3,2%)

Situación clínica en el momento de iniciar el tratamiento con anticuerpos monoclonales

En el mes previo a iniciar el tratamiento con anticuerpos monoclonales, los pacientes presentaban 22 (RIQ 16-29) días de cefalea, 14 (RIQ 10-18) días de migraña, 16 (RIQ 6-30) días de uso de analgésicos y 10 (RIQ 6-15) días de uso de triptanes. Se cumplían criterios de uso excesivo de medicación para triptanes en 39 (62,9%) pacientes, para analgésicos en 38 (61,3%) pacientes y en un (1,6%) paciente para opiáceos. La intensidad media de la cefalea era de 71/100 (RIQ 65-80).

El número medio de fármacos preventivos empleados previamente al uso de anticuerpos monoclonales fue de 5,0 (DE 2,22). Los fármacos más frecuentemente empleados fueron el topiramato 58 (93,5%) pacientes, la toxina botulínica 43 (69,4%) pacientes y la amitriptilina 42 (67,7%) pacientes. La **figura 2** muestra la proporción de pacientes que había empleado cada fármaco preventivo antes del inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales.

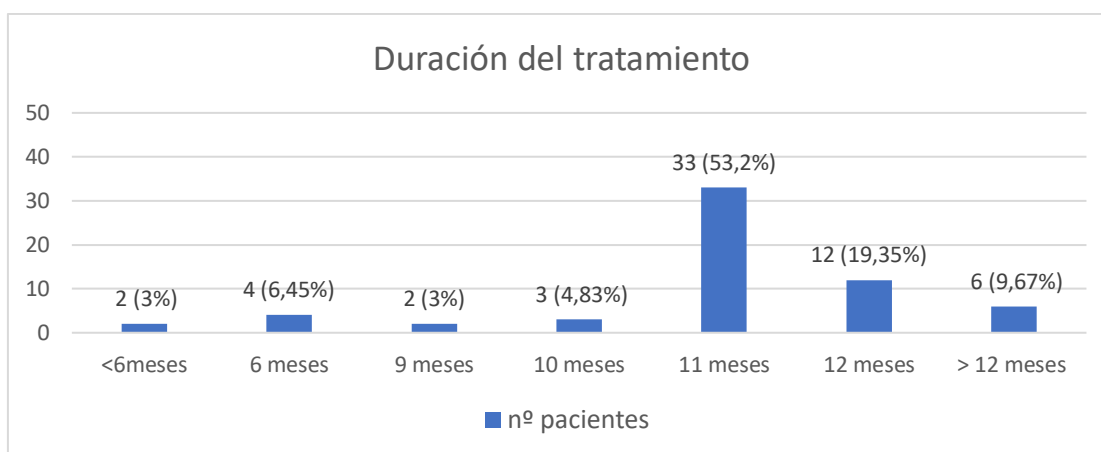
Figura 2. Tratamientos preventivos utilizados previamente.



Tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CGRP

Acerca del tratamiento recibido, 44 (71%) de los pacientes fueron tratados con galcanezumab, 10 (16,1%) pacientes con fremanezumab, y ocho (12,9%) con erenumab. La duración del tratamiento tuvo una mediana de 11 (RIQ 11-12) meses y su distribución se muestra en la **figura 3**.

Figura 3. Duración del tratamiento con anticuerpos monoclonales.



Situación clínica en el momento de la suspensión del tratamiento con anticuerpo monoclonal

En el mes previo a suspender el tratamiento con anticuerpos monoclonales, los pacientes presentaban 7 (RIQ 4-14) días de cefalea, 4 (RIQ: 1-7) días de migraña, 4 (RIQ 2-9) días de uso de analgésicos, y 2 (RIQ 0-4) días de uso de triptanes. No

cumplían criterios de uso excesivo de medicación 52 (83,9%) pacientes, cumpliéndose para triptanes en 9 (14,5%) pacientes y para analgésicos en 7 (11,3%) pacientes. La intensidad media de la cefalea fue de 60/100 (RIQ 50-70). La **tabla 3** muestra la situación antes y después del tratamiento con anticuerpos.

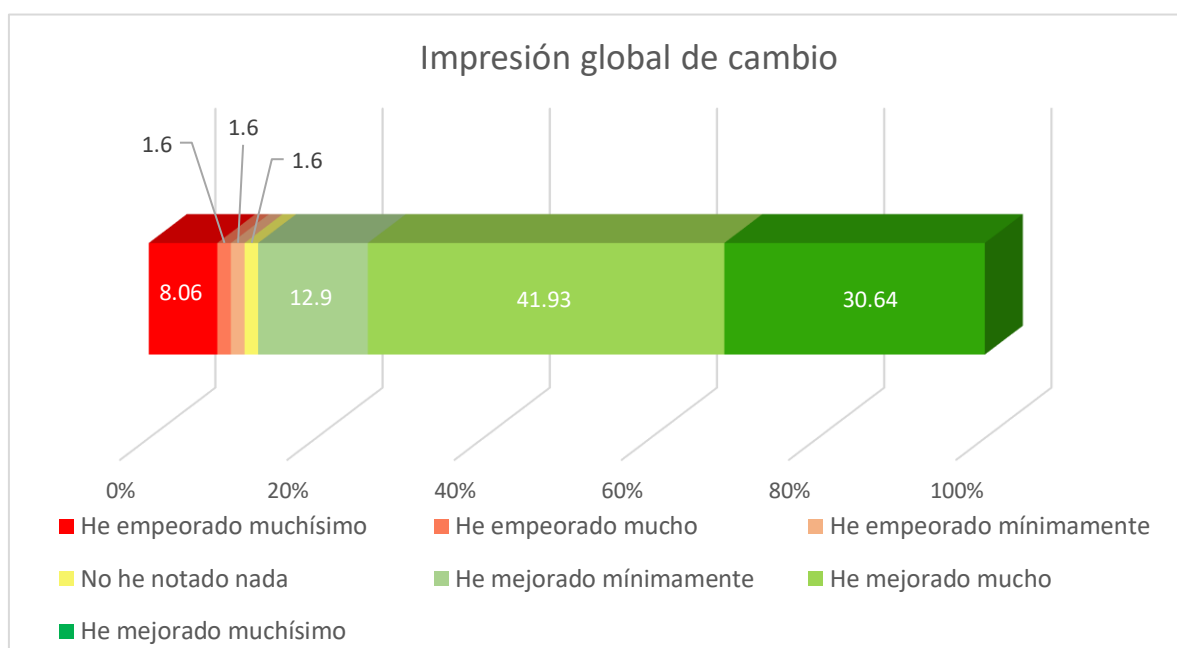
Tabla 3. Comparación de variables clínicas antes y después del tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Variables antes y después del tratamiento con anticuerpos

		BASAL	FIN DE TRATAMIENTO	Valor P (Wilcoxon)
Nº días mensuales	Cefalea	22 (RIQ 16-29)	7 (RIQ 4-14)	<0,001
	Migraña	14 (RIQ 10-18)	4 (RIQ 1-7)	<0,001
Nº días de utilización	AINES/Paracetamol	16 (RIQ 6-30)	4 (RIQ 2-9)	<0,001
	Triptanes	10 (RIQ 6-15)	2 (RIQ 0-4)	<0,001
	Opiáceos	0	0	0,999
Intensidad media		71/100 (RIQ 65-80)	60/100 (RIQ 50-70)	<0,001

La impresión global de cambio manifestada por los pacientes tras el tratamiento se representa en la **figura 4**.

Figura 4. Impresión global de cambio de los pacientes tras finalizar el tratamiento con anticuerpos monoclonales.

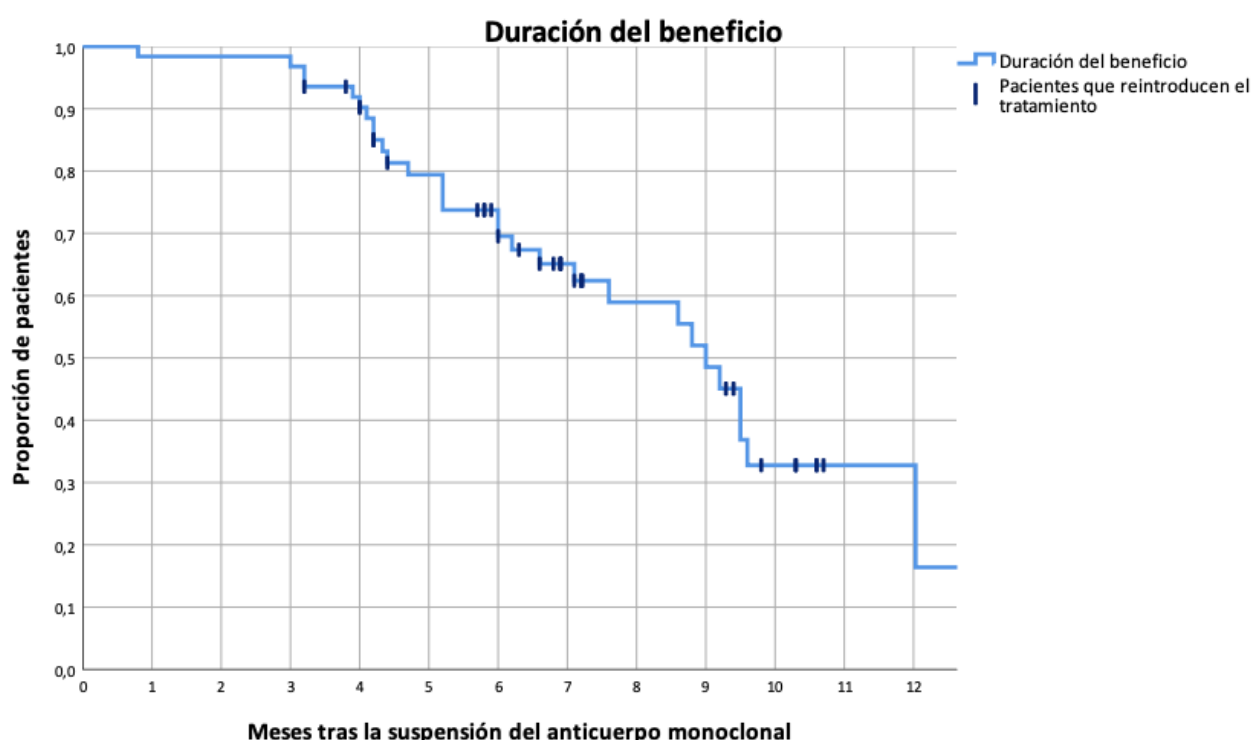


La puntuación de la escala HIT-6 fue de 60 (RIQ 49-65), y en la escala MIDAS la mediana de puntuación fue de 33 (RIQ 18-76). El nivel de alodinia medido fue de 5 puntos (RIQ 3-8).

Evolución tras la suspensión del tratamiento

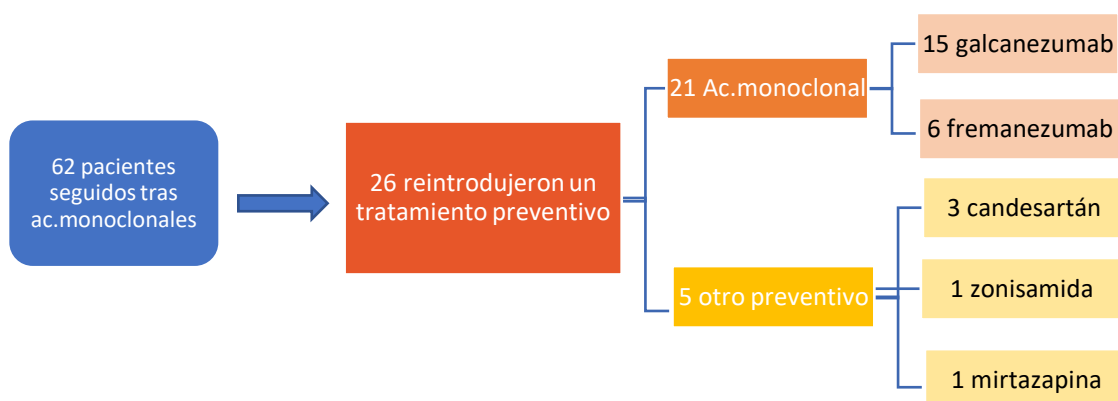
El seguimiento tras la finalización del tratamiento tuvo una duración de 6,45 meses de mediana (RIQ 4,20-8,85). La **figura 5** muestra la curva de supervivencia sobre la duración del beneficio en el tiempo. La media de tiempo hasta la reintroducción fue 6,04 (DE 2,61) meses.

Figura 5. Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) de la duración del beneficio.



De los 62 pacientes evaluados, 26 (41,9%) precisaron reiniciar tratamiento preventivo, siendo en 21 (33,9%) casos un anticuerpo monoclonal y en 5 (8,1%) pacientes otros fármacos preventivos. En la **figura 6** se representan los diferentes fármacos reintroducidos.

Figura 6. Distribución de fármacos reintroducidos.



En el mes previo a la reintroducción de otro preventivo, los pacientes que habían empeorado presentaban 19 (DE 6,9) días de cefalea, 11 (DE 7,4) días de migraña, 11 (DE 9) de uso de analgésicos y 8 (DE 6) de uso de triptanes. La intensidad media de la cefalea en ese momento era de 70/100 (DE 10).

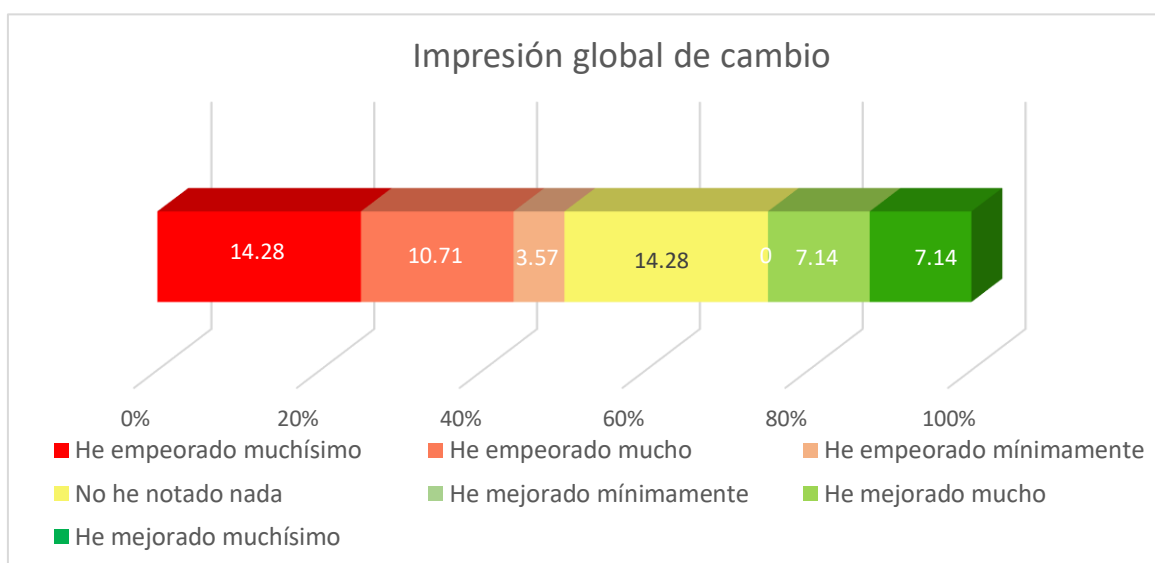
Tabla 5. Variables de la situación clínica en el momento de finalizar el seguimiento.

Variables en el fin del seguimiento

Nº días mensuales	Cefalea	19 (DE 6,9)
	Migraña	11 (DE 7,4)
Nº días de utilización	AINES/Paracetamol	11 (DE 9)
	Triptanes	8 (DE 6)
	Opiáceos	0
Intensidad media		70/100 (DE 10)

La impresión global de cambio expresada por los pacientes al final del seguimiento se representa en la **figura 7**.

Figura 7. Impresión global de cambio al finalizar el seguimiento.



La media de puntuación en la escala HIT-6 fue de 66 puntos (DE 5,25), en la escala MIDAS fue de 110 puntos (DE 120) y en el cuestionario de alodinia la media fue de 7 puntos (DE 3,6).

Predictores de duración del beneficio

En el análisis univariante sobre las variables asociadas con una diferente duración del beneficio tras la suspensión del tratamiento, se observó una asociación significativa entre la cantidad de años transcurridos desde el diagnóstico de migraña crónica o episódica hasta el inicio de monoclonales (HR 1,095 (IC 1,005-1,193)), y las siguientes variables en el mes previo a la suspensión de los monoclonales: número de días de cefalea (HR 1,060 (IC 1,009-1,114)), de migraña (HR 1,080 (IC 1,031-1,131)), de uso de analgésicos (HR 1,073 (IC 1,012-1,138)) y de uso de triptanes (HR 1,137 (IC 1,074-1,204)).

La ausencia de uso excesivo de medicación previo a la suspensión del tratamiento se asoció a una mayor duración del beneficio (HR 0,168 (IC 0,073-0,385)), y el uso excesivo tanto de analgésicos (HR 5,410 (IC 2,172-13,474)) como de triptanes (HR 5,472 (IC 2,355-12,715)) se asociaron a una menor duración del mismo.

Una mayor puntuación en la escala HIT en el momento de suspender el tratamiento se asoció a una menor duración del beneficio (HR 1,059 (IC 1,020-1,099)). En cuanto a la impresión global de cambio del paciente al finalizar el tratamiento, una menor puntuación, es decir, una peor impresión, se asoció a una menor duración del beneficio obtenido (HR 1,201 (IC 1,019-1,415)). Los resultados completos del análisis univariante se presentan en el ANEXO 5.

En el análisis multivariante (tabla 6), la única variable que presentó una asociación estadísticamente significativa fue la impresión global de cambio.

Tabla 6. Regresión de Cox multivariante acerca de las variables asociadas con una mayor duración del beneficio en el tiempo.

	Hazard Ratio	Intervalo de confianza al 95%		Valor P
		Extremo inferior	Extremo superior	
Años transcurridos desde diagnóstico hasta el inicio del monoclonal	1,062	0,947	1,192	0,304
Nº de días con migraña en el mes previo al inicio del monoclonal	1,033	0,921	1,159	0,577
Nº de días con cefalea en el mes previo a suspender el tratamiento monoclonal	0,946	0,820	1,092	0,450
Nº de días con migraña en el mes previo a suspender el tratamiento monoclonal	1,022	0,861	1,213	0,804
Intensidad media de la cefalea en el momento de suspensión de tratamiento	1,044	0,994	1,096	0,088
Días de uso de analgésicos en el mes previo a suspender el tratamiento monoclonal	1,029	0,919	1,152	0,617
Días de uso de triptanes en el mes previo a suspender el tratamiento monoclonal	1,046	0,833	1,315	0,697
No uso excesivo de medicación sintomática	0,065	0,002	2,764	0,153
Uso excesivo de triptanes	0,363	0,024	5,561	0,467
Uso excesivo de analgésicos	0,451	0,040	5,147	0,522
¿Cuál es su impresión global de cambio?	1,391	1,003	1,929	0,048
Total puntos HIT-6	1,035	0,973	1,102	0,272
Total puntos MIDAS	0,996	0,988	1,003	0,246

7. Discusión

En este estudio se realizó seguimiento prospectivo a 62 pacientes migrañosos tratados con anticuerpos monoclonales tras la interrupción del mismo, con el objetivo de evaluar la duración del beneficio. En casi la mitad de nuestra muestra (42%) fue necesario reintroducir tratamiento preventivo, en un tiempo medio de 6 meses, debido al empeoramiento progresivo de los pacientes.

Se observó una serie de variables que parecían presentar asociación con la duración del beneficio, aunque en el análisis multivariante sólo la peor impresión global del paciente acerca del tratamiento se mantuvo estadísticamente significativa. Esto podría deberse a que muchas variables podrían actuar como factores de confusión entre sí, ya que muchas de ellas reflejaban un mismo fenómeno, incluyendo el número de días de cefalea/migraña, un mayor número de días de toma de medicación sintomática, el uso excesivo de medicación sintomática o una mayor puntuación en la escala HIT-6. También es posible que el tamaño muestral del estudio no tenga un poder suficiente como para poder detectar diferencias cuando estas realmente existen.

Diversas publicaciones coinciden con el progresivo deterioro del beneficio obtenido con los monoclonales tras su interrupción. El grupo de Vernieri et al. [25] siguió a 154 pacientes tratados con erenumab y galcanezumab, observando en los 3 meses siguientes a la interrupción, un aumento progresivo de los días mensuales de migraña, de medicación sintomática, intensidad del dolor y discapacidad. Además, la tasa de respuesta $\geq 50\%$ (proporción de pacientes con una reducción en el número de días de cefalea al mes de al menos un 50% respecto a los previos al tratamiento) disminuyó de un 70% al final del tratamiento, a menos de un 30% a los tres meses de seguimiento.

Raffaelli et al.[28] publicaron como esta reducción de los beneficios alcanzados se produce más rápido en los tratados con erenumab, que alcanzaron los niveles basales en torno a la semana 8 de seguimiento, que con fremanezumab y galcanezumab, que alcanzaron esos niveles durante las semanas 13-16, diferenciando de esta manera los anticuerpos frente al receptor de los anticuerpos frente al ligando.

En la misma línea, Gatenbein et al.[33] describen en su estudio como durante el seguimiento post tratamiento la mitad de sus pacientes alcanzaron un número de días mensuales de migraña igual o superior al basal, mientras que tan solo un 25% mantenían niveles inferiores en el 3º mes de seguimiento. Además, un 89% de los pacientes reintrodujeron tratamiento preventivo en un periodo de 13 (DE 3) semanas.

Más allá del periodo de interrupción, un reciente estudio publicado por Raffaelli et al.[29] analiza la respuesta al tratamiento con monoclonales reintroducidos tras este periodo. Describen que, tras 9-12 semanas de nuevo tratamiento, las variables evaluadas (número de días mensuales de migraña, cefalea y uso de medicación sintomática) volvieron a niveles similares al mes previo a suspender la primera tanda de tratamiento.

Sin embargo, el 28% de los pacientes no volvió a responder al tratamiento, descrito como una mejoría >30% con respecto al último mes del periodo de interrupción.

Todos estos datos, junto con los obtenidos en este estudio, generan la pregunta de si es adecuado interrumpir el tratamiento con monoclonales tras 6-12 meses como dicen las guías actuales [21], o si debería continuarse el tratamiento durante más tiempo debido a la recaída precoz de la mayoría de los pacientes. Este aspecto requiere de estudios adicionales, ya que, en la actualidad, las agencias reguladoras sólo exigen estudios que demuestren la superioridad de los tratamientos frente al uso de placebo. Probablemente el beneficio a medio-largo plazo y tras la suspensión del tratamiento deberían ser incluidos en los criterios a evaluar en los Índices de Posicionamiento Terapéutico, por el impacto presupuestario que pueden generar en enfermedades prevalentes y crónicas como la migraña.

Conocer qué factores pueden asociarse a una mayor duración del beneficio puede ayudar a seleccionar mejor qué pacientes deben realizar pautas terapéuticas más prolongadas. En nuestro estudio, cuanto más satisfecho estaba el paciente con el tratamiento, respecto de su situación previa a él, mayor era la duración del beneficio.

Limitaciones del estudio

En este estudio hay ciertas limitaciones a considerar. Por un lado, el tiempo de seguimiento no fue totalmente homogéneo entre pacientes, debido a los diferentes momentos de inclusión en el estudio, coincidentes con el inicio escalonado del tratamiento. Para ello, se realizó un análisis de regresión de Cox. Se minimizó el sesgo de selección evaluando la elegibilidad de manera consecutiva en todos los posibles casos candidatos. Existe la posibilidad de sesgo de detección, ya que los pacientes conocían el objetivo del estudio desde el momento de su participación. Podría existir cierto sesgo de información, ya que no hubo una plena homogeneidad de los pacientes en el momento de su inclusión.

8. Conclusión

En nuestra muestra, tras la suspensión del tratamiento con anticuerpos monoclonales, 42% de los pacientes volvió a necesitar tratamiento preventivo. El tiempo medio hasta la reintroducción fue de unos 6 meses. Se observó asociación entre la percepción por parte del paciente del beneficio obtenido con el tratamiento monoclonal y la duración del beneficio.

9. Bibliografía

1. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet* 2021;397:1485-95.
2. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *The Lancet Neurology* 2017;16:76-87.
3. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020;396:1204-22.
4. Ashina M, Terwindt GM, Al-Mahdi M, de Boer I, Ji Lee M, Hay D, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *The Lancet* 2021;397:1496-504.
5. Grupo de estudio de cefaleas. Manual de Practica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnosticoterapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Luzan 5. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2020.
6. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2019;59:306-38.
7. Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Degan D, Tiseo C, Carolei A, et al. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Headache Pain* 2015;16:27.
8. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:86-92.
9. International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
10. Ferroni P, Barbanti P, Spila A, Fratangeli F, Aurilia C, Fofi L, et al. Circulating Biomarkers in Migraine: New Opportunities for Precision Medicine. *Curr Med Chem* 2019;26:6191-206.
11. Yan BM, Gibson Depoy EM, Ahmad A, Nahas SJ. Biomarkers in Migraine. *Neurol India* 2021;69:S17-24.
12. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013;81:1191-6.
13. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017;97:553-622.
14. Detke HC, Millen BA, Zhang Q, Samaan K, Ailani J, Dodick DW, et al. Rapid Onset of Effect of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Analysis of the EVOLVE Studies. *Headache* 2020;60:348-59.
15. Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain* 2018;19:92.
16. Winner PK, Spierings ELH, Yeung PP, Aycardi E, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, et al. Early Onset of Efficacy With Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *Headache* 2019;59:1743-52.

17. Dodick DW, Gottschalk C, Cady R, Hirman J, Smith J, Snapinn S. Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. *Headache* 2020;60:2220-31.
18. Ferrari MD, Reuter U, Goadsby PJ, Paiva da Silva Lima G, Mondal S, Wen S, et al. Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:254-62.
19. Tepper SJ, Ailani J, Ford JH, Nichols RM, Li LQ, Kemmer P, et al. Effects of Galcanezumab on Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Previous Failure of 2-4 Migraine Preventive Medication Categories: Results from a Phase IIIb Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial (CONQUER). *Clin Drug Investig* 2022;42:263-75.
20. Martin V, Nagy AJ, Janelidze M, Giorgadze G, Hirman J, Cady R, et al. Impact of Baseline Characteristics on the Efficacy and Safety of Eptinezumab in Patients With Migraine: Subgroup Analyses of PROMISE-1 and PROMISE-2. *Clinical Therapeutics* 2022;44:389-402.
21. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019;20:6.
22. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab [Internet]; Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x10638>
23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy) [Internet]; Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf?x10638
24. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab [Internet]; Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x94475>
25. Vernieri F, Brunelli N, Messina R, Costa CM, Colombo B, Torelli P, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain* 2021;22:154.
26. De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, Caponnetto V, Pistoia F, Giamberardino MA, et al. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol Sci* 2021;42:3297-303.
27. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. *J Headache Pain* 2019;20:66.
28. Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia* 2022;42:326-34.
29. Raffaelli B, Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem LH, Siebert A, et al. Resumption of migraine preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies after a 3-month drug holiday: a real-world experience. *J Headache Pain* 2022;23:40.
30. Iannone LF, Fattori D, Benemei S, Chiarugi A, Geppetti P, De Cesaris F. Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine. *European Journal of Neurology* 2022;29:1505-13.

31. Escala_MIDAS.pdf [Internet]; Disponible en: http://cefaleas.sen.es/pdf/Escala_MIDAS.pdf
32. Escala_HIT6.pdf [Internet]; Disponible en: http://cefaleas.sen.es/pdf/Escala_HIT6.pdf
33. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flügel D, Schankin CJ, Viceic D, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment – a real-life cohort study. *Cephalalgia* 2021;41:1181-6.

10. Anexos

ANEXO 1. Tablas de criterios diagnósticos de migraña según la CIC-3.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña crónica según la CIC-3.

A. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) durante un período de ≥ 15 días/mes durante >3 meses que cumple los criterios B y C.
B. Cursa en pacientes que han sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para migraña sin aura y/o los criterios B y C de migraña con aura.
C. Durante un período ≥ 8 días/mes por espacio >3 meses que cumple cualquiera de los siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Los criterios C y D para la migraña sin aura.2. Los criterios B y C para la migraña con aura.3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
D. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-3

Tabla 2. Criterios diagnósticos para migraña sin aura según la CIC-3.

A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
B. Episodios de cefalea de 4-72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)
C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características: <ol style="list-style-type: none">1. Localización unilateral.2. Carácter pulsátil.3. Dolor de intensidad moderada o grave.4. Empeora con o impide llevar a cabo la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).
D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea: <ol style="list-style-type: none">1. Náuseas y/o vómitos.2. Fotofobia y fonofobia.
E. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para migraña con aura según la CIC-3

A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C.
B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles: <ol style="list-style-type: none">1. Visuales.2. Sensitivos.

3. De habla o lenguaje.

4. Motores.

5. Troncoencefálicos.

6. Retinianos.

C. Al menos tres de las siguientes seis características:

1. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min.

2. Se suceden dos o más síntomas de aura.

3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos

4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral

5. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo

6. El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea.

D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

ANEXO 2. Calendarios de cefaleas en formato CAFCYL.

Calendario de cefaleas

Mes:

DÍA	Cefalea/migraña Señalar lo que proceda	Intensidad del dolor (valorar de 1 a 10; 1 dolor mínimo y 10 dolor máximo)	Uso de analgésicos o triptanes Señalar lo que proceda	Visita a urgencias
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				



ANEXO 3. Cuestionario de impresión global de cambio, MIDAS, HIT-6 y cuestionario de alodinia.

page 1

1. Fin De Tratamiento Monoclonal (Paciente)

Estimado paciente,

Rogamos su colaboracion para resolver el siguiente cuestionario. Recuerde que debe responder con total sinceridad y reflejar su experiencia en los ultimos meses.

1) Iniciales del paciente _____

Cuestionario de Impresión Global

- 2) ¿Cuál es su impresión global de cambio?
- He mejorado muchísimo
 - He mejorado mucho
 - He mejorado mínimamente
 - No he cambiado
 - He empeorado mínimamente
 - He empeorado mucho
 - He empeorado muchísimo

Cuestionario de impacto Cefalea

	Nunca (6 puntos)	Pocas veces (8 puntos)	A veces (10 puntos)	Muy a menudo (11 puntos)	Siempre (13 puntos)
3) En el ultimo mes, ¿con que frecuencia su dolor de cabeza es intenso?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4) En el ultimo mes, ¿con qué frecuencia el dolor limita su capacidad para realizar sus actividades habituales (domesticas, trabajo, estudios, ocio)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5) En el ultimo mes ¿con qué frecuencia, durante una cefalea desearía poder acostarse?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6) En el ultimo mes ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado para trabajar o realizar actividades diarias debido a su dolor de cabeza?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7) En el ultimo mes ¿con qué frecuencia se ha sentido harto/a o irritado/a debido a su dolor de cabeza?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8) En el ultimo mes, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza le ha dificultado para poder concentrarse en sus actividades?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9) Total puntos:

(Sumatoria de los puntos según corresponde)

CUESTIONARIO MIDAS

- 10) ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por sus dolores de cabeza?

 (si no lo sabe, multiplicar el último mes por 3)
-
- 11) ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo o escuela por sus dolores de cabeza?

 (si no lo sabe, multiplicar el último mes por 3)
-
- 12) ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus dolores de cabeza?

 (si no lo sabe, multiplicar el último mes por 3)
-
- 13) ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en la realización de tareas domésticas por sus dolores de cabeza?

 (si no lo sabe, multiplicar el último mes por 3)
-
- 14) ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus dolores de cabeza?

 (si no lo sabe, multiplicar el último mes por 3)
-
- 15) Total (preguntas 1-5)

Ahora debe centrarse en esos días que tiene un dolor de cabeza intenso o de características migrañosas. ¿Con qué frecuencia experimentas una sensación molesta en tu piel o empeoramiento del dolor al realizar alguna de estas acciones?:

- | | No aplica
(puntos: 0) | Nunca (puntos:
0) | Rara vez
(puntos: 0) | A veces (puntos:
1) | Casi siempre
(puntos: 2) |
|---|--------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 16) Peinar tu cabello | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 17) Tirar del pelo hacia atrás | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 18) Afeitarte la cara | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 19) Usar gafas | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 20) Usar lentillas | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 21) Usar pendientes | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 22) Usar collares | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 23) Usar ropa ajustada | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 24) Darte una ducha | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 25) Apoyar tu cabeza o tu cara sobre una almohada | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 26) Exposición al calor | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 27) Exposición al frío | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
-
- 28) Total Alodinia

-
- 29) Presencia de Alodina Cutánea Yes
 No

Consentimiento informado

Estimado paciente,

Está usted recibiendo este mensaje porque su neurólogo responsable le invitó a vigilar de manera especialmente cuidadosa su situación tras haber suspendido el tratamiento con anticuerpos monoclonales empleados para su migraña.

Para ello, le invitamos a que contacte con nosotros a través del teléfono 655873331 cuando su situación haya empeorado hasta el punto de volver a la situación que tenía en el momento en que recibió dicho tratamiento.

Además de las visitas convencionales que usted realice con sus neurólogos, le contactaremos periódicamente para conocer su situación. Le preguntaremos una serie de datos, los mismos que ha estado recogiendo durante el tratamiento.

Para poder participar en el estudio, usted debe confirmar su participación:

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

1. Su participación es totalmente voluntaria. La participación en el estudio no supondrá para usted ni para el médico ningún cambio en las decisiones relativas a su tratamiento de la migraña o a los fármacos que deba recibir.

2. En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, David García Azorín / Ángel Luis Guerrero Peral.

3. La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según lo indicado en la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre). Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada.

4. Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Área de Salud Valladolid Este

5. La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que usted recibe/recibirá.

6. Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

He leído la información que me ha sido entregada.
He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1.- Cuando quiera.
2.- Sin tener que dar explicaciones.
3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por último, le recordamos que si desea revocar este consentimiento debe informar al Investigador principal utilizando el teléfono de contacto.

-
- 1) Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para participar en esta investigación. Accedo a que los médicos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos: No
 Si
-
- 2) Accedo a que los médicos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares: No
 Si
-
- 3) Nombre del paciente _____
-
- 4) Firma del paciente _____
-
- 5) Fecha de la firma _____
(DD/MM/AAAA)
-
- 6) E-mail _____

ANEXO 5. Análisis de regresión de Cox univariante entre las diferentes variables estudiadas y la duración del beneficio tras la suspensión del tratamiento.

	Hazard Ratio	Intervalo de confianza al 95%		Valor P	
		Extremo inferior	Extremo superior		
Edad del paciente cuando apareció el primer episodio de dolor	1,014	0,981	1,048	0,406	
Edad del paciente cuando lo diagnosticaron de MC o MEAF	0,995	0,964	1,028	0,770	
Años transcurridos desde primer episodio de migraña hasta diagnóstico de MC/MEAF	0,987	0,959	1,016	0,370	
Años transcurridos desde primer episodio de dolor hasta inicio de monoclonal	0,996	0,968	1,025	0,775	
Años transcurridos desde diagnóstico de MC o MEAF hasta inicio de monoclonal	1,095	1,005	1,193	0,039	
Sexo	1,374	0,325	5,805	0,666	
Edad actual	1,008	0,975	1,041	0,643	
IMC	1,048	0,968	1,135	0,250	
Tipo de migraña	1,117	0,449	2,780	0,812	
Existencia de aura	1,273	0,480	3,378	0,627	
Tipo de aura predominante	0,684	0,092	5,061	0,710	
Nº de días de cefalea en el mes previo al inicio del monoclonal	1,027	0,965	1,093	0,395	
Nº de días con migraña en el mes previo al inicio del monoclonal	1,045	0,985	1,110	0,146	
Intensidad media de la cefalea	0,997	0,972	1,024	0,841	
Topografía predominante	1,003	0,992	1,014	0,556	
Existencia de dolor periocular	1,049	0,304	3,617	0,939	
Cualidad del dolor	Pulsátil	1,016	0,409	0,972	2,522
	Opresiva	0,796	0,275	0,673	2,300

	Punzante	2,281	0,303	0,424	17,182
Meses con tratamiento monoclonal		1,031	0,944	1,126	0,497
Monoclonal empleado		1,195	0,478	2,989	0,703
Nº de días con cefalea en el mes previo a suspender el tratamiento		1,060	1,009	1,114	0,021
Nº de días con migraña en el mes previo a suspender el tratamiento		1,080	1,031	1,131	0,001
Intensidad media de la cefalea al suspender el tratamiento		1,028	0,999	1,058	0,055
Días de uso de analgésicos en el mes previo a suspender		1,073	1,012	1,138	0,019
Días de uso de triptanes en el mes previo a suspender		1,137	1,074	1,204	0,000
No uso excesivo de medicación sintomática previa		0,168	0,073	0,385	0,000
Uso excesivo previo de triptanes		5,472	2,355	12,715	0,000
Uso excesivo previo de analgésicos		5,410	2,172	13,474	0,000
Impresión global de cambio		1,201	1,019	1,415	0,029
Total puntos HIT al finalizar el tratamiento		1,059	1,020	1,099	0,002
Total MIDAS al finalizar el tratamiento		1,002	0,999	1,005	0,121
Número de tratamientos previos		1,065	0,897	1,265	0,471

MC: migraña crónica

MEAF: migraña episódica de alta frecuencia

IMC: índice de masa corporal

HIT: *head impulse test* (examen del impacto de la cefalea)

MIDAS: *migraine disability assesment scale* (escala de discapacidad por migraña)

FACTORES PRONÓSTICOS DE EVOLUCIÓN DE PACIENTES MIGRAÑOSOS TRAS LA RETIRADA DE ANTICUERPOS MONOCLONALES FRENTE AL CGRP

María Ángeles Salazar Cabrera
Tutores: David García Azorín, Ángel L. Guerrero Peral

OBJETIVOS

- Analizar el tiempo que tardaban los pacientes en volver a la situación inicial o a necesitar tratamiento preventivo nuevamente.
- Evaluar la asociación entre las diferentes variables y la duración del beneficio obtenido con el tratamiento.

CONCLUSIONES

- El 40% de los pacientes volvió a necesitar tratamiento preventivo, con un intervalo medio de 6 meses.
- Se observó asociación entre la percepción por parte del paciente del beneficio obtenido con el tratamiento monoclonal y la duración del beneficio.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Estudio observacional de cohorte prospectiva.
- Se incluyeron 62 pacientes con los siguientes criterios
- Se recogieron variables demográficas y clínicas antes, durante y después del tratamiento.
- Se realizó un análisis de supervivencia de la duración del beneficio, y un análisis de regresión de Cox uni y multivariante.

1. Pacientes con migraña episódica o crónica de acuerdo a los criterios de la Clasificación Internacional de Cefaleas (3ª edición)
2. En tratamiento con un anticuerpo monoclonal frente al CGRP o a su receptor, a criterio de su neurólogo, de acuerdo con las guías de práctica clínica.
3. Con respuesta terapéutica positiva de acuerdo con el Índice de Posicionamiento Terapéutico y las guías de práctica clínica.
4. Con duración mínima de tratamiento con anticuerpos de 3 meses.
5. Con una edad comprendida entre 18 y 65 años.
6. Capaces de describir su situación clínica y las características de su cefalea.
7. Que firmasen el consentimiento informado y aceptasen participar en el estudio.

RESULTADOS

Tabla 1. Características de la muestra

Sexo	Femenino	57 (91,9%)
Edad Media (años)		45 (DE 11)
Tipo de migraña	Episódica de alta frecuencia	17 (27,4%)
	Crónica	45 (72,6%)
Uso excesivo de medicación sintomática	Analgésicos	38 (61,3%)
	Triptanes	39 (62,9%)
	Opiáceos	1 (1,6%)
Tiempo de evolución de MC/MEAF (años)	Del 1º episodio- diagnóstico	17,92 (RIQ 4,70-17,90)
	De diagnóstico-inicio de monoclonal	24,43 (DE 12,82)

Tabla 2. Asociaciones significativas con la duración del beneficio en el análisis univariante.

	Hazard Ratio	Intervalo de confianza al 95%		Valor P
		Extremo inferior	Extremo superior	
Años desde el diagnóstico al inicio de monoclonal	1,095	1,005	1,193	0,039
Días mensuales de cefalea en el mes previo a suspender	1,060	1,009	1,114	0,021
Días/mes de migraña en el mes previo a suspender	1,080	1,031	1,131	0,001
Días de analgésicos en el mes previo a suspender	1,073	1,012	1,138	0,019
Días de triptanes en el mes previo a suspender	1,137	1,074	1,204	0,000
No uso excesivo de medicación sintomática previa	0,168	0,073	0,385	0,000
Uso excesivo previo de triptanes	5,472	2,355	12,715	0,000
Uso excesivo previo de analgésicos	5,410	2,172	13,474	0,000
Impresión global de cambio	1,201	1,019	1,415	0,029
Total puntos HIT al finalizar el tratamiento	1,059	1,020	1,099	0,002

Tabla 3. Única asociación significativa en el posterior análisis multivariante

¿Cuál es su impresión global de cambio?	1,391	1,003	1,929	0,048
---	-------	-------	-------	-------

Figura 1. Análisis de supervivencia de la duración del beneficio obtenido

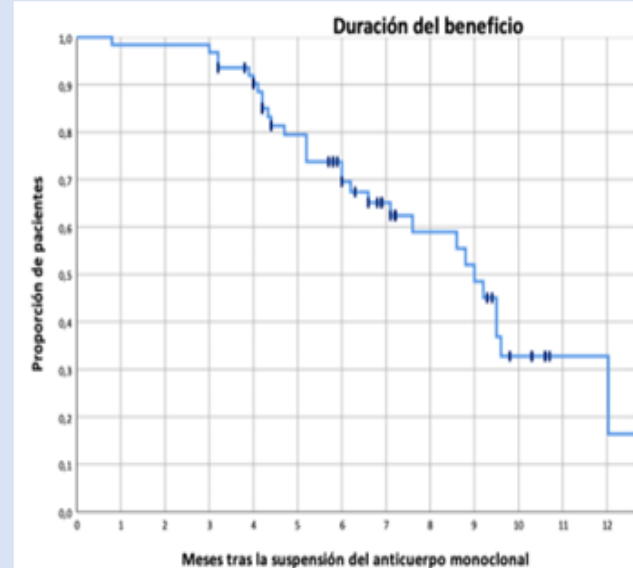
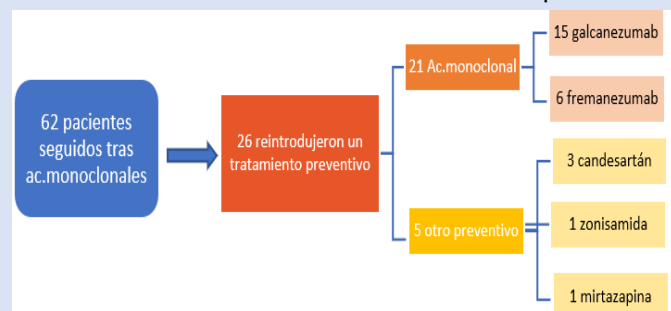


Figura 2. Pacientes que reintrodujeron tratamiento preventivo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de estudio de cefaleas. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnosticoterapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Luzan 5. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2020.
2. International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211.