



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**DE LA CEFALEA CRÓNICA DIARIA A LA
MIGRAÑA CRÓNICA: HISTORIA,
EPIDEMIOLOGÍA Y TRATAMIENTO**

Presentada por Enrique Martínez Pías para optar al
grado de
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Prof. Ángel Luis GUERRERO PERAL
Dr. David GARCÍA AZORÍN

RESUMEN

Introducción

Los triptanes constituyen el tratamiento sintomático más específico para migraña disponible en España, y todos los pacientes con migraña crónica deben recibirlos. Sin embargo, no todos los pacientes los utilizan.

La cefalea crónica diaria engloba varias entidades entre las que se encuentra la migraña crónica y que progresivamente han ido sustituyendo a este término clásico. Algunos pacientes con migraña crónica presentan cefalea todos los días del mes. Estos individuos son frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos de tratamiento y apenas existen estudios que evalúen a estos pacientes.

La OnabotulinumtoxinA es uno de los tratamientos preventivos aprobados para migraña crónica. Es una de las pocas opciones terapéuticas estudiadas en pacientes con migraña crónica y cefalea diaria, con discrepancias en los resultados.

Objetivos

Analizamos la frecuencia del uso de triptanes en los pacientes con migraña crónica. Evaluamos las contraindicaciones para su uso, así como las posibles causas y consecuencias de su no utilización.

Realizamos una revisión del concepto de cefalea crónica diaria, su evolución y sus diferencias con la migraña crónica con cefalea diaria. Evaluamos la respuesta al tratamiento con la OnabotulinumtoxinA en pacientes con migraña crónica y cefalea diaria y los posibles factores predictores.

Material y métodos

Se realizaron dos estudios observacionales descriptivos y una revisión bibliográfica. En el primer estudio, con diseño de casos y controles, evaluamos el uso de triptanes en pacientes con migraña crónica. En el segundo estudio, con diseño de cohortes, evaluamos la respuesta a la OnabotulinumtoxinA en pacientes con migraña crónica y cefalea diaria. En el tercer estudio, realizamos una revisión bibliográfica de la migraña crónica con cefalea diaria.

Los estudios se realizaron en un hospital académico de tercer nivel y fueron aprobados por el comité ético de investigación médica del área. La población de estudio incluyó pacientes diagnosticados de migraña crónica por un neurólogo experto en cefaleas. Los pacientes fueron excluidos si existían condiciones que pudieran dificultar la evaluación de la situación clínica del paciente o si padecían otro trastorno de dolor de cabeza.

Resultados

Únicamente un 26% de los pacientes con migraña crónica utilizaban triptanes a su llegada a la Unidad de Cefaleas. Sólo un 3,2% de los pacientes que no los habían utilizado presentaban contraindicaciones para su uso y únicamente un 12% los habían tenido que suspender por mala tolerancia. No se evidenciaron diferencias en los factores de riesgo vascular, uso de anticonceptivos ni edad entre los usuarios y no usuarios de triptanes que justificaran su infrautilización.

Hasta un 78% de los pacientes con cefalea crónica diaria presentan fenotipo migrañoso. A pesar de su nombre, el término cefalea crónica diaria no se corresponde con pacientes que sufren cefalea todos los días del mes.

Actualmente, para los pacientes que sufren cefalea crónica de fenotipo migrañoso y cefalea diaria se utiliza el término migraña crónica con cefalea diaria. Hasta un 33,3% de los pacientes con migraña crónica sufren cefalea diaria. Estos pacientes podrían presentar diferente respuesta al tratamiento a los pacientes sin cefalea diaria.

Los pacientes con migraña crónica y cefalea diaria presentaron una reducción media de 14,9 días de cefalea al mes tras tres sesiones de tratamiento con OnabotulinumtoxinA, cifras superiores a los pacientes sin cefalea diaria.

Conclusiones

Tres de cada cuatro pacientes con migraña crónica no utilizaban triptanes, lo que no se justificó por la presencia de contraindicaciones, factores de riesgo vascular ni efectos adversos. Hipotetizamos que existe una triptanofobia, excesiva y no justificada preocupación sobre los potenciales riesgos de los triptanes que provocaría su infrautilización.

Uno cada tres pacientes con migraña crónica presenta cefalea diaria, y estos pacientes han sido excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos de tratamiento. Debemos profundizar en el estudio de esta entidad y replantearnos si se les debe seguir excluyendo.

Los pacientes con migraña crónica y cefalea diaria no respondieron peor que los pacientes sin cefalea diaria tras tres sesiones de tratamiento con la OnabotulinumtoxinA. La presencia de cefalea diaria se asoció a una mayor respuesta a la OnabotulinumtoxinA.

ABSTRACT

Introduction

Triptans are the most specific symptomatic treatment for migraine available in Spain, and all chronic migraine patients should receive them. However, some patients have never used them.

Chronic daily headache includes several entities, including chronic migraine, which have progressively replaced this classic term. Some patients with chronic migraine suffer from headaches every day of the month. These individuals are frequently excluded from clinical trials, so there are hardly any studies specifically evaluating this group of patients.

OnabotulinumtoxinA is one of the main preventive treatments for chronic migraine and one of the few treatments studied in patients with chronic migraine and daily headache.

Objectives

We analyzed frequency of triptan use in chronic migraine patients. We evaluated the contraindications for their use and the causes and consequences of the non-use of triptans in chronic migraine sufferers.

We reviewed the concept of chronic daily headache, its evolution and its differences with chronic migraine with daily headache. We evaluated the response to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and daily headache, as well as the presence of predictors.

Methods

We conducted two observational descriptive studies and a literature review. In the first study, with a case-control design, we evaluated the use of triptans in chronic migraine patients. In the second study, with a cohort design, we evaluated the response to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and daily headache. In the third study, we conducted a literature review of chronic migraine with daily headache.

The studies took place in a third-level academic hospital and were approved by the local research ethics committee. The study population included patients diagnosed with chronic migraine by headache expert neurologists. Patients were excluded if another headache disorder was present or if they were suffering from other medical condition that prevented their clinical assessment

Results

Only 26% of chronic migraine patients were under triptan use on arrival at the Headache Unit. Only 3.2% of non-users of triptans had contraindications for their use, and only 12% had discontinued their use due to poor tolerance. Frequency of vascular risk factors, contraceptive drugs or age did not differ between triptan users and and triptan naïve patients.

Up to 78% of patients with chronic daily headache have a migraine phenotype. Despite its name, the term chronic daily headache does not correspond to patients who suffer from headache every day of the month. Currently, the term chronic migraine with daily headache is used for patients suffering from chronic migraine phenotype and daily headache.

Up to 33.3% of chronic migraine patients suffer from daily headache. These patients could have a different response to treatment than patients with chronic migraine without daily headache.

Patients with chronic migraine and daily headache had a mean reduction of 14.9 headache days per month after three sessions of OnabotA, higher than patients without daily headache.

Conclusions

Triptans were not used in up to three-quarters of chronic migraine patients. This underuse of triptans was not justified by the presence of contraindications, vascular risk factors or adverse effects. We hypothesise that there is a triptanophobia, a excessive and inadequately justified concern of health providers about the potential risks of triptans that could lead to their underuse.

One in three chronic migraine patients suffer from daily headache, and these patients have been systematically excluded from clinical treatment trials. We should extend the study of this entity and reconsider whether to continue to exclude them.

Patients with chronic migraine and daily headache did not response worse to OnabotulinumtoxinA after three sessions, compared with the rest of patients with chronic migraine. A higher frequency of headache days per month at baseline was associated with a better response to OnabotulinumtoxinA.

ABREVIATURAS

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

ATM: Articulación temporomandibular

CCD: Cefalea crónica diaria

CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

CIC: Clasificación internacional de las cefaleas

EEUU: Estados Unidos de América

MC: Migraña crónica

ME: Migraña episódica

OnabotA: OnabotulinumtoxinA

PREEMPT: Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy

TRPV1: Receptor de potencial transitorio vaniloide 1

5-HT: 5-hidroxitriptamina

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Frecuencia e impacto de las cefaleas

1.2 Clasificación de las cefaleas

1.2.1 Criterios diagnósticos de migraña

1.2.1.1 Criterios diagnósticos migraña y migraña crónica

1.2.2 Epidemiología de la migraña

1.2.3 Impacto de la migraña

1.2.4 Comorbilidades de la migraña

1.2.5 Epidemiología de la migraña crónica

1.2.5.1 Impacto económico de la migraña crónica

1.2.6 Concepto de cefalea crónica diaria

1.2.6.1 Migraña crónica con cefalea diaria

1.2 Tratamiento de la migraña

1.2.1 Tratamiento agudo

1.2.1.1 Triptanes

1.2.2 Tratamiento preventivo

1.2.2.1 Tratamientos orales

1.2.2.2 Toxina botulínica tipo A

1.2.2.3 Anticuerpos monoclonales

2. HIPÓTESIS

3. OBJETIVOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Entorno del estudio

4.2 Diseño de los estudios

4.3 Fuente de datos, muestreo y reclutamiento

4.4 Aspectos éticos

4.5 Población de estudio

4.6 Criterios de elegibilidad

4.7 Períodos de estudio

4.8 Procedimientos

4.9 Análisis estadístico

5. RESULTADOS

6. DISCUSIÓN

6.1 Principales hallazgos

6.2 Cefalea crónica diaria

6.3 Migraña crónica con cefalea diaria

6.3.1 Cefalea diaria persistente de nueva aparición

6.4 Tratamiento agudo de la migraña

6.5 Toxina botulínica tipo A y migraña crónica con cefalea diaria

6.6 Cefalea diaria como factor predictor de respuesta al tratamiento

6.7 Limitaciones

7. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

FRECUENCIA E IMPACTO DE LAS CEFALEAS

La cefalea es un síntoma frecuente en la población general. Se ha descrito una prevalencia de cefalea a lo largo de la vida del 99% en el sexo femenino y del 93% en el masculino (Boardman *et al*, 2003). Su prevalencia anual se estima en un 79% (Saylor *et al*, 2018). Tratándose de un síntoma tan común, algunos estudios transversales han analizado la presencia de cefalea en las 24 horas previas, existiendo en el 17% de las personas evaluadas y describiéndose como intensa o muy intensa en el 56% de los casos (Andrée *et al*, 2014).

De acuerdo con los estudios de *Global Burden of Disease*, la cefalea tipo tensión y la migraña son la segunda y la tercera enfermedad más prevalentes del mundo respectivamente (*Global Burden of Disease (GBD) 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence collaborators*, 2018). Su prevalencia es elevada de manera consistente en todos los continentes y culturas (Stovner *et al*, 2022). Si comparamos la prevalencia de la migraña con otras patologías neurológicas, esta es diez veces superior a la combinación de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y epilepsia idiopática (*Global Burden of Disease 2016 Neurology collaborators*, 2019).

Además de frecuente, la cefalea está entre las patologías más incapacitantes. La migraña es la segunda causa global de años de vida vividos con discapacidad, suponiendo entre un 5-6% del total de años perdidos por discapacidad en la población (*Global Burden of Diseases 2016 Headache Collaborators*, 2018), lo que tiene importantes consecuencias personales y socioeconómicas (*Global Burden of Disease 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence collaborators*, 2018).

CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALEAS

El diagnóstico de las cefaleas es fundamentalmente clínico. Se basa en las características fenotípicas del dolor y la presencia de síntomas acompañantes, así como en la existencia o ausencia de una causa subyacente, para el caso de las cefaleas secundarias. Los criterios diagnósticos están recogidos en la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC) de la Sociedad Internacional de Cefaleas (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018).

La primera edición de la CIC se publicó en el año 1988 e incluía 13 grupos de cefaleas, con 67 entidades, para una extensión de tan solo 96 páginas (*International Headache Society*, 1988). Se realizó una primera actualización en la segunda edición de la CIC, publicada en 2004, que aumentó el número a 14 grupos de cefaleas y 91 entidades, con una extensión de 150 páginas (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*, 2004). En el año 2013 se publicó la tercera edición en versión beta, que recogía 14 grupos de cefaleas y 85 entidades, con una extensión de 180 páginas (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2013). En ella se animaba a los investigadores y clínicos a validar y verificar las entidades propuestas incluidas en el apéndice de investigación de la clasificación hasta su adecuada ratificación mediante los estudios pertinentes (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2013).

Desde el año 2018 opera la tercera versión (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018), que incluye cuatro grandes grupos

de cefaleas primarias: migraña, cefalea tipo tensión, cefaleas trigeminoautonómicas y otras cefaleas primarias; así como 8 grupos de cefaleas secundarias y un grupo de neuralgias craneales. Se recogen en total 14 grupos de cefaleas y 86 entidades, para un total de 211 páginas. Se incluye además el apéndice para entidades en verificación o con una presentación que no cumpla totalmente los criterios de las categorías anteriormente enumeradas. La *Figura 1* muestra las portadas de las cuatro CIC publicadas hasta la fecha.



FIGURA 1: Portadas de las ediciones 1ª, 2ª, 3beta y 3ª de la Clasificación Internacional de las cefaleas.

* Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con Microsoft PowerPoint.

Criterios diagnósticos de migraña

Los criterios diagnósticos de la migraña y de la cefalea tipo tensión han permanecido estables desde la primera edición (*International Headache Society, 1988; Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004; Headache Classification Committee of the International Headache*

Society, 2018). A pesar de los numerosos estudios sobre biomarcadores analíticos, genéticos, neurofisiológicos o de neuroimagen (Ashina *et al*, 2021), el diagnóstico de migraña sigue siendo clínico, sin que existan a día de hoy pruebas complementarias específicas que lo confirmen y que tengan aplicación en la práctica clínica habitual (Gazerani, 2019; Filippi *et al*, 2020).

El diagnóstico de migraña se basa en el fenotipo de la cefalea, la presencia de síntomas acompañantes y la ausencia de una mejor explicación al proceso. La *Tabla 1* enumera los criterios diagnósticos:

A.	Al menos cinco crisis que cumplan 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 CIC-3.

TABLA 1: Criterios diagnósticos vigentes de migraña sin aura (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas.

La CIC distingue subtipos de migraña en base a la presencia o ausencia de aura, y en base a la frecuencia de la cefalea. En función del número de días mensuales de dolor que presenten los pacientes en los tres meses previos al diagnóstico, se define la migraña crónica (MC) como la presencia, durante al menos 3 meses, de 15 o más días de dolor al mes, de los cuales al menos ocho deben presentar características de migraña (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). Aunque no esté reconocida expresamente por la CIC, en la literatura científica y en la práctica clínica se emplea el término de migraña episódica (ME) como la presencia de menos de 15 días al mes de cefalea (*Tabla 2 y Tabla 3*).

Criterios diagnósticos migraña y migraña crónica

A. Pacientes que sufran al menos cinco episodios de cefalea, de duración entre 4-72 horas.
B. Cumpla cualquiera de los siguientes: 1. Criterios C y D para la migraña sin aura. 2. Criterios B y C para la migraña con aura.
C. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

TABLA 2: Criterios diagnósticos vigentes de migraña (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas.

- | |
|--|
| A. Cefalea (tipo tensión o migrañosa) durante un periodo 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 periodo de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:

<ol style="list-style-type: none">1. Criterios C y D para la migraña sin aura.2. 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. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3. |

TABLA 3: Criterios diagnósticos vigentes de migraña crónica (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas.

Epidemiología de la migraña

Como se mencionaba previamente, la migraña es la tercera patología más prevalente en el mundo (*Global Burden of Disease (GBD) 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence collaborators, 2018*), lo que implica que 1040 millones de personas padecen migraña (*GBD 2016 Headache Collaborators, 2018*). En función del área geográfica, afecta al 3%-22% de la población

(Merikangas, 2013; Xu *et al*, 2018). En España, más de cuatro millones de personas padece migraña, con una prevalencia de entre el 11-13% (Fernández de las Peñas *et al*, 2010; Matías-Guiu *et al*, 2011). Aunque la prevalencia de migraña es máxima en edades medias de la vida (20-40), se ha estimado que su prevalencia a lo largo de la vida podría estar en torno al 30-40% (Sjaastad *et al*, 2003; Hagen *et al*, 2018).

La migraña es una patología más frecuente en el sexo femenino. La prevalencia en mujeres se estima en un 18-20%, frente al 9-10% en hombres (*GBD 2016 Headache Collaborators*, 2018). En España, hasta un 80% de los pacientes son mujeres (Fernández de las Peñas *et al*, 2010; Asociación Española de Migraña y Cefalea, 2021), con prevalencias del 16-17% en mujeres y del 6-8% en hombres (Fernández de las Peñas *et al* 2010; Asociación Española de Migraña y Cefalea, 2021).

Impacto de la migraña

La migraña es la primera causa de años de vida vividos con discapacidad entre los 15 y los 49 años, una etapa vital de gran productividad educativa y laboral (*Global Burden of Disease 2017 disability-adjusted life-years and healthy life expectancy collaborators*, 2018). Su impacto no se restringe al individuo, sino que se extiende a la esfera familiar, laboral y social, con importantes repercusiones económicas (Stokes *et al*, 2011; Bloudek *et al*, 2012).

El impacto económico de la migraña puede atribuirse a costes directos e indirectos. Los costes directos engloban las visitas a urgencias, la medicación, las revisiones médicas y las pruebas diagnósticas realizadas. El coste indirecto

deriva del absentismo laboral ocasionado por los ataques, que impiden un normal desempeño laboral del individuo; así como el presentismo, definido como el menor rendimiento funcional debido a la presencia de síntomas relacionados con la cefalea, que merman el cumplimiento de las obligaciones del sujeto (Messali *et al*, 2016) (Figura 2).

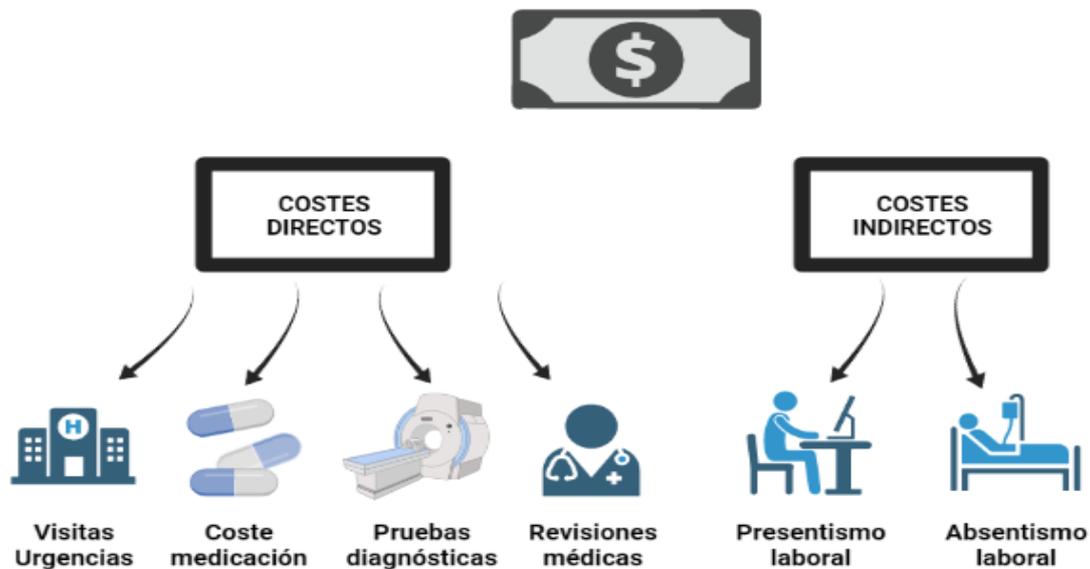


FIGURA 2: Costes directos e indirectos de la migraña. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

Pese a que el coste directo es generalmente más fácil de medir, se estima que el coste indirecto es notablemente superior (Linde *et al*, 2012; Messali *et al*, 2016). Dentro del coste indirecto, en los estudios en los que se ha evaluado, el presentismo constituyó el 78% de los costes de pérdida de productividad (Messali *et al*, 2016).

En España, el coste anual de la migraña se estima en dos mil millones de euros, principalmente a expensas de los costes indirectos (Garrido *et al*, 2018). Del

coste total, únicamente un 43% se corresponde con los costes directos, un 29,8% con los costes directos sanitarios y un 12% con los costes directos asumidos por los pacientes. Estos últimos incluyen las visitas a especialistas privados, tratamientos preventivos, ejercicios físicos, dieta, cuidado emocional y tratamientos alternativos como la osteopatía o la homeopatía (Garrido *et al*, 2018). La pérdida de productividad consecuencia del absentismo laboral y discapacidad que genera la enfermedad tienen un coste anual estimado en 7.465 euros por paciente al año (Garrido *et al*, 2018).

Comorbilidades de la migraña

Se define como comorbilidad la asociación de dos enfermedades en una frecuencia superior a la esperable por azar (Wang *et al*, 2010). Las comorbilidades más frecuentes de la migraña son la ansiedad y la depresión (Buse *et al*, 2013), además de la obesidad (Bigal *et al*, 2006) y el dolor crónico (Hagen *et al*, 2002). Se han descrito también como comorbilidades frecuentes de la migraña las patologías cardiovasculares, el ulcus péptico (Buse *et al*, 2020), los trastornos del sueño (Tiseo *et al*, 2020) o la disfunción de la articulación temporomandibular (ATM) (Yakkaphan *et al*, 2022). En España, las comorbilidades más frecuentes asociadas a la migraña son también los trastornos psiquiátricos (Garrido *et al*, 2018). Las comorbilidades más frecuentes de la migraña se exponen en la *Figura 3*.

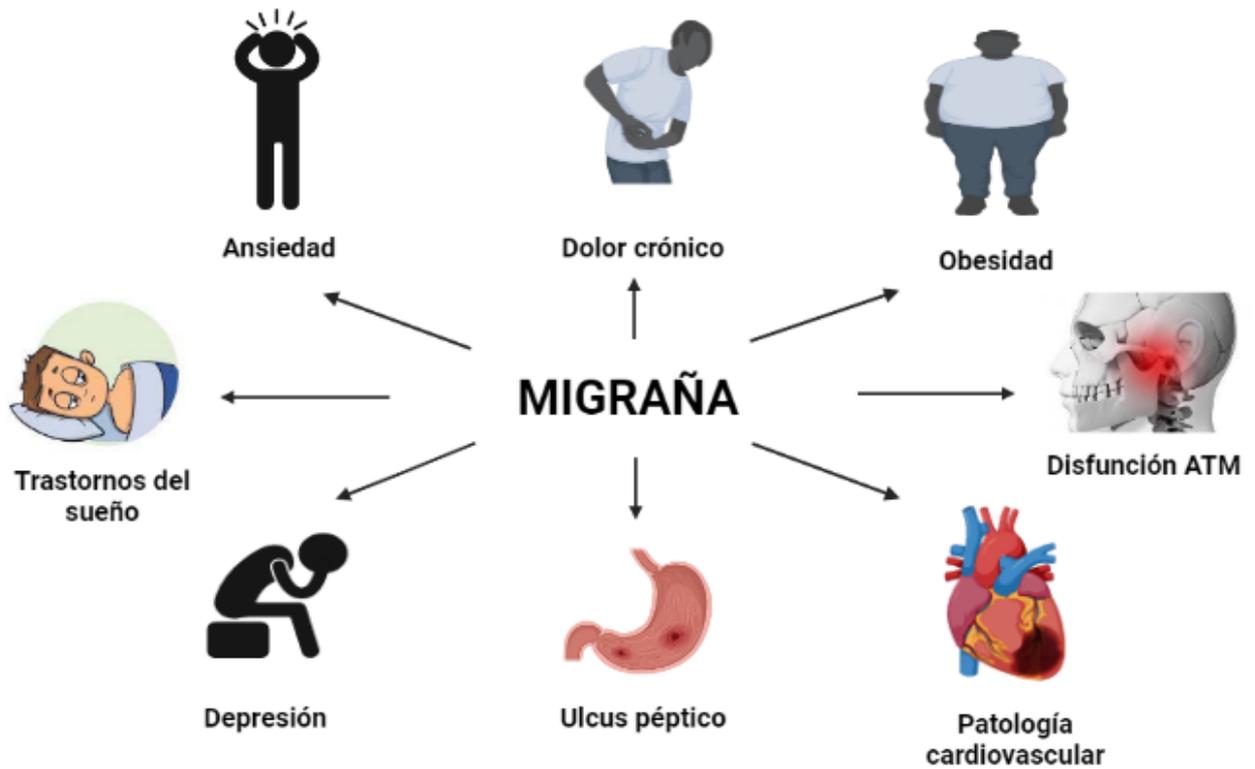


FIGURA 3: Comorbilidades más frecuentes de la migraña. ATM: Articulación temporomandibular.

* Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

Tanto el impacto de la migraña como su coste se relacionan con la frecuencia de los episodios de cefalea, y por ello, son máximos en personas con MC. En el caso de la migraña, la palabra crónica hace referencia a la frecuencia en al menos los tres últimos meses, más que a su afectación durante toda la vida, común a ambas formas de migraña.

Epidemiología de la migraña crónica

La mayor parte de los estudios describen una prevalencia poblacional de MC del 1-2% (Natoli *et al*, 2010; Buse *et al*, 2012), suponiendo entre un 7 y un 9% del

total de los pacientes con diagnóstico de migraña (Adams *et al*, 2015; Lipton *et al* 2016). Esto supone la afectación de aproximadamente un millón de personas en España (Garrido *et al*, 2018). Desde el punto de vista demográfico, se ha descrito, al igual que en la ME, una mayor prevalencia en mujeres, con una ratio 7-9:1 (Macgregor *et al*, 2011), y dos picos de incidencia, entre los 18-29 años y los 40-49 años (Buse *et al*, 2012).

Impacto económico de la migraña crónica

En comparación con la ME, el coste anual en España de la MC se estima en unos 12.970 euros por paciente, frente a los 5.041 euros de la ME (Garrido *et al*, 2018). Se estima un coste directo de la MC de entre 2.669 (Bloudek *et al*, 2012) y 3.847 euros por paciente y año (Garrido *et al*, 2018). El 57% restante del gasto correspondería a los costes indirectos atribuidos a las pérdidas de productividad laboral, que en la MC equivale a 5.878 euros por paciente y año, frente al 2.857 euros por paciente y año en ME (Garrido *et al*, 2018).

Concepto de cefalea crónica diaria

Si el impacto de la migraña es mayor conforme aumenta su frecuencia, este sería máximo en aquellos pacientes con dolor diario. Existe un término descriptivo, “cefalea crónica diaria” (CCD), que fue acuñado por Silberstein en el año 1994 para describir inicialmente a aquellos pacientes con cefalea más de 15 días al mes durante 3 meses (Silberstein *et al*, 1996; Silberstein *et al*, 2000).

El espectro de la CCD estaría representado principalmente por la MC, la cefalea tipo tensión crónica, la cefalea diaria persistente de nueva aparición y la

hemicránea continua (Silberstein *et al*, 1996; Silberstein *et al*, 2000). La proporción de estos pacientes que en los estudios iniciales tenía dolor realmente diario se estimaba en un 45% (Saper *et al*, 2002). Por lo tanto, a pesar de su nombre, el término CCD no es sinónimo de cefalea diaria (Silberstein *et al*, 1996; Silberstein *et al*, 2000).

A raíz de los ensayos *Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy* (PREEMPT), se observó que el comportamiento de los pacientes con migraña ante determinados fármacos era diferente en función de la frecuencia de cefalea (Dodick *et al*, 2010), lo que favoreció que se acuñase el término de MC tal y como hoy lo conocemos (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2013; *Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018).

Migraña crónica con cefalea diaria

Entre los pacientes con MC, hasta un tercio podría sufrir cefalea diaria, suponiendo entre el 2-3% del total de pacientes atendidos en la consulta de neurología (Lake, 2005; Blumenfeld *et al*, 2011; Young *et al*, 2019). Estos pacientes podrían presentar más horas de cefalea al día (Young *et al*, 2019), acumulando una mayor discapacidad que los pacientes sin cefalea diaria (Blumenfeld *et al*, 2011).

A pesar del gran volumen de pacientes con MC y cefalea diaria y la discapacidad que generan, estos pacientes han sido excluidos de forma sistemática de los principales ensayos clínicos de tratamiento preventivo (Dodick *et al*, 2010; Tepper *et al*, 2017; Silberstein *et al*, 2017; Detke *et al*, 2018; Lipton *et al*, 2020).

TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

A diferencia de otras enfermedades debilitantes y discapacitantes, la migraña es una patología tratable. El impacto de la migraña puede minimizarse con un adecuado manejo y con un oportuno empleo de los recursos diagnósticos y terapéuticos (Lipton *et al*, 2022).

El manejo terapéutico de la migraña se basa en las medidas no farmacológicas, el tratamiento sintomático agudo y el tratamiento preventivo (Evers *et al*, 2009) (Figura 4). Se recomienda tratar los factores de riesgo potencialmente modificables, corrigiendo en la medida de lo posible las comorbilidades, como los trastornos afectivos y de sueño, la obesidad, la disfunción de la articulación temporomandibular y el dolor crónico, reduciendo además el uso excesivo de medicación sintomática (Santos *et al*, 2020).

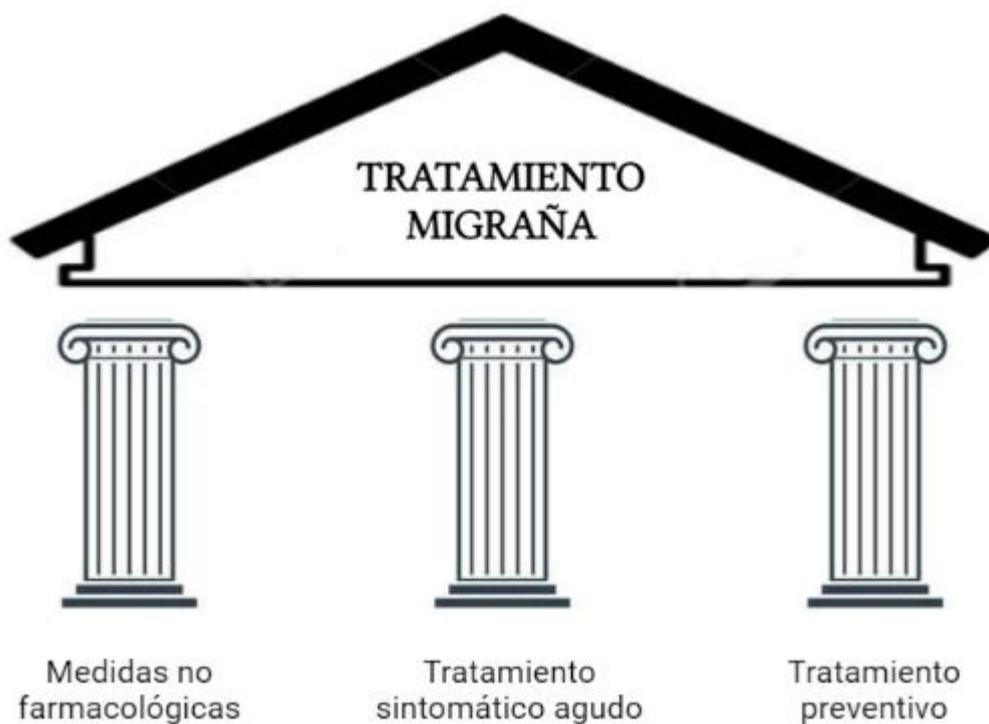


FIGURA 4: Pilares del tratamiento de la migraña. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

Tratamiento agudo

El tratamiento sintomático tiene como objetivo abortar los ataques de migraña, interrumpiendo tanto el dolor como el resto de los síntomas, de manera mantenida y en ausencia de efectos adversos. Para el tratamiento sintomático agudo de la migraña existen diversas opciones terapéuticas, incluyendo los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ergóticos, y triptanes (Charles, 2018); a los que se han unido recientemente los gepantes (¹Lipton *et al*, 2019; ²Lipton *et al*, 2019) y el lasmiditan (Kuca *et al*, 2018). En España, en el momento del depósito de esta Tesis, únicamente existe disponibilidad de analgésicos, AINEs, ergóticos y triptanes.

Triptanes

Actualmente, los triptanes constituyen el tratamiento sintomático más específico para migraña disponible en España (Cameron *et al*, 2015). Los triptanes son antagonistas de la 5-hidroxitriptamina (5-HT), que ejercen su efecto analgésico a través de un mecanismo combinado vasodilatador, antiinflamatorio e inhibidor de la transmisión axonal (Andrew *et al*, 2005; Moreno-Ajona *et al*, 2019).

Están indicados en episodios agudos de migraña de intensidad moderada o grave o cuando existan contraindicaciones, falta de respuesta o mala tolerancia a otros analgésicos (Evers *et al*, 2009; Marmura *et al*, 2015; Santos *et al*, 2020). Todos los pacientes con MC deberían recibir tratamiento sintomático con

triptanes (Evers *et al*, 2009). A pesar de que apenas existen estudios que evalúen la frecuencia de uso de triptanes en pacientes con MC, se ha estimado que hasta tres de cada cuatro pacientes con MC no han utilizado nunca los triptanes (Gracia-Naya *et al*, 2008; Katsarava *et al*, 2018).

La eficacia de un tratamiento sintomático se puede evaluar de diferentes maneras. Los principales ensayos clínicos efectuados con triptanes frente a placebo utilizaron como variable principal la tasa de respuesta a las 2 horas. Se define la tasa de respuesta a las 2 horas como la proporción de pacientes cuya cefalea ha desaparecido 2 horas después de la administración del tratamiento (Ferrari *et al*, 2002; Thorlund *et al*, 2014). Se trata de una variable considerada más precisa que la tasa de mejoría a las 2 horas, empleada por los estudios iniciales que evaluaron la eficacia de los primeros tratamientos sintomáticos, en la que se evaluaba la proporción de pacientes cuya cefalea pasaba de una intensidad moderada o grave a leve o inexistente (¹García-Azorin *et al*, 2019)

Los triptanes son tratamientos eficaces para los ataques de migraña, presentando una tasa de eficacia superior a los AINEs y los ergóticos (Cameron *et al*, 2015). A pesar de ello, los AINEs continúan siendo los tratamientos más utilizados por la población en los ataques de migraña (Lipton *et al*, 2018). En los ensayos clínicos, se ha descrito una tasa de respuesta a las 2 horas entre 41% y 69% en función de la dosis y el triptan utilizado (Ferrari *et al*, 2002; Thorlund *et al*, 2014; Cameron *et al*, 2015). En los estudios de práctica clínica de práctica clínica habitual se ha descrito una tasa de respuesta a las 2 horas del 36-57% (Fischer *et al*, 2016; Tfelt-Hansen, 2021).

Los triptanes presentan también un buen perfil de seguridad si se utilizan en pacientes correctamente seleccionados (Ferrari *et al*, 2002; Santos *et al*, 2020). Están contraindicados en personas con enfermedad coronaria, vasoespasmismo coronario (angina de Prinzmetal), antecedente de ictus, arteriopatía periférica o hipertensión arterial grave o no controlada (Figura 5) (Ferrari *et al*, 2002).

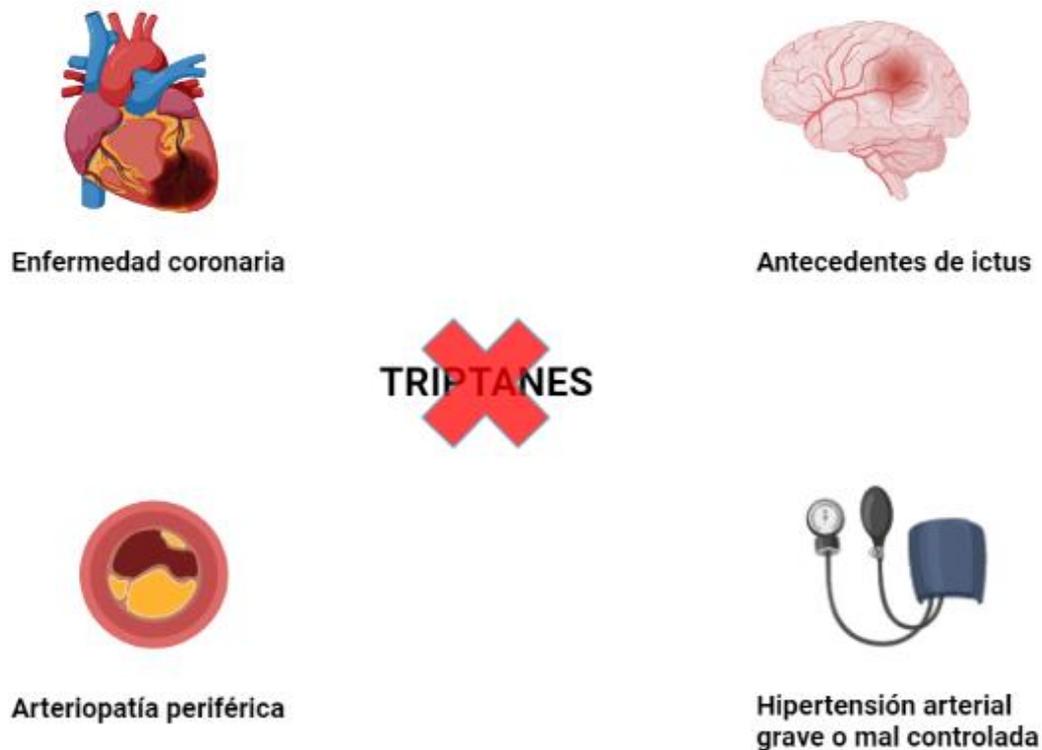


FIGURA 5 Contraindicaciones de los triptanes (Ferrari *et al*, 2002). * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

En cuanto a su tolerabilidad, hasta un tercio de los pacientes puede presentar efectos adversos (Feleppa *et al*, 2008), reportándose como consecuencia de los mismos la interrupción del tratamiento en un 10% de los pacientes (Wells *et al*, 2014). Los efectos secundarios más frecuentes de los triptanes son la presencia

de náuseas (4-13%), mareos (2-11%), fatiga (2-14%) y parestesias (3-11%) (Tajti *et al*, 2015).

Existen siete triptanes disponibles en práctica clínica habitual, cuyo beneficio clínico es consistente. Su efectividad y tolerabilidad se relaciona con la semivida y liposolubilidad (Pascual *et al*, 2005; Evers *et al*, 2015), lo que permite individualizar el tratamiento en función de la duración y gravedad de los episodios.

Tratamiento preventivo

El tratamiento preventivo tiene como objetivo disminuir la intensidad de la cefalea, el número y la duración de los ataques y la utilización de analgésicos de rescate (Silberstein, 2015). La necesidad de tratamiento preventivo debe individualizarse, pudiéndose ofrecer a aquellos pacientes que sufran tres o más crisis de migraña al mes (Santos *et al*, 2020). Además, se debe considerar en aquellos pacientes con 2-3 crisis de cefalea al mes de varios días de duración, gran intensidad, escasa respuesta o tolerancia a los tratamientos sintomáticos (Santos *et al*, 2020) o gran incapacidad asociada (Loder *et al*, 2018). En base a estos preceptos, todos los pacientes con MC deberían recibir tratamiento preventivo (Loder *et al*, 2018).

Las variables principales para definir la respuesta al tratamiento preventivo recomendadas por la Sociedad Internacional de Cefaleas son la tasa de respuesta 50% al tratamiento, la reducción de días de migraña al mes y la reducción de días de cefalea al mes. La tasa de respuesta se define como la

proporción de pacientes que presenta una reducción de al menos un 50% en el número de días de cefalea al mes, en el momento de la evaluación, en comparación con la situación basal. (Tassorelli *et al*, 2018).

Los tratamientos preventivos se pueden clasificar, en base a su forma de administración, en orales, locales o inyectables; o, por otra parte, en base a su familia terapéutica.

Tratamientos orales

Los fármacos orales son la primera opción en el tratamiento preventivo de la migraña y su elección se debe realizar en función de las comorbilidades y los tratamientos concomitantes de cada paciente (Santos *et al*, 2020). Las diferentes opciones terapéuticas incluyen grupos como betabloqueantes, antiepilépticos/neuromoduladores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas del calcio y antidepresivos (Silberstein, 2015; Santos *et al*, 2020).

La evidencia de la efectividad de los tratamientos preventivos orales en migraña es limitada, ya que los estudios realizados específicamente en MC son escasos. En muchos casos, su efectividad se extrapola de estudios realizados en ME de alta frecuencia (Agostoni *et al*, 2019). La *Tabla 4* resume el grado de evidencia en MC de los diferentes grupos de tratamiento preventivo que disponen de administración oral.

Clase	Fármaco	Nivel evidencia	Grado recomendación
Betabloqueantes	Propranolol	II	B
Neuromoduladores	Topiramato	I	A
	Ácido valpróico	III	C
	Pregabalina	IV	C
	Zonisamida	IV	C
Antagonistas del calcio	Flunarizina	IV	C
Otros antihipertensivos	Candesartan	II	B

TABLA 4: Principales tratamientos preventivos en migraña crónica, nivel de evidencia y grado de recomendación (Santos *et al*, 2020).

Los pacientes que reciben tratamientos preventivos orales presentan generalmente una escasa adherencia. Se ha descrito una adherencia menor al 25% tras un año desde el inicio del tratamiento preventivo (Frampton *et al*, 2018; Ahmed *et al*, 2019). Esto puede deberse a la respuesta insuficiente pero también a la presencia de efectos adversos, que motivan la suspensión del tratamiento antes de que se tome un tiempo suficiente como para resultar efectivo.

Toxina botulínica tipo A

La OnabotulinumtoxinA (Botox®) (OnabotA) es una forma de toxina botulínica tipo A, sintetizada por la bacteria *Clostridium botulinum* (Kumar *et al*, 2016) que

bloquea de forma irreversible la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular (Burstein *et al*, 2020). El mecanismo de acción mediante el que la OnabotA produce un efecto analgésico en la MC no es totalmente conocido. Se ha hipotetizado que las infiltraciones pericraneales de la OnabotA podrían bloquear la liberación de neuropéptidos en las neuronas sensitivas trigeminales, incluyendo la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o el glutamato. De este modo, podría disminuir la sensibilización de las terminaciones nerviosas periféricas e, indirectamente, la sensibilización central (Gfrerer *et al*, 2018; Gago-Veiga *et al*, 2019; Burstein *et al*, 2020).

La administración de la OnabotA se realiza cada 12 semanas conforme al protocolo PREEMPT, inyectando 5 unidades (U) de forma subcutánea en 7 músculos de la cabeza y el cuello (frontal, *corrugator*, *procerus*, occipital, temporal, cervical paraespinal y trapecio) para un total de 155U. Se puede alcanzar una dosis máxima de 195U añadiendo 40U adicionales en los músculos occipital, temporal y trapecio mediante la estrategia “*follow the pain*” (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010) (Figura 6).

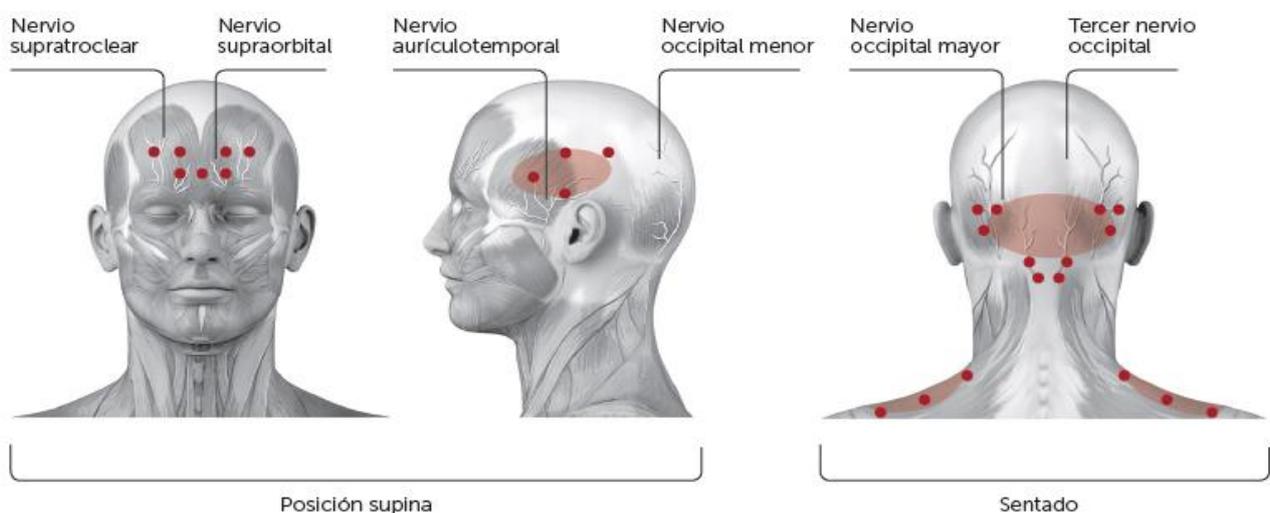


FIGURA 6: Puntos de aplicación Onabotulinumtoxina (reproducido de Santos *et al*, 2020).

La OnabotA es uno de los tratamientos aprobados para MC (Frampton *et al*, 2018). Desde su aprobación en España en el año 2012 (Gago-Veiga *et al*, 2019) hasta la reciente aprobación de los anticuerpos monoclonales (Silberstein *et al*, 2017; Tepper *et al*, 2017; Detke *et al*, 2018; Lipton *et al*, 2020), la OnabotA fue, junto al topiramato, el único tratamiento preventivo aprobado con evidencia y grado de recomendación IA para la MC (Santos *et al*, 2020).

En España, el tratamiento con la OnabotA está indicado en pacientes con respuesta inadecuada o mala tolerancia a dos o más fármacos preventivos orales durante al menos 3 meses (Gago-Veiga *et al*, 2019; Santos *et al*, 2020). Si bien en España muchos neurólogos todavía lo consideran como una opción tras el fracaso de tres o más preventivos, no así los expertos en cefaleas. Esto se observó en un estudio nacional en el que un 72% de los expertos en cefaleas afirmó considerar su uso tras el fallo o mala tolerancia a dos fármacos preventivos orales, mientras esto sólo fue reportado por un 50% de los neurólogos generales (García-Azorín *et al*, 2019).

El beneficio de la OnabotA como tratamiento preventivo de la MC fue demostrado frente a placebo en los ensayos PREEMPT, en los que durante una fase aleatorizada doble ciego de 24 semanas y una fase abierta de 32 semanas se comprobó la eficacia de 155-195U de OnabotA, administrando el tratamiento cada 12 semanas (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010; Dodick *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011). El estudio COMPEL observó que estos resultados se

mantenían en el tiempo al extender su uso hasta 108 semanas (Blumenfeld *et al*, 2018).

La OnabotA es un tratamiento cuya eficacia parecía algo superior al de las opciones terapéuticas previamente disponibles. En los ensayos clínicos PREEMPT se describió una disminución media de 8,4 días de cefalea al mes a las 24 semanas de tratamiento con la OnabotA (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011). Se describió además en los ensayos clínicos PREEMPT una tasa de respuesta del 50% en el 47% de los pacientes a las 24 semanas y del 69% a las 56 semanas (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011). El tratamiento con la OnabotA redujo también la frecuencia de los episodios de migraña, la frecuencia de días de dolor moderado-grave y las horas de cefalea (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011).

Posteriormente, estudios en vida real evaluaron la efectividad del tratamiento con la OnabotA en MC. En 2014 se describió una reducción media de 7 días de cefalea al mes en el mes posterior al tratamiento con la OnabotA (Khalil *et al*, 2014). En 2019 realizó el estudio REPOSE, describiéndose una reducción de 13,1 días de cefalea al mes en pacientes que mantenían tratamiento trimestral con la OnabotA durante al menos 2 años (Ahmed *et al*, 2019).

En España se han realizado también importantes estudios en vida real que contribuyeron a describir la efectividad de la OnabotA. Un estudio unicéntrico que evaluó la respuesta a OnabotA en 132 pacientes con MC, evidenció una reducción de la cefalea en el 82% de los pacientes durante el primer año de tratamiento y un 74% durante el segundo año (Cernuda-Morollón *et al*, 2015). Otro estudio multicéntrico demostró que un 79% de los pacientes presentaban

una reducción de más del 50% de días de dolor al mes a los 12 meses tras el inicio del tratamiento con la OnabotA cada 12 semanas (¹Domínguez *et al*, 2018).

Nuestro grupo de estudio de Valladolid ha realizado también diversos trabajos sobre la efectividad de la OnabotA en vida real. Un estudio unicéntrico publicado en el año 2015 evaluó la respuesta tras el primer ciclo de OnabotA en 52 pacientes con MC. Se objetivó una reducción de más del 50% de días de dolor al mes en el 57,6% de los pacientes y una reducción de más del 50% de días de migraña al mes en el 65,3%. Tras un segundo ciclo de tratamiento con OnabotA, se objetivó una una reducción de más del 50% de días de dolor al mes en el 69,2% de los pacientes y una reducción de más del 50% de días de migraña al mes en el 74,3% (Pedraza *et al*, 2015). Otro estudio multicéntrico publicado en 2019 en el que se administró OnabotA a 193 pacientes con MC, evidenció que un 47,1% mantenía una reducción de más del 50% de días de dolor durante 12 semanas (Quintas *et al*, 2019).

La OnabotA es un tratamiento seguro (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011). Sus contraindicaciones se limitan a la hipersensibilidad a la toxina o alguno de sus excipientes y la presencia de infección en los puntos de inyección (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021). Además, la OnabotA es un tratamiento bien tolerado. En los ensayos clínicos pivotaes se reportaron efectos adversos en el 62% de los pacientes, de los cuales un 29,4% fue atribuido al tratamiento (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011). Estos fueron transitorios y de intensidad leve-moderada, destacando síntomas como dolor cervical (6,7%), debilidad muscular (5,5%), ptosis palpebral (3,3%), dolor en la zona de inyección (3,2%) y cefalea

(2,9%) (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011). Sólo un 5% de los pacientes presentó eventos adversos serios, de los cuales el 0,1% fue atribuido a la OnabotA (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011). Estudios en vida real han reportado eventos adversos en un 18% de los pacientes, de los que sólo un 1% de ellos fueron graves (Ahmed *et al*, 2019). Un 15% de los pacientes presentaron dolor en la zona de inyección (Khalil *et al*, 2014), un 5-11% ptosis (Khalil *et al*, 2014; Ahmed *et al*, 2019), un 4% cefalea (Khalil *et al*, 2014) y un 3-15% dolor cervical (Khalil *et al*, 2014; Ahmed *et al*, 2019).

Los efectos adversos de la OnabotA obligan a suspender el tratamiento en muy pocas ocasiones. Se describió una tasa de abandono del tratamiento como consecuencia de los efectos secundarios del 4% en los ensayos clínicos (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011) y de un 2% en estudios en vida real (Ahmed *et al*, 2019), cifras inferiores a las observadas con tratamientos preventivos orales (Rothrock *et al*, 2019).

El tratamiento con la OnabotA es por tanto eficaz, efectivo, seguro y bien tolerado. (Aurora *et al*, 2011; Blumenfeld *et al*, 2018; Ahmed *et al*, 2019). Además, se ha descrito una reducción de un 53% del consumo de tratamientos agudos de rescate y de un 61% de las visitas a emergencias (¹Cernuda-Morollon *et al*, 2015).

Según un subanálisis de estudio PREEMPT, el tratamiento con la OnabotA debe realizarse durante al menos 3 ciclos ya que se ha descrito un efecto acumulativo, con una eficacia del 50%, 60% y 70% tras el primer, segundo y tercer ciclo de tratamiento respectivamente (Silberstein *et al*, 2015). Estudios en vida real

realizados posteriormente proporcionaron datos en la misma línea (Ahmed *et al*, 2019).

Anticuerpos monoclonales

En los últimos años se han desarrollado los anticuerpos monoclonales frente al CGRP o su receptor, fármacos específicamente diseñados como tratamiento preventivo para los pacientes con migraña. Galcanezumab, Fremanezumab, Erenumab y Eptinezumab presentan nivel de evidencia I para MC (Silberstein *et al*, 2017; Tepper *et al*, 2017; Detke *et al*, 2018; Lipton *et al*, 2020), estando disponibles en el momento del depósito de esta Tesis en España los tres primeros.

En 2019, la Agencia Europea del Medicamento aprobó los anticuerpos monoclonales contra el CGRP en pacientes que presentasen al menos 4 días de migraña. El mismo año, la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios aprobó el uso de estos fármacos en España en pacientes de las mismas características. Los criterios de reembolso del sistema nacional de salud establecen que Galcanezumab, Fremanezumab y Erenumab se encuentran financiados en pacientes con 8 o más días de migraña al mes y fracaso de al menos tres tratamientos preventivos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos la OnabotA en el caso de MC (¹Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019; ²Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020)

HIPÓTESIS

La CCD se ha utilizado clásicamente para agrupar a cefaleas con una frecuencia mayor a 15 días de dolor al mes. El uso de este término ha ido disminuyendo progresivamente durante las últimas décadas y en la actualidad, la CCD de pacientes con fenotipo migrañoso se podría corresponder con la MC.

Los triptanes deberían emplearse en el tratamiento agudo de los ataques de migraña de intensidad moderada o grave. Por ello, todos los pacientes con MC deberían tener prescrito un triptán o al menos haberlos empleado previamente.

Los triptanes están contraindicados en pacientes con patología cardiovascular severa y en hipertensión arterial grave o no controlada. El no uso de triptanes podría no siempre estar justificado por la presencia de estas contraindicaciones, pudiendo existir una infrautilización de triptanes entre los pacientes con MC.

Existe variabilidad entre la frecuencia de episodios de cefalea entre los pacientes con MC, presentando algunos de ellos cefalea todos los días del mes. La MC con cefalea diaria podría ser un subtipo de migraña con unas características específicas, y su presencia podría conllevar diferentes implicaciones terapéuticas.

Los pacientes con MC y cefalea diaria han sido frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos de tratamiento preventivo, incluyendo los de toxina botulínica. El tratamiento con OnabotA, eficaz y seguro en pacientes con MC, podría ser también una opción terapéutica para los pacientes con MC y cefalea diaria.

OBJETIVOS

En base a los problemas presentados previamente, planteamos los siguientes objetivos:

1. Realizar una revisión bibliográfica del concepto de CCD desde su descripción en 1994 hasta la actualidad, definiendo sus características clínicas.
2. Evaluar mediante revisión de la literatura las posibles diferencias entre la CCD y la MC con cefalea diaria.
3. Describir la frecuencia de utilización de triptanes en pacientes con MC en el momento de su primera visita en una Unidad de Cefaleas.
4. Evaluar la frecuencia de contraindicaciones a los triptanes en pacientes con MC, específicamente en aquellos pacientes en los que los triptanes no han sido utilizados.
5. Explorar las posibles consecuencias o factores asociados al no uso de triptanes en pacientes con MC, en el momento de su primera visita a una Unidad de Cefaleas.
6. Analizar la frecuencia de la MC con cefalea diaria y realizar una revisión de la literatura sobre este grupo de pacientes.
7. Evaluar la respuesta al tratamiento con OnabotA en pacientes con MC y cefalea diaria en una Unidad de Cefaleas tras tres sesiones de tratamiento.
8. Evaluar los posibles factores predictores de respuesta al tratamiento a la OnabotA de los pacientes con MC y cefalea diaria en una Unidad de Cefaleas.

MATERIAL Y MÉTODOS

ENTORNO DEL ESTUDIO

Los tres estudios se realizaron en la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se trata de un hospital público de tercer nivel con una población de referencia de 261.431 pacientes, pertenecientes al área metropolitana este de Valladolid (Departamento de Salud de Castilla y León, 2020).

La Unidad de Cefaleas inició la recogida sistemática de todos los pacientes evaluados mediante un registro general desde enero de 2008. En enero de 2013 se inició un registro específico de pacientes atendidos como consecuencia de una MC y en mayo de 2012 de los pacientes tratados con OnabotA. Estos registros estaban dados de alta en el sistema de gestión de datos (SGDI) del centro. En el momento de realización de los presentes estudios, la inclusión de otros pacientes de otros centros tras la denominación de la Unidad de Cefaleas como Centro de Referencia Regional para pacientes refractarios en marzo de 2019 era ocasional.

DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

Se realizaron dos estudios observacionales descriptivos y analíticos con diseño de serie de casos. En la evaluación de algunos objetivos secundarios, incluyendo el estudio de las consecuencias del no uso de triptanes y en la comparación del tratamiento con la OnabotA en pacientes con y sin cefalea diaria, se realizó un diseño de casos y controles.

La recogida de la información se realizó de manera prospectiva en el momento de su inclusión en los diferentes registros con una revisión retrospectiva posterior.

FUENTE DE DATOS, MUESTREO Y RECLUTAMIENTO

Para analizar la utilización de triptanes en pacientes con MC y la respuesta al tratamiento con la OnabotA en pacientes con MC y cefalea diaria, se emplearon los siguientes registros: 1) registro general, 2) registro específico de MC y 3) registro de tratamiento con toxina botulínica. En ambos estudios se utilizó un método de muestreo no probabilístico, incluyéndose todos los casos que habían sido incluidos en los registros, de manera consecutiva en orden de evaluación.

Para analizar la MC con cefalea diaria se realizó una revisión bibliográfica a través de la base de datos Medline/PubMed.

ASPECTOS ÉTICOS

Los estudios fueron aprobados por el comité ético del hospital (PI: 17-832, PI: 19-1460 y PI 14-152). Todos los registros fueron aprobados por la unidad de investigación del centro. Todos los estudios fueron realizados conforme a la Conferencia Internacional de Armonización (Dixon, 1996), al convenio de principios bioéticos alcanzado en Oviedo (Departamento de Estado, Documento Oficial, 1999) y a la declaración de Helsinki (*World Medical Association*, 2013).

Se siguió la declaración de “*STrengthening the Reporting of OBservational Studies in Epidemiology*” (STROBE) (Von Elm *et al*, 2007).

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población diana fueron pacientes con MC. La población de estudio fueron pacientes con diagnóstico de MC de acuerdo a los criterios vigentes de la CIC en el momento de su inclusión (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004; Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013; Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). La muestra fue compuesta por pacientes con diagnóstico confirmado de MC tras evaluación por un neurólogo experto en cefaleas que fueron atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los criterios de inclusión en los estudios clínicos fueron la presencia de MC, diagnosticada conforme a la CIC vigente en ese momento; la segunda versión entre 2008 y 2013 (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004*), la tercera versión beta entre 2013 y 2018 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013*) y la tercera versión entre 2018 y 2020 (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). Cada estudio tuvo algún criterio de inclusión adicional, específico del estudio (*Tabla 5*).

Estudio	Criterios de inclusión adicionales
<p>“<i>Triptanophobia in migraine...</i>”</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes diagnosticados por primera vez de MC en la Unidad de Cefaleas 2. Mayores de 14 años
<p>“<i>Daily headache in chronic migraine...</i>”</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes que recibieran tratamiento con la OnabotA de acuerdo con el estándar de práctica clínica local y las guías de la Sociedad Española de Neurología, tras la respuesta inadecuada o mala tolerancia a al menos dos tratamientos preventivos orales (Gago-Veiga <i>et al</i>, 2019; Santos <i>et al</i>, 2020) 2. Haber recibido al menos tres sesiones de OnabotA 3. Mayores de 18 años
<p>“Migraña crónica con cefalea diaria...”</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se restringió el criterio de búsqueda a revisiones, metaanálisis, estudios controlados aleatorizados y estudios clínicos originales con pacientes 2. Se seleccionaron estudios publicados entre 1994 y 2020

TABLA 5: Criterios de inclusión adicionales de cada estudio. MC: Migraña crónica. OnabotA: OnabotulinumtoxinA.

Los criterios de exclusión comunes en ambos estudios fueron la presencia de condiciones que pudieran dificultar la evaluación de la situación clínica del paciente, tales como padecer una enfermedad sistémica grave con mayor impacto que la migraña que pudiera poner en peligro la vida del paciente, la presencia de trastornos psiquiátricos graves, el abuso de drogas, la discapacidad intelectual y el embarazo o estado de lactancia.

En cuanto a la revisión de la MC y cefalea diaria, se incluyeron revisiones, metaanálisis, estudios controlados aleatorizados y estudios clínicos originales con pacientes.

PERÍODOS DE ESTUDIO

Para evaluar la MC con cefalea diaria, en la revisión bibliográfica se consideraron los artículos publicados desde enero de 1994, momento en el que se propusieron los primeros criterios diagnósticos de la CCD (Silberstein *et al*, 1994), hasta mayo de 2020.

En el estudio de la respuesta al tratamiento con la OnabotA de los pacientes con MC y cefalea diaria, se consideraron los pacientes incluidos en el registro correspondiente hasta noviembre de 2020.

En el trabajo de triptanofobia, se consideraron los pacientes incluidos en el registro específico de MC hasta mayo de 2019.

PROCEDIMIENTOS

En los estudios que evaluaron el uso de triptanes en la MC y la respuesta a la OnabotA en MC con cefalea diaria, todos los pacientes fueron atendidos por neurólogos pertenecientes a la Unidad de Cefaleas, que de manera rutinaria completan los registros clínicos. Asimismo, en la revisión bibliográfica de MC y cefalea diaria, tanto la recogida de datos como el análisis de los datos y la extracción de conclusiones fue realizado por el autor de la tesis.

Para evaluar la respuesta a la OnabotA en los pacientes con MC y cefalea diaria todos los pacientes recibieron 3 sesiones de la OnabotA con un intervalo de administración entre cada sesión de 12 semanas. Dicho procedimiento se realizó según el protocolo PREEMPT, inyectando 5U de forma subcutánea en 7 músculos de la cabeza y el cuello (frontal, *corrugator*, *procerus*, occipital, temporal, cervical paraespinal y trapecio) para un total de 155U. Dependiendo del perfil del paciente, se permitieron 40U adicionales de la OnabotA en tres grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) mediante la estrategia “*follow the pain*” (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En los estudios que evaluaron el uso de triptanes y la respuesta a la OnabotA se realizaron sendos análisis descriptivos de la muestra estudiada y sus características. Las variables cualitativas nominales y las variables ordinales se expresaron como frecuencia y porcentaje. Se evaluó si la distribución era normal mediante el test de Kolmogorov–Smirnov. Las variables cuantitativas continuas se presentaron como media y desviación estándar (DE) si la distribución era

normal; y como media y rango intercuartílico (RIC) si la distribución no era normal.

Se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para el contraste de hipótesis entre variables cualitativas. Para el contraste de hipótesis entre variables cualitativas y cuantitativas, se empleó la prueba de la t de Student o el análisis de la varianza cuando la distribución era normal; y la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis cuando la distribución no era normal.

Para analizar los objetivos secundarios, se realizaron análisis de regresión lineal univariante y posteriormente y multivariante. El nivel de significación estadística se estableció en 0.05. Se utilizó el método de Bonferroni para la corrección por comparaciones múltiples. No se realizó el cálculo del tamaño muestral, realizándose el análisis con todos los casos disponibles.

En el caso del estudio de los triptanes, se realizó un análisis de supervivencia mediante un análisis de Kaplan-Meier y una regresión de Cox.

Todo el análisis estadístico se realizó mediante el SPSS, versión 26.0, para Mac (IBM Corp. Armonk, NY). El análisis estadístico se realizó conjuntamente entre el investigador principal y los directores del estudio.

RESULTADOS

TRIPTANOPHOBIA IN MIGRAINE: A CASE-CONTROL STUDY ON THE CAUSES AND CONSEQUENCES OF THE NON-USE OF TRIPTANS IN CHRONIC MIGRAINE PATIENTS

Martínez-Pías E, García-Azorín D, Minguez-Olaondo A, Trigo J, Sierra Á, Ruiz M, Guerrero ÁL. Triptanophobia in migraine: A case-control study on the causes and consequences of the nonuse of triptans in chronic migraine patients. *Expert Rev Neurother.* 2021 Jan;21(1):123-130.

doi: 10.1080/14737175.2021.1842733.

PMID: 33111580.

Abstract

Background: *Triptanophobia* is the excessive and inadequately justified concern about potential risks of triptans. We evaluated causes and consequences of nonuse of triptans in chronic migraine (CM) **Methods:** Case-control study. We included CM patients firstly referred to headache unit. Patients were cases or controls depending on whether they were triptan naïve, or not. We analyzed if nonuse of triptans was justified by formal contraindications or adverse events. We assessed if triptan naïve patients had higher frequency of vascular risk factors (VRF), contraceptive drugs or older age. **Results:** We included 941 patients, 247 (26.2%) triptan users. Triptans had been discontinued due to tolerability in 116 patients (12.3%), being 578 patients (61.4%) triptan naïve. Formal

contraindications were found in 23 patients (2.4%). Frequency of VRF, contraceptive drugs or age did not differ between the groups ($p > 0.1$). Triptan users consumed symptomatic medications fewer days/month (13.9 vs 17.1, $p < 0.001$), were under prophylactic treatment more frequently (79.4% vs 34.8%, $p < 0.001$) and had medication overuse headache less frequently (55.1% vs. 63.0%, $p = 0.03$). Conclusion: Triptans were not used by three-quarters of CM patients. Nonuse of triptans was not justified by tolerability, frequency of contraindications, or frequency of VRF. Expert opinion: In the present study, we evaluated causes and consequences of the nonuse of triptans in CM sufferers. We analyzed frequency of triptan use in CM patients. We compared, between triptan users and triptan naïve patients, the presence of contraindications, frequency of vascular risk factors, and differences in management prior to the referral to a headache unit.

MIGRAÑA CRÓNICA CON CEFALEA DIARIA. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Martínez-Pías E, García-Azorín D, Trigo-López J, Sierra A, Guerrero-Peral AL. Migraña crónica con cefalea diaria. Revisión de la bibliografía [Chronic migraine with daily headache. Literature review]. Rev Neurol. 2021 Feb 16;72(4):133-140. Spanish.

doi: 10.33588/rn.7204.2020583.

PMID: 33570160.

Resumen

Introducción. A pesar de suponer un número no desdeñable de casos, los pacientes con migraña crónica y cefalea diaria son frecuentemente excluidos de los grandes ensayos clínicos terapéuticos. Estos individuos apenas han sido estudiados en la bibliografía y podrían presentar características específicas. Desarrollo. Un tercio de los pacientes con migraña crónica podría sufrir cefalea todos los días del mes, lo que supone hasta un 1,7-3,3% de los pacientes atendidos en una consulta de neurología general. Al ser excluidos de la mayor parte de los estudios, apenas hay información sobre sus características clínicas y respuesta al tratamiento, y pueden tener una historia de migraña más prolongada y una diferente respuesta al tratamiento. Los pacientes con migraña crónica y cefalea diaria podrían presentar mecanismos fisiopatológicos complejos que favorezcan la manifestación diaria de la migraña. El manejo de estos pacientes es

un reto terapéutico, y se ha propuesto la utilidad de la onabotulinumtoxinA.

Conclusiones. Los pacientes con migraña crónica y cefalea diaria pueden presentar características clínicas y terapéuticas específicas. Nuevos estudios podrían llevar a plantear su consideración diferenciada de la migraña crónica.

DAILY HEADACHE IN CHRONIC MIGRAINE IS A PREDICTIVE FACTOR OF RESPONSE IN PATIENTS WHO HAD COMPLETED THREE SESSIONS OF ONABOTULINUMTOXIN-A

Martínez-Pías E, Guerrero ÁL, Sierra Á, Trigo J, García-Azorín D. Daily Headache in Chronic Migraine Is a Predictive Factor of Response in Patients Who Had Completed Three Sessions of OnabotulinumtoxinA. *Toxins (Basel)*. 2021 Jun 21;13(6):432.

doi: 10.3390/toxins13060432.

PMID: 34205832.

Abstract

OnabotulinumtoxinA is one of the main preventive treatments for chronic migraine. Despite that up to one third of patients with chronic migraine suffer from daily headache, these individuals have hardly been studied. We conducted a prospective cohort study, including patients with chronic migraine and treated with OnabotulinumtoxinA according to the PREEMPT paradigm. The primary endpoint was to assess whether patients with chronic migraine and daily headache had a different response after three sessions of OnabotulinumtoxinA than patients without daily headache. The secondary endpoint was to analyse the presence of predictive factors that could be associated with a higher response to OnabotulinumtoxinA. Patients with daily headache had a reduction of 14.9 (SD: 9.7) headache days per month, patients with 22-29 headache days a reduction of 10.6 (SD: 9.9) days, and

patients with 15-21 headache days a reduction of 8.6 (SD: 7.1) days ($p < 0.001$). In the univariate regression analysis, a higher number of headache days per month at baseline was associated with higher odds of reduction in the number of headache days per month after OnabotulinumtoxinA treatment (OR: 0.474, 95% CI: 0.278-0.670, $p < 0.001$). This association was maintained in the multivariate regression analysis (OR: 0.540, 95% CI: 0.333-0.746, $p < 0.001$). In our sample, daily headache was not associated with a worse response to OnabotulinumtoxinA treatment. A higher frequency of headache at baseline was a predictor of better response to OnabotulinumtoxinA treatment.

DISCUSIÓN

PRINCIPALES HALLAZGOS

Pese a la discapacidad causada por la migraña, especialmente en su forma crónica, la mayoría de los pacientes que fueron evaluados en una Unidad de Cefaleas de un hospital de tercer nivel a consecuencia de una MC no había recibido el principal tratamiento sintomático, los triptanes.

Todos los pacientes con MC en los que no existan contraindicaciones para su uso deberían recibir tratamiento con triptanes (Evers *et al*, 2009). No obstante, a su llegada a nuestra Unidad de Cefaleas, sólo un 26% se encontraba en tratamiento con triptanes. Esto fue especialmente llamativo, dado que menos de un 3% de los pacientes presentaba contraindicaciones formales y sólo un 12% los había suspendido previamente por mala tolerancia. Por lo tanto, ni la presencia de contraindicaciones ni el antecedente de problemas de tolerabilidad justificaron la infrautilización de estos fármacos en nuestra muestra.

Hipotetizamos que este uso insuficiente de los triptanes podría deberse a la existencia de *triptanofobia*. Ésta podría definirse como la excesiva e inadecuadamente justificada preocupación de los profesionales de la salud sobre los potenciales riesgos de los triptanes.

Hasta tres de cada diez individuos con diagnóstico de MC presentan cefalea diaria (Lake, 2005). Esta cifra supondría hasta el 8% de los pacientes atendidos en las unidades de cefalea (Blumenfeld *et al*, 2011; Young *et al*, 2019). A pesar de un adecuado manejo mediante tratamientos sintomáticos como los AINEs o los triptanes y a tratamientos preventivos orales, toxina botulínica o los recientemente aprobados anticuerpos contra el CGRP, algunos pacientes mantienen una elevada frecuencia de cefalea. La presencia de cefalea diaria en

los pacientes con MC apenas había sido estudiada previamente. Se desconocen las características clínicas o si existe un mecanismo fisiopatológico específico en estos pacientes.

A pesar de su prevalencia, los pacientes con MC y cefalea diaria se han excluido reiteradamente de los principales ensayos clínicos aleatorizados para evaluar los diferentes fármacos preventivos (Dodick *et al*, 2010; Silberstein *et al*, 2017; Tepper *et al*, 2017; Detke *et al*, 2018; Lipton *et al*, 2020). Por ello, no disponemos de una estrategia de tratamiento concreta para estos pacientes, que se manejan frecuentemente como aquellos con MC sin cefalea diaria (Santos *et al*, 2020). El único tratamiento que ha sido analizado de forma concreta en pacientes con MC y cefalea diaria es la OnabotA (Caronna *et al*, 2018; Young *et al*, 2019). Tras analizar pacientes con MC y cefalea diaria que fueron sometidos a tres sesiones de tratamiento con la OnabotA, en nuestro estudio concluimos que la presencia de cefalea diaria no se asoció a una peor respuesta al tratamiento, observándose además que una mayor frecuencia de días de cefalea al mes al inicio se asoció a una mejor respuesta al tratamiento.

Sería recomendable ampliar en el futuro el estudio de pacientes con MC y cefalea diaria, valorando si estos pacientes deben continuar siendo excluidos de los ensayos clínicos. De lo contrario podría considerarse incluir a la MC con cefalea diaria como entidad independiente en la CIC.

CEFALEA CRÓNICA DIARIA

La Cefalea Crónica Diaria (CCD) es un término clásico utilizado durante las últimas décadas que agrupa a entidades en las que los pacientes presentan una

frecuencia de cefalea mayor a 15 días al mes (Silberstein *et al*, 1996; Silberstein *et al*, 2000). La CCD afecta hasta a 1 de cada 10 individuos de la población general, ocupando hasta el 40% del volumen de pacientes en las unidades de cefaleas (Pascual *et al*, 2001; Robbins *et al*, 2010).

El concepto de CCD fue utilizado por primera vez por Nappi en sus textos en los años 80 (Nappi *et al*, 1983) describiéndose posteriormente por Silberstein en 1994 su clasificación (Silberstein *et al*, 1994). No obstante, la CCD nunca ha sido incluida en la CIC, y de forma progresiva se ha ido sustituyendo su uso por el de las entidades a las que agrupa (*International Headache Society*, 1988; *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*, 2004; *Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018).

Hasta tres de cada cuatro pacientes con CCD presentan un fenotipo migrañoso (Silberstein *et al*, 1996). Los pacientes con migraña experimentan frecuentemente un aumento progresivo en su frecuencia de cefalea. Entre los pacientes que presentan ME, un 2,5% - 3% desarrollan anualmente una MC mediante un proceso que en el pasado fue denominado “transformación de la migraña”. Estos individuos pueden experimentar un aumento progresivo y lento o bien más rápido, desencadenado por factores precipitantes, en la frecuencia de dolores de cabeza, para finalmente presentar episodios de cefalea con mayor periodicidad, intensidad y duración (Bigal *et al*, 2008). Este concepto se conoció clásicamente como migraña transformada, considerado por primera vez en la clasificación de cefaleas crónicas de Silberstein en 1996 (Silberstein *et al*, 1996; Ezpeleta *et al*, 2015).

El término de migraña transformada fue sustituido por el de MC, de manera que los pacientes con CCD y cefalea de fenotipo migrañoso que satisficiesen los criterios diagnósticos vigentes de la CIC, se corresponderían con una MC (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013*). Esta podría ser la causa de que desde 2004, año en el que se proponen por primera vez los criterios diagnósticos de MC, el número de citaciones de CCD en *Pubmed* disminuye exponencialmente de forma inversamente proporcional al aumento de las citaciones de estudios sobre la MC.

A pesar del uso extendido del término CCD, su nomenclatura puede conducir a equívoco y confusión, ya que ni siquiera la mitad de los pacientes con CCD presentan dolor todos los días del mes (*Saper et al, 2002*). Por ello, ante un paciente con cefalea crónica de fenotipo migrañoso que presente dolor todos los días del mes, se utiliza actualmente el término MC con cefalea diaria. En la *Figura 7* se muestra la evolución histórica del concepto de MC.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL CONCEPTO DE MIGRAÑA CRÓNICA

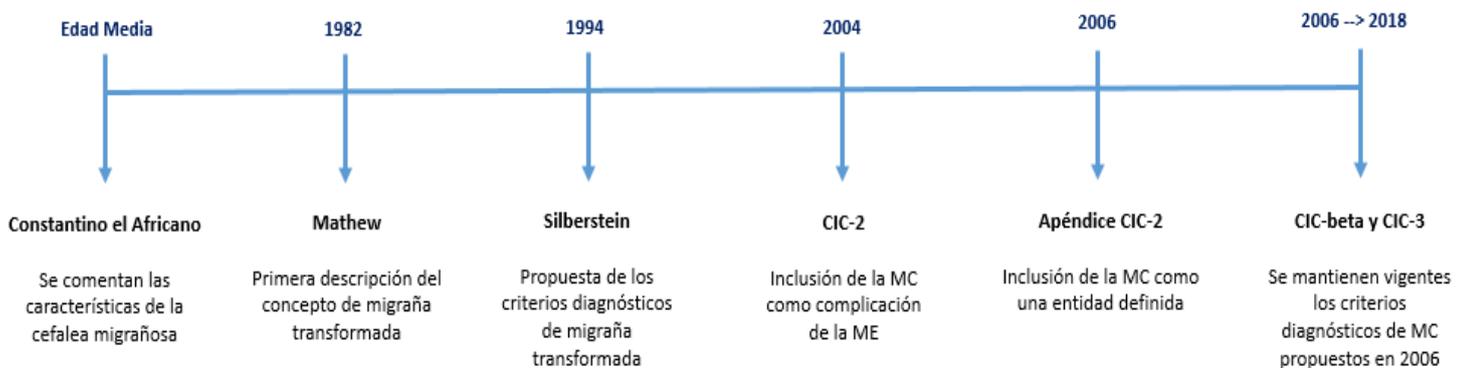


FIGURA 7: Evolución histórica del concepto de migraña crónica. MC: Migraña crónica. ME: Migraña episódica. CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con Microsoft PowerPoint.

MIGRAÑA CRÓNICA CON CEFALEA DIARIA

Uno de cada diez pacientes evaluados en la consulta de neurología (Gracia-Naya, *et al*, 2008) y dos de cada diez pacientes evaluados en las unidades de cefalea presentan MC (Rojo *et al*, 2015). Hasta un tercio de los pacientes con MC presentan cefalea diaria, lo que en España según algunas estimaciones se corresponde con más de 300.000 personas (Garrido *et al*, 2018). No obstante, ante la ausencia de estudios que evalúen específicamente a estos pacientes, su número podría ser todavía mayor.

A pesar de la prevalencia (Lake, 2005) y la gran discapacidad (Bigal *et al*, 2003) que padecen estos pacientes, la MC con cefalea diaria nunca se ha incluido de forma específica en la CIC (*International Headache Society*, 1988; *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*, 2004; *Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2013; *Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018). Por la posible creencia de adolecer una forma especialmente grave y resistente a tratamiento, estos pacientes no han sido incluidos en la mayor parte de los ensayos clínicos que han evaluado los tratamientos preventivos en la MC (*Tabla 6*).

Fármaco evaluado	Autor	Año	Excl usió n	Comentarios
Topiramato (Silberstein <i>et al</i> , 2007)	Silberstein	2007	No	No excluye a pacientes con cefalea diaria
Topiramato (Diener <i>et al</i> , 2007)	Diener	2007	No	No excluye a pacientes con cefalea diaria
OnabotA (Dodick <i>et al</i> , 2010)	Dodick	2010	Sí	Exclusión de los pacientes con cefalea diaria continua
Erenumab (Tepper <i>et al</i> , 2017)	Tepper	2017	Sí	Exclusión de los pacientes con cefalea todos los días del mes o que durante menos de cuatro días al mes estuviesen libres de cefalea
Fremanezumab (Silberstein <i>et al</i> , 2017)	Silberstein	2017	Sí	Exclusión de los pacientes con cefalea todos los días del mes o que durante menos de cuatro días al mes estuviesen libres de cefalea
Galcanezumab (Detke <i>et al</i> , 2018)	Detke	2018	Sí	Exclusión de los pacientes con cefalea diaria persistente
Fremanezumab (Ferrari <i>et al</i> , 2019)	Ferrari	2019	No	No excluye a pacientes con cefalea diaria. (los excluye sólo si la cefalea es diaria y además dura > 80% del día)

Eptinezumab (Lipton <i>et al</i> , 2020)	Lipton	2020	Sí	Exclusión de los pacientes con cefalea todos los días del mes o que durante menos de cuatro días al mes estuviesen libres de cefalea
Galcanezumab (Mulleners <i>et al</i> , 2020)	Mulleners	2020	No	No excluye a pacientes con cefalea diaria
Eptinezumab (Kudrow <i>et al</i> , 2021)	Kudrow	2021	No	No excluye a pacientes con cefalea diaria
Erenumab (Reuter <i>et al</i> , 2022)	Reuter	2022	No	No excluye a pacientes con cefalea diaria

TABLA 6: Elegibilidad de los pacientes con cefalea diaria en los principales ensayos de fármacos con nivel de evidencia I para el tratamiento de la migraña crónica. OnabotA: OnabotulinumtoxinA.

Algunos autores han sugerido que estos pacientes con MC y cefalea diaria podrían presentar una menor regresión a ME y por tanto mecanismos de cronificación más complejos (Seok *et al*, 2006), desencadenando una mayor refractariedad a los tratamientos (Sacco *et al*, 2020). Esto, junto a una posible menor adhesión al tratamiento y las menores expectativas en lograr un control completo del dolor en estos pacientes con MC y cefalea diaria, podría haber influido en la exclusión de este grupo de pacientes en los ensayos.

A pesar de todo, es complicado definir qué pacientes presentan cefalea diaria. La migraña presenta un componente cíclico y la mayoría de los pacientes tienen

una frecuencia de cefalea variable. En un estudio longitudinal con seguimiento durante un año, hasta tres cuartas partes de los pacientes con MC presentaron frecuencia de menos de 15 días de cefalea al mes en al menos una ocasión durante el año de seguimiento (Adams *et al*, 2015; Lombard *et al*, 2020).

La causa por la que algunos pacientes con MC presentan cefalea diaria es todavía desconocida. No se han descrito particularidades en la fisiopatología de estos pacientes, aunque si se ha hipotetizado una relación entre la frecuencia de cefalea y unos mayores niveles séricos de CGRP (Cernuda-Morollon *et al*, 2013). Por ello, los pacientes con MC y cefalea diaria podrían presentar niveles más elevados de CGRP que los pacientes sin cefalea diaria.

Se han descrito en la literatura múltiples factores de riesgo involucrados en la cronificación de la migraña. Sin embargo, no existe información sobre si estos factores asociados a la cronificación afectan del mismo modo en la aparición y perpetuación de la MC con cefalea diaria. La *Figura 8* muestra los principales factores de riesgo modificables de cronificación de la migraña (Xu *et al*, 2020).



FIGURA 8: Principales factores modificables cronificación migraña. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

Entre estos factores destaca el uso excesivo de medicación, que está presente hasta en el 70% de los pacientes con MC y cefalea diaria (Pascual *et al*, 2008). A pesar de ello, sólo un estudio entre los que han analizado la frecuencia de MC y cefalea diaria excluyó de forma específica a los pacientes que presentaban uso excesivo de medicación (Saper *et al*, 2001), y es un debate en la comunidad científica si el uso excesivo de medicación sintomática es una causa y/o una consecuencia de una elevada frecuencia de días de cefalea al mes.

Cefalea diaria persistente de nueva aparición

El diagnóstico de MC con cefalea diaria es clínico, y algunos de estos pacientes podrían presentar dolor todos los días ya desde el inicio. En estos casos, es fundamental realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre los pacientes que presenten MC con cefalea diaria y aquellos que presenten cefalea diaria persistente de nueva aparición (*Tabla 7*).

A: Cefalea persistente que cumpla los criterios B y C
B: Inicio concreto que se recuerda claramente, con dolor que se vuelve continuo ya desde las primeras 24 horas
C: Presente durante más de 3 meses
D: Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

TABLA 7: Criterios diagnósticos vigentes de la cefalea diaria persistente de nueva aparición (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas.

La cefalea diaria persistente de nueva aparición se incluyó por primera vez en la CIC-2 en el año 2004 (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004*), y se mantiene en la CIC-3 vigente (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). Para su diagnóstico, se debe realizar un adecuado diagnóstico diferencial y etiológico, que excluya aquellas posibles causas secundarias (Yamani *et al*, 2019), recomendándose realizar un estudio analítico, serológico, de neuroimagen con estudio del sistema vascular arterial y venoso y con la realización de una punción lumbar con determinación de la presión de apertura y la composición del líquido cefalorraquídeo (Yamani *et al*, 2019; Santos *et al*, 2020). Una vez excluida una causa secundaria, debe distinguirse esta entidad del resto cefaleas primarias que pueden debutar con cefalea diaria (*Figura 9*).

Cefaleas primarias que pueden debutar con cefalea diaria

Cefalea numular

Migraña crónica

Hemicránia continua

Cefalea tipo tensión crónica

FIGURA 9: Cefaleas primarias que pueden debutar con cefalea diaria (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con Microsoft PowerPoint.

A diferencia de estas, los pacientes con cefalea diaria persistente de nueva aparición recordarán perfectamente la fecha concreta de inicio de su cefalea. Además, esta cefalea ocurre característicamente en individuos sin historia previa de cefalea (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*).

Los pacientes con cefalea diaria persistente de nueva aparición presentan comorbilidades como trastornos del sueño, síntomas visuales, quejas subjetivas de memoria y falta de concentración o sensación de inestabilidad (Li *et al*, 2002). No existe tratamiento específico, y el manejo se suele realizar según el fenotipo clínico (Yamani *et al*, 2019), utilizándose incluso tratamientos como la OnabotA (Ali *et al*, 2019) o los bloqueos anestésicos (Puledda *et al*, 2018). Un estudio retrospectivo publicado en 2019 analizó, en los Estados Unidos de América (EEUU), la respuesta al tratamiento con OnabotA en 16 pacientes con cefalea diaria persistente desde el inicio. Un 50% de los pacientes presentó una mejoría en la frecuencia de cefalea y un 50% y 78% una disminución de la intensidad de los episodios de cefalea a los 6 y 12 meses, respectivamente (Ali *et al*, 2019). En casos refractarios, algunas series de casos han sugerido la utilidad de infusiones intravenosas de metiprednisolona (Prakash *et al*, 2010), lidocaína (Rosen *et al*, 2009) o ketamina (Pomeroy *et al*, 2017).

No obstante, y a pesar de mantenerse en la CIC, ciertos autores han hipotetizado

en los últimos tiempos que la cefalea diaria persistente de nueva aparición podría ser una forma atípica de presentación de otras cefaleas primarias, principalmente la MC, y no una entidad en sí misma (Lobo *et al*, 2022).

TRATAMIENTO AGUDO DE LA MIGRAÑA

Aunque existen tratamientos efectivos y seguros para migraña, que disminuyen la discapacidad (Weatherall, 2015), estos no son siempre empleados. Todos los pacientes con MC deberían recibir triptanes como tratamiento sintomático (Evers *et al*, 2009). A pesar de ello, sólo un 26% de los pacientes utilizaban triptanes en el momento de ser evaluados por primera vez en nuestra Unidad de Cefaleas. Estas cifras son similares a la descritas en estudios realizados en otros países, entre el 14 y el 25% (Katsarava *et al*, 2018; Schwedt *et al*, 2018), y ligeramente inferiores a las de otros estudios realizados en España, en los que se ha descrito un uso de entre el 17-48% (Gracia-Naya *et al*, 2008; Garrido *et al*, 2018). Los AINEs continúan siendo el tratamiento más utilizado para los ataques de migraña, y hasta tratamientos no recomendados en migraña como los opioides se usan más que los triptanes en algunas regiones como en EEUU (Woolley *et al*, 2017).

Los triptanes son el tratamiento más efectivo disponible en este momento en nuestro medio para los ataques de migraña, con un mejor perfil de eficacia-efectividad y buena tolerabilidad y seguridad en comparación con los otros tratamientos agudos aprobados en España, los AINEs y los ergóticos. Los recientemente aprobados gepantes (¹Lipton *et al*, 2019; ²Lipton *et al*, 2019) y el lasmiditan (Kuca *et al*, 2018) todavía no están disponibles en nuestro país (*Figura*

10). La *Tabla 8* compara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los tratamientos sintomáticos existentes para migraña.

Tratamiento	Eficacia	Tolerabilidad	Seguridad
Triptanes	<p>41-69% ausencia de dolor a las 2 horas (Thorlund <i>et al</i>, 2014)</p> <p>42-76% alivio del dolor a las 2 horas (Cameron <i>et al</i>, 2015)</p>	<p>12-36% efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Náuseas (4-13%) - Mareo (2-11%) - Fatiga (2-14%) - Parestesias (3-11%) <p>(Tajti <i>et al</i>, 2015)</p>	<p>< 3% eventos adversos cerebrovasculares o cardiovasculares (Hall <i>et al</i>, 2004)</p>
AINEs	<p>22-30% ausencia de dolor a las 2 horas</p> <p>46-52% alivio del dolor a las 2 horas (Cameron <i>et al</i>, 2015; Wentz <i>et al</i>, 2008)</p>	<p>5-28% efectos adversos (Ferrari <i>et al</i>, 2002; Feleppa <i>et al</i>, 2008)</p> <p>> 10% gastrointestinales (náuseas, vómitos), 5-10% centrales (mareo, inestabilidad), < 5% otros (tos, dolor torácico) (Tajti <i>et al</i>, 2015)</p>	<p>Eventos adversos serios muy escasos (< 0,1%) (Rabbie <i>et al</i>, 2010; Derry <i>et al</i>, 2013)</p>

Ergóticos	27-51% ausencia de dolor a las 2 horas 31-38% alivio del dolor a las 2 horas (Cameron <i>et al</i> , 2015; Miljkovic <i>et al</i> , 2018)	17-41% efectos adversos (Ferrari <i>et al</i> , 2002; Feleppa <i>et al</i> , 2008) > 10% centrales (mareo, calambres, disgeusia), 5-10% gastrointestinales (náuseas), (Tajti <i>et al</i> , 2015)	Vasoconstricción arterial Fibrosis peritoneal, pulmonar o pericárdica, aunque casos aislados (Dahlöf <i>et al</i> , 2012)
Lasmiditan	32% ausencia de dolor a las 2 horas 61% alivio del dolor a las 2 horas (Hou <i>et al</i> , 2020)	Mareo 17%, parestesias 7%, somnolencia 6%, fatiga 2% (Hou <i>et al</i> , 2020)	No contraindicaciones en otras patologías (Ficha técnica Lasmiditan, 2019)
Gepantes	19-33% ausencia de dolor a las 2 horas 48-78% alivio del dolor a las 2 horas (Negro <i>et al</i> , 2019; Moreno-Ajona <i>et al</i> , 2022)	5-36% efectos adversos Los más frecuentes náuseas (2-12%) y fatiga (1-10%). Somnolencia, boca seca, mareo y estreñimiento < 5%. (Negro <i>et al</i> , 2019; Goadsby <i>et al</i> , 2020)	No contraindicaciones en otras patologías (Ficha técnica Ubrogepante, 2019)

TABLA 8: Comparativa de eficacia, tolerabilidad y seguridad de los tratamientos sintomáticos agudos de migraña. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

Tratamientos sintomáticos agudos migraña



FIGURA 10: Tratamientos sintomáticos agudos para migraña en España (Santos *et al*, 2020).

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

Los triptanes son agonistas de la 5-HT. Sus efectos adversos se relacionan con su mecanismo de acción, especialmente a través de la estimulación de los receptores 5-HT_{1B} (Andrew *et al*, 2005). Al actuar sobre estos receptores se produce una vasoconstricción tanto intra como extracraneal (Figura 11) contraindicándose el uso de triptanes en pacientes con patología vascular coronaria, cerebral o periférica (Ferrari *et al*, 2002).

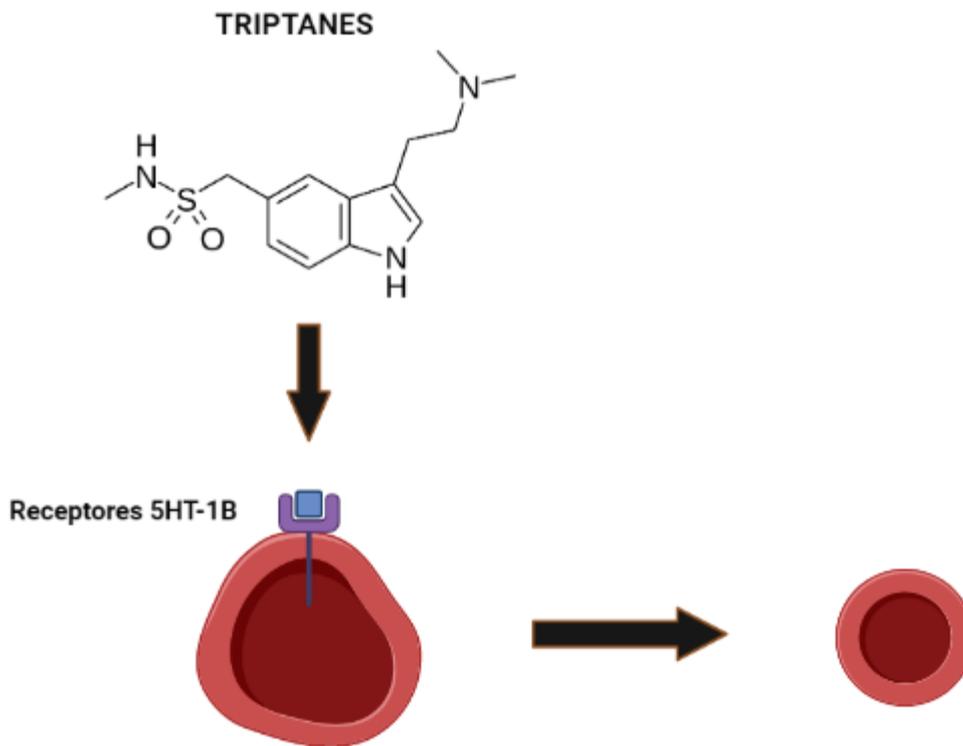


FIGURA 11: Vasoconstricción secundaria a la unión de los triptanes a los receptores 5-hidroxitriptamina 1B (adaptado de Andrew *et al*, 2005). 5-HT: 5-hidroxitriptamina. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

Las contraindicaciones para el uso de triptanes en pacientes con migraña no son frecuentes. En nuestro estudio, sólo un 2% del total de los pacientes del estudio y un 3% de los pacientes que no utilizaban triptanes en ese momento presentaron contraindicaciones para el uso de estos fármacos. En un estudio observacional realizado en el Reino Unido en 2004 sobre una muestra de 63.575 pacientes con diagnóstico de migraña y uso de triptanes, un 0,3% presentó ictus, un 0,2% infarto de miocardio y un 0,9% cardiopatía isquémica (Hall *et al*, 2004).

En cuanto a la tolerabilidad de los triptanes, un 12,3% de los pacientes de nuestra muestra habían utilizado y suspendido el tratamiento como

consecuencia de sus efectos adversos. Estas cifras son similares a las de estudios previos, donde se registraron tasas de discontinuación del 9,6% (Wells *et al*, 2014) y efectos adversos en un 12-36% de los pacientes, entre los que destacan los efectos secundarios centrales (Tajti *et al*, 2015) (*Tabla 8*).

Ni las contraindicaciones ni sus efectos adversos fueron, por tanto, razón suficiente para la no utilización de los triptanes, planteándose como posibles causas de su escaso uso su coste o la presencia de factores de riesgo vascular. Sin embargo, se trata de tratamientos coste-eficientes que reducen tanto los costes directos (Adelman *et al*, 2004) como indirectos (Lipton, 2015; Katsarava *et al*, 2018). Asimismo, estos tratamientos están financiados en nuestro sistema sanitario, que cubre hasta el 60% del coste en la población activa y el 90% en los pacientes jubilados o pensionistas (Ministerio de Trabajo, 2020). El coste de los triptanes orales en comprimidos se expone en la *Tabla 9*.

Triptan	Marca	Dosis (mg)	Número de comprimidos	Precio de venta al público (euros)	Precio por comprimido (euros)
Almotriptán	Almogran / Amignul	12,5	6	29,30	4,89
Eletriptán	Relert / Relpax	20	4	8,80	2,20
		40	4	17,59	4,40

Frovatriptán	Forvey	2,5	4	21,40	5,35
Naratriptán	Naramig	2,5	6	19,14	3,19
Rizatriptán	Maxalt / Maxalt Max	10	6	26,40	4,4
Sumatriptán	Imigran Neo	50	4	12,18	3,10
Zolmitriptán	Zomig	2,5	6	16,08	2,68

TABLA 9: Coste de los diferentes tipos de triptanes con presentación en comprimidos orales disponibles en España.

Finalmente, al ser los triptanes fármacos que potencialmente pueden producir efectos adversos vasculares, en nuestro estudio se evaluó la frecuencia de factores de riesgo vascular en los pacientes que utilizaron triptanes previamente, comparándolos con los que no lo hicieron. No se evidenciaron diferencias entre los grupos, no siendo por tanto tampoco la causa aparente de su infrautilización.

Los potenciales riesgos de los triptanes, principalmente sus posibles efectos adversos vasculares, aunque infrecuentes, probablemente generen en los facultativos un miedo generalizado al uso de este grupo de fármacos.

Esta infrautilización de los triptanes posiblemente secundaria a la preocupación excesiva de los facultativos, ha sido bautizada como *triptanofobia*, término no utilizado previamente en la literatura. Ante la ausencia de una justificación puramente médica para la infrautilización de los triptanes, hipotetizamos como posible causa una “inseguridad”. Los triptanes son tratamientos con cierta fama

de peligrosos entre los médicos, especialmente en aquellos no dedicados a la neurología ni de forma específica a las cefaleas. Los potenciales riesgos de los triptanes, principalmente sus posibles efectos adversos vasculares, aunque infrecuentes, podrían provocar entre los profesionales sanitarios una inseguridad y preocupación desmedidas que justifiquen en parte su infrautilización (Ferrari *et al*, 2002) (Figura 12).



FIGURA 12: Posibles causas de la infrautilización de los triptanes. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

La existencia de *triptanofobia* podría estar influenciada por la escasa educación en cefaleas que reciben los estudiantes de medicina durante su formación universitaria, la cual tampoco es suficiente durante la especialidad (Kleineberg *et al*, 2020). Las cefaleas son un campo todavía desconocido, en el que la mayor parte de los médicos no tienen oportunidad de adquirir suficiente competencia

durante su formación especializada. Por otro lado, las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el uso de triptanes, estableciendo como criterio de uso excesivo el límite de 10 días al mes (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*), así como la presentación de las pastillas en blisters de dos a nueve pastillas (*Figura 13*), pueden generar una sensación en los profesionales de que estos fármacos se deben evitar.



FIGURA 13: Presentación de sumatriptán y zolmitriptán en blisters con pocos comprimidos. *
Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con Microsoft PowerPoint.

La presencia de esta *triptanofobia* podría provocar consecuencias muy negativas en los pacientes con MC. Al no utilizar estos tratamientos, los ataques de migraña podrían ser más prolongados y graves, produciendo una mayor discapacidad y un empeoramiento de la calidad de vida de estos pacientes (*Lombard et al, 2020*). Esto podría implicar un aumento de los costes, tanto directos por visitas a urgencias, tratamientos y revisiones médicas, como indirectos a través de un mayor absentismo y presentismo laboral (*Adelman et al, 2004*). Por otra parte, los pacientes podrían aumentar el uso de otros tratamientos sintomáticos, favoreciendo el uso excesivo de medicación y la

cronificación de la cefalea (Vandenbussche *et al*, 2018).

Finalmente, en cefaleas atípicas con fenotipo migrañoso, la respuesta a los triptanes puede ayudarnos a reafirmarnos en el diagnóstico de migraña, correspondiéndose además con un criterio diagnóstico. Si no utilizamos estos tratamientos, podemos alcanzar un control subóptimo del dolor, lo que nos podría hacer replantearnos el cuadro y retrasar el diagnóstico definitivo de migraña. En España existe un retraso de hasta siete años desde el inicio de los síntomas de los pacientes hasta el diagnóstico de migraña (Garrido *et al*, 2018) (*Tabla 10*).

	Media (años)	Desviación estándar (años)
Edad de inicio de la migraña	16,3	9,6
Edad al diagnóstico	21,6	10,0
Años de retraso hasta el diagnóstico	7,3	7,2

TABLA 10: Retraso diagnóstico de los pacientes con migraña crónica (Garrido *et al*, 2018).

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A Y MIGRAÑA CRÓNICA CON CEFALEA DIARIA

La OnabotA, junto con el resto de los tratamientos preventivos, podría reducir la

frecuencia de ataques de cefalea, la discapacidad asociada a la migraña y el uso de tratamientos sintomáticos (Silberstein, 2015; Silberstein *et al*, 2015). La OnabotA es una de las opciones terapéuticas de las que disponemos en MC con nivel de evidencia I (*Tabla 11*).

Clase	Fármaco	Vía de administración	Nivel evidencia
Neuromodulador	Topiramato	Oral	I
Toxina botulínica	OnabotA	Subcutánea	I
Bloqueos anestésicos	Lidocaína Mepivacaína	Subcutánea	I
Anticuerpos monoclonales	Erenumab Fremanezumab Galcanezumab Eptinezumab	Subcutánea Subcutánea Subcutánea Intravenosa	I I I I

TABLA 11: Tratamientos preventivos con nivel de evidencia I en migraña crónica (Santos *et al*, 2020). OnabotA: OnabotulinumtoxinA.

En España, se recomienda la utilización de la OnabotA en los pacientes con MC y ausencia de efectividad o mala tolerancia a al menos dos tratamientos preventivos orales administrados en dosis suficiente y durante al menos tres

meses (Gago-Veiga *et al*, 2019; Santos *et al*, 2020). No obstante, se ha descrito una infrautilización de este fármaco y muchos facultativos demoran su inicio esperando una respuesta a diferentes tratamientos preventivos orales (²García-Azorín *et al*, 2019). En nuestro medio, tras una encuesta realizada a 155 neurólogos generales, sólo un 50% afirmó utilizar la OnabotA tras la falta de eficacia / tolerancia a dos tratamientos preventivos (²García-Azorín *et al*, 2019). En cuanto a otras regiones, en otra encuesta realizada en Italia a 64 unidades de cefalea, el 60% describieron ofrecer tratamiento con la OnabotA únicamente tras la falta de eficacia / tolerancia a más de tres tratamientos preventivos orales (Tassorelli *et al*, 2017).

El mecanismo de acción mediante el cual la OnabotA proporciona un efecto analgésico en la cefalea no es del todo conocido, aunque se ha relacionado con un mecanismo principalmente periférico, actuando sobre la liberación de CGRP, glutamato y sustancia P y bloqueando la translocación de receptores de membrana como los receptores de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1) (Gfrerer *et al*, 2018; Gago-Veiga *et al*, 2019; Burstein *et al*, 2020).

La OnabotA ha mostrado eficacia tanto en ensayos clínicos como efectividad en práctica clínica real. La eficacia del tratamiento con la OnabotA se demostró por primera vez en los ensayos clínicos PREEMPT I y II en 2010 (Aurora *et al*, 2010; Diener *et al*, 2010). Ambos estudios incluyeron una fase aleatoria doble ciego de 24 semanas seguida de una fase abierta de 32 semanas en las que se administraron 155-195 U de la OnabotA o de placebo a pacientes cada 12 semanas (Dodick *et al*, 2010; Aurora *et al*, 2011). Los pacientes que recibieron tratamiento con la OnabotA presentaron una disminución media de 8,4 días a las 24 semanas (Dodick *et al*, 2010) y de 11,7 días a las 56 semanas con respecto

al inicio del estudio (Aurora *et al*, 2011) en comparación con 6,6 y 10,8 en los pacientes que recibieron tratamiento con placebo. Los pacientes con la OnabotA presentaron también un 47% de tasa de respuesta del 50% a las 24 semanas (Dodick *et al*, 2010) y del 69% las 56 semanas (Aurora *et al*, 2011). Los pacientes bajo tratamiento con la OnabotA también presentaron una mayor reducción en la frecuencia de episodios de migraña, en el número de días de cefalea moderada o intensa y en el número de horas de cefalea con respecto al placebo (Dodick *et al*, 2010).

El estudio COMPEL proporcionó en 2018 evidencia sobre la eficacia de la OnabotA a largo plazo en pacientes con MC. Se analizó de forma prospectiva la eficacia de la OnabotA a las 108 semanas de tratamiento en pacientes diagnosticados de MC, administrando 155U de la OnabotA cada 12 semanas. Los 373 pacientes que completaron en estudio presentaron una reducción media de 10,7 días de cefalea al mes a las 108 semanas con respecto al inicio, siendo la tasa de discontinuación del 4,5% (Blumenfeld *et al*, 2018).

Posteriormente se realizaron estudios en vida real que aportaron evidencia del beneficio de la OnabotA en MC. En 2019 se publicó un estudio realizado en Australia en el que se analizó de manera retrospectiva a 211 pacientes con MC que recibieron 155-205U de la OnabotA cada 12 semanas. A las 24 semanas, tras administrar dos ciclos de tratamiento, los pacientes presentaron una reducción media de 10,6 días de cefalea al mes (Stark *et al*, 2019). En el mismo 2019, se publicó el estudio prospectivo REPOSE, europeo y multicéntrico, que analizó la respuesta al tratamiento con 155-195U de la OnabotA administrada cada 12 semanas en pacientes con MC. Tras analizar a 3499 pacientes, se observó una reducción media de 8 días de cefalea al mes a las 24 semanas tras

dos ciclos de tratamiento, que aumentó progresivamente hasta los 13,1 días de cefalea al mes a las 96 semanas tras ocho ciclos de tratamiento (Ahmed *et al*, 2019). En 2021, un nuevo estudio prospectivo europeo y multicéntrico describió la respuesta a la administración de 155-195U de la OnabotA en pacientes con MC. Tras evaluar a 2879 pacientes y analizar la respuesta a las 36 semanas tras tres ciclos de tratamiento, un 40,2% de los pacientes presentó una reducción de al menos un 50% y un 11,7% una reducción del 30-49% del número de días de cefalea al mes con respecto al inicio (Ornello *et al*, 2021).

A pesar de que la eficacia de la OnabotA está de sobra demostrada en pacientes con MC, apenas existen estudios que evalúen la eficacia o efectividad de este u otros tratamientos en pacientes con MC y cefalea diaria. Estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos PREEMPT (Dodick *et al*, 2010). Aun así, la OnabotA es el único tratamiento que se ha evaluado de forma específica en vida real en pacientes con MC y cefalea diaria.

Los primeros estudios en evaluar de forma concreta la respuesta al tratamiento con la OnabotA en pacientes con MC y cefalea diaria se publicaron en 2019. Caronna y colaboradores analizaron de forma retrospectiva la respuesta al tratamiento con 155U de la OnabotA en 139 pacientes con MC y cefalea por uso excesivo de medicación sintomática. Un 71,2% de los pacientes presentaban MC y cefalea diaria al inicio del estudio. A las 24 semanas, sólo un 23,2% de los pacientes presentaba cefalea diaria (Caronna *et al*, 2019). También en 2019 se publicó un subanálisis del estudio COMPEL. Se analizaron 641 pacientes con MC, de los cuales 138 (21,5%) presentaban cefalea diaria al inicio del estudio, administrando a todos 9 ciclos de 155U de la OnabotA durante 108 semanas. Los pacientes con MC y cefalea diaria presentaron una reducción media de 5,7

días de cefalea al mes a las 24 semanas, de 8,3 días a las 60 semanas y de 10,5 días a las 108 semanas (Young *et al*, 2019). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la respuesta de los pacientes con MC y cefalea diaria frente a aquellos sin cefalea diaria.

En nuestro estudio, analizamos la respuesta al tratamiento tras tres sesiones de la OnabotA en pacientes con MC y cefalea diaria. Los pacientes con MC y cefalea diaria presentaron una reducción media de 14,9 días de cefalea al mes a las 32-36 semanas, cifras superiores a los pacientes sin cefalea diaria (reducción media de 10,6 días en los pacientes con 22-29 días de cefalea mes y 8,5 días en los pacientes con 15-21 días de cefalea al mes). En la misma línea, el 59,6% de los pacientes con MC y cefalea diaria presentaron una tasa de respuesta del 50%, cifras también superiores a los pacientes sin cefalea diaria.

CEFALEA DIARIA COMO FACTOR PREDICTOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La presencia de cefalea diaria podría actuar como un factor predictor de respuesta al tratamiento preventivo en los pacientes con MC, aunque existen importantes diferencias entre los estudios publicados. Lake realizó en 2005 un análisis post hoc de un estudio previo estadounidense observacional de 2002 en el que se analizaba la respuesta a tizanidina en un grupo de pacientes con CCD (Lake, 2005), la mayor parte de ellos con diagnóstico de MC (Saper *et al*, 2001). Seleccionaron a 10 pacientes con cefalea diaria y 20 pacientes sin cefalea diaria y compararon la respuesta al tratamiento. A las 4 semanas, los pacientes con

cefalea diaria presentaban una reducción media de 3,0 días de cefalea, mientras que los pacientes sin cefalea diaria una reducción media de 8,3 días de cefalea. Concluyeron por tanto que los pacientes con cefalea diaria respondían peor al tratamiento preventivo que los pacientes sin cefalea diaria (Lake, 2005). En 2011 Gaul y colaboradores realizaron un estudio observacional en una Unidad de Cefaleas en Alemania analizando el manejo de 841 pacientes con diagnóstico de migraña, cefalea tipo tensión y cefalea por uso excesivo de medicación sintomática. Los pacientes con MC y cefalea tipo tensión crónica que presentaban al inicio del estudio más de 25 días de cefalea al mes, incluyendo pacientes con cefalea diaria, presentaban una mejor respuesta a los tratamientos preventivos que los pacientes con una menor frecuencia de cefalea (Gaul *et al*, 2011).

El único tratamiento que ha sido evaluado de forma específica en pacientes con MC y cefalea diaria es la OnabotA. En 2018 se realizó una revisión bibliográfica analizando la evolución del concepto de MC, así como las fortalezas y debilidades de los criterios diagnósticos vigentes. En este trabajo se propuso que la presencia de MC y cefalea diaria de más de 6 meses de evolución puede actuar como factor predictor de una peor respuesta al tratamiento con la OnabotA (Tinsley *et al*, 2018). En 2020 se realizó en España un estudio de cohorte prospectivo en el que se evaluó la respuesta a la OnabotA administrada según el protocolo PREEMPT. Tras incluir a 221 pacientes, se concluyó que la presencia de cefalea diaria era un factor predictor de una mayor respuesta a los 6 meses de tratamiento con la OnabotA (Alpuente *et al*, 2020). En nuestro estudio, la presencia de cefalea diaria fue un factor pronóstico para una mayor respuesta al tratamiento con la OnabotA, existiendo una reducción de 0,5 días de cefalea por

cada día adicional de cefalea que presentaban los pacientes al inicio del estudio.

Teniendo en cuenta que todos los pacientes deberían completar al menos tres sesiones con la OnabotA debido a su efecto acumulativo, en nuestro estudio evaluamos la respuesta al tratamiento a los nueve meses (32-36 semanas) en lugar de mes a mes o trimestralmente. Esto podría explicar las diferencias frente a otros estudios en cuanto a si la cefalea diaria es un factor predictor de una mayor o menor respuesta al tratamiento con la OnabotA.

Como se ha comentado previamente, se ha sugerido que podría existir una relación entre la presencia de mayores niveles séricos de CGRP y una mayor frecuencia de la cefalea (Cernuda-Morollon *et al*, 2013). Por otra parte, se ha comprobado que los niveles más elevados de CGRP predicen una mejor respuesta al tratamiento con la OnabotA, reduciéndose además los niveles del neuropéptido tras la administración de esta toxina (Cernuda-Morollón *et al*, 2014; ²Cernuda-Morollón *et al*, 2015; ²Domínguez *et al*, 2018). Por ello, los pacientes con MC y cefalea diaria, al presentar una mayor frecuencia de cefalea que los pacientes sin cefalea diaria, presentarían niveles más elevados de CGRP y, por tanto, podrían tener una mejor respuesta al tratamiento con la OnabotA.

LIMITACIONES

La posibilidad de generalizar los resultados de la revisión bibliográfica efectuada sobre la MC con cefalea diaria se ha visto limitada por la escasez de estudios desarrollados sobre el tema. Dichos estudios se realizaron utilizando diferentes metodologías, siendo algunos de ellos no aleatorizados ni doble ciego.

Asimismo, las variables de respuesta al tratamiento evaluadas en estos estudios de pacientes con MC y cefalea diaria no fueron homogéneas, siendo difícil extraer conclusiones generalizadas. Además, no se consultaron otras bases de datos, como *Scopus* o *Web of Science*.

Los estudios de triptanofobia y de respuesta al tratamiento con la OnabotA en pacientes con MC y cefalea diaria fueron observacionales unicéntricos, en los que no se calculó el tamaño muestral. Se utilizó por primera vez el término *triptanofobia*, que no se corresponde completamente con la definición clásica de fobia al no asumir sus connotaciones negativas. No se evaluó la posible presencia de *triptanofobia* de manera directa en médicos de atención primaria u otros especialistas.

El estudio de triptanofobia se centró, por la temática de la tesis, en pacientes con MC y no con ME. Por ello, los resultados de MC podrían no ser extrapolables a los pacientes con ME, en los que la edad media suele ser inferior.

Al calcular la respuesta al tratamiento con la OnabotA en pacientes con MC y cefalea diaria no se dispuso de un grupo control, no se realizó un análisis por intención de tratar y sólo se incluyeron pacientes de un hospital terciario, pudiendo incurrir en un sesgo de selección. Además, el concepto de cefalea diaria se evaluó en el momento de administrar el tratamiento con la OnabotA, sin hacer distinción de cuanto había durado la cefalea diaria antes de iniciarse el tratamiento.

CONCLUSIONES

En base a los objetivos presentados previamente, planteamos las siguientes conclusiones:

1. La CCD es un concepto clásico que agrupa a pacientes que sufren cefalea más de 15 días al mes durante 3 meses.
2. Tres de cada cuatro pacientes con CCD presentan un fenotipo migrañoso, lo que expresado según los criterios de la CIC vigente se correspondería con una MC.
3. En el momento de su primera visita a la Unidad de Cefaleas, los triptanes no se utilizaron en tres de cada cuatro pacientes con diagnóstico de MC.
4. Entre los pacientes que no utilizaban triptanes, sólo un 3% presentaba contraindicaciones para su uso.
5. La infrautilización de los triptanes no se justificó por la presencia de contraindicaciones, mayor frecuencia de factores de riesgo vascular, la existencia previa de efectos adversos o su coste. La causa de su escasa utilización podría ser la *triptanofobia*, término que ha sido acuñado para describir el posible exceso de precaución de los profesionales sanitarios al prescribir este tratamiento.
6. Uno cada tres pacientes con MC presenta cefalea diaria. Estos pacientes podrían presentar mecanismos fisiopatológicos complejos que produzcan diferente respuesta al tratamiento que los pacientes sin cefalea diaria. A pesar de su frecuencia, estos pacientes han sido excluidos de forma sistemática de los grandes ensayos clínicos terapéuticos. Debemos profundizar el estudio de esta entidad y replantearnos si se debe seguir excluyendo a estos pacientes de los ensayos clínicos.

7. Los pacientes con MC y cefalea diaria no respondieron peor que los pacientes sin cefalea diaria tras tres sesiones de tratamiento con la OnabotA. La OnabotA podría ser una buena opción terapéutica para los pacientes con MC y cefalea diaria, siendo el único tratamiento que se ha evaluado en este grupo de pacientes de forma específica en estudios en vida real.
8. Una mayor frecuencia de cefalea diaria al inicio se asoció a una mejor respuesta al tratamiento con la OnabotA en pacientes con MC y cefalea diaria.

BIBLIOGRAFÍA

Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, *et al.* The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia* 2015;35(7):563-578.

Adelman JU, Adelman LC, Freeman MC, Von Seggern RL, Drake J. Cost considerations of acute migraine treatment. *Headache* 2004;44(3):271-285.

AEMICE (Asociación Española de Migraña y Cefalea), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), sociedad españolas de Neurología (SEN), sociedad española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), sociedad española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), sociedad española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), *et al.* Libro blanco de la migraña en España. Disponible en: https://assets.ctfassets.net/fqfkufria9xc/2ke2UEUQ9HIMflbkDdhyrF/8885abcd5772db3382d6fdf87916a898/LIBRO_BLANCO_DE_LA_MIGRA__A_EN_ESPA__A.pdf (2021, accedido 20 diciembre 2021)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Botox. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FT_63194.pdf (2021, accedido 10 enero 2022)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf?x42382. (2020, accedido 15 junio 2022)

¹Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-galcanezumab-Emgality.pdf?x42382>. (2019, accedido 10 junio 2022)

²Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-erenumab-Aimovig.pdf?x42382>. (2019, accedido 13 junio 2022)

Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, *et al.* Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain* 2019;20(1):92.

Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P, REPOSE Principal Investigators. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain* 2019;20(1):26.

Ali A, Kriegler J, Tepper S, Vij B. New Daily Persistent Headache and OnabotulinumtoxinA Therapy. *Clin Neuropharmacol* 2019;42(1):1-3.

Alpuente A, Gallardo VJ, Torres-Ferrús M, Álvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. Short and Mid-Term Predictors of Response to OnabotulinumtoxinA: Real-Life Experience Observational Study. *Headache* 2020;60(4):677-685.

Andrée C, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, *et al.* Headache yesterday in Europe. *J Headache Pain* 2014;15(1):33.

Andrew H. Ahna, and Allan I. Basbaum. Where do triptans act in the treatment of migraine? *Pain* 2005; 115 (1-2): 1-4.

Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, de Boer I, Lee MJ, Hay DL, *et al.* Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet* 2021;397(10283):1496-1504.

Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, *et al.* PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. 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.

Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, *et al.* OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic Headache 15 migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51:1358-1373

Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology* 2006;66(4):545-550.

Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache* 2003; 43: 336-4

Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48(8):1157-1168.

Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, *et al.* Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain* 2012;13(5):361-378.

Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* 2018;19(1):13.

Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, *et al.* Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011; 31: 301-15.

Boardman HF, Thomas E, Croft PR, Millson DS. Epidemiology of headache in an English district. *Cephalalgia* 2003;23(2):129-137.

Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Adams MA, Brin MF. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache* 2020;60(7):1259-1272.

Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, *et al.* Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52(10):1456-1470.

Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in

America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain* 2020;21(1):23.

Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 2013;260(8):1960-1969.

Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kolt A, *et al.* Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache* 2015;55 Suppl 4:221-35.

Caronna E, Gallardo VJ, Hernández-Beltrán N, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. OnabotulinumtoxinA: An Effective Tool in the Therapeutic Arsenal for Chronic Migraine With Medication Overuse. *Front Neurol* 2018;9:808.

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(14):1191-1196.

Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache* 2014;54(6):987-995.

¹Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year?. *Cephalalgia* 2015;35(10):864-868.

²Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain* 2015;156(5):820-824.

Charles, A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* 2018;17(2):174-182.

Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 7:1-96.

Dahlöf C, Maassen Van Den Brink A. Dihydroergotamine, ergotamine, methysergide and sumatriptan - basic science in relation to migraine treatment. *Headache* 2012;52(4):707-714.

Departamento de estado. Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina. Realizado el 4 de abril, 1997. Oviedo, España. Publicado en el Boletín Oficial del Estado, 20 de octubre, 1999, páginas 36825-36830. Disponible en: www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-20638 (1999, accedido el 10 de enero de 2020)

Departamento de Salud de Castilla y León. Guía de Ordenación Sanitaria de Castilla y León. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/organizacion/ordenacion-sistema-sanitario/guia-ordenacion-sanitaria-castilla-leon/area-salud-valladolid.ficheros/77572-Valladolid%20este.pdf> (2020, accedido el 3 de abril de 2020)

Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(4):CD008783.

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-e2221.

Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [published correction appears in *Cephalalgia*. 2007 Aug;27(8):962]. *Cephalalgia* 2007;27(7):814-823.

Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, *et al.*, M.F. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-814.

Dixon JR Jr. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline. *Qual Assur* 1998;6(2):65-74.

Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, *et al.* OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50(6):921-936.

¹Domínguez 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):411-416.

²Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, López A, *et al.* CGRP and PTX3 as Predictors of Efficacy of Onabotulinumtoxin

Type A in Chronic Migraine: An Observational Study. *Headache* 2018;58(1):78-87.

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(9):968-981.

Evers S, Savi L, Omboni S, Lisotto C, Zanchin G, Pinessi L. Efficacy of frovatriptan as compared to other triptans in migraine with aura. *J Headache Pain* 2015;16:514.

Ezpeleta D, Pozo-Rosich P. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. 2015. Editorial Luzan 5, Madrid vol. 53

Feleppa M, Apice G, D'Alessio A, Fucci S, Bigal ME. Tolerability of acute migraine medications: influence of methods of assessment and relationship with headache attributes. *Cephalalgia* 2008;28(10):1012-1016.

Fernández-de-Las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Alonso-Blanco C, Palacios-Ceña D, Jiménez-Sánchez S, *et al.* Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain* 2010;11(2):97-104.

Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, *et al.* Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial [published correction appears in *Lancet* 2019 Oct 29]. *Lancet* 2019;394(10203):1030-1040.

Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22(8):633-58

Ficha técnica Lasmiditan (Reyvow),
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211280s000lbl.pdf
(2019, accedido 28 julio 2022)

Ficha técnica Ubrogepante (Ubrelvy),
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211765s000lbl.pdf
(2019, accedido 25 julio 2022)

Filippi M, Messina R. The Chronic Migraine Brain: What Have We Learned From Neuroimaging?. *Front Neurol* 2020 Jan 9;10:1356.

Fischer M, Frank F, Wille G, Klien S, Lackner P, Broessner G. Triptans for Acute Migraine Headache: Current Experience With Triptan Use and Prescription Habits in a Tertiary Care Headache Outpatient Clinic: An Observational Study. *Headache* 2016;56(6):952-960.

Frampton JE, Silberstein S. OnabotulinumtoxinA: A Review in the Prevention of Chronic Migraine. *Drugs* 2018;78(5):589-600.

Gago-Veiga A.B, Santos-Lasaosa S, Cuadrado M.L., Guerrero Á.L, Irimia P, Láinez J.M, *et al.* Evidence and experience with onabotulinumtoxinA in chronic migraine: Recommendations for daily clinical practice. *Neurologia (Engl Ed)* 2019;34(6):408-417.

¹García-Azorin D, Yamani N, Messina LM, Peeters I, Ferilli MAN, Ovchinnikov D, *et al.* Correction to: A PRISMA-compliant systematic review of the endpoints

employed to evaluate symptomatic treatments for primary headaches. *J Headache Pain* 2019;20(1):14.

²García-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.

Garrido M, Gálvez D, Braçe O, Nieblas MI, Delgado CJ, Domínguez, Colomina I, *et al.* Impacto y situación de la migraña en España: Atlas 2018. 1st. Ed. Universidad de Sevilla

Gaul C, Brömstrup J, Fritsche G, Diener HC, Katsarava Z. Evaluating integrated headache care: a one-year follow-up observational study in patients treated at the Essen headache centre. *BMC Neuro* 2011;11:124.

Gazerani P. Current Evidence on Potential Uses of MicroRNA Biomarkers for Migraine: From Diagnosis to Treatment. *Mol Diagn Ther* 2019;23(6):681-694.

GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1859-1922.

Gfrerer L, Raposio E, Ortiz R, Austen WG Jr. Surgical Treatment of Migraine Headache: Back to the Future. *Plast Reconstr Surg* 2018;142(4):1036-1045.

Global burden of Disease 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17(11):954-976.

Global burden of Disease 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159):1789-1858.

Global burden of Disease 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159):1789-1858.

Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2020 Nov;19(11):e10]. *Lancet Neurol* 2020;19(9):727-737.

Gracia-Naya M, Alarcia-Alejos R, Modrego-Pardo PJ. Importancia de la migraña crónica en una consulta general de neurología. *Rev neurol* 2008;46:577-581

Hagen K, Åsberg AN, Uhlig BL, Tronvik E, Brenner E, Stjern M, *et al.* The epidemiology of headache disorders: a face-to-face interview of participants in HUNT4. *J Headache Pain* 2018;19(1):25.

Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, Svebak S, Bovim G. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51 050 adults in Norway. *Eur J Neurol* 2002;9(5):527-533.

Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62(4):563-568.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): S9-160.

Hou M, Xing H, Li C, Wang X, Deng D, Li J, *et al.* Short-term efficacy and safety of lasmiditan, a novel 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2020;21(1):66.

Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 10.

Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain* 2018;19(1):10.

Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, Ahmed F. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, U.K. *J Headache Pain* 2014;15(1):54.

Kleineberg NN, van der Meulen M, Franke C, Klingelhofer L, Sauerbier A, Di Liberto G, *et al.* Differences in neurology residency training programmes across Europe - a survey among the Residents and Research Fellow Section of the European Academy of Neurology national representatives. *Eur J Neurol* 2020;27(8):1356-1363.

Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB; COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;81:2222-32.

Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta LR, *et al.* Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol* 2021;21(1):126.

Kumar R, Dhaliwal HP, Kukreja RV, Singh BR. The Botulinum Toxin as a Therapeutic Agent: Molecular Structure and Mechanism of Action in Motor and Sensory Systems. *Semin Neurol* 2016;36(1):10-19.

Lake AE 3rd. Chronic daily headache in the absence of medication overuse: is daily or continuous pain more treatment-resistant than chronic daily headache with pain-free days? *Curr Pain Headache Rep* 2005; 9: 4-6.

Li D, Rozen TD. The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002;22(1):66-69.

Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ., Barré J, Katsarava Z, *et al.* The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012;19(5):703-711.

Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, *et al.* Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020;94(13):e1365-e1377.

Lipton RB, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML. A Comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study: Demographics and Headache-Related Disability. *Headache* 2016;56(8):1280-1289.

¹Lipton RB, Croop R, Stock EG, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, *et al.* Rimegepant, an oral calcitonin gen-related peptide receptor antagonist for migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142-9.

²Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, Lu K, Finnegan M, Szegedi A, *et al.* Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322: 1887-98.

Lipton RB, Munjal S, Alam A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML, *et al.* Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study: Baseline Study Methods, Treatment Patterns, and Gender Differences. *Headache* 2018;58(9):1408-1426..

Lipton RB, Nicholson RA, Reed ML, Araujo AB, Jaffe DH, Faries DE, *et al.* Diagnosis, consultation, treatment, and impact of migraine in the US: Results of the OVERCOME (US) study. *Headache* 2022;62(2):122-140.

Lipton RB. Risk Factors for and Management of Medication-Overuse Headache. *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21(4 Headache):1118-1131.

Lobo R, Wang M, Lobo S, Bahra A. Time to retire 'New daily persistent headache': Mode of onset of chronic migraine and tension-type headache. *Cephalalgia* 2022;42(4-5):385-395.

Loder E, Rizzoli P. Pharmacologic Prevention of Migraine: A Narrative Review of the State of the Art in 2018. *Headache* 2018;58 Suppl 3:218-229.

Lombard L, Farrar M, Ye W, Kim Y, Cotton S, Buchanan AS, *et al.* A global real-world assessment of the impact on health-related quality of life and work productivity of migraine in patients with insufficient versus good response to triptan medication. *J Headache Pain* 2020;21(1):41.

Macgregor EA, Rosenberg JD, Kurth T. Sex-related differences in epidemiological and clinic-based headache studies. *Headache* 2011;51(6):843-859.

Marmura W, Silberstein SO, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55(1):3-20.

Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, López-Gil A, Fernández C, *et al.* One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011;31(4):463-470.

Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache* 2013;53(2):230-246.

Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Varon SF, *et al.* Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. *Headache* 2016;56(2):306-322.

Miljković S, Smajlović D, Tirić Campara M, Jurina R, Duranović Vinković L, Janković SM, *et al.* The first comparative double-blind trial on efficacy and safety of ergotamine based five-component combination and sumatriptan in migraine without aura. *Hippokratia* 2018;22(1):17-22.

Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social. Guía Laboral - Prestaciones del Régimen General de la Seguridad Social. Disponible en: https://www.mites.gob.es/es/guia/texto/guia_14/contenidos/guia_14_29_1.htm (2019, accedido 29 enero 2020)

Moreno-Ajona D, Chan C, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. Targeting CGRP and 5-HT_{1F} Receptors for the Acute Therapy of Migraine: A Literature Review. *Headache* 2019;59 Suppl 2:3-19

Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New Generation Gepants: Migraine Acute and Preventive Medications. *J Clin Med* 2022;11(6):1656.

Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, *et al.* Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19(10):814-825.

Nappi G, Savoldi F. Le cefalee. Milan: *Workshop italiana*; 1983.

Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stowner L, *et al.* Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010;30(5):599-609.

Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28(6):555-567.

Ornello R, Ahmed F, Negro A, Miscio AM, Santoro A, Alpuente A, *et al.* Early Management of OnabotulinumtoxinA Treatment in Chronic Migraine: Insights from a Real-Life European Multicenter Study. *Pain Ther* 2021;10(1):637-650.

Pascual Gómez J, Beltrán Blasco I, González Oria C, Jurado Cobo CM, Latorre González G. Migraña episódica. En Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P, eds. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Madrid: Luzán 5; 2020

Pascual J, Colás R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5(6):529-536.

Pascual J, Mateos V, Gracia M, Láinez JM. Medication overuse headache in Spain. *Cephalalgia* 2008;28(11):1234-1236.

Pascual J, Muñoz P. Correlation between lipophilicity and triptan outcomes. *Headache* 2005;45(1):3-6.

Pedraza MI, de la Cruz C, Ruiz M, López-Mesonero L, Martínez E, de Lera M, *et al.* OnabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine: experience in 52 patients treated with the PREEMPT paradigm. *Springerplus* 2015;4:176.

Pomeroy JL, Marmura MJ, Nahas SJ, Viscusi ER. Ketamine Infusions for Treatment Refractory Headache. *Headache* 2017;57(2):276-282.

Prakash S, Shah ND. Post-infectious new daily persistent headache may respond to intravenous methylprednisolone. *J Headache Pain* 2010;11(1):59-66.

Puleda F, Goadsby PJ, Prabhakar P. Treatment of disabling headache with greater occipital nerve injections in a large population of childhood and adolescent patients: a service evaluation. *J Headache Pain* 2018;19(1):5.

Quintas S, García-Azorín D, Heredia P, Talavera B, Gago-Veiga AB, Guerrero ÁL. Wearing Off Response to OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: Analysis in a Series of 193 Patients. *Pain Med* 2019;20(9):1815-1821.

Rabbie R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD008039.

Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, *et al.* Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022;42(2):108-118.

Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neuro* 2010;30(2):107-119.

Rojo E, Pedraza MI, Muñoz I, Mulero P, Ruiz M, de la Cruz C, *et al.* Chronic migraine with and without medication overuse: experience in a hospital series of 434 patients. *Neurologia* 2015;30(3):153-157.

Rosen N, Marmura M, Abbas M, Silberstein S. Intravenous lidocaine in the treatment of refractory headache: a retrospective case series [published

correction appears in *Headache*. 2009 May;49(5):803]. *Headache* 2009;49(2):286-291.

Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, Silberstein SD, Jo E, Zhao X, *et al*. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache* 2019;59(10):1700-1713.

Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM, *et al*. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain* 2020;21(1):76.

Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002;42(6):470-82.

Saper JR, Winner PK, Lake AE 3rd. An open-label dose-titration study of the efficacy and tolerability of tizanidine hydrochloride tablets in the prophylaxis of chronic daily headache. *Headache* 2001;41(4):357-368.

Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol* 2018;38(2):182-190.

Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Buse DC, *et al*. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain* 2018;19(1):38.

Seok JI, Cho HI, Chung CS. From transformed migraine to episodic migraine: reversion factors. *Headache* 2006;46(7):1186-1190.

Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, *et al.* Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):996-1001.

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):2113-2122.

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):170-180.

Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996;47(4):871-5.

Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994; 34: 1-7

Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. *Curr Opin Neurol* 2000;13(3):277-83.

Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21(4 Headache):973-989.

Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003;23(7):528-533.

Stark C, Stark R, Limberg N, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R, *et al.* Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study. *J Headache Pain* 2019;20(1):81.

Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, Sullivan SD, Wilcox TK, Wells L, *et al.* Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache* 2011;51(7):1058-1077.

Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain* 2022;23(1):34.

Tajti J, Majláth Z, Szok D, Csáti A, Vécsei L. Drug safety in acute migraine treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(6):891-909

Tassorelli C, Aguggia M, De Tommaso M, Geppetti P, Grazzi L, Pini LA, *et al.* Onabotulinumtoxin A for the management of chronic migraine in current clinical practice: results of a survey of sixty-three Italian headache centers. *J Headache Pain* 2017;18(1):66.

Tassorelli C, Diener HC, 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):815-832

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):425-434.

Tfelt-Hansen P. Pharmacological strategies to treat attacks of episodic migraine in adults. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22(3):305-316.

Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, Chatterjee A, Druyts E, *et al.* Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* 2014;34(4):258-267.

Tinsley A, Rothrock JF. What Are We Missing in the Diagnostic Criteria for Migraine?. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(12):84.

Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, *et al.* Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain* 2020;21(1):126.

Vandenbussche N, Latserza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, *et al.* Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain* 2018;19(1):50.

Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007;4(10):e296.

Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol*. 2010;1:16.

Weatherall MW. Drug therapy in headache. *Clin Med (Lond)* 2015;15(3):273-9.

Wells RE, Markowitz SY, Baron EP, Hentz JG, Kalidas K, Mathew PG. Identifying the factors underlying discontinuation of triptans. *Headache* 2014;54(2):278-289

Wentz AL, Jimenez TB, Dixon RM, Aurora SK, Gold M; CXA20008 Study Investigators. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study of the cyclooxygenase-2 inhibitor, GW406381, as a treatment for acute migraine. *Eur J Neurol* 2008;15(4):420-427.

Woolley JM, Bonafede MM, Maiese BA, Lenz RA. Migraine Prophylaxis and Acute Treatment Patterns Among Commercially Insured Patients in the United States. *Headache* 2017;57(9):1399-1408.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-2194.

Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalalgia* 2020;40(5):503-516.

Yakkaphan P, Smith JG, Chana P, Renton T, Lambro G. Temporomandibular disorder and headache prevalence: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia Reports*. January 2022.

Yamani N, Olesen J. New daily persistent headache: a systematic review on an enigmatic disorder. *J Headache Pain* 2019;20(1):80.

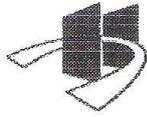
Young WB, Ivan Lopez J, Rothrock JF, Orejudos A, Manack Adams A, Lipton RB, *et al*. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients

with and without daily headache at baseline: results from the COMPEL Study. *J*

Headache Pain 2019; 20: 12.

ANEXOS

ANEXO 1: Aprobaciones el comité ético del hospital



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 26 de Febrero de 2014

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 26 de Febrero de 2014, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

PI 14-152 CINV 14- 02	DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES EN MIGRAÑA
-----------------------------	--

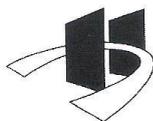
Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Alvarez

CEIC Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid

ANEXO 2: Aprobaciones el comité ético del hospital



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 26 de Octubre de 2017

En la reunión del CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 26 de octubre de 2017, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 17-832	EVALUACIÓN DE LAS VARIABLES MÁS PREDICTORAS DE LA RESPUESTA DEL PACIENTE CON MIGRAÑA AL TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA (ONABOTA)
-----------	---

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.


F. Javier Sánchez


CEIC/CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid

ANEXO 3: Aprobaciones el comité ético del hospital



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 25 de julio de 2019

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 25 de julio de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 19-1460	MIGRAÑA CRÓNICA CON CEFALEA DIARIA: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y CON BIOMARCADORES (ESTUDIO DAILYCHROMIG)
------------	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.


F. Javier Álvarez


CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid

Leyenda figuras:

FIGURA 1: Portadas de las ediciones 1ª, 2ª, 3beta y 3ª de la Clasificación Internacional de las cefaleas. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con Microsoft PowerPoint.

FIGURA 2: Costes directos e indirectos de la migraña. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

FIGURA 3: Comorbilidades más frecuentes de la migraña. ATM: Articulación temporomandibular. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

FIGURA 4: Pilares del tratamiento de la migraña. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

FIGURA 5: Contraindicaciones de los triptanes (Ferrari *et al*, 2002). * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

FIGURA 6: Puntos de aplicación OnabotulinumtoxinA (reproducido de Santos *et al*, 2020).

FIGURA 7: Evolución histórica del concepto de migraña crónica. MC: Migraña crónica. ME: Migraña episódica. CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con Microsoft PowerPoint.

FIGURA 8: Principales factores modificables cronificación migraña. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

FIGURA 9: Cefaleas primarias que pueden debutar con cefalea diaria (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con Microsoft PowerPoint.

FIGURA 10: Tratamientos sintomáticos agudos para migraña en España (Santos *et al*, 2020). AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

FIGURA 11: Vasoconstricción secundaria a la unión de los triptanes a los receptores 5-hidroxitriptamina 1B (adaptado de Andrew *et al*, 2005). 5-HT: 5-hidroxitriptamina. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

FIGURA 12: Posibles causas de la infrautilización de los triptanes. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con BioRender.

FIGURA 13: Presentación de sumatriptán y zolmitriptán en blisters con pocos comprimidos. * Imagen realizada por Enrique Martínez Pías con Microsoft PowerPoint.

Leyenda tablas:

TABLA 1: Criterios diagnósticos vigentes de migraña sin aura (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas.

TABLA 2: Criterios diagnósticos vigentes de migraña (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas.

TABLA 3: Criterios diagnósticos vigentes de migraña crónica (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas.

TABLA 4: Principales tratamientos preventivos en migraña crónica, nivel de evidencia y grado de recomendación (*Santos et al, 2020*).

TABLA 5: Criterios de inclusión adicionales de cada estudio. MC: Migraña crónica. OnabotA: OnabotulinumtoxinA.

TABLA 6: Elegibilidad de los pacientes con cefalea diaria en los principales ensayos clínicos de fármacos con nivel de evidencia I para el tratamiento de la migraña crónica. OnabotA: OnabotulinumtoxinA.

TABLA 7: Criterios diagnósticos vigentes de la cefalea diaria persistente de nueva aparición (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*). CIC: Clasificación Internacional de las cefaleas.

TABLA 8: Comparativa de eficacia, tolerabilidad y seguridad de los tratamientos sintomáticos agudos de migraña. AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

TABLA 9: Coste de los diferentes tipos de triptanes con presentación en

comprimidos orales disponibles en España.

TABLA 10: Retraso diagnóstico de los pacientes con migraña crónica (Garrido *et al*, 2018).

TABLA 11: Tratamientos preventivos con nivel de evidencia I en migraña crónica (Santos *et al*, 2020). OnabotA: OnabotulinumtoxinA.