



**Universidad de Valladolid**

# **ALTERACIÓN DE LA SEXUALIDAD EN PACIENTES CON MIGRAÑA RESISTENTE EN TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA (CGRP)**

TRABAJO FIN DE GRADO

**AUTORA: ANA MARÍA LÓPEZ RECIO**

**TUTORES: ÁNGEL LUIS GUERRERO PERAL E ISABEL ROS GONZÁLEZ**

**UNIDAD DE CEFALÉAS, SERVICIO DE NEUROLOGÍA, HOSPITAL CLÍNICO  
UNIVERSITARIO DE VALLADOLID**

# ÍNDICE

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUMEN .....</b>                                   | <b>3</b>  |
| <b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>                           | <b>5</b>  |
| <b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>                   | <b>8</b>  |
| 2.1. Hipótesis.....                                    | 8         |
| 2.2. Objetivos.....                                    | 8         |
| <b>3. METODOLOGÍA Y MATERIALES.....</b>                | <b>8</b>  |
| 3.1. Diseño del estudio.....                           | 8         |
| 3.2. Ámbito de estudio y participantes.....            | 8         |
| 3.3. Fuentes de datos y procedimiento de recogida..... | 9         |
| 3.4. Variables e instrumentos.....                     | 10        |
| 3.5. Cuestionarios utilizados.....                     | 13        |
| 3.6. Aspectos éticos.....                              | 14        |
| 3.7. Análisis estadístico.....                         | 14        |
| <b>4. RESULTADOS .....</b>                             | <b>16</b> |
| <b>5. DISCUSIÓN.....</b>                               | <b>21</b> |
| <b>6. CONCLUSIÓN.....</b>                              | <b>23</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>                               | <b>24</b> |
| <b>ANEXO.....</b>                                      | <b>26</b> |

## RESUMEN

**Introducción.** Se ha descrito disfunción sexual tanto relacionada con la migraña como con su tratamiento preventivo. Recientemente, se ha propuesto una disfunción sexual específicamente relacionada con los anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (AcM frente a CGRP), mediada por su posible implicación en la lubricación vaginal. Nuestro objetivo es evaluar el funcionamiento sexual y la posible disfunción sexual atribuible al tratamiento en una población de pacientes con migraña resistente tratados con AcM frente a CGRP.

**Objetivo.** Explorar la función sexual de pacientes con migraña resistente y el impacto potencial de los AcM frente a CGRP en el mismo.

**Pacientes y métodos.** Se incluyeron pacientes atendidos en una unidad de cefaleas por migraña resistente y tratados con AcM frente a CGRP. Se administraron dos cuestionarios de cribado: a) Cuestionario de Funcionamiento Sexual del Hospital de Massachussets (MGH-SFQ) (5 ítems de opción múltiple que consideran diferentes fases de la respuesta sexual); b) Cuestionario de Disfunción Sexual relacionada con Psicofármacos (SALSEX) (2 ítems dicotómicos que evalúan cambios en la actividad sexual y si fueron comunicadas espontáneamente, y 5 ítems de opción múltiple que valoran disfunciones específicas).

**Resultados.** Se incluyeron 50 pacientes (40 mujeres, 10 hombres), con  $43.3 \pm 8.2$  años al inicio del tratamiento. 41 de ellos (82%) con migraña crónica. La mayoría recibían tratamiento con Fremanezumab (38, 76%). Según el MGH-SFQ, 23 pacientes (46%) describieron una reducción al menos moderada en la satisfacción sexual global con similar afectación de los diferentes aspectos de la respuesta sexual. El cuestionario SALSEX identificó cambios en la actividad sexual tras el inicio del tratamiento con AcM frente a CGRP en 14 pacientes (28%), aunque ninguno lo comunicó de forma espontánea. Sólo 2 de ellos consideraron esta afectación lo suficientemente importante como para abandonar el tratamiento, lo que ninguno hizo finalmente. En análisis multivariable la presencia de factores de riesgo vascular se relacionó con una peor función sexual medida por MGH-SFQ y el tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina con mayor afectación tanto en la escala MGH-SFQ como en la SALSEX.

**Conclusiones.** En nuestro estudio, el MGH-SFQ detectó disfunción sexual en una proporción mayor de pacientes en comparación con estudios previos que aplicaron el mismo instrumento en poblaciones con migraña, lo que podría ser indicativo de una mayor gravedad clínica en

nuestra muestra. Por el contrario, la tasa de disfunción potencialmente atribuible a los anticuerpos monoclonales anti-CGRP, según el SALSEX, fue inferior a la descrita para tratamientos preventivos orales inespecíficos.

**Palabras clave.** Disfunción sexual. Trastornos migrañosos. Péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Anticuerpos monoclonales. SALSEX. MGH-SFQ.

## ABSTRACT

**Introduction.** Sexual dysfunction has been described both in relation to migraine itself and to its preventive treatment. Recently, a specific sexual dysfunction has been proposed in association with monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP mAbs), potentially mediated by their involvement in vaginal lubrication. Our aim is to evaluate sexual functioning and possible treatment-attributable sexual dysfunction in a population of patients with resistant migraine treated with CGRP mAbs.

**Aim.** To explore the sexual functioning of patients with resistant migraine and the potential impact of CGRP mAbs on it.

**Patients and methods.** Patients attended at a headache unit for resistant migraine and treated with CGRP mAbs were included. Two screening questionnaires were administered: a) the Massachusetts General Hospital-Sexual Functioning Questionnaire (MGH-SFQ) (5 multiple-choice items covering different phases of the sexual response); b) the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (SALSEX) (2 dichotomous items assessing changes in sexual activity and whether they were spontaneously reported, and 5 multiple-choice items evaluating specific dysfunctions).

**Results.** Fifty patients were included (40 women, 10 men), with a mean age of  $43.3 \pm 8.2$  years at treatment initiation. Forty-one patients (82%) had chronic migraine. Most were treated with Fremanezumab (38 patients, 76%). According to the MGH-SFQ, 23 patients (46%) reported at least a moderate reduction in overall sexual satisfaction, with similar impairment across various aspects of the sexual response. The SALSEX questionnaire identified changes in sexual activity following the initiation of CGRP mAb treatment in 14 patients (28%), although none reported these changes spontaneously. Only 2 patients considered the dysfunction significant enough to discontinue treatment, though neither ultimately did. In multivariable analysis, the presence of vascular risk factors was associated with poorer sexual functioning as measured by the MGH-

SFQ, and concomitant treatment with serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors was linked to greater dysfunction in both the MGH-SFQ and SALSEX.

**Conclusions.** In our study, the MGH-SFQ detected sexual dysfunction in a higher proportion of patients compared to previous studies using the same tool in migraine populations, possibly reflecting a more severe clinical profile in our sample. Conversely, the rate of dysfunction potentially attributable to CGRP monoclonal antibodies, as measured by SALSEX, was lower than that reported for non-specific oral preventive treatments.

**Keywords.** Sexual dysfunction. Migraine disorders. Calcitonin gene-related peptide. Monoclonal antibodies. SALSEX. MGH-SFQ.

## 1. INTRODUCCIÓN

La migraña es la tercera enfermedad más prevalente a nivel mundial (1) y afecta aproximadamente al 12% de la población española (2). Se trata de una enfermedad del sistema nervioso central, con predominio en mujeres de mediana edad, que clínicamente se manifiesta con episodios recurrentes de cefalea de intensidad moderada-grave de una duración de 4 a 72 horas, de localización hemicraneal y de carácter pulsátil (3). El dolor puede acompañarse de fotofobia, fonofobia, náuseas y/o vómitos. Un 20% de los pacientes presenta síntomas neurológicos o aura, de carácter visual, sensitivo o de lenguaje, que precede al inicio del dolor (4).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| B. Duración de los ataques entre 4 y 72 horas (sin tratamiento o con tratamiento ineficaz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| C. El dolor debe cumplir con al menos dos de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Localización unilateral (en un lado de la cabeza, aunque en algunos casos puede ser bilateral)</li> <li>• Dolor de carácter pulsátil</li> <li>• Intensidad del dolor moderada a severa</li> <li>• Empeoramiento con la actividad física o que lleva a evitarla (por ejemplo, caminar o subir escaleras)</li> </ul> |
| D. Durante el ataque, debe haber al menos <b>uno</b> de los siguientes síntomas asociados: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas y/o vómitos</li> <li>• Fotofobia (sensibilidad a la luz) y/o fonofobia (sensibilidad al sonido)</li> </ul>                                                                                                                                                                                   |
| E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

*Tabla 1. Diagnóstico de Migraña según la Tercera Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-III) (5)*

La migraña se clasifica según la frecuencia de los ataques en migraña episódica (ME) o migraña crónica (MC). La MC se define por la presencia de cefalea  $\geq 15$  días al mes durante tres meses,

con al menos 8 de estos ataques presentando los rasgos migrañosos (Tabla 2). Dentro de la ME, se reconoce una forma de alta frecuencia (MEAF), cuando el número de días con migraña supera los 7 días mensuales. Aunque no cumple criterios de cronicidad, la MEAF implica un nivel significativo de discapacidad e impacto funcional (5). Se considera migraña resistente a aquella que afecta a pacientes con MEAF o MC en los que no se consigue mejoría tras el uso, a dosis y por tiempo indicados, de varios tratamientos preventivos (6).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 días al mes durante más de 3 meses que cumple B y C                                                                                                                                                                                                                                                              |
| B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura                                                                                                                                                                                                             |
| C. Durante un período de 8 o más días al mes por espacio de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios C y D para migraña sin aura</li> <li>• Criterios B y C para la migraña con aura</li> <li>• En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos</li> </ul> |
| D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

*Tabla 2. Criterios diagnósticos de MC según CIC-III (5)*

La migraña es una enfermedad sin un tratamiento curativo, pero el abordaje terapéutico que se puede ofrecer a los pacientes que la padecen incluye medidas generales para evitar desencadenantes, tratamiento sintomático para el alivio de las crisis, y tratamiento preventivo orientado a reducir su frecuencia e intensidad (7).

Pese al aumento en las opciones terapéuticas disponibles durante los últimos años, la migraña genera una carga sustancial tanto a nivel individual como social. Es la segunda causa de años vividos con discapacidad a nivel mundial, y la primera en mujeres en edad fértil (8). Su impacto se extiende al ámbito laboral, escolar, familiar y emocional (9), y representa un coste sanitario y económico relevante, tanto directo como indirecto (10–12). No obstante, dada su naturaleza no mortal, el impacto de esta enfermedad continúa siendo infravalorado (13).

Como ocurre con otras patologías crónicas, la migraña puede asociarse a disfunción sexual (14,15). Se han descrito alteraciones en la esfera sexual en pacientes con migraña, tanto en mujeres como en varones (16,17), y aunque se han relacionado con factores como el sexo femenino, la edad, la menopausia o la presencia de depresión, no se ha demostrado una asociación clara con las características específicas de la migraña ni con los tratamientos preventivos utilizados (18).

El descubrimiento del papel del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en la

fisiopatología de la migraña ha marcado un punto de inflexión en su tratamiento. Este neuropéptido, con potente efecto vasodilatador y una función clave en la transmisión del dolor, se encuentra elevado tanto durante como entre los episodios de migraña (19,20). Su inhibición ha permitido el desarrollo de los primeros tratamientos preventivos específicos: los anticuerpos monoclonales (AcM) anti-CGRP. Estos fármacos han demostrado eficacia, efectividad y buena tolerancia, tanto en ensayos clínicos, (21,22) como en estudios en vida real (23), y pueden emplearse de forma prolongada, incluso combinados con otros preventivos (19).

En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y agencias autonómicas como la Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL) han establecido criterios de reembolso de estos fármacos: en el caso de la MC se requiere el fracaso previo de al menos tres tratamientos preventivos, incluyendo Onabotulinumtoxin A; en la MEAF debe documentarse la ineffectividad de al menos tres fármacos preventivos orales (7) (Figura 1) . Estas recomendaciones han sido respaldadas por el Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN) (24) (Figura 1)

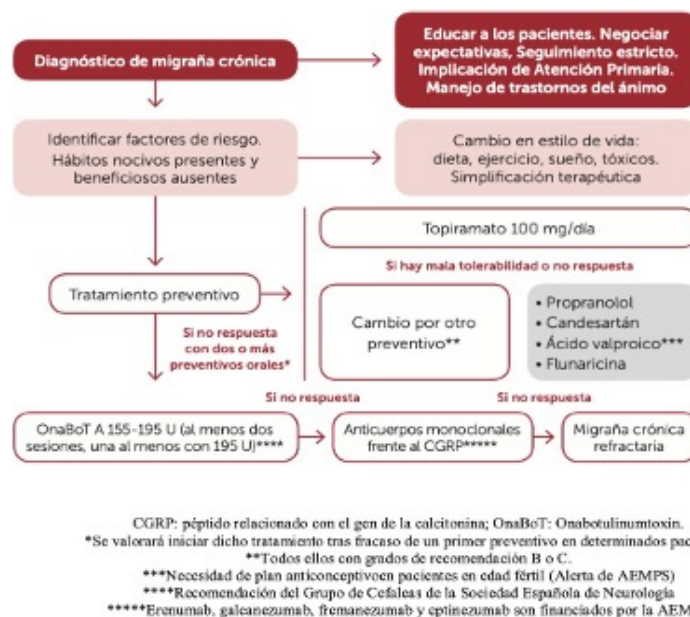


Figura 1. Migraña crónica: Tratamiento preventivo según las guías prácticas clínicas de la Sociedad Española de Neurología (7)

Recientemente se han reportado dos casos clínicos que describen disfunción sexual en mujeres tras comenzar el tratamiento con galcanezumab, un AcM dirigido contra el CGRP. Los autores de este trabajo sugieren que el CGRP podría tener un papel en la vasodilatación vaginal, participando en la función de lubricación (16).

Por todo ello, nos propusimos explorar un posible efecto adverso que, aunque relevante, rara

vez se aborda: la alteración de la función sexual en pacientes con migraña resistente tratados con AcM frente al CGRP. Se trata de una dimensión habitualmente silenciada, tanto por parte de los pacientes que no siempre se sienten cómodos para verbalizarla (25), como por parte de los profesionales, que a menudo no la buscan de forma activa en la entrevista médica (26). Esta invisibilidad clínica, sumada a su escasa notificación en sistemas como el *FDA adverse event reporting system* (FAERS) (27), puede contribuir a una percepción incompleta de su impacto real.

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. Hipótesis

Los AcM frente a CGRP son fármacos usados para el tratamiento de la migraña resistente que podrían estar implicados en la alteración de la sexualidad de aquellos pacientes en los que se ha indicado su uso.

### 2.2. Objetivos

- Identificar la presencia de disfunciones sexuales en pacientes con migraña resistente que estén recibiendo tratamiento con AcM frente al CGRP.
- Establecer si las disfunciones sexuales que presenten los pacientes con migraña resistente en tratamiento con AcM frente a CGRP son atribuibles a estos fármacos.

## 3. METODOLOGÍA

### 3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal realizado entre los meses de octubre de 2024 y febrero de 2025 en pacientes con migraña resistente en tratamiento con AcM frente al CGRP.

### 3.2. Ámbito de estudio y participantes

La población a estudio fueron pacientes diagnosticados de MC o MEAF, en tratamiento activo con AcM frente al CGRP atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 18 y los 60 años.
2. Diagnóstico de Migraña según la Tercera Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-III). (Tabla 1)
3. Capacidad para describir su situación clínica y las características de su cefalea.
4. Firma del consentimiento informado para la participación en el estudio. [Anexo 3]
5. Pacientes que estén en tratamiento preventivo con AcM frente al CGRP de acuerdo con los criterios de reembolso aprobados.

### Criterios de exclusión

1. Presencia de patología ginecológica u urológica que puedan afectar a la función sexual.
2. Patología endocrinológica grave (diabetes mellitus/enfermedad tiroidea), o patología cardiovascular grave que interfieran potencialmente con la función sexual.
3. Presencia de cualquier otro tipo de cefalea primaria, excepto la cefalea tensional episódica infrecuente y la cefalea relacionada con uso excesivo de medicación, según CIC-III.
4. Discapacidad intelectual o cognitiva que impida el seguimiento adecuado del estudio.

### 3.3. Fuentes de datos y procedimiento de recogida

Los pacientes fueron identificados por el neurólogo responsable durante las consultas de revisión clínica programadas en la Unidad de Cefaleas. La selección se basó en los criterios de inclusión y exclusión definidos previamente.

Una vez obtenida la firma del consentimiento informado (CI), se procedió a la recogida de datos clínicos mediante revisión de la historia clínica electrónica, llevaba a cabo por la estudiante a cargo de este Trabajo Fin de Grado (TFG). Posteriormente, la base de datos fue complementada con información adicional obtenida a través de entrevistas telefónicas, en las que se incluyeron la administración de dos cuestionarios validados: el MGH-SFQ y el SALSEX, ambos orientados a evaluar distintos aspectos del funcionamiento sexual, trabajo de campo también llevado a cabo por la autora de este TFG.

La recogida de datos se llevó a cabo entre noviembre de 2024 y febrero de 2025, tras la aprobación del estudio por parte del CEIm. Los datos fueron registrados de forma anonimizada en la plataforma REDCap (V13.1.27), una herramienta segura de captura electrónica de datos que opera mediante conexiones cifradas (SSL). Solo los colaboradores autorizados pudieron acceder al sistema mediante credenciales personales.

Se garantizó en todo momento la confidencialidad de los participantes, no registrando ninguna información identificativa, en cumplimiento de la legislación vigente en materia de protección de datos y de los principios éticos de la investigación biomédica.

### 3.4. Variables e instrumentos

La recogida de información se estructuró mediante un modelo de datos predefinido, basado en historia clínica electrónica, entrevista telefónica estructurada, y los dos cuestionarios validados.

Las variables se agruparon en bloques temáticos según su naturaleza clínica y epidemiológica:

- Perfil sociodemográfico
- Características clínicas de la migraña
- Comorbilidades relevantes
- Tratamientos preventivos concomitantes
- Datos sobre el anticuerpo monoclonal
- Evaluación del funcionamiento y la disfunción sexual

Las variables específicas y sus respectivas categorías se resumen en las **Tablas 3 a 7.**

| VARIABLES SOCIODEMGRÁFICAS |                                      |
|----------------------------|--------------------------------------|
| VARIABLES                  | CATEGORÍAS Y VALORES                 |
| Sexo                       | Hombre                               |
|                            | Mujer                                |
| Edad                       | (Valor numérico en años)             |
| Estado civil               | Soltero/a                            |
|                            | Casado/a                             |
|                            | Divorciado/a                         |
|                            | Viudo/a                              |
| Situación de pareja        | Estable $\geq$ 1 año                 |
|                            | Estable $<$ 1 año                    |
|                            | Múltiples parejas                    |
|                            | Sin pareja                           |
| Altura                     | (Valor numérico en cm)               |
| Peso                       | (Valor numérico en kg)               |
| IMC                        | (Valor numérico)                     |
| Obesidad según IMC         | IMC $\geq 16 < 18$ Bajo Peso         |
|                            | IMC $\geq 18 < 25$ Peso normal       |
|                            | IMC $\geq 25 < 30$ Sobre peso        |
|                            | IMC $\geq 30 < 35$ Obesidad Moderada |

|                                  |                                    |
|----------------------------------|------------------------------------|
|                                  | IMC $\geq 35 < 40$ Obesidad Severa |
|                                  | IMC $\geq 40$ Obesidad Mórbida     |
| Situación hormonal femenina      | Fértil                             |
|                                  | Perimenopausia                     |
|                                  | Menopáusica                        |
| Días de duración de la regla     | (Valor numérico en días)           |
| ¿Toma de anticonceptivos orales? | Sí                                 |
|                                  | No                                 |

Tabla 3. Variables sociodemográficas recogidas para la caracterización basal de la muestra. IMC: Índice de masa corporal

| VARIABLES RELACIONADAS CON LA MIGRAÑA                                 |                              |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| VARIABLES                                                             | CATEGORÍAS Y VALORES         |
| Tipo de migraña                                                       | Crónica                      |
|                                                                       | Episódica de alta frecuencia |
| Presencia de aura                                                     | Sí                           |
|                                                                       | No                           |
| Edad de inicio de la migraña                                          | (Valor numérico en años)     |
| Edad al diagnóstico de MC o MEAF                                      | (Valor numérico en años)     |
| Años desde el inicio de la migraña                                    | (Valor numérico en años)     |
| Meses desde el inicio de la migraña hasta el diagnóstico de MC o MEAF | (Valor numérico en meses)    |

Tabla 4. Variables relacionadas con la migraña recogidas para la caracterización de la muestra

| COMORBILIDADES                          |                                   |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| VARIABLES                               | CATEGORÍAS Y VALORES              |
| Factores de riesgo cardiovascular       | Ninguno                           |
|                                         | Hipertensión                      |
|                                         | Dislipemia                        |
|                                         | Glucemia basal alterada en ayunas |
|                                         | Otro factor de riesgo             |
| Consumo de alcohol en el mes anterior   | Sí                                |
|                                         | No                                |
| Hábito tabáquico                        | No fumador                        |
|                                         | Fumador diario                    |
|                                         | Fumador ocasional                 |
|                                         | Exfumador                         |
|                                         | Fumador Pasivo                    |
| Patología cardiovascular                | Sí                                |
|                                         | No                                |
| Gravedad de la patología cardiovascular | Leve                              |
|                                         | Moderado                          |
|                                         | Severo                            |
| Fibromialgia                            | Sí                                |

|                                       |                       |
|---------------------------------------|-----------------------|
|                                       | No                    |
| Depresión                             | Sí                    |
|                                       | No                    |
| Ansiedad                              | Sí                    |
|                                       | No                    |
| Patología psiquiátrica                | Sí                    |
|                                       | No                    |
| Gravedad de la patología psiquiátrica | Leve                  |
|                                       | Moderado              |
|                                       | Severo                |
| Trastorno del sueño                   | Insomnio              |
|                                       | Apnea                 |
| Otra enfermedad crónica               | (variable categórica) |

Tabla 5. Comorbilidades recogidas para la caracterización basal de la muestra

| CARACTERÍSTICAS DE LA MIGRAÑA EN EL MES PREVIO AL INICIO DEL ANTICUERPO MONOCLONAL |                                                    |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| Días de cefalea                                                                    |                                                    | (Valor numérico en días)  |
| Días de migraña                                                                    |                                                    | (Valor numérico en días)  |
| Duración promedio de la cefalea                                                    |                                                    | (Valor numérico en horas) |
| Días de uso de                                                                     | <b>Analgésicos</b>                                 |                           |
|                                                                                    | <b>Triptanes</b>                                   | (Valor numérico en días)  |
|                                                                                    | <b>Opiáceos</b>                                    |                           |
| Uso excesivo de medicación sintomática                                             | <b>Sin uso excesivo</b>                            | Sí                        |
|                                                                                    |                                                    | No                        |
|                                                                                    | <b>AINES + Triptanes <math>\geq 10</math> días</b> | Sí                        |
|                                                                                    |                                                    | No                        |
|                                                                                    | <b>Triptanes <math>\geq 10</math> días</b>         | Sí                        |
|                                                                                    |                                                    | No                        |
|                                                                                    | <b>AINES/Paracetamol <math>\geq 15</math> días</b> | Sí                        |
|                                                                                    |                                                    | No                        |

Tabla 6. Características de la migraña en el mes previo al inicio de AcM

| TRATAMIENTOS PREVENTIVOS ORALES           |                 |
|-------------------------------------------|-----------------|
| Betabloqueantes y otros antihipertensivos | Betabloqueantes |
|                                           | Candesartán     |
|                                           | Lisinopril      |
| Calcioantagonistas                        | Flunarizina     |
| Neuromoduladores / antiepilépticos        | Carbamazepina   |
|                                           | Eslicarbazepina |
|                                           | Gabapentina     |
|                                           | Lacosamida      |
|                                           | Lamotrigina     |
|                                           | Levetiracetam   |

|                |                            |
|----------------|----------------------------|
|                | Oxcarbazepina              |
|                | Pregabalina                |
|                | Topiramato                 |
|                | Valproato                  |
|                | Zonisamida                 |
|                | Toxina botulínica          |
| Antidepresivos | Duloxetina                 |
|                | Amitriptilina              |
|                | Mirtazapina                |
|                | Venlafaxina/Desvenlafaxina |
| Otros          | Bloqueos anestésicos       |
|                | Indometacina               |
|                | Magnesio                   |
|                | Melatonina                 |
|                | Riboflavina                |

Tabla 7. Tratamientos preventivos orales

### 3.5. Cuestionarios utilizados

- *Cuestionario de Funcionamiento Sexual del Hospital General de Massachusetts (MGH-SFQ) [Anexo 1]*

El MGH-SFQ es un cuestionario autoaplicado, breve y de fácil administración, orientado a la identificación de disfunciones sexuales. Adaptado para su uso en España en 2012 por Sierra et al. (28), y con una validación reciente en 2023 por Sierra et al. (29), el cuestionario consta de cinco ítems. Cuatro de estos ítems exploran distintas fases de la respuesta sexual: interés sexual, capacidad de excitación/estimulación, capacidad para alcanzar el orgasmo y satisfacción sexual general. El cuarto ítem, dirigido exclusivamente a hombres, evalúa la consecución y el mantenimiento de la erección. La escala emplea un formato tipo Likert con cinco opciones, donde 0 indica una disminución total de la fase explorada y 4 un funcionamiento normal.

- *Cuestionario de Disfunción Sexual Secundaria a Psicofármacos (SALSEX) [Anexo 2]*

El SALSEX es un cuestionario breve y relativamente no intrusivo, diseñado y validado en español por Montejo y Rico-Villademoros en 2008 (30). Este cuestionario, administrado por el clínico, está dirigido a identificar disfunciones sexuales atribuibles al uso de psicofármacos, aunque también se ha utilizado para detectar disfunciones sexuales asociadas a otros tratamientos (31). Consta de siete ítems relacionados con la disfunción sexual en hombres y mujeres. El primer ítem es una pregunta de cribado; el segundo sirve para describir si la persona ha manifestado de forma espontánea disfunciones sexuales; los ítems tres a seis evalúan la gravedad de los síntomas de disfunción sexual (pérdida de libido, retraso en el orgasmo o eyaculación, falta de orgasmo o eyaculación, disfunción eréctil en

hombres/eyaculación vaginal en mujeres); y el séptimo mide la tolerancia de la persona hacia la disfunción sexual. La puntuación total del cuestionario varía de 0 a 15, lo que permite clasificar a los pacientes en categorías de disfunción sexual: sin disfunción, disfunción leve, moderada o severa. A mayor puntuación, mayor disfunción.

### 3.6. Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y contó con la aprobación del comité de ética de investigación clínica (Código: PI-24-668-C) (32) [Anexo 4].

Se aseguró el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, sobre Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Los pacientes tuvieron la posibilidad de ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en relación con sus datos personales. Además, se les informó de la posibilidad de revocar su consentimiento para el uso de dichos datos, incluso si ya habían sido codificados, sin necesidad de justificar su decisión. De ninguna manera, su participación o ausencia en el estudio influiría en su atención médica futura. La participación en el estudio no implicó ningún coste económico para los pacientes.

### 3.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se diseñó con el propósito de describir las características de la muestra e investigar de forma estructurada si existe una asociación entre el tratamiento con AcM frente al CGRP y la presencia de disfunción sexual en pacientes con migraña resistente. Para ello, se aplicó una estrategia analítica escalonada, basada en el tipo de variable y en su distribución observada.

#### **Descripción de variables**

Las variables cuantitativas se resumieron mediante media y desviación estándar (DE) cuando presentaban distribución normal, o mediante mediana y rango intercuartílico (RI) en caso contrario. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas (%).

#### **Análisis univariable**

En una primera fase, se realizó un análisis univariable orientado a explorar asociaciones entre las distintas variables independientes —sociodemográficas, clínicas, terapéuticas y comórbidas— y las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios **MGH-SFQ** y **SALSEX**, que actuaban como variables dependientes del estudio.

Dado el comportamiento no normal de estas puntuaciones, verificado mediante pruebas de normalidad y análisis exploratorio, se recurrió a pruebas no paramétricas:

- Para la correlación entre dos variables cuantitativas: **coeficiente de Spearman ( $\rho$ )**.
- Para comparar puntuaciones entre dos grupos independientes: **prueba de Mann-Whitney U**.
- Para comparaciones entre más de dos grupos: **prueba de Kruskal-Wallis**.

Junto al valor  $p$ , se calcularon medidas de tamaño del efecto específicas para cada prueba, con puntos de corte estandarizados que permitieron graduar la relevancia clínica de los hallazgos (Tabla 8).

| Tipo de comparación                | Test estadístico    | Medida de efecto sugerida | Puntos de corte    |
|------------------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------|
| Correlación de variables continuas | Spearman ( $\rho$ ) | ( $\rho$ ) de Spearman    | Baja: 0.1-0.29     |
|                                    |                     |                           | Moderada: 0.3-0.49 |
|                                    |                     |                           | Alta: $\geq 0.5$   |
| Comparación entre dos grupos       | Mann-Whitney U      | Correlación rank-biserial | Baja: 0.1-0.29     |
|                                    |                     |                           | Moderada: 0.3-0.49 |
|                                    |                     |                           | Alta: $\geq 0.5$   |
| Comparación entre >2 grupos        | Kruskal-Wallis      | $\eta^2$ (eta squared)    | Baja: 0.01         |
|                                    |                     |                           | Moderada: 0.06     |
|                                    |                     |                           | Alta: $\geq 0.14$  |

Tabla 8. Interpretación de las medidas de efecto y puntos de corte

Con el objetivo de mitigar el riesgo de error tipo I derivado de múltiples comparaciones, se incorporó una **corrección por tasa de falsos descubrimientos (FDR)**.

### Análisis multivariable

En una segunda fase, se construyeron modelos de regresión multivariable utilizando **regresión lineal ordinaria (OLS)**, con el fin de identificar predictores independientes de disfunción sexual ajustando por posibles factores de confusión. Las variables seleccionadas para cada modelo procedían del análisis univariable. En los casos en que los supuestos de normalidad de los residuos o de homocedasticidad no se cumplían, se recurrió a modelos de **regresión robusta (RLM)**. Todos los modelos fueron especificados por separado para los cuestionarios MGH-SFQ y SALSEX, e incluyeron como covariable de ajuste el **tiempo de tratamiento con AcM frente a CGRP**, considerado factor potencialmente modulador del efecto.

### Potencia estadística

Finalmente, se estimó la **potencia estadística teórica** de los modelos ajustados mediante métodos paramétricos. Esta estimación permitió valorar la robustez analítica del estudio y su capacidad para detectar asociaciones clínicamente relevantes, reduciendo el riesgo de error  $\beta$ .

## 4. RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Se revisaron un total de 61 pacientes, de los cuales 3 fueron excluidos por presentar patología ginecológica susceptible de alterar la función sexual. De los 58 restantes, 8 no firmaron el CI, por lo que la muestra final incluyó 50 pacientes (Figura 2).

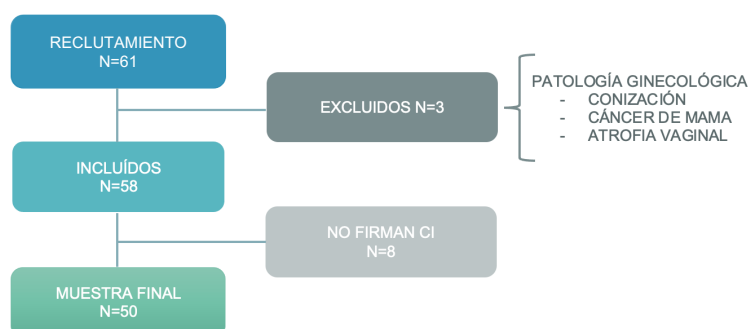


Figura 2. Diagrama de flujo de pacientes incluidos y excluidos en el estudio. CI: consentimiento informado.

Las principales variables descriptivas y sociodemográficas de la muestra se resumen en las Tablas 9 y 10. Se observa un claro predominio de mujeres (84%) y una elevada proporción de pacientes con MC (82%).

| VARIABLES DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA |                              |            |                |             |
|--------------------------------------|------------------------------|------------|----------------|-------------|
| Variable                             | Categoría                    | n (%)      | Media $\pm$ DE | RI          |
| Sexo                                 | Mujer                        | 42 (84.0%) | -              | -           |
|                                      | Hombre                       | 8 (16.0%)  | -              | -           |
| Tipo de migraña                      | Crónica                      | 41 (82.0%) | -              | -           |
|                                      | Episódica de alta frecuencia | 9 (18.0%)  | -              | -           |
| AcM empleado                         | Fremanezumab                 | 38 (76.0%) | -              | -           |
|                                      | Galcanezumab                 | 9 (18.0%)  | -              | -           |
|                                      | Eptinezumab                  | 2 (4.0%)   | -              | -           |
|                                      | Erenumab                     | 1 (2.0%)   | -              | -           |
| Edad paciente inicio tratamiento     | -                            | -          | 43.3 $\pm$ 8.2 | 21.3 - 58.2 |

Tabla 9. Principales variables descriptivas de la muestra

### PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO Y HORMONAL

En cuanto a la situación personal, el 52% de los pacientes estaban casados/as, y el 80% tenía una relación estable de al menos un año. Desde el punto de vista hormonal, el 97,6% se encontraba en etapa fértil, siendo bajo el porcentaje de pacientes en menopausia (14,3%) o perimenopausia (7,1%). Solo el 12% refería uso actual de anticonceptivos orales (Tabla 10).

| VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS |                      |            |
|-----------------------------|----------------------|------------|
| Variable                    | Categoría            | n (%)      |
| Estado Civil                | Casado/a             | 26 (52.0%) |
|                             | Con pareja           | 11 (22.0%) |
|                             | Soltero/a            | 8 (16.0%)  |
|                             | Divorciado/a         | 3 (6.0%)   |
|                             | Viudo/a              | 2 (4.0%)   |
| Situación de pareja         | Estable $\geq 1$ año | 40 (80.0%) |
|                             | Sin pareja           | 7 (14.0%)  |
|                             | Estable $<1$ año     | 3 (6.0%)   |
| Situación hormonal          | Fértil               | 33 (78.6%) |
|                             | Menopausia           | 6 (14.3%)  |
|                             | Perimenopausia       | 3 (7.1%)   |
| Anticonceptivos orales      | No                   | 44 (88.0%) |
|                             | Sí                   | 6 (12.0%)  |

Tabla 10. Variables sociodemográficas de la muestra

## COMORBILIDADES Y HÁBITOS TÓXICOS

Las comorbilidades más frecuentes fueron el sobrepeso (66%) y la ansiedad (34%). Respecto a los hábitos tóxicos, el 22% eran fumadores activos. Solo un 16% presentaba antecedentes de patología cardiovascular.

| COMORBILIDADES Y HÁBITOS TOXICOS |                                      |            |                |             |
|----------------------------------|--------------------------------------|------------|----------------|-------------|
| Variable                         |                                      | n (%)      | Media $\pm$ DE | RI          |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )         |                                      | -          | 27.0 $\pm$ 5.7 | 17.8 - 45.0 |
| IMC                              | IMC $\geq 25 < 30$ Sobre peso        | 33 (66.0%) | -              | -           |
|                                  | IMC $\geq 30 < 35$ Obesidad Moderada | 10 (20.0%) | -              | -           |
|                                  | IMC $\geq 18 < 25$ Peso normal       | 3 (6.0%)   | -              | -           |
|                                  | IMC $\geq 35 < 40$ Obesidad Severa   | 2 (4.0%)   | -              | -           |
|                                  | IMC $\geq 40$ Obesidad Mórbida       | 1 (2.0%)   | -              | -           |
|                                  | IMC $\geq 16 < 18$ Bajo Peso         | 1 (2.0%)   | -              | -           |
| Tabaco                           | No                                   | 20 (40.0%) | -              | -           |
|                                  | Exfumador                            | 18 (36.0%) | -              | -           |
|                                  | Sí, todos los días                   | 11 (22.0%) | -              | -           |
|                                  | Fumador Pasivo                       | 1 (2.0%)   | -              | -           |
| Patología cardiovascular         | No                                   | 42 (84.0%) | -              | -           |
|                                  | Sí                                   | 8 (16.0%)  | -              | -           |
| Fibromialgia                     | No                                   | 47 (94.0%) | -              | -           |
|                                  | Sí                                   | 3 (6.0%)   | -              | -           |
| Depresión                        | No                                   | 38 (76.0%) | -              | -           |
|                                  | Sí                                   | 12 (24.0%) | -              | -           |
| Ansiedad                         | No                                   | 33 (66.0%) | -              | -           |
|                                  | Sí                                   | 17 (34.0%) | -              | -           |
| Trastornos del sueño             | No                                   | 34 (68.0%) | -              | -           |
|                                  | Sí                                   | 16 (32.0%) | -              | -           |

Tabla 11. Comorbilidades y hábitos tóxicos de la muestra

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MIGRAÑA

Las características basales de la migraña se detallan en la Tabla 12. Antes del inicio del

tratamiento con AcM, los pacientes presentaban una media de 19,3 días de cefalea al mes, con una intensidad media de 69,3 sobre 100 y una duración promedio de 9,1 horas por episodio. El uso excesivo de medicación se observó en el 92% de los pacientes, siendo más frecuente el uso combinado de AINEs y triptanes. En la Figura 3 se describe los tratamientos preventivos de la muestra. El 22% de los pacientes se encontraba en monoterapia; siendo los fármacos más utilizados los betabloqueantes y la pregabalina. El 8% de la muestra se encontraba en tratamiento con biterapia. El porcentaje de pacientes con triple terapia fue el 8%.

| Variable                                  | N (%)                                              | Media $\pm$ DE  | RI           |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------|--------------|
| NDC mes previo inicio AcM                 | -                                                  | 19.3 $\pm$ 6.5  | 10.0 - 30.0  |
| NDM mes previo inicio AcM                 | -                                                  | 14.2 $\pm$ 5.7  | 4.0 - 30.0   |
| Intensidad media cefalea mes previo AcM   | -                                                  | 69.3 $\pm$ 11.1 | 48.0 – 100.0 |
| Duración promedio cefalea (horas)         | -                                                  | 9.1 $\pm$ 3.9   | 3.0 - 24.0   |
| Días de uso de analgésicos mes previo AcM | -                                                  | 12.9 $\pm$ 7.5  | 0.0 - 30.0   |
| Días de uso de triptanes mes previo AcM   | -                                                  | 10.2 $\pm$ 7.6  | 0.0 - 30.0   |
| Días de uso de opiáceos mes previo AcM    | -                                                  | 0.1 $\pm$ 0.4   | 0.0 - 3.0    |
| Uso excesivo de medicación                | <b>Sin uso excesivo</b>                            | 4 (8%)          | -            |
|                                           | <b>AINES + Triptanes <math>\geq</math> 10 días</b> | 30 (60%)        | -            |
|                                           | <b>Triptanes <math>\geq</math> 10 días</b>         | 27 (54%)        | -            |
|                                           | <b>AINES/Paracetamol <math>\geq</math> 15 días</b> | 22 (44%)        | -            |

Tabla 12. Características basales de la migraña de la muestra

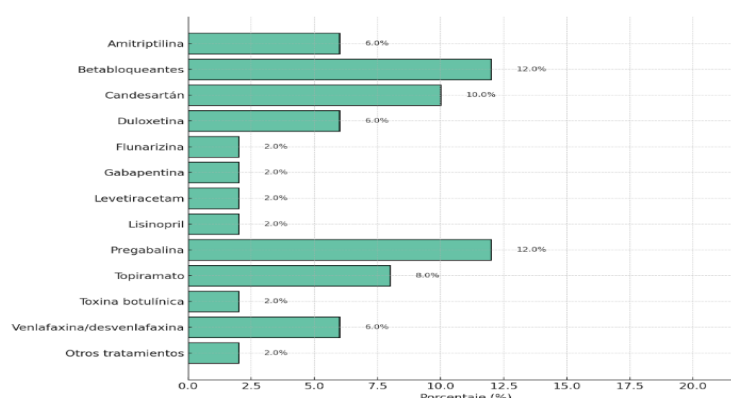


Figura 3. Tratamientos preventivos de la muestra

## EVALUACIÓN FUNCIÓN SEXUAL

En el análisis del cuestionario MGH-SFQ, 23 de los 50 pacientes (46%) presentaban una alteración al menos moderada de la función sexual. La puntuación media fue de  $10,2 \pm 4,6$  (rango: 0–20). En el subgrupo de varones, 2 de los 8 pacientes (25%) presentaban también alteración moderada. En la Figura 4 se muestra la distribución de las respuestas por ítem en el cuestionario MGH-SFQ.

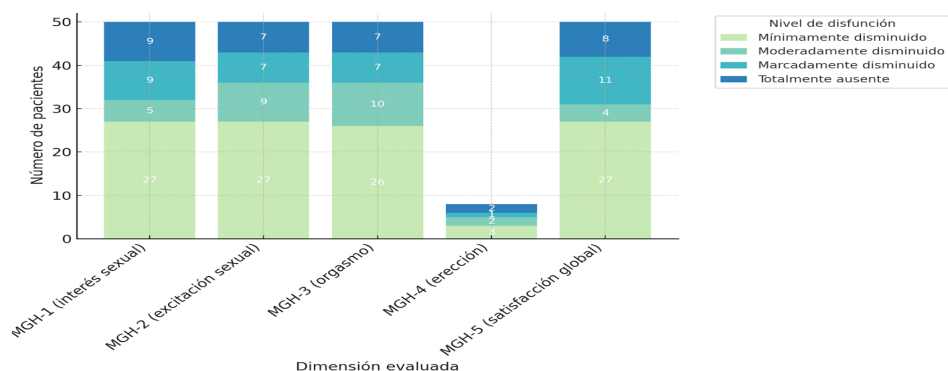


Figura 4. Distribución de respuestas por ítem en el cuestionario MGH-SFQ

Respecto a la disfunción sexual potencialmente asociada al tratamiento, evaluada mediante el cuestionario SALSEX, 21 pacientes (42%) presentaban una alteración al menos moderada de la función sexual, siendo la puntuación media de  $4,6 \pm 5,0$  (rango: 0–15). En cuanto a la percepción global del cambio desde el inicio del tratamiento (ítem 1), 14 pacientes (28%) refirieron algún tipo de alteración. Solo 2 pacientes (4%) consideraron esta afectación lo suficientemente negativa como para plantearse abandonar el tratamiento. En la Figura 5 se muestran la distribución de las respuestas por ítems en el cuestionario.

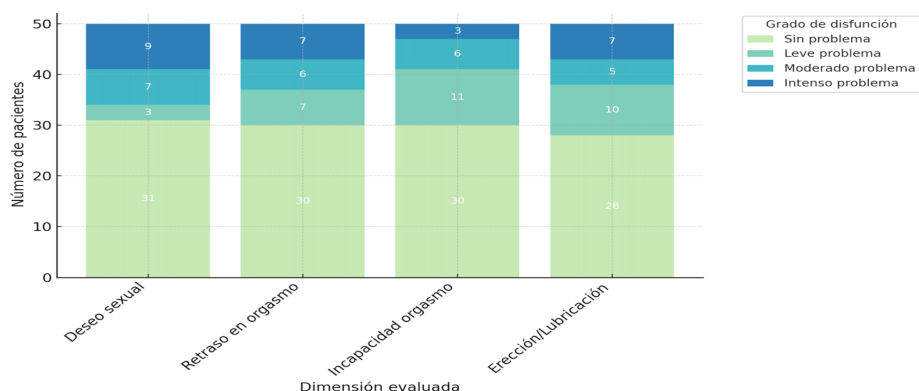


Figura 5. Distribución de respuestas por ítem en el cuestionario SALSEX

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO FACTORES ASOCIADOS

### • ANÁLISIS UNIVARIABLE MGH-SFQ

Cinco variables mostraron una asociación moderada con la puntuación total del MGH-SFQ antes de la corrección estadística: ausencia de patología cardiovascular, ansiedad, tratamiento con venlafaxina/desvenlafaxina, número de ciclos de tratamiento con AcM y tratamiento con duloxetina. No obstante, ninguna de ellas mantuvo la significación estadística tras la corrección por comparaciones múltiples (Tabla 13).

|                            | P valor | P valor c | Estimación | Interpretación |
|----------------------------|---------|-----------|------------|----------------|
| Ausencia de patología CV   | 0.0020  | 0.1030    | 0.4287     | Moderada       |
| Ansiedad                   | 0.0041  | 0.1030    | -0.3970    | Moderada       |
| Venlafaxina/Desvenlafaxina | 0.0047  | 0.1030    | 0.3928     | Moderada       |
| Número de ciclo            | 0.0095  | 0.1229    | 0.1839     | Fuerte         |
| Duloxetina                 | 0.0127  | 0.1229    | 0.3466     | Moderada       |

Tabla 13. Análisis univariable MGH-SFQ; P valor c: P valor corregido; CV: cardiovascular

- **ANÁLISIS MULTIVARIABLE MGH-SFQ**

Al incluir estas cinco variables en un modelo multivariable, se observó que la ausencia de factores de riesgo cardiovascular se asociaba significativamente con una mejor función sexual (coeficiente = 4,34;  $p = 0,008$ ). Por el contrario, los tratamientos con venlafaxina/desvenlafaxina y duloxetina se asociaron significativamente con una peor función sexual. Las variables ansiedad y número de ciclos no alcanzaron significación (Tabla 14).

|                            | Coef.   | SE    | z      | P            | [0.025] | [0.975] |
|----------------------------|---------|-------|--------|--------------|---------|---------|
| Constante                  | 7.1587  | 1.908 | 3.752  | 0.0          | 3.419   | 10.898  |
| Ausencia de FRCV           | 4.3409  | 1.631 | 2.662  | <b>0.008</b> | 1.144   | 7.537   |
| Ansiedad                   | -1.5998 | 1.33  | -1.203 | 0.229        | -4.206  | 1.007   |
| Duloxetina                 | -5.7975 | 2.927 | -1.981 | <b>0.048</b> | -11.535 | -0.06   |
| Número de ciclo con mAbs   | 0.7432  | 0.637 | 1.167  | 0.243        | -0.505  | 1.991   |
| Venlafaxina/Desvenlafaxina | -8.8824 | 2.59  | -3.43  | <b>0.001</b> | -13.958 | -3.806  |

Tabla 14. Análisis multivariable MGH-SFQ. Coef.: Coeficiente estimado; SE: Error estándar; Z: estadístico Z; P: p valor; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; mAbs: anticuerpo monoclonal

- **ANÁLISIS UNIVARIABLE SALSEX**

En el análisis univariable del cuestionario SALSEX, las variables con menor  $p$  fueron: ansiedad, tratamiento con venlafaxina/desvenlafaxina, sexo, dislipemia y ausencia de patología cardiovascular. Sin embargo, ninguna alcanzó significación tras la corrección estadística (Tabla 15).

|                            | P valor | P valor c | Estimación | Interpretación |
|----------------------------|---------|-----------|------------|----------------|
| Ansiedad                   | 0.0027  | 0.1794    | 0.4147     | Moderada       |
| Venlafaxina/Desvenlafaxina | 0.0060  | 0.1998    | -0.3813    | Moderada       |
| Sexo                       | 0.0120  | 0.2553    | 0.3480     | Moderada       |
| Dislipemia                 | 0.0154  | 0.2553    | -0.3363    | Moderada       |
| Ausencia de patología CV   | 0.0221  | 0.2915    | -0.3173    | Moderada       |

Tabla 15. Análisis univariable SALSEX; P valor c: p valor corregido; CV: cardiovascular

- **ANÁLISIS MULTIVARIABLE SALSEX**

En el modelo multivariable, únicamente el tratamiento con venlafaxina/desvenlafaxina mostró una relación significativa con peor función sexual (coeficiente = 6,60;  $p = 0,016$ ). La ansiedad mostró una tendencia cercana a la significación ( $p = 0,055$ ), sin alcanzar el umbral estadístico (Tabla 16).

|                            | Coef.   | SE    | z      | P            | [0.025] | [0.975] |
|----------------------------|---------|-------|--------|--------------|---------|---------|
| Constante                  | 1.5091  | 1.906 | 0.792  | 0.428        | -2.226  | 5.244   |
| Ansiedad                   | 2.3042  | 1.201 | 1.918  | <b>0.055</b> | -0.05   | 4.658   |
| Venlafaxina/Desvenlafaxina | 6.5971  | 2.75  | 2.399  | <b>0.016</b> | 1.208   | 11.987  |
| Sexo                       | 1.6911  | 1.499 | 1.128  | 0.259        | -1.246  | 4.628   |
| Dislipemia                 | 1.8526  | 2.451 | 0.756  | 0.45         | -2.951  | 6.656   |
| Ausencia de patología CV   | -0.9308 | 1.595 | -0.584 | 0.559        | -4.056  | 2.195   |

Tabla 16. Análisis multivariable SALSEX. Coef.: Coeficiente estimado; SE: Error estándar; Z: estadístico z; P: p valor; CV: cardiovascular

## 5. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo evalúa la disfunción sexual en pacientes con MC resistente tratados con AcM frente al CGRP, en condiciones de práctica clínica habitual. En esta cohorte de 50 pacientes, el 46% presentó alteraciones moderadas o graves en la función sexual global, y un 28% refirió disfunción atribuida al tratamiento con AcM. La función sexual fue mejor en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular, mientras que el tratamiento concomitante con inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina se asoció a una mayor disfunción basal y relacionada con el inicio del tratamiento.

Nuestros hallazgos son coherentes con lo descrito previamente en la literatura, que señala una alta prevalencia de disfunción sexual en pacientes con migraña, especialmente en aquellos con mayor carga de enfermedad o síntomas afectivos como ansiedad y depresión (16,17). En el estudio MIGREX, más del 60 % de los pacientes describieron alteraciones en su vida sexual, siendo más frecuentes en mujeres y en presencia de sintomatología ansiosa o depresiva (18). De forma similar, en nuestra serie se observó una tendencia hacia una mayor afectación de la función sexual en pacientes con ansiedad, aunque sin alcanzar significación estadística. Esta posible asociación ya ha sido descrita por otros autores; por ejemplo, Eraslan et al. identificaron una relación entre alteraciones sexuales, mayor discapacidad por migraña y presencia de síntomas afectivos (33).

En cuanto a la relación entre migraña y sexualidad, parecen existir diferencias según el sexo. En mujeres, Ifergane et al. reportaron una mayor frecuencia de dispareunia y una peor calidad de vida sexual en los casos de migraña más grave (34). En varones, Huang et al. identificaron un mayor riesgo de disfunción eréctil en comparación con la población general (35).

Más allá de las características individuales, los tratamientos empleados también pueden desempeñar un papel relevante en la aparición de efectos adversos en la esfera sexual. En este sentido, los efectos asociados al uso de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS/IRSN) han sido ampliamente documentados en distintos contextos clínicos (30,31). La asociación observada en nuestro estudio con este grupo farmacológico refuerza esa evidencia y sugiere un posible impacto negativo sobre la esfera sexual, más allá del que pudiera atribuirse al tratamiento con AcM frente al CGRP.

Otros tratamientos preventivos también podrían influir en esta dimensión. Aunque en nuestra serie el uso de topiramato no se relacionó de forma significativa con alteraciones en la función

sexual, estudios previos —como la revisión sistemática de Chet et al. realizada en 2017— han descrito casos compatibles con este efecto, incluyendo disminución del deseo, anorgasmia y disfunción eréctil (36). De forma similar, se ha descrito que la pregabalina podría afectar especialmente a aspectos relacionados con la excitación y el orgasmo (37).

Respecto a la posible relación entre el tratamiento con AcM frente al CGRP y la disfunción sexual, sigue siendo poco conocida y apenas ha sido documentada. Los casos publicados hasta el momento son aislados. Al-Hassany et al. en 2024 describieron dos mujeres que presentaron disfunción sexual tras iniciar galcanezumab, y propusieron como posible mecanismo la inhibición del efecto vasodilatador del CGRP a nivel vaginal (38). En otro trabajo del mismo grupo, se reportó un caso de disfunción eréctil en un varón tratado con galcanezumab, que mejoró tras la suspensión del fármaco (39). Ni la lubricación vaginal ni la disfunción eréctil fueron los ámbitos con mayor afectación de los evaluados en nuestro estudio.

En nuestra serie, un 28 % de los pacientes refirieron alteraciones subjetivas de la función sexual coincidiendo temporalmente con el inicio del tratamiento. No obstante, dadas las características clínicas complejas de esta población —con múltiples comorbilidades y tratamientos concomitantes—, no es posible establecer una relación causal directa con el uso de AcM frente al CGRP. En la mayoría de los casos, la etiología parece ser multifactorial.

Uno de los hallazgos más llamativos en nuestro trabajo fue la asociación entre la ausencia de patología cardiovascular y una mejor preservación de la función sexual. Este dato se alinea con trabajos previos que destacan la estrecha relación entre salud cardiovascular y sexualidad. Así, Gandaglia et al. evidenciaron que la disfunción eréctil podía actuar como marcador precoz de riesgo cardiovascular (40), mientras que Terentes-Printzios et al. mostraron que factores como hipertensión, diabetes, dislipemia u obesidad aumentaban la probabilidad de disfunción sexual, siendo esta susceptible de mejorar con un control adecuado de dichos factores (41).

Este vínculo entre salud vascular y función sexual lleva a considerar el papel que podría desempeñar el CGRP en este proceso. Dado que este neuropéptido participa en la regulación del tono vascular, su inhibición mediante AcM podría contribuir, al menos en parte, a las alteraciones observadas (42).

Fisiopatológicamente, a nivel periférico participa en el control del flujo sanguíneo genital y en la lubricación vaginal en mujeres, por lo que su inhibición podría interferir en fases clave de la respuesta sexual, como la excitación y el orgasmo (38). En varones, aunque la evidencia es más limitada, se ha sugerido una posible implicación en los mecanismos de la erección (43). Desde

el punto de vista central, estudios en modelos animales indican que el CGRP puede actuar sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, suprimiendo la secreción pulsátil de la hormona luteinizante (LH) y, con ello, alterando la producción de hormonas sexuales, fundamentales para el mantenimiento de la función sexual (44).

Nuestros resultados ponen de relieve la necesidad de considerar la función sexual como parte del abordaje integral en pacientes con migraña resistente. Aunque los AcM frente al CGRP han demostrado eficacia y buen perfil de seguridad (45), la aparición de alteraciones en la esfera sexual podría condicionar la adherencia al tratamiento.

Este estudio presenta algunas limitaciones. El diseño transversal no permite establecer una relación causal entre el tratamiento y la disfunción sexual. Además, el tamaño muestral limitado puede haber dificultado la detección de asociaciones más discretas. Por otra parte, la elevada complejidad clínica de los pacientes —con múltiples comorbilidades y tratamientos concomitantes— limita la atribución directa de los hallazgos al uso de anti-CGRP. Asimismo, deben considerarse posibles sesgos relacionados con factores sociales, culturales o de género que influyen en cómo se vive y se comunica la sexualidad.

Sin embargo, a pesar de las limitaciones del estudio, la incorporación sistemática de la evaluación de la función sexual en la anamnesis y el seguimiento clínico de los pacientes con migraña resistente resulta una estrategia razonable. Esta valoración puede ser especialmente útil en aquellos con antecedentes de ansiedad o depresión, donde este aspecto podría estar más comprometido y facilitar la identificación de efectos adversos que, de otro modo, podrían no ser detectados.

## 6. CONCLUSIONES

- La presencia de alteraciones en todos los ámbitos de la esfera sexual es frecuente en una población de pacientes con migraña resistente tratados con anticuerpos monoclonales frente al CGRP. La presencia de factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina se asocia a dichas alteraciones
- Existe una disfunción de la sexualidad atribuible al tratamiento con anticuerpos monoclonales frente al CGRP, si bien inferior a la previamente descrita para tratamientos preventivos orales inespecíficos.

- Incluir la evaluación de la función sexual como parte del abordaje clínico en este perfil de pacientes puede facilitar una atención más completa, y contribuir a detectar efectos adversos que de otro modo podrían pasar desapercibidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z, Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137. DOI: 10.1186/s10194-020-01208-0
2. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C, et al. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011;31(4):463-70. DOI: 10.1177/0333102410382794
3. Charles A. Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(6):553-61. DOI: 10.1056/NEJMc1605502
4. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35(17):6619-29. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202
6. 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. DOI: 10.1186/s10194-020-01130-5
7. Guerrero Peral AL, García Moncó Carrá JC, Oterino Duran A, Díaz Insa S, Irimia Sieira P. Migraña Crónica. En: Santos Lasasa S, Pozo Rosich P, Editores. *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico terapéutica de la Sociedad Española de Neurología*, Madrid: Luzán; 2020, p.109-136
8. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
9. Acikgoz M, Piri Cinar B, Celebi U, Aciman Demirel E, Karpuz Seren B, Atasoy HT. Illness perception and quality of life in patients with migraine and tension-type headache. *Neurol Res*. 2023;45(4):370-80.
10. Hawkins K, Wang S, Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache*. 2008;48(4):553-63. DOI: 10.1080/01616412.2022.2148512
11. Baigi K, Stewart WF. Headache and migraine: a leading cause of absenteeism. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:447-63. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00025-1
12. García-Azorín D, Moya-Alarcón C, Armada B, Sánchez Del Río M. Societal and economic burden of migraine in Spain: results from the 2020 National Health and Wellness Survey. *J Headache Pain*. 2024;25(1):38. DOI: 10.1186/s10194-024-01740-3
13. Peres MFP, Sacco S, Pozo-Rosich P, Tassorelli C, Ahmed F, Burstein R, et al. Migraine is the most disabling neurological disease among children and adolescents, and second after stroke among adults: A call to action. *Cephalalgia*. 2024;44(8):3331024241267309. DOI: 10.1177/03331024241267309
14. Alonso Álvaro Á. Sexualidad y enfermedades crónicas. *Rev Int Androl*. 2007;5(1):22-8. DOI: 10.1016/S1698-031X(07)74030-X
15. Leemans C, Van den Broucke S, Jeitani C. Sexual Dysfunction in Patients with Chronic Non-Genital Physical Disease: An Umbrella Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2025;22(2):157. DOI: 10.3390/ijerph22020157
16. Domínguez E, Ruiz L, Hernández MS, Muñoz I, Ruiz-Piñero M, Uribe F, et al. Sexual dysfunction in migraine patients who receive preventive treatment: identification by means of two screening tests. *Rev Neurol*. 2015;60(1):10-6. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.6001.2014352>
17. Ataş K, Kaya Mutlu E. Is sexual function impaired in patients with primary headaches? A systematic review of observational studies. *Sex Med Rev*. 2025;13(1):94-104. DOI: 10.1093/sxmrev/qeae064
18. Torres-Ferrus M, López-Veloso AC, Gonzalez-Quintanilla V, González-García N, Díaz de Teran J, Gago-Veiga A, et al. The MIGREX study: Prevalence and risk factors of sexual dysfunction among migraine patients. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;S0213-4853(21)00036-0. DOI: 10.1016/j.nrl.2021.02.006
19. De Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, Spuntarelli V, Martelletti P, Sacco S. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(6):627-41. DOI: 10.1080/14737175.2020.1772758
20. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. CGRP monoclonal antibodies and CGRP receptor antagonists (Gepants) in migraine prevention. *Handb Clin Neurol*. 2024;199:107-24. DOI: 10.1016/B978-0-12-823357-3.00024-0
21. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-37. DOI: 10.1177/0333102418759786
22. 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. *Lancet*. 2019;394(10203):1030-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4
23. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, et al. Long-term safety, tolerability, and

efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurología*. 2020;95(18):e2487-99. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010600

24. Santos Lasasa S, Irimia P, Santos Lasasa S, Irimia P. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del grupo de consenso de Navarra y Aragón. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2019;42(2):235-8. DOI: 10.23938/assn.0640

25. Manninen SM, Polo-Kantola P, Vahlberg T, Kero K. Patients with chronic diseases: Is sexual health brought up by general practitioners during appointments? A web-based study. *Maturitas*. 2022;160:16-22. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.01.014

26. Bertão M, Martins B, Costa A. Female sexual dysfunction and distress in premenopausal women with migraine followed in a tertiary headache center: A pilot study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024;245:108476. DOI: 10.1016/j.clineuro.2024.108476

27. Falcone ML, Van Stee SK, Tokac U, Fish AF. Adverse Event Reporting Priorities: An Integrative Review. *J Patient Saf*. 2022;18(4):e727-40. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000945

28. Sierra JC, Vallejo-Medina P, Santos-Iglesias P, Lameiras Fernández M. Validación del Massachusetts General Hospital-Sexual Functioning Questionnaire (MGH-SFQ) en población española. *Aten Primaria*. 2012;44(9):516-24. DOI: 10.1016/j.aprim.2012.02.004

29. Sierra JC, Arcos-Romero AI, Granados R, Cervilla O, Mangas P, Muñoz-García LE, et al. Validation of the Spanish Version of the Massachusetts General Hospital-Sexual Functioning Questionnaire (MGH-SFQ) with Sexual Arousal Measures in Men. *Int J Psychol Res (Medellin)*. 2023;16(2):42-50. DOI: 10.21500/20112084.6551

30. Montejo AL, García M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA. Grupo Español de Trabajo para el estudio de las Disfunciones Sexuales Secundarias a Psicofármacos. Propiedades psicométricas del cuestionario de disfunción sexual secundaria a psicofármacos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000;28(3):141-50. DOI: 10.2147/VHRM.S439334

31. Buch-Vicente B, Acosta JM, Martín-Oterino JA, Prieto N, Sánchez-Sánchez ME, Galindo-Villardón P, et al. Frequency of Iatrogenic Sexual Dysfunction Associated with Antihypertensive Compounds. *J Clin Med*. 2021;10(22):5214. DOI: 10.3390/jcm10225214

32. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int Dig Health Legis*. 1997;48(2):231-4.

33. Eraslan D, Yalinay Dikmen P, Ilgaz Aydinlar E, Incesu C. The relation of sexual function to migraine-related disability, depression and anxiety in patients with migraine. *J Headache Pain*. 27 de mayo de 2014;15(1):32. DOI: 10.1186/1129-2377-15-32

34. Ifergane G, Ben-Zion IZ, Plakht Y, Regev K, Wirguin I. Not only headache: higher degree of sexual pain symptoms among migraine sufferers. *J Headache Pain*. 2008;9(2):113-7. DOI: 10.1007/s10194-008-0028-8

35. Huang CY, Keller JJ, Sheu JJ, Lin HC. Migraine and erectile dysfunction: evidence from a population-based case-control study. *Cephalalgia*. 2012;32(5):366-72. DOI: 10.1177/0333102412439801

36. Chen LWH, Chen MYS, Chen KY, Lin HS, Chien CC, Yin HL. Topiramate-associated sexual dysfunction: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2017;73:10-7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.014

37. Hamed SA. Sexual Dysfunctions Induced by Pregabalin. *Clin Neuropharmacol*. 2018;41(4):116-22.

38. Al-Hassany L, Boucherie DM, Couturier EGM, MaassenVanDenBrink A. Case reports: Could sexual dysfunction in women with migraine be a side effect of CGRP inhibition? *Cephalalgia*. 2024;44(5):3331024241248837. DOI: 10.1177/03331024241248837

39. Al-Hassany L, Vries T de, Carpay JA, MaassenVanDenBrink A. Could erectile dysfunction be a side effect of CGRP inhibition? A case report. *Cephalalgia*. 2022;42(3):257-61. DOI: 10.1177/03331024211037304

40. Gandaglia G, Briganti A, Montorsi P, Mottrie A, Salonia A, Montorsi F. Diagnostic and Therapeutic Implications of Erectile Dysfunction in Patients with Cardiovascular Disease. *Eur Urol*. 2016;70(2):219-22. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.054

41. Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vlachopoulos C. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(1):59-74. DOI: 10.1038/s41569-021-00593-6

42. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-142. DOI: 10.1152/physrev.00034.2013

43. Stief CG, Wetterauer U, Schaebsdau FH, Jonas U. Calcitonin-gene-related peptide: a possible role in human penile erection and its therapeutic application in impotent patients. *J Urol*. 1991;146(4):1010-4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37989-2

44. Li XF, Bowe JE, Mitchell JC, Brain SD, Lightman SL, O'Byrne KT. Stress-induced suppression of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator in the female rat: a novel neural action for calcitonin gene-related peptide. *Endocrinology*. 2004;145(4):1556-63. DOI: 10.1210/en.2003-1609

45. Wang X, Chen Y, Song J, You C. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:649143. DOI: 10.3389/fphar.2021.649143

## ANEXO

### 1- Cuestionario de Funcionamiento Sexual del Hospital General de Massachusetts (MGH-SFQ) (Tabla 17)

|                                                                                                         | Totalmente disminuido/a | Marcadamente disminuido/a | Moderadamente disminuido/a | Mínimamente disminuido/a | Normal |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------|
| 1. ¿Cómo ha estado su interés sexual durante el último mes?                                             | 0                       | 1                         | 2                          | 3                        | 4      |
| 2. ¿Cómo ha estado su capacidad para conseguir excitación sexual en el último mes?                      | 0                       | 1                         | 2                          | 3                        | 4      |
| 3. ¿Cómo ha estado su capacidad para alcanzar el orgasmo en el último mes?                              | 0                       | 1                         | 2                          | 3                        | 4      |
| 4. ¿Cómo ha estado su capacidad para conseguir y mantener una erección en el último mes? (Sólo hombres) | 0                       | 1                         | 2                          | 3                        | 4      |
| 5. ¿Cómo calificaría su satisfacción sexual general en el último mes?                                   | 0                       | 1                         | 2                          | 3                        | 4      |

Tabla 17. Cuestionario MGH-SFQ

#### Dimensiones de la escala

- **Deseo sexual:** se define como un impulso necesario para desencadenar los cambios físicos previos a la excitación sexual (*ítem 1*).
- **Excitación sexual:** es la preparación fisiológica del cuerpo para el contacto sexual (*ítem 2*).
- **Orgasmo:** consiste en una sensación de placer intenso, acompañada de una alteración de la conciencia y contracciones de la musculatura genitourinaria (*ítem 3*).
- **Erección (solo para hombres):** se refiere a la capacidad de lograr y mantener una erección (*ítem 4*).
- **Satisfacción general:** es la valoración subjetiva del placer experimentado durante la actividad sexual (*ítem 5*).

## 2- Cuestionario de Disfunción Sexual Secundaria a Psicofármacos (SALSEX) (Tabla 18)

Todas las preguntas deben ir dirigidas al paciente directamente, excepto la pregunta B, que debe ser contestada por el entrevistador.

**A.- ¿Desde que toma el tratamiento farmacológico ha notado algún tipo de alteración en la actividad sexual (excitación, erección, eyaculación, orgasmo)?**

SÍ                      NO                      No toma tratamiento actualmente

**B.- ¿El paciente comunica espontáneamente esta alteración o fue preciso interrogarle expresamente para descubrir la disfunción sexual?**

SÍ                      Comunicó espontáneamente  
NO                      Comunicó espontáneamente

### 1.- ¿Ha notado descenso en su deseo de tener actividad sexual o en el interés por el sexo?

- 0.- Ningún problema
- 1.- Descenso leve. Algo menos de interés.
- 2.- Descenso moderado. Bastante menos interés.
- 3.- Descenso severo. Casi nada o nulo interés.

### 2.- ¿Ha notado algún retraso en la eyaculación/orgasmo?

- 0.- Ningún retraso
- 1.- Retraso leve o apenas apreciable
- 2.- Retraso moderado y claramente apreciable.
- 3.- Retraso intenso, incluso puede NO tener eyaculación/orgasmo.

### 3.- ¿Ha notado incapacidad para eyacular/o tener orgasmo durante la relación sexual?

- 0.- Nunca.
- 1.- A veces: menos del 25% de las ocasiones..
- 2.- A menudo: 25-75% de las ocasiones.
- 3.- Siempre o casi siempre: más del 75% e las ocasiones.

### 4.- ¿Ha notado dificultades de la erección o del mantenimiento de la misma una vez que inicia la actividad sexual? (lubricación vaginal en las mujeres)

- 0.- Nunca.
- 1.- A veces: menos del 25% de las ocasiones..
- 2.- A menudo: 25-75% de las ocasiones.
- 3.- Siempre o casi siempre: más del 75% e las ocasiones.

### 5.- ¿Cómo acepta los cambios en la relación sexual que nos ha comentado anteriormente?

- 0.- No ha habido disfunción sexual
- 1.- **Bien.** Ningún problema por este motivo.
- 2.- **Regular.** Le molesta la disfunción aunque no ha pensado abandonar el tratamiento por este motivo. Interfiere en sus relaciones de pareja.
- 3.- **Mal.** Le molesta mucho la disfunción sexual. Ha pensado en abandonar el tratamiento por esta causa o interfiere gravemente las relaciones de pareja.

Tabla 18. Cuestionario SALSEX

## PUNTUACIÓN TOTAL (0-15):

- LEVE: entre 1-5 puntos (siempre que ningún ítem  $\geq 2$  puntos)
- MODERADA: entre 6-10 (cualquier ítem =2 y <3 puntos)
- INTENSA: entre 11-15 o bien cualquier ítem =3



## **CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO**

**Título del Estudio:** Alteración de la sexualidad en pacientes con migraña resistente tratados con anticuerpos monoclonales frente al CGRP

**Centro donde se realiza el estudio:** Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Yo, \_\_\_\_\_

(Nombre y apellidos del paciente)

- ☐ He leído la información que me ha sido entregada.
- ☐ He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado del estudio con \_\_\_\_\_  
(Nombre y apellidos del investigador)
- ☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - 1.- Cuando quiera.
  - 2.- Sin tener que dar explicaciones.
  - 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para participar en esta investigación.

Accedo a que los profesionales del centro donde se realiza el estudio contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos o actualizar la información asociada al estudio:

☐ SI ☐ NO (marcar con una X lo que proceda)

Accedo a que los profesionales del centro donde se realiza el estudio contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares:

☐ SI ☐ NO (marcar con una X lo que proceda)



Recibiré una copia firmada y fechada de esta hoja de información y consentimiento informado.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDOS:

FECHA:

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS:

FECHA :

*Se entrega copia de este documento al paciente*



## **REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

(CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo \_\_\_\_\_ revoco el  
consentimiento de participación en el estudio.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL PACIENTE:

NOMBRE Y APELLIDOS:

FECHA:

*Se entrega copia de este documento al paciente*



**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL DEL PACIENTE**  
**POR ESCRITO**

**Título del Estudio:** Alteración de la sexualidad en pacientes con migraña resistente tratados con anticuerpos monoclonales frente al CGRP

**Centro donde se realiza el estudio:** Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Yo, \_\_\_\_\_,  
como representante legal, del paciente \_\_\_\_\_

- ☐ He leído la información que me ha sido entregada.
- ☐ He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado del estudio con \_\_\_\_\_  
(Nombre y apellidos del investigador)
- ☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - 1.- Cuando quiera.
  - 2.- Sin tener que dar explicaciones.
  - 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para que mi representado participe en esta investigación.

Accedo a que los profesionales del centro donde se realiza el estudio contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos sobre mi representado:

☐ SI ☐ NO (marcar con una X lo que proceda)

Accedo a que los profesionales del centro donde se realiza el estudio contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre los datos aporten información relevante para su salud o la de sus familiares:

☐ SI ☐ NO (marcar con una X lo que proceda)



Recibiré una copia firmada y fechada de esta hoja de información y consentimiento informado.

\_\_\_\_\_  
 FIRMA DEL REPRESENTANTE  
 NOMBRE Y APELLIDOS:  
 FECHA:

\_\_\_\_\_  
 FIRMA DEL INVESTIGADOR  
 NOMBRE Y APELLIDOS:  
 FECHA :

*Se entrega copia de este documento al paciente*



### **REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

(CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo, \_\_\_\_\_,  
como representante legal del paciente \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

revoco el consentimiento de participación en el estudio arriba firmado.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL REPRESENTANTE

NOMBRE Y APELLIDOS:

FECHA:

*Se entrega copia de este documento al paciente*

**Autora:** Ana María López Recio. **Tutores:** Dr. ÁNGEL LUIS GUERRERO PERAL, Dra. ISABEL ROS GONZÁLEZ  
Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

La migraña, como trastorno neurológico crónico, se asocia con un deterioro relevante de la calidad de vida, incluida la esfera sexual

Diversos estudios han documentado una alta prevalencia de disfunción sexual en pacientes con migraña, especialmente en mujeres con comorbilidad ansioso-depresiva<sup>1,2</sup>

Esta afectación se ha evidenciado mediante el uso de cuestionarios específicos de cribado aplicados en la práctica clínica<sup>3</sup>

## OBJETIVOS

Valorar la función sexual global en pacientes con migraña crónica resistente tratados con anticuerpos monoclonales contra CGRP y evaluar si dicha alteración puede estar relacionada con el tratamiento recibido.

## MATERIAL Y MÉTODOS



## RESULTADOS

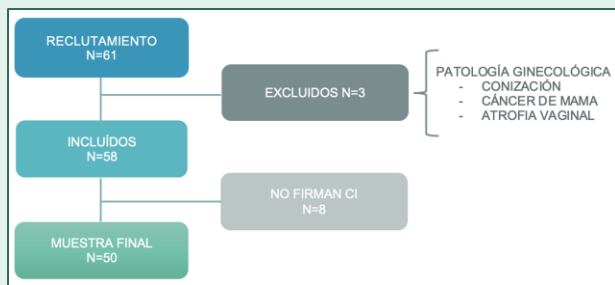


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos y excluidos en el estudio. CI: consentimiento informado

| Variable                               | n (%)    | Media $\pm$ DE | RI          |
|----------------------------------------|----------|----------------|-------------|
| Sexo femenino                          | 42 (84%) |                |             |
| Tipo de migraña crónica                | 41 (82%) |                |             |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )               |          | 27,0 $\pm$ 5,7 | 17,8 - 45,0 |
| Sobrepeso u obesidad                   | 45 (90%) |                |             |
| Ansiedad                               | 19 (38%) |                |             |
| Patología cardiovascular               | 8 (16%)  |                |             |
| Días con migraña/mes                   |          | 14,2 $\pm$ 5,7 | 4,0 - 30,0  |
| Uso excesivo de medicación sintomática | 30 (60%) |                |             |
| Tratamiento preventivo concomitante    | 19 (38%) |                |             |
| Betabloqueantes                        | 6 (12%)  |                |             |
| Pregabalina                            | 6 (12%)  |                |             |
| Topiramato                             | 4 (8%)   |                |             |
| Venlafaxina/desvenlafaxina             | 3 (6%)   |                |             |

Tabla 1. Principales resultados descriptivos de la muestra. DE: Desviación estándar; RI: Rango intercuartílico

### MGH-FSQ

23 de los 50 pacientes (46%) presentaban una alteración al menos moderada de la función sexual

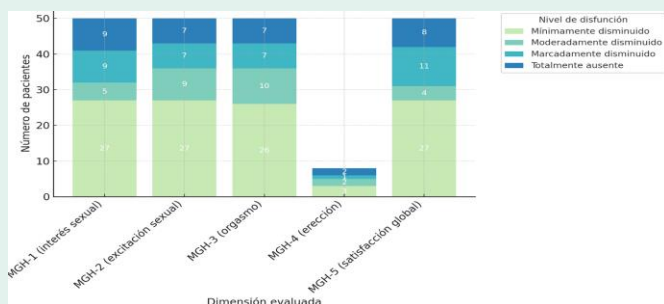


Figura 2. Distribución de respuestas por ítem en el cuestionario MGH-SFQ

|                            | Coef.   | SE    | P valor      | [0.025] | [0.975] |
|----------------------------|---------|-------|--------------|---------|---------|
| Ausencia de FRCV           | 4.3409  | 1.631 | <b>0.008</b> | 1.144   | 7.537   |
| Duloxetine                 | -5.7975 | 2.927 | <b>0.048</b> | -11.535 | -0.06   |
| Venlafaxina/Desvenlafaxina | -8.8824 | 2.59  | <b>0.001</b> | -13.958 | -3.806  |

Tabla 2. Análisis multivariable MGH-FSQ. Coef: coeficiente estimado; SE: Error Estándar; FRCV: factores de riesgo cardiovascular

### SALSEX

21 de los 50 pacientes (43%) presentaban una alteración al menos moderada de la función sexual

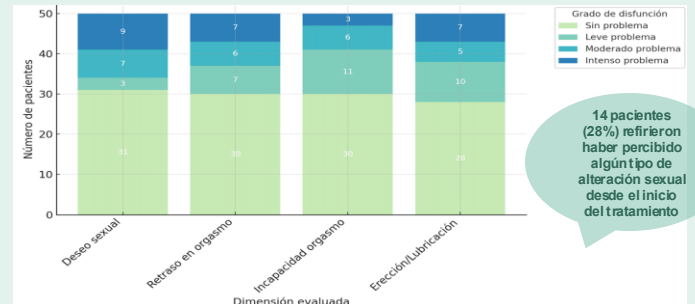


Figura 3. Distribución de respuestas por ítem en el cuestionario SALSEX

|                            | Coef.  | SE    | P valor      | [0.025] | [0.975] |
|----------------------------|--------|-------|--------------|---------|---------|
| Ansiedad                   | 2.3042 | 1.201 | <b>0.055</b> | -0.05   | 4.658   |
| Venlafaxina/Desvenlafaxina | 6.5971 | 2.75  | <b>0.016</b> | 1.208   | 11.987  |

Tabla 3. Análisis SALSEX. Coef: coeficiente estimado; SE: Error Estándar; CV: cardiovascular

## CONCLUSIONES

- Las alteraciones en la esfera sexual son frecuentes en pacientes con migraña resistente tratados con anticuerpo monoclonales anti-CGRP
- Su presencia podría relacionarse con factores cardiovasculares y el uso de inhibidores duales
- Evaluar la función sexual puede ayudar a detectar los efectos adversos poco reconocidos en la práctica clínica

## BIBLIOGRAFÍA

- Torres-Ferrus M, López-Veloso AC, González-Quintanilla V, González-García N, Díaz de Terán J, Gago-Velga A, et al. The MIGREX study: Prevalence and risk factors of sexual dysfunction among migraine patients. *Neurología (Engl Ed)*. 2021;50(213-4853(21):00036-0. DOI: 10.1016/j.neu.2021.02.006
- raslan D, Yalınay Dikmen P, İlgez Aydınlar E, İncesu C. The relation of sexual function to migraine-related disability, depression and anxiety in patients with migraine. *J Headache Pain*. 27 de mayo de 2014;15(1):32. DOI: 10.1186/1129-2377-15-32
- Dominguez E, Ruiz L, Hernández MS, Muñoz I, Ruiz-Piñero M, Uribe F, et al. Sexual dysfunction in migraine patients who receive preventive treatment: identification by means of two screening tests. *Rev Neurol*. 2015;60(1):10-6. DOI: https://doi.org/10.33588/m.6001.2014352