



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

MEDICIÓN DE LA CARGA DE DOLOR EN LA MIGRAÑA EPISÓDICA Y CRÓNICA, RELACIÓN CON LA DISCAPACIDAD ASOCIADA Y EVOLUCIÓN EN LAS FORMAS QUE PRECISAN TRATAMIENTO PREVENTIVO A TRES MESES.

PASCALE RENEE STROKER

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2022-23

MEDICIÓN DE LA CARGA DE DOLOR EN LA MIGRAÑA EPISÓDICA Y CRÓNICA, RELACIÓN CON LA DISCAPACIDAD ASOCIADA Y EVOLUCIÓN EN LAS FORMAS QUE PRECISAN TRATAMIENTO PREVENTIVO A TRES MESES.

PASCALE RENEE STROKER

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2022-23

Palabras clave del trabajo:

Migraña, Tratamiento preventivo, Anticuerpos anti-CGRP, Galcanezumab, Carga de dolor, Curva ROC

Nombre del Tutor: *Dr. Antonio Figuerola Roig*

Nombre del Cotutor: *Dr. Joan Carles Montalá Reig*

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RESUMEN.

La migraña, tanto episódica como crónica, es una patología neurológica frecuente e incapacitante que afecta a más del 10% de la población mundial. Provoca una gran discapacidad y asocia una carga personal y social significativa en los pacientes que la sufren. Existen numerosas opciones de tratamiento sintomático con indicaciones claras y bien establecidas. Sin embargo, gran parte de estos pacientes requerirán de tratamiento preventivo. En la actualidad, no existe un grado de recomendación para el tratamiento preventivo lo suficientemente elevado, ya que la determinación clásica se centra en la frecuencia de crisis migrañosas (3 o más/mes), entre otros criterios. Proponemos la validación de un nuevo método a través de la medición de la carga de dolor, que tiene en cuenta la frecuencia, duración e intensidad de las crisis. Para su estudio, realizaremos un análisis en base a curvas ROC con dos objetivos: primero, encontrar el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad de la carga de dolor que servirá como una indicación objetiva para comenzar con el tratamiento preventivo, y, posteriormente, realizar un estudio comparativo de este nuevo método con la determinación clásica para objetivar cuál presenta mayor capacidad discriminativa a través del cálculo del AUC. Para poder realizar este proyecto de investigación, neurólogos y médicos de atención primaria reclutarán a pacientes diagnosticados de migraña que cumplan los criterios establecidos. Estos recopilarán los datos de sus crisis migrañosas durante un periodo de 3 meses para posteriormente calcular la carga de dolor y poder comparar ambos sistemas.



ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	7
2. CLASIFICACIÓN SEGÚN SINTOMATOLOGÍA.....	8
2.1. Migraña sin aura.....	8
2.2. Migraña con aura.....	8
3. CLASIFICACIÓN SEGÚN FRECUENCIA.....	9
3.1. Migraña episódica.....	9
3.2. Migraña crónica.....	9
4. FISIOPATOLOGÍA.....	9
4.1. Genética.....	9
4.2. Aura y depresión cortical propagada.....	10
4.3. Sistema trigeminovascular.....	10
4.4. Sistema de modulación del dolor.....	11
5. TRATAMIENTO AGUDO.....	11
5.1. Medidas generales.....	11
5.2. Tratamiento sintomático.....	12
5.3. Crisis moderadas.....	13
5.4. Crisis moderadas-graves.....	13
6. INTRODUCCIÓN AL TRATAMIENTO PREVENTIVO.....	13
7. MEDICIÓN DEL DOLOR.....	14
7.1. Determinación clásica.....	14
7.2. Carga de dolor.....	15
8. FARMACOTERAPIA PREVENTIVA.....	15
8.1. Fármacos preventivos orales.....	15
8.2. Onabotulinumtoxina tipo A.....	16
8.3. Anticuerpos anti-CGRP (péptido asociado al gen de la calcitonina).....	17
9. GALCANEZUMAB.....	19
9.1. Introducción.....	19
9.2. Metodología.....	19
9.3. Resultados.....	22

10. PROPUESTA: EMPLEO DE CURVA ROC EN LA MEDICIÓN DE LA CARGA DE DOLOR PARA LA DETERMINACIÓN DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO.	24
10.1. Antecedentes y justificación.	24
10.2. Hipótesis y objetivos.....	24
10.3. Tipo de estudio.....	24
10.4. Selección de pacientes.....	24
10.5. Tamaño muestral y duración del proyecto.....	25
10.6. Metodología.....	25
10.7. Aspectos éticos.....	30
11. BIBLIOGRAFÍA.	31
12. ANEXOS.	35
12.1. ANEXO 1. ESCALA MIDAS.....	35
12.2. ANEXO 2. ESCALA HIT-6.	36
12.3. ANEXO 3. ESCALA MSQ.....	38

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

La migraña es una patología neurológica frecuente e incapacitante que afecta a más del 10% de la población mundial (1). Afecta tanto a hombres como a mujeres, con una prevalencia mundial estimada de aproximadamente el 11% en los hombres y el 19% en las mujeres. En 2015, el Global Burden of Disease Study clasificó la migraña en las mujeres como la 4ª causa principal de años vividos con discapacidad y en hombres como la 8ª (2).

La migraña es más frecuente durante los años de mayor productividad e influye negativamente en la calidad de vida (3). Está bien establecido que la migraña se asocia con una gran carga personal y social. La discapacidad y el impacto relacionados con la migraña aumentan con el incremento de la frecuencia de los días de cefalea entre los que padecen migraña episódica (ME). La mayor carga en promedio la refieren los individuos con migraña crónica (MC). Al igual que se ha observado con otras enfermedades crónicas, cabría esperar que la migraña afectara no sólo al individuo que padece la enfermedad, sino también a la dinámica interpersonal, la salud y el bienestar psicológicos y la estabilidad financiera de toda la familia (4).

En la UE, el coste total anual de la migraña se estimó en 111 billones de euros. El coste anual en España por cada paciente con MC es de unos 12.970,08€ y por ME de 5.041,38€. Los costes de la enfermedad se dividen en directos, derivados principalmente de la utilización de recursos sanitarios, e indirectos, relacionados con el absentismo laboral y la reducción de la productividad durante el trabajo (presentismo). Además, produce costes intangibles relacionados con factores sociales, culturales y ambientales que no son cuantificables (1).

Así pues, al tratarse de una patología con una gran discapacidad asociada, que afecta negativamente a la esfera social y personal de quienes la sufren, que, además, provoca un coste cuantioso en la sociedad, refleja la necesidad de guías establecidas y validadas para el buen manejo de la misma. Una importante cantidad de estos pacientes requieren de tratamiento preventivo, sin embargo, no se ha validado hasta la actualidad ningún método de indicación objetiva con un grado de recomendación lo suficientemente elevado.

2. CLASIFICACIÓN SEGÚN SINTOMATOLOGÍA.

2.1. Migraña sin aura.

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

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la migraña sin aura según la ICHD-III (5).

2.2. Migraña con aura.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO MIGRAÑA CON AURA.	
A.	Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C.
B.	Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles: <ol style="list-style-type: none">1. Visuales.2. Sensitivos.3. De habla o lenguaje.4. Motores.5. Troncoencefálicos.6. Retinianos.
C.	Al menos tres de las siguientes seis características: <ol style="list-style-type: none">1. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min.2. Se suceden dos o más síntomas de aura.3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos.4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.5. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo.6. El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea.
D.	No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la migraña con aura según la ICHD-III (5).

3. CLASIFICACIÓN SEGÚN FRECUENCIA.

3.1. Migraña episódica.

DIAGNÓSTICO MIGRAÑA EPISÓDICA.	
Episodios de cefalea de tipo migrañoso <15 días/mes.	
De baja frecuencia. < 10 días/mes.	De alta frecuencia. 10-14 días/mes.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la migraña episódica (6).

3.2. Migraña crónica.

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

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la migraña crónica según la ICHD-III (5).

4. FISIOPATOLOGÍA.

Existen diversos enfoques y teorías en cuanto a la fisiopatología de esta patología.

4.1. Genética.

Los estudios familiares y de gemelos han demostrado que existen factores genéticos que contribuyen a la susceptibilidad de un individuo a la migraña. Sugieren que la migraña es un rasgo hereditario, con una heredabilidad estimada entre el 30 y el 60%. Lo más probable es que, tanto la migraña con y sin aura, se deban a la contribución de variantes con un efecto pequeño en muchos loci genéticos, es decir, se consideran trastornos poligénicos (7).

Este factor genético también se hace evidente en el caso de trastornos migrañosos como la migraña hemipléjica familiar (MHF) (7), de la cual se han identificado tres genes relacionados con el transporte de iones (CACNA1A, ATP1A2, y SCN1A) (8).

4.2. Aura y depresión cortical propagada.

En el 20% de los casos, la migraña va precedida de una alucinación visual conocida como aura. Normalmente, el aura se presenta como un arco dentado de formas centelleantes, brillantes y almenadas, que comienza junto a la visión central y se expande periféricamente durante 5-20 minutos, dentro del campo visual, generalmente seguido de dolor de cabeza (9).

Leaño en 1944, basándose en sus estudios con animales y en su experiencia personal con los centelleos de propagación durante la migraña, propuso que el aura visual es una manifestación de la depresión cortical de propagación (CSD), un fenómeno en el que las ondas de depresión de la actividad eléctrica espontánea se propagan lentamente por el lóbulo occipital de la corteza (10).

La teoría actual es que la fase hiperémica de la depresión cortical propagada está asociada a la liberación local de moléculas de ATP y glutamato y de iones de potasio e hidrógeno por las neuronas, glía o células vasculares. Independientemente del origen de su liberación, se cree que estos mediadores se difunden en las leptomeninges que recubren la región cortical afectada, lo que provoca la activación de los nociceptores mediales, la inflamación neurogénica local y la activación persistente de los nociceptores duros, que desencadena la migraña (11).

4.3. Sistema trigeminovascular.

La vasculatura meníngea está densamente inervada con fibras C nociceptivas aferentes primarias no mielinizadas y fibras A δ finamente mielinizadas que surgen principalmente de la división oftálmica (V1) del nervio trigémino, aunque también se produce cierta inervación a través de las divisiones maxilar (V2) y mandibular (V3). Estos nervios sensoriales son nervios pseudounipolares, con cuerpos celulares en el ganglio trigémino (GT) y axones bifurcados que se proyectan a sitios periféricos y centrales.

En la periferia, las fibras periféricas de las neuronas del GT inervan las arterias cerebrales, las arterias meníngeas y se proyectan a partes de la duramadre que no están muy vascularizadas. Estudios inmunohistoquímicos de tejidos de rata y humanos revelaron que las fibras C no mielinizadas que inervan las arterias meníngeas y cerebrales expresan CGRP, así como sustancia P, VIP y nNOS. Todas las fibras que expresaban sustancia P también expresaban CGRP, pero había muchas fibras CGRP que no expresaban sustancia P. La expresión de CGRP se limitaba a las fibras C nociceptivas (12).

El CGRP es la molécula que más se ha visto involucrado en la activación del sistema trigeminovascular, ya que realiza una potente acción vasodilatadora y facilita la nocicepción (13).

4.4. Sistema de modulación del dolor.

Estructuras subcorticales.

Se han realizado varios estudios de neuroimagen funcional en las distintas fases (*pródromo y cefalea*) de la migraña que sugieren activación de diversas estructuras. La activación de estas estructuras puede desencadenar dolor a causa de las conexiones directas desde el locus coeruleus y el núcleo dorsal del rafe al núcleo caudal del nervio TG, lo que permite la activación del STV y, en consecuencia, la migraña (14).

Sensibilización.

La hipersensibilidad intracraneal y la alodinia cutánea dentro y fuera de la zona de dolor referido están mediadas por neuronas sensibilizadas de primer, segundo y tercer orden, según estas tres líneas de razonamiento:

- Las ramas periféricas de los nociceptores meníngeos del ganglio del trigémino inervan la duramadre, pero no la piel periorbitaria.
- Los campos receptivos de las neuronas nociceptivas de las láminas IV/V del asta dorsal medular están restringidos al territorio de inervación del nervio trigémino.
- La cascada temporal por la que los nociceptores periféricos de 1º orden sensibilizan a las neuronas nociceptivas de 2º orden del asta dorsal, que a su vez sensibilizan a las neuronas talámicas de 3º orden, debería provocar un retraso entre la aparición de la hipersensibilidad intracraneal, la alodinia cutánea dentro de la zona de dolor referido y la alodinia cutánea en otras partes del cuerpo (15).

5. TRATAMIENTO AGUDO.

5.1. Medidas generales.

Ante el diagnóstico de migraña con o sin aura es muy importante explicar al paciente de qué trata la patología. Deben entender que no existe cura, pero sí se puede controlar mediante unas medidas generales y tratamiento sintomático para las crisis agudas, además de diversos tratamientos preventivos si el perfil de paciente lo requiere. En cuanto a las medidas generales, es imprescindible la identificación de los factores desencadenantes para cada paciente y la educación para evitar crisis en la medida de lo posible (16).

FACTORES DESENCADENANTES.	
Psicológicos.	Estrés, período postestrés, ansiedad, depresión.
Hormonales.	(Pre)menstruación, ovulación, anovulatorios.
Alimentarios.	Alcohol, chocolate, quesos, ayuno, comidas ricas en nitritos, glutamato monosódico, aspartamo, exceso o abstinencia de cafeína.
Ambientales.	Estímulos visuales, olores, cambios atmosféricos, altitud elevada.
Sueño.	Exceso o déficit de sueño.
Fármacos.	Nitroglicerina, reserpina, estrógenos.
Otros.	Traumatismo craneal, ejercicio físico, fatiga, cervicalgia, falta de ejercicio.

Tabla 5. Factores desencadenantes de la migraña (16).

5.2. Tratamiento sintomático.

DIEZ PUNTOS CLAVE EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA MIGRAÑA.	
1.	En la práctica, lo necesitan todos los pacientes.
2.	Hay que intentar optimizarlo antes de plantearse el tratamiento preventivo.
3.	Para evitar el abuso de la medicación sintomática, sin embargo, en ningún caso debe autorizarse tratamiento sintomático como única opción si el paciente tiene 10 días o más de dolor al mes.
4.	El tratamiento sintomático ha de ser individualizado para cada paciente y para cada crisis: No todos los pacientes requieren el mismo tratamiento para todos los episodios.
5.	A la hora de individualizar el tratamiento es necesario tener en cuenta la variedad de migraña y la coexistencia de otras posibles cefaleas.
6.	La presencia de patologías concomitantes y la experiencia previa del enfermo con los tratamientos sintomáticos son cruciales a la hora de elegir el fármaco.
7.	La existencia de síntomas asociados de corte digestivo (náuseas, vómitos) recomienda la administración precoz de medicaciones procinéticas y antieméticas.
8.	La principal causa de fracaso de este tratamiento es la utilización de medicaciones de eficacia insuficiente.
9.	La elección de una vía de administración inadecuada (por ejemplo, oral en pacientes con vómitos) es otra gran causa de fallo en el tratamiento.
10.	Es altamente recomendable el tratamiento precoz de los episodios.

Tabla 6. Diez puntos clave en la elección del tratamiento sintomático de la migraña (17).

5.3. Crisis moderadas.

Los **AINE** por vía oral se utilizan ampliamente para el tratamiento de la migraña aguda y su acción consiste principalmente en inhibir la inflamación neurogénica y revertir la sensibilización central asociada a la migraña. Los AINE que han demostrado mayor eficacia son:

- Ibuprofeno.
- Naproxeno sódico.
- Dexketoprofeno.
- AAS.
- Diclofenaco potásico (18).

5.4. Crisis moderadas-graves.

Los **ergóticos** eran los fármacos de referencia hasta la aparición de los triptanes. Presentan una afinidad por los receptores 5-HT, dopamina y noradrenalina de forma mucho menos específica que los triptanes, esto explica el amplio abanico de efectos secundarios. Entre ellos nos encontramos con el efecto rebote, que puede definirse como la reaparición o el empeoramiento de la cefalea y de los síntomas de migraña asociados en las 24-72 h siguientes a la mejoría inicial inducida por la medicación. Aun así, los efectos secundarios más temidos son aquellos que afectan al sistema cardiovascular, entre los cuales destacan la bradicardia y vasoconstricción intensa no selectiva (incluso de las arterias pulmonares, cerebrales, temporales y coronarias) (19).

Los **triptanes** muestran una gran afinidad por los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} y una afinidad moderada por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1F} (19). Tienen tres mecanismos de acción principales: vasoconstricción craneal, inhibición periférica del trigémino e inhibición de la transmisión a través de las neuronas de 2º orden complejo trigeminocervical. A pesar de tratarse de un fármaco más selectivo, con menor cantidad de efectos secundarios y una buena seguridad establecida, también están contraindicados en presencia de enfermedades cardiovasculares por su efecto vasoconstrictor (20).

6. INTRODUCCIÓN AL TRATAMIENTO PREVENTIVO.

Aproximadamente el 40% de las personas con migraña podrían beneficiarse de la terapia preventiva, pero menos del 15% de ellas utilizan actualmente tratamientos preventivos. Los objetivos principales de la terapia preventiva de la migraña son reducir la frecuencia, gravedad y duración de la migraña, mejorar la respuesta al tratamiento de los ataques agudos y reducir la discapacidad asociada (21).

Se debe individualizar el tratamiento según el perfil y características de cada paciente, y se debe mantener mínimo 3 meses para valorar el posible beneficio.

Tras 6-12 meses de tratamiento profiláctico satisfactorio, en muchos pacientes debe considerarse la posibilidad de reducir y suspender la medicación profiláctica, aunque otros pueden beneficiarse de una duración mucho más prolongada del tratamiento profiláctico. Si la frecuencia de las cefaleas aumenta a medida que se reduce la dosis del fármaco profiláctico, se puede volver a aumentar la dosis o reiniciar el tratamiento si se ha interrumpido (22).

7. MEDICIÓN DEL DOLOR.

7.1. Determinación clásica.

La determinación clásica del tratamiento preventivo se centra principalmente en la frecuencia de las crisis, entre otros criterios. Estaría indicado en los siguientes casos, con un grado de recomendación IV:

INDICACIONES TRATAMIENTO PREVENTIVO SEGÚN LA GECSN.	
A.	Está indicado en los pacientes que sufran tres o más crisis de migraña al mes.
B.	Los pacientes con menos de una crisis a la semana que sean de varios días de duración, intensas (por ejemplo, crisis de migraña menstrual) y con pobre respuesta o intolerancia a la medicación sintomática son también candidatos al tratamiento preventivo.
C.	Independientemente de la intensidad de las crisis y de la respuesta al tratamiento sintomático, está indicado el tratamiento preventivo en aquellos pacientes que se ven obligados a consumir medicación sintomática dos o más días a la semana, por el riesgo que esta práctica conlleva de evolución a una migraña crónica.
D.	Los pacientes con auras prolongadas, o auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco (coma, diplopía, etc.) también son candidatos al tratamiento preventivo, ya que el aura no responde al tratamiento sintomático.
E.	Por último, también está indicado el tratamiento preventivo en aquellos pacientes que experimentan crisis epilépticas en el seno de una crisis de migraña.

Tabla 7. Indicaciones del tratamiento preventivo según la GECSN (23).

Escalas de discapacidad.

- Migraine Disability Assessment (MIDAS). (ANEXO 1).

Escala que mide 5 elementos relacionados con la discapacidad en migraña durante un periodo de 3 meses (24).

- Headache Impact Test (HIT-6). (ANEXO 2).

Está conformada por 6 elementos que miden el impacto adverso del dolor de cabeza en el funcionamiento social, el funcionamiento de roles, la vitalidad, el funcionamiento

cognitivo y la angustia psicológica. Además, también mide la gravedad del dolor de cabeza (25).

Escala de calidad de vida.

- *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ). (ANEXO 3)*

Evalúa las limitaciones que provoca la migraña en la calidad de vida, además del efecto de los tratamientos (26).

7.2. Carga de dolor.

Ailani en el 2020 proponen un nuevo concepto de medición de dolor, en el contexto de los estudios de evaluación del galcanezumab:

La **carga total de dolor** de la migraña se ha conceptualizado como una medida compuesta de frecuencia, duración y gravedad. Sin embargo, a medida que se ha ido disponiendo de nuevas terapias diseñadas para el tratamiento preventivo de la migraña, pocas investigaciones se han centrado en la carga adicional que suponen la gravedad y la duración. La evaluación de estos factores ayuda a una descripción más específica de la experiencia personal del dolor en la migraña y podría ser útil para la evaluación de opciones para la prevención de la migraña y las expectativas del tratamiento en cada paciente (27).

8. FARMACOTERAPIA PREVENTIVA.

8.1. Fármacos preventivos orales.

Betabloqueantes.

Los betabloqueantes están establecidos como tratamiento eficaz para la profilaxis de la migraña. Actualmente, se emplean el propranolol, timolol, metoprolol y nadolol, mientras que el acebutolol y el pindolol han demostrado ser ineficaces (28).

Neuromoduladores.

El uso de antiepilépticos para el tratamiento profiláctico de la migraña está científicamente justificado por varios modos de acción conocidos, relacionados con la modulación general de los sistemas del dolor o, más específicamente, con los sistemas implicados en la fisiopatología de la migraña. Al tener diferentes aplicaciones, no sólo en la epilepsia, frecuentemente se denominan fármacos neuromoduladores (29). Los fármacos que mayor eficacia han demostrado son el topiramato y el ácido valproico (30).

Antagonistas de calcio.

La flunarizina es un antagonista del calcio no selectivo. Se distribuye preferentemente en el tejido adiposo y atraviesa la barrera hematoencefálica. Numerosos estudios clínicos controlados han establecido que es eficaz en la prevención de la migraña, incluidos estudios doble ciego en los que el fármaco se comparó con placebo u otros medicamentos antimigrañosos (31).

Antihipertensivos.

A nivel central, el SRAA puede influir en el metabolismo de las endorfinas alterando la nocicepción, el flujo sanguíneo cerebrovascular, los niveles de neurohormonas, los niveles de neurotransmisores, los procesos inflamatorios y el movimiento de fluidos y electrolitos. Por lo tanto, algunos fármacos antihipertensivos juegan un papel en la prevención de la migraña, entre los cuales el lisinopril y el candesartán han demostrado ser eficaces (32).

Antidepresivos.

El tratamiento del dolor crónico con antidepresivos se emplea desde hace décadas. El aumento del énfasis en las investigaciones sobre la fisiopatología de la migraña y el papel de la desregulación serotoninérgica ha llevado al uso de antidepresivos para la profilaxis de la migraña (33). Tanto la amitriptilina como la venlafaxina son eficaces en la prevención de la migraña (34).

Tratamientos alternativos.

Se ha señalado la eficacia de diversos "suplementos naturales" para la profilaxis de la migraña. Entre los suplementos más recomendados se encuentran la riboflavina, el magnesio y la matricaria, un extracto de una planta perteneciente a la familia de los crisantemos. Cada uno de estos compuestos tiene un mecanismo teórico de efecto sobre la migraña y ha sido objeto de al menos un ensayo doble ciego controlado con placebo que ha demostrado su eficacia (35).

8.2. Onabotulinumtoxina tipo A.

El inicio del dolor migrañoso se produce en la periferia cuando las neuronas nociceptivas que inervan la duramadre y potencialmente la piamadre se activan y liberan neuropéptidos y neurotransmisores vasoactivos y proinflamatorios que las irritan aún más y median en su activación prolongada. Los vasodilatadores CGRP y PACAP-38, así como el neurotransmisor óxido nítrico (NO), son potentes vasodilatadores implicados en el mecanismo de la migraña.

En la hendidura sináptica, la onabotulinumtoxina A atenúa la liberación de neuropéptidos y neurotransmisores que activan y modulan receptores que han sido implicados en la

fisiopatología de la migraña. Esto se ve respaldado por hallazgos preclínicos que muestran que la onabotulinumtoxinA inhibe la liberación de glutamato, sustancia P y CGRP50 de neuronas sensoriales primarias. En cuanto al CGRP, las revisiones recientes de su papel en la fase de cefalea de la migraña y la justificación del éxito de la prevención de la migraña con fármacos que reducen su presencia en la periferia apoyan la posibilidad de que una parte del mecanismo de acción de la onabotulinumtoxinA en la prevención de la migraña puede implicar la reducción de la liberación de CGRP de los terminales nerviosos periféricos de los nociceptores meníngeos y trigeminales (36).

El tratamiento preventivo con onabotulinumtoxinA es generalmente bien tolerado, aunque se asocia con elevadas tasas de cervicalgia, blefaroptosis, debilidad muscular y dolor en el lugar de la inyección (37).

8.3. Anticuerpos anti-CGRP (péptido asociado al gen de la calcitonina).

En el pasado, los intentos de diseñar terapias preventivas específicas para la migraña dirigidas a la fisiopatología subyacente fracasaron en última instancia debido a las graves preocupaciones sobre la seguridad de estos medicamentos. Antiguamente, los medicamentos preventivos no específicos recomendados se veían limitados por un inicio de acción lento, una escasa adherencia, una eficacia inadecuada y mala tolerabilidad. De ahí la necesidad de terapias preventivas eficaces, seguras y bien toleradas, dirigidas específicamente a la fisiopatología de la migraña. La aprobación de varios anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía del CGRP en los últimos años ha brindado a los médicos una nueva oportunidad de reducir la frecuencia de la migraña con una buena eficacia y una tolerabilidad o seguridad limitadas. Sin embargo, además de reducir los días de migraña y la frecuencia de los ataques, una buena medicación preventiva también debería reducir la duración y la intensidad (21).

Erenumab.

El erenumab es una inmunoglobulina humana G2 que inhibe la acción del CGRP uniéndose a su receptor y antagonizando completamente su función. Hasta la fecha, erenumab 70 y 140 mg administrados por vía subcutánea una vez al mes ha sido aprobado como medicamento preventivo de la migraña en más de 60 países, entre ellos EEUU y varios países de Europa. El erenumab ha demostrado su eficacia y seguridad en una serie de estudios realizados en todo el mundo en pacientes con migraña crónica o migraña episódica (38).

Eptinezumab.

El eptinezumab ha sido evaluado en cinco ensayos clínicos a gran escala realizados en pacientes con migraña, que comprenden cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos, y un estudio abierto de seguridad a largo plazo. En los dos estudios pivotaes de fase 3 PROMISE, eptinezumab 100 mg o 300 mg

se administró mediante infusión intravenosa (IV) cada 12 semanas y demostró una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia de días de cefalea migrañosa durante las semanas 1 a 12 en comparación con placebo, que se mantuvo o mejoró con dosis adicionales. Este análisis integrado se llevó a cabo para evaluar la seguridad y tolerabilidad globales de eptinezumab en el amplio espectro de pacientes con migraña, utilizando los datos de los ensayos recogidos a lo largo del programa de desarrollo clínico de eptinezumab (37).

Fremanezumab.

La eficacia y seguridad de fremanezumab se ha estudiado en tres estudios doble ciego, aleatorizados, de fase 3 (HALO CM, HALO EM y FOCUS) en pacientes con migraña crónica o migraña episódica, incluidos aquellos con migraña difícil de tratar, basada en una respuesta inadecuada a múltiples medicaciones previas preventivas de la migraña. En estos tres estudios, se observó una reducción de la frecuencia, además de una disminución significativa de la duración y la gravedad de las crisis frente al grupo placebo (21).

Galcanezumab.

A continuación, se desarrollará este fármaco en mayor profundidad.

9. GALCANEZUMAB.

9.1. Introducción.

El galcanezumab se une al CGRP e impide su actividad biológica sin bloquear el receptor CGRP. La eficacia de galcanezumab, como tratamiento preventivo de la migraña, ha quedado demostrada en tres estudios de fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con:

- Migraña episódica.
 - EVOLVE-1 (39).
 - EVOLVE-2 (40).
- Migraña crónica.
 - REGAIN (41).

En esos estudios:

- Los pacientes con migraña episódica tratados con galcanezumab experimentaron de 4,3 a 4,7 días/mes menos de cefalea migrañosa (frente a 2,3 a 2,8 con placebo).
- Los pacientes con migraña crónica tuvieron 4,8 días/mes menos de cefalea migrañosa (frente a 2,7 con placebo).

La eficacia de galcanezumab para reducir la frecuencia de las migrañas está demostrada. Sin embargo, no está claro si galcanezumab influye en la carga total de dolor de la migraña a lo largo del tiempo. La indicación de este dato proporcionaría una mayor claridad a los proveedores con respecto al valor clínico potencial global de galcanezumab.

En el estudio post hoc de Ailani en 2020 se comparó la carga total de dolor entre galcanezumab 120 mg inyectable una vez al mes (con una dosis inicial de carga de 240 mg) y placebo en pacientes con ME o MC. A continuación, se explicarán los detalles más relevantes del estudio (27).

9.2. Metodología.

Diseño del estudio.

Este análisis post hoc de estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos utilizó datos de dos estudios de migraña episódica de 6 meses de duración (EVOLVE-1 y EVOLVE-2) y un estudio de migraña crónica de 3 meses (REGAIN) para analizar el impacto de galcanezumab 120 mg inyectable una vez al mes en comparación con placebo sobre la carga total de dolor en pacientes con migraña episódica o migraña crónica. Los pacientes incluidos en los estudios tenían entre 18-65

años y habían sido diagnosticados de migraña (con o sin aura) al menos un año antes de la inclusión, con un inicio anterior a los 50 años.

En todos los estudios, los pacientes entraron en un periodo basal prospectivo de 30 a 40 días en el que rellenaron un diario electrónico de resultados notificados por los pacientes para registrar la aparición de cefaleas, su duración, características, gravedad y el uso de medicación. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados (1:1:2) a inyecciones subcutáneas de galcanezumab 120 mg/mes (tras una dosis inicial de carga de 240 mg), galcanezumab 240 mg/mes o placebo.

Para los estudios de migraña episódica, los pacientes debían haber interrumpido el uso de medicación u otros tratamientos para la prevención de la migraña durante al menos 30 días, y el uso de toxina botulínica A y B durante al menos 4 meses, antes del periodo de referencia prospectivo. Sí se permitió a los pacientes seguir utilizando topiramato o propranolol si habían tomado una dosis estable en los 2 meses anteriores al periodo de referencia prospectivo y habían mantenido esa dosis durante los periodos de referencia y de doble ciego.

Durante los tres estudios, se permitió a los pacientes seguir tomando medicación para la migraña aguda, incluidos triptanes, ergóticos, antiinflamatorios no esteroideos, aspirina y paracetamol. Los medicamentos que contenían opiáceos y barbitúricos se limitaron a 3 días al mes, y sólo se permitió una inyección de corticosteroides durante cualquier periodo.

Los criterios de exclusión de los tres estudios incluían, entre otros:

- La exposición previa a cualquier anticuerpo contra el CGRP o cualquier anticuerpo terapéutico 12 meses antes del cribado.
- Uso de opioides o barbitúricos 2 o más veces/mes.
- Cefalea diaria persistente.
- Cefalea en racimos.
- Traumatismo craneal o cervical en los últimos 6 meses.
- Posible cefalea postraumática.
- Cefalea primaria o una enfermedad médica o psiquiátrica que impidiera la participación en el estudio.

Métodos estadísticos.

El resultado primario de los estudios EVOLVE-1, EVOLVE-2 y REGAIN fue el cambio medio global desde el inicio en el número de cefaleas migrañosas mensuales durante la fase de tratamiento doble ciego. Este análisis post hoc evaluó los brazos de tratamiento de galcanezumab 120 mg y placebo de los 3 estudios. El objetivo de estos análisis era derivar

y comparar entre los grupos de tratamiento una medida de "carga de dolor total" que incorporara:

- La frecuencia de días de cefalea migrañosa en un mes. Días/mes.
- La duración de la cefalea migrañosa en un día determinada. Horas.
- La gravedad máxima de la cefalea migrañosa en un día determinado. (0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave).

La carga total de dolor para un mes determinado (duración ponderada por la gravedad) se calculó multiplicando la duración de la migraña y la gravedad máxima del dolor para cada día de migraña y sumando estos valores para todos los días del mes.

Por ejemplo, consideremos un paciente que tiene 2 días de migraña al mes. El paciente declara 2 h de cefalea migrañosa el Día 1, que es de gravedad leve (puntuación = 1) y 3 h de cefalea migrañosa el Día 2, que es de gravedad moderada (puntuación = 2). La puntuación de la carga total de dolor para ese mes se calcularía como la suma de (2 h × 1) y (3 h × 2), lo que equivale a 8 horas ponderadas por gravedad de carga total de dolor. Se analizó el cambio desde el inicio en la medida de la carga total de dolor mensual durante el periodo doble ciego para los estudios de migraña episódica (6 meses) y crónica (3 meses) utilizando un modelo de medidas repetidas de modelo mixto (MMRM).

Para explorar la validez de constructo de la medida de la carga de dolor total, se utilizó la correlación de rangos de Spearman para determinar el grado de correlación de las escalas MSQ y MIDAS con la carga de dolor total al inicio del estudio.

Análisis de sensibilidad.

Las puntuaciones de intensidad del dolor (0 = nulo, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = intenso) pueden considerarse arbitrarias. Por lo tanto, se realizó un análisis de sensibilidad calculando (y comparando entre grupos) la puntuación de la carga de dolor total utilizando la raíz cuadrada de la puntuación de gravedad en el cálculo en lugar de la gravedad (es decir, utilizando puntuaciones de 1 = leve, 1,414 = moderado y 1,732 = grave) y utilizando el cuadrado de la puntuación de gravedad en el cálculo en lugar de la gravedad (es decir, utilizando puntuaciones de 1 = leve, 4 = moderado y 9 = grave). Para comprender mejor si los cambios observados en la carga total de dolor pueden explicarse completamente por el cambio observado en la frecuencia de días de cefalea migrañosa, se repitió el modelo MMRM original que analizaba el cambio desde el inicio en la carga total de dolor tras incluir una covariable adicional variable en el tiempo del cambio desde el inicio en el número de días mensuales de cefalea migrañosa.

Descripción de la muestra.

En los tres estudios, los pacientes tenían una edad media de 41 años, y la mayoría eran mujeres, blancas y procedentes de Norteamérica. El número medio de días/mes de cefalea migrañosa entre los pacientes con migraña episódica en ambos grupos de tratamiento fue de 9,1 días y entre los pacientes con migraña crónica fue de 19,6 días para el grupo placebo y de 19,4 días para el grupo de galcanezumab.

Al inicio del estudio, ambas poblaciones presentaban una puntuación media total MIDAS indicativa de discapacidad grave y una puntuación total MSQ indicativa de migraña que afectaba a la calidad de vida a un nivel coherente con un paciente que acudía para recibir atención por migraña. En el periodo basal prospectivo (de 30 a 40 días), la carga media total de dolor en ambos grupos de tratamiento fue de 124,3 horas ponderadas por gravedad en los pacientes con migraña episódica y de 320,4 horas ponderadas por gravedad en los pacientes con migraña crónica.

Table 1 Summary of baseline patient demographics and characteristics

Baseline demographics and disease characteristics ^a	Episodic migraine N = 1338		Chronic migraine N = 836	
	Placebo (n = 894)	Galcanezumab 120 mg (n = 444)	Placebo (n = 558)	Galcanezumab 120 mg (n = 278)
Age (years), mean (SD)	41.9 (11.4)	40.9 (11.5)	41.6 (12.1)	39.7 (11.9)
Gender (female), n (%)	755 (84.5)	378 (85.1)	483 (86.6)	237 (85.3)
Race (white), n (%)	681 (76.2)	335 (75.5)	432 (77.4)	223 (80.2)
Ethnicity (not Hispanic or Latino), n (%)	677 (79.4)	342 (80.1)	401 (76.7)	195 (74.7)
Region, North America, n (%)	657 (73.5)	325 (73.2)	321 (57.5)	161 (57.9)
Duration of migraine disease (years), mean (SD)	20.5 (12.5)	20.5 (12.3)	21.9 (12.9)	20.4 (12.7)
Migraine headache days/month, mean (SD)	9.1 (3.0)	9.1 (3.0)	19.6 (4.6)	19.4 (4.3)
MIDAS total score, mean (SD)	33.1 (29.3)	31.9 (28.0)	68.7 (57.4)	62.5 (49.5)
MSQ total score, mean (SD)	58.8 (16.4)	58.2 (16.1)	44.4 (17.9)	45.2 (18.2)
Total monthly pain severity-weighted duration in hours, mean (SD)	123.9 (92.2)	122.4 (90.5)	321.2 (231.3)	324.5 (212.0)

Note: Daily severity-weighted duration was calculated as duration (in hours) x pain severity (none = 0, mild = 1, moderate = 2, severe = 3)
Abbreviations: MIDAS Migraine Disability Assessment, MSQ Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1, SD standard deviation
^aIncludes pooled data from two 6-month episodic migraine studies and one 3-month chronic migraine study

Figura 1. Resumen de la descripción de la muestra (27).

9.3. Resultados.

La reducción media por mínimos cuadrados de la carga mensual total de dolor fue mayor en los pacientes tratados con galcanezumab que en los tratados con placebo.

El porcentaje medio de reducción de la carga de dolor total en pacientes con migraña episódica a lo largo de 6 meses fue mayor con el tratamiento con galcanezumab (50,8%) que con placebo (17,2%); la diferencia media fue del 33,6% (IC del 95%: 41,3; 25,9; p < 0,001). Del mismo modo, para los pacientes con migraña crónica, la reducción porcentual media a lo largo de 3 meses fue mayor con galcanezumab (29,7%) en comparación con

placebo (11,0%); la diferencia media fue de 18,7 (IC del 95%: 25,6; 11,7; $p < 0,001$). Como se ilustra, tanto para la población de migraña episódica como para la de migraña crónica tratadas con galcanezumab, el porcentaje de reducción de la carga total de dolor fue significativamente mayor que con placebo a partir del mes 1 ($p < 0,001$) y el porcentaje de reducción significativamente mayor se mantuvo en cada mes posterior ($p < 0,001$).

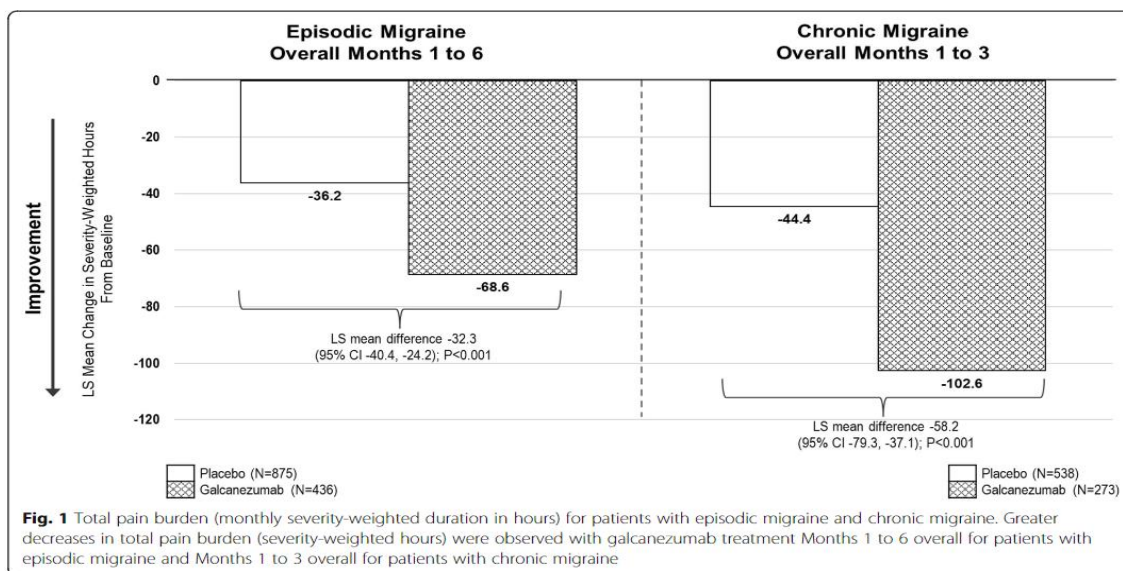


Figura 2. Resultados de la carga de dolor (27).

Contribución de los componentes de la carga de dolor.

La **duración** de la migraña en un determinado día de cefalea migrañosa representó la mayor proporción única de variabilidad (estudios de migraña episódica, 57,4% y estudio de migraña crónica, 61,1%) de la carga de dolor total basal tras ajustar la frecuencia de los días de cefalea migrañosa y la gravedad máxima del dolor. En otras palabras, la duración (horas) del dolor migrañoso en los días en que un paciente tuvo una cefalea migrañosa en un mes contribuyó en mayor medida a la carga de dolor total que el número de días con cefalea migrañosa en un mes. Los resultados de los análisis de sensibilidad relacionados con la escala de gravedad del dolor revelaron que la carga de dolor total seguía siendo significativamente inferior para el grupo de galcanezumab en comparación con el placebo, incluso cuando se utilizaba la raíz cuadrada de las puntuaciones de gravedad o el cuadrado de las puntuaciones de gravedad en el cálculo de la carga de dolor total. Así pues, la alteración de las puntuaciones de gravedad en el cálculo de la carga de dolor total no alteró considerablemente los resultados.

10. PROPUESTA: EMPLEO DE CURVA ROC EN LA MEDICIÓN DE LA CARGA DE DOLOR PARA LA DETERMINACIÓN DEL TRATAMIENTO PREVENTIVO.

PROTOCOLO DEL PROYECTO

10.1. Antecedentes y justificación.

De forma clásica se emplea la frecuencia de las crisis de migraña como principal determinante para comenzar con tratamiento preventivo, tanto en migrañas episódicas como crónicas. El punto de corte a partir del cual se indica es una frecuencia de 3 o más migrañas/mes (42). Planteamos un nuevo modo de determinar esta indicación.

10.2. Hipótesis y objetivos.

A partir del concepto de carga de dolor, teniendo en cuenta la frecuencia, intensidad y duración de las crisis, obtenemos distintas cifras en la población a estudio de esta patología. Sin embargo, no está establecido a partir de qué cifra de carga de dolor sería óptimo comenzar con el tratamiento preventivo.

Teniendo en cuenta que la determinación clásica presenta un grado de recomendación IV según la GECSN, se trata de un método categóricamente subjetivo. Creemos que estos pacientes se verían beneficiados si se estableciera un punto de corte a partir de la carga de dolor que presente un mayor grado de recomendación.

Para comprobar de forma objetiva la utilidad de esta medida, sería interesante realizar un estudio comparativo entre la determinación clásica y la determinación propuesta para analizar tanto la sensibilidad, especificidad como el AUC mediante una curva ROC.

10.3. Tipo de estudio.

Proyecto de investigación.

10.4. Selección de pacientes.

La muestra provendrá de pacientes diagnosticados de migraña tanto por neurólogos como por médicos de atención primaria, que, además, estimen que cumplan con los siguientes criterios:

<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.</u>
<p>Los pacientes candidatos deberán cumplir los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes entre 18 y 65 años, de ambos sexos. - Pacientes con diagnóstico de migraña (con o sin aura) desde hace mínimo 1 año. - Deben presentar como mínimo una crisis de características migrañosas al mes, cada mes. - Pacientes que requieren 2 o más tomas de medicación sintomática a la semana. - Deben haber entendido y firmado el consentimiento informado (CI).
<u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.</u>
<p>No podrán participar si cumplen alguno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que ya se encuentran en tratamiento preventivo. - Enfermedad médica grave que impida al paciente participar en el estudio. - Cualquier condición médica que limite la supervivencia del paciente menos de 1 año. - Traumatismo craneal o cervical en el último año. - Pacientes ingresados en instituciones por alguna enfermedad crónica, sin autonomía, sin dirección postal fija o con imposibilidad de realizar el seguimiento de forma correcta.
<u>CRITERIOS DE RETIRADA DEL PACIENTE.</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Éxito. - Retirada del consentimiento informado. - Pérdida de seguimiento.

10.5. Tamaño muestral y duración del proyecto.

Tamaño muestral: se precisa de una n=50 sujetos.

Duración: el proyecto se llevará a cabo durante un periodo de 18 meses en total.

1. Reclutamiento de pacientes: 9 meses.
2. Recopilación de los datos a estudiar: 3 meses.
3. Análisis estadísticos: 6 meses.

10.6. Metodología.

Fase de reclutamiento.

Durante 9 meses trabajaremos en equipo con un grupo de neurólogos y médicos de atención primaria que recluten a 50 pacientes adecuados con migraña para participar en el estudio.

Durante la visita 1 (día 0) se informará de forma detallada en qué consiste este proyecto de investigación y si estuviesen interesados en participar. En caso afirmativo, se les entregará un consentimiento informado a firmar y un diario a rellenar durante un periodo de 3 meses.

Fase de recopilación de datos.

Durante 3 meses, rellenarán el diario con los días que presenten una crisis migrañosa y describirán sus características de la siguiente manera:

- Duración: se hará un registro de la cantidad de horas que dura la crisis. En la migraña con aura se comenzará a contabilizar la duración a partir de la aparición del pródromo hasta la finalización de la crisis.
- Intensidad del dolor: 0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave.

En cada crisis se calculará la carga de dolor como la duración ponderada por la intensidad, es decir, multiplicando duración por intensidad. Finalmente, se realizará una suma de cada episodio para determinar la carga de dolor mensual. *Ejemplo de diario mensual.*

FRECUENCIA (DÍAS)	DURACIÓN MIGRAÑA (HORAS)	INTENSIDAD DOLOR (0-3)	CARGA DE DOLOR
05/02/23	5	2	10
09/02/23	8	1	8
10/02/23	9	3	27
13/02/23	8	2	16
15/02/23	6	3	18
16/02/23	11	2	22
21/02/23	6	2	12
24/02/23	10	3	30
26/02/23	7	2	14
27/02/23	9	3	27
<u>Nº días: 9.</u>			<u>184</u>

Podemos observar que este paciente ha presentado 9 crisis en el mes de febrero, con una carga total de dolor de 184. Sería necesario realizar este mismo diario durante 2 meses más. Posteriormente, se realizará la media de estas 3 cifras que servirá para la realización de la curva ROC.

Fase de análisis estadísticos.

INDICACIONES TRATAMIENTO PREVENTIVO SEGÚN LA GECSN.	
A.	Está indicado en los pacientes que sufran tres o más crisis de migraña al mes.
B.	Los pacientes con menos de una crisis a la semana que sean de varios días de duración, intensas (por ejemplo, crisis de migraña menstrual) y con pobre respuesta o intolerancia a la medicación sintomática son también candidatos al tratamiento preventivo.
C.	Independientemente de la intensidad de las crisis y de la respuesta al tratamiento sintomático, está indicado el tratamiento preventivo en aquellos pacientes que se ven obligados a consumir medicación sintomática dos o más días a la semana, por el riesgo que esta práctica conlleva de evolución a una migraña crónica.
D.	Los pacientes con auras prolongadas, o auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco (coma, diplopía, etc.) también son candidatos al tratamiento preventivo, ya que el aura no responde al tratamiento sintomático.
E.	Por último, también está indicado el tratamiento preventivo en aquellos pacientes que experimentan crisis epilépticas en el seno de una crisis de migraña.

Partiendo de las indicaciones clásicas según la GECSN (23) (*tabla superior*), realizaremos una tabla que incluya los criterios clásicos A, B y C (*D y E no se ajustan a los criterios de nuestro estudio*) y la carga de dolor (media de 3 meses) de cada sujeto. Si el paciente cumple con algún criterio de A-C, sería candidato a comenzar con tratamiento preventivo. Por lo tanto, es interesante analizar a qué cifra de carga de dolor se corresponde esta afirmativa en la indicación.

Columna 1	Columna 2	Columna 3			Columna 4
<u>SUJETOS.</u>	<u>CARGA DE DOLOR</u>	<u>CUMPLE ALGUNO DE LOS CRITERIOS:</u>			<u>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO PREVENTIVO.</u>
		A	B	C	
N1	X	SI	NO	NO	SI
N2	Y	NO	SI	NO	SI
N3	Z	NO	NO	SI	SI
N4	XY	NO	NO	NO	NO
Nn	-	-	-	-	-

Si posteriormente analizamos de forma aislada la columna 2 y 4, podremos ligar la indicación de tratamiento preventivo con una cifra de carga de dolor, es decir, enlazar una variable continua con una dicotómica.

Con estos datos se realizaría una curva ROC para la carga de dolor y se podría analizar el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad y el AUC.

Columna 2	Columna 4
<u>CARGA DE DOLOR.</u>	<u>INDICACIÓN DE TRATAMIENTO PREVENTIVO.</u>
X	SI
Y	SI
Z	SI
XY	NO
-	-

Posteriormente, se realizará una curva ROC en base a los criterios clásicos (*de la cual ya sabemos el punto de corte: 3 o más crisis migrañosas/mes*), y se realizará un estudio comparativo entre ambas curvas. Calculando qué curva presenta el mayor AUC, sabremos el método más eficaz para la indicación del tratamiento preventivo.

¿En qué consiste una curva ROC?

El análisis en base a curvas ROC (*Receiver Operating characteristic Curve*) se trata de un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de pruebas que utilizan escalas continuas, presentando 3 objetivos específicos:

<u>OBJETIVOS CURVA ROC.</u>	
1.	Determinar el punto de corte con la sensibilidad y especificidad más elevada.
2.	Evaluar la capacidad discriminativa de la prueba diagnóstica para distinguir entre sujetos sanos VS enfermos.
3.	Comparar la capacidad discriminativa de 2 o más pruebas diagnósticas que expresan sus resultados como escalas continuas.

Tabla 8. Objetivos curva ROC (43).

Ejemplo de curva ROC (43).

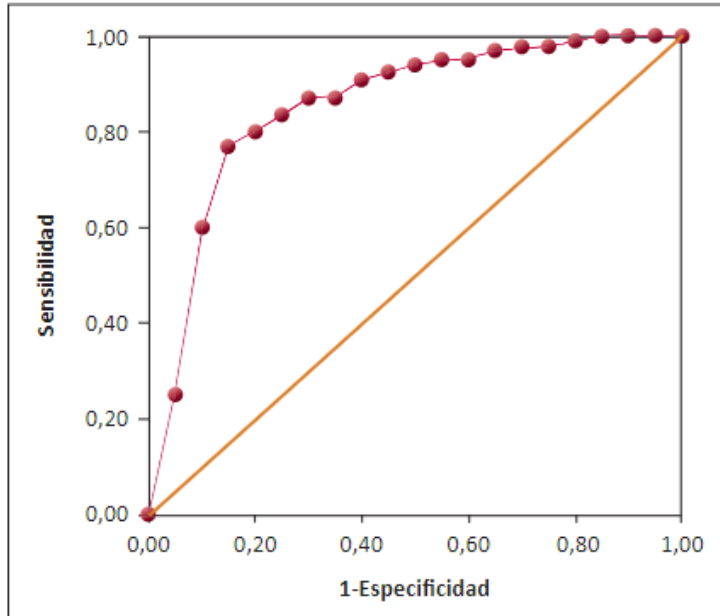


Figura 1. Gráfico de curva ROC de un test diagnóstico hipotético. Cada punto de la curva ROC (círculos negros) corresponde a un posible punto de corte del test diagnóstico, y nos informa su respectiva sensibilidad (eje Y) y 1-especificidad (eje X). Ambos ejes del gráfico incluyen valores entre 0 y 1 (0% a 100%). La línea trazada desde el punto 0,0 al punto 1,1 recibe el nombre de diagonal de referencia, o línea de no-discriminación.

Ejemplo de comparación de dos pruebas diagnósticas mediante curvas ROC (43).

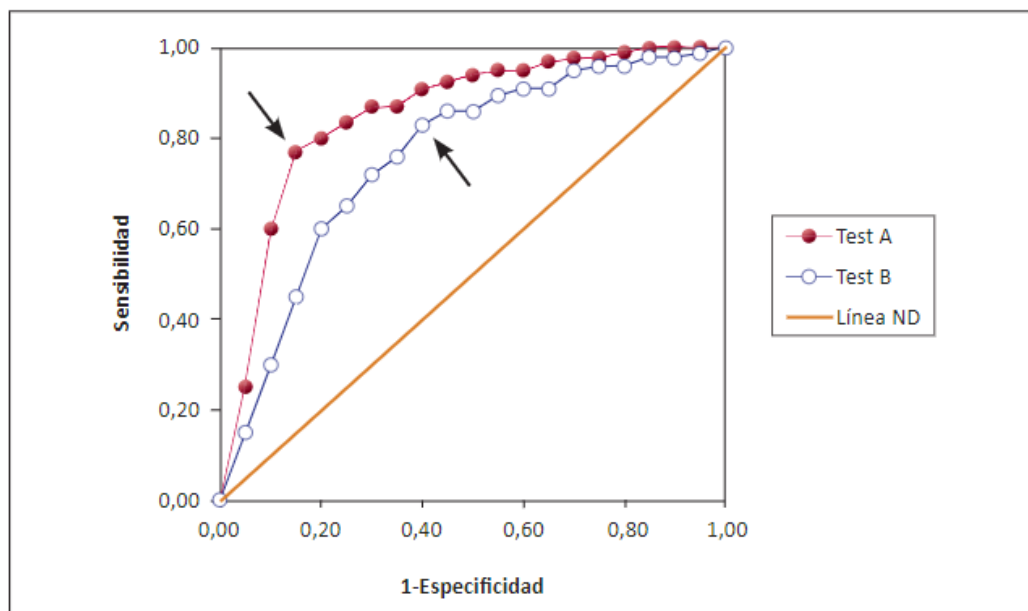


Figura 2. Gráfico de curva ROC de dos tests diagnósticos hipotéticos (A y B), y línea de no-discriminación (línea ND). Para cada curva ROC, las flechas indican el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad conjuntas más alta.

La capacidad discriminativa de una prueba diagnóstica se refiere a su habilidad para distinguir pacientes sanos VS enfermos. Para ello, el parámetro que se emplea es el área bajo la curva ROC, medida única e independiente de la prevalencia de la enfermedad en estudio. El AUC refleja la calidad de la prueba para discernir pacientes con y sin la enfermedad a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles.

Una prueba diagnóstica se considera no-discriminativa si su curva ROC coincide con la línea de no-discriminación, la cual posee $AUC=0,50$. A medida que el AUC de una prueba diagnóstica se acerca al valor 1,00 (test diagnóstico perfecto), mayor será su capacidad discriminativa (43).

<u>INTERPRETACIÓN VALOR AUC.</u>
0,5: el modelo no tiene capacidad discriminativa.
0,5-0,6: test malo.
0,6-0,75: test regular.
0,75-0,9: test bueno.
0,9-0,97: test muy bueno.
0,97-1: test excelente.

Tabla 9. Interpretación valor AUC (44).

10.7. Aspectos éticos.

<u>CONSIDERACIONES GENERALES.</u>
El estudio se realizará de acuerdo a las normas de la Buena Práctica Clínica y Guías de la Conferencia Internacional de Armonización [ICH].
<u>INFORMACIÓN AL PACIENTE Y TIPO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.</u>
Cada sujeto participante debe otorgar voluntariamente su consentimiento por escrito, antes del comienzo del estudio para poder ser incluido en el mismo. Además, los investigadores deberán asegurarse que el paciente haya entendido en qué consiste el estudio en un lenguaje entendible para él. También deben ser informados de su total libertad para retirarse en cualquier momento del mismo sin perjuicio alguno.
<u>CONFIDENCIALIDAD.</u>
Todos los datos serán tratados manteniéndose la confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente sobre la protección de los datos de carácter personal. Los sujetos se identificarán únicamente por código.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Epidemiology, work and economic impact of migraine in a large hospital cohort: time to raise awareness and promote sustainability. *J Neurol*. 2022 Mar 1;269(3):1456–62.
2. Scher AI, Wang SJ, Katsarava Z, Buse DC, Fanning KM, Adams AM, et al. Epidemiology of migraine in men: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Cephalalgia*. 2019 Feb 1;39(2):296–305.
3. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011 Apr;31(4):463–70.
4. Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Murray S, Dumas PK, Adams AM, et al. Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (Ca MEO) Study. *Headache*. 2019;59(8).
5. Olesen J, André Bes D, Robert Kunkel F, James W Lance EU, Giuseppe Nappi A, Volker Pfaffenrath I, et al. Comité de clasificación de la cefalea de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS). Vol. 38, *Cephalalgia*. 2018.
6. Lipton RB, Serrano D, Pavlovic JM, Manack AN, Reed ML, Turkel CC, et al. Improving the classification of migraine subtypes: An empirical approach based on factor mixture models in the american migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache*. 2014;54(5):830–49.
7. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. Vol. 20, *Journal of Headache and Pain*. BioMed Central Ltd.; 2019.
8. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2016 Aug 1;48(8):856–66.
9. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of Migraine Aura Revealed by Functional MRI in Human Visual Cortex Author(s). *Source*. 2001;98(8):4687–92.
10. Leão A. Spreading depression of activity in cerebral cortex. 1944.
11. Zhang XC, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: Implications for migraine with aura. *Journal of Neuroscience*. 2010 Jun 30;30(26):8807–14.
12. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Vol. 59, *Headache*. Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 659–81.
13. Santos-Lasaosa S, Belvís R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. Vol. 37, *Neurologia*. Spanish Society of Neurology; 2022. p. 390–402.

14. Schwedt TJ, Chong CD. Functional imaging and migraine: New connections? Vol. 28, *Current Opinion in Neurology*. 2015.
15. Burstein R. Topical review Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization [Internet]. 2001. Available from: www.elsevier.nl/locate/pain
16. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007 May;27(5):394–402.
17. Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* [Internet]. 2013 Sep 1;40(S3):S1–3. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0317167100118943/type/journal_article
18. Ong JJY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. Vol. 15, *Neurotherapeutics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2018. p. 274–90.
19. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine A review and European consensus. Vol. 123, *Brain*. 2000.
20. Michel D Ferrari, Krista I Roon, Richard B Lipton, Peter J Goadsby. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials [Internet]. 2001. Available from: www.thelancet.com
21. Ashina M, Cohen JM, Gandhi SK, Du E. Reduction in the severity and duration of headache following fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine. *Headache*. 2021 Jun 1;61(6):916–26.
22. Tamara Pringsheim, W. Jephtha Davenport, Gordon Mackie, Irene Worthington, Michel Aubé, Suzanne N. Christie, et al. Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis. 2012;
23. Santos Lasaosa S, Rosich PP, Nieto RB, Latorre González G, González Oria C. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnósticoterapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020.
24. Stewart W, Lipton R, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J, Reliability SJ. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. 1999.
25. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6TM) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011 Mar;31(3):357–67.
26. Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, Adelman JU, Taylor F, Kwong WJ, et al. Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ Version 2.1). *Headache*. 2000;40(3).

27. Ailani J, Andrews JS, Rettiganti M, Nicholson RA. Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials). *Journal of Headache and Pain*. 2020 Dec 1;21(1).
28. Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, Graf C, Brixius K. Nebivolol and metoprolol for treating migraine: An advance on β -blocker treatment? *Headache*. 2008 Jan;48(1):118–25.
29. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: An updated Cochrane review. Vol. 35, *Cephalalgia*. SAGE Publications Ltd; 2015. p. 51–62.
30. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in Migraine Prevention Results of a Large Controlled Trial [Internet]. 2004. Available from: <https://jamanetwork.com/>
31. Leone M, Grazzi L, Mantia L La, Bussone G. Flunarizine in Migraine: A Minireview. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1991 Jun;31(6):388–91.
32. Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, Gales MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. Vol. 44, *Annals of Pharmacotherapy*. 2010. p. 360–6.
33. Ozyalcin SN, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The Efficacy and Safety of Venlafaxine in the Prophylaxis of Migraine. 2005.
34. Couch JR. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2011 Jan;51(1):33–51.
35. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A Combination of Riboflavin, Magnesium, and Feverfew for Migraine Prophylaxis: A Randomized Trial. 2004.
36. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Manack Adams A, Brin MF. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. Vol. 60, *Headache*. Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 1259–72.
37. Smith TR, Spierings ELH, Cady R, Hirman J, Schaeffler B, Shen V, et al. Safety and tolerability of eptinezumab in patients with migraine: a pooled analysis of 5 clinical trials. *Journal of Headache and Pain*. 2021 Dec 1;22(1).
38. Takeshima T, Sakai F, Hirata K, Imai N, Matsumori Y, Yoshida R, et al. Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2021 Jun 1;61(6):927–35.
39. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine. *JAMA Neurol*. 2018 Sep 1;75(9):1080.
40. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018 Jul 31;38(8):1442–54.

41. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):E2211–21.
42. Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R, et al. Recommendations guide for the treatment of migraine in the clinical practice [Internet]. Vol. 207, *Rev Clin Esp*. 2007. Available from: <http://www.elsevier.es>
43. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. 2012.
44. Martínez Pérez JA, Pérez Martin PS. ROC curve. Vol. 49, *Semergen*. Ediciones Doyma, S.L.; 2023.

12. ANEXOS.

12.1. ANEXO 1. ESCALA MIDAS.

Escala MIDAS

Fecha: / /

ESTE CUESTIONARIO SE USA PARA DEFINIR LA PÉRDIDA DE DÍAS EN TODAS LAS ÁREAS: PERSONAL, PROFESIONAL Y FAMILIAR DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 MESES, POR HABER SUFRIDO CRISIS DE MIGRAÑA.

INSTRUCCIONES: Por favor, conteste las siguientes preguntas respecto a todas las cefaleas que ha sufrido en los últimos 3 meses. Escriba su respuesta al lado de la pregunta. Escriba un "0" si la cefalea no ha afectado su actividad en los últimos 3 meses.

1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por su cefalea? _____
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo por sus cefaleas? (No incluya los días que ha incluido en la pregunta 1) _____
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus cefaleas?

4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en la realización de tareas domésticas por la presencia de cefalea? (No incluya los días mencionados en la pregunta 3) _____
5. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus cefaleas? _____

Puntuación total:

Puntuación	Grado Discapacidad MIDAS
0-5 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad nula o mínima
6-10 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad leve
11-20 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad moderada
>21 puntos	<input type="checkbox"/> Discapacidad grave

- A. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses sufrió de cefalea? (Si el dolor ha durado más de un día, contabilizar días por separado) _____
- B. En una escala de 0-10, ¿cómo se podría puntuar el dolor sufrido con su cefalea? (Donde 0=sin dolor, y 10=dolor intenso) _____

12.2. ANEXO 2. ESCALA HIT-6.

Escala HIT-6

Fecha: / /

INSTRUCCIONES: En cada pregunta debe marcar con una cruz la casilla que corresponda a su respuesta.

1. Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como las tareas domésticas, el trabajo, los estudios o actividades sociales?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansada/o para trabajar o realizar las actividades diarias debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harta/o o irritada/o debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Valoración (a completar por el investigador):

Nunca 6 puntos x _____ (nº respuestas)

Pocas veces 8 puntos x _____ (nº respuestas)

A veces 10 puntos x _____ (nº respuestas)

Muy a menudo 11 puntos x _____ (nº respuestas)

Siempre 13 puntos x _____ (nº respuestas)

Puntuación total:

Descripción e Interpretación de HIT:

El Examen del Impacto del Dolor de Cabeza (HIT) es una herramienta utilizada para medir el impacto que los dolores de cabeza tienen en su capacidad para funcionar en el trabajo, la casa, la escuela y en situaciones sociales. Su puntuación le muestra el efecto que los dolores de cabeza tienen en la vida diaria normal y en su capacidad para funcionar. HIT fue desarrollado por un equipo internacional de expertos en dolores de cabeza de neurología y de medicina de cuidados primarios en colaboración con los psicólogos quienes desarrollaron la herramienta de valoración de la salud SF-36.

Sí obtuvo una puntuación de 60 ó más: IMPACTO MUY SEVERO

Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto muy severo en su vida. Usted puede estar experimentando dolor que lo inhabilita y otros síntomas que son aún más severos que los de aquellos otros afectados por dolores de cabeza. No permita que sus dolores de cabeza le impidan disfrutar de las cosas importantes en su vida como la familia, el trabajo, la escuela o las actividades sociales. Haga una cita **hoy** para que comente los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza con su doctor.

Sí obtuvo una puntuación entre 56-59: IMPACTO IMPORTANTE

Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto importante en su vida. Como resultado usted puede estar experimentando dolor severo y otros síntomas, ocasionándole que pierda la oportunidad de pasar el tiempo con la familia, el trabajo, la escuela o en actividades sociales. Haga una cita **hoy** para que comente los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza con su doctor.

Sí obtuvo una puntuación entre 50-55: CIERTO IMPACTO

Sus dolores de cabeza están teniendo un cierto impacto en su vida. Sus dolores de cabeza no deberían hacerle perder la oportunidad de pasar el tiempo con la familia, el trabajo, la escuela o en actividades sociales. Asegúrese de comentar los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza en la próxima cita con su doctor.

Sí obtuvo una puntuación de 49 ó menos: POCO O NINGÚN IMPACTO

Sus dolores de cabeza están teniendo poco ó ningún impacto en su vida en este momento. Lo alentamos que tome el HIT-6 cada mes para continuar el seguimiento de cómo sus dolores de cabeza afectan su vida.

Cuando su puntuación sea de 50 ó más:

Debería compartir los resultados con su doctor. Los dolores de cabeza que están alterando su vida podrían ser migraña. Lleve consigo el HIT-6 cuando visite a su doctor porque la investigación muestra que cuando los doctores comprenden exactamente qué tan mal afectan los dolores de cabeza la vida de sus pacientes, es más probable que proporcionen un programa de tratamiento exitoso, que pudiera incluir el medicamento. **HIT está disponible también en Internet en www.headachetest.com.** La versión de Internet le permite imprimir el informe personal de sus resultados así como una versión especial detallada de su doctor. No olvide tomar de nuevo el HIT-6 o intentar la versión de Internet para continuar vigilando su progreso.

12.3. ANEXO 3. ESCALA MSQ.

Actualmente, no está validada en castellano.

MSQ: MIGRAINE SPECIFIC QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE

While answering the following questions, please think about all migraine attacks you may have had in the past 4 weeks.

1. How often have migraines interfered with how well you dealt with family, friends and others who are close to you?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
2. How often have migraines interrupted with your leisure time activities such as reading or exercising?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
3. How often have you had difficulty in performing work or other daily activities?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
4. How often have migraines kept you from getting as much accomplished as you normally do at work or at home?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
5. How often have migraines limited your ability to work or do other activities as carefully as you usually do them?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
6. How often have you had to cancel or delay work or social activities because you were exhausted?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
7. How often have migraines left you with limited energy levels?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always (Score -7)*100/35

8. How often have you had to stop work or other activities?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
9. How often have you needed the help of other people in handling routine tasks such as everyday household chores, doing necessary business, shopping, or caring for others when you had a migraine attack?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
10. How often have you avoided social or family activities to treat your migraine attacks?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
11. How often has it been difficult for you to go to social events such as parties?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always (Score-4)*100/20

12. How often have you felt fed up or frustrated?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
13. How often have you felt like you were a burden on others?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always
14. How often have you been afraid of letting others down?
 Ⓐ Never Ⓑ Rarely Ⓒ Sometimes Ⓓ Pretty Ⓔ Almost Ⓕ Always (Score-3)*100/15

Total Score

Patient Name Date of Birth Date