



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# Impacte de la migranya i factors relacionats

Tesi Doctoral

**Marta Torres Ferrús**

Programa de Doctorat en Medicina, Departament de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona, 2018

Aquest treball ha esta realitzat sota la direcció de la **Dra. Patricia Pozo Rosich** i sota la direcció i tutorització del **Dr. José Álvarez Sabín** al Departament de Neurologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i Grup de Recerca en Cefalea i Dolor Neurològic de l'Institut de Recerca de la Vall d'Hebron.





*Als meus pares i als meus mestres*



## AGRAÏMENTS

Quan aconseguixes qualsevol fita, tant professional com vital, val la pena detenir-se un moment i mirar on ets, mirar enrere i valorar tot el que t'ha portat fins aquí. És per això que he dedicat aquest treball als meus mestres, es a dir, tots aquells que m'han ensenyat i de qui he après.

Els primers van ser els meus pares, que ens han sabut transmetre els reptes amb el punt just d'exigència necessària. Una barreja de la Mare, de qui he après que quan vols alguna cosa has de ser tenaç i constant, del Pare que sempre va ser més aventurer "si tothom toca el piano, tu Marta, has de tocar el trombó de vares" i del Miquel "sempre que puguis tu endavant i amunt".

Els mestres i professors ens van ensenyar a fer-nos preguntes, créixer sent crítics, pensar que podem viure en un món millor i ens van plantar la llavor del pensament científic. Ells tenen el gran mèrit d'haver educat i estimulat a tota una generació, som la clau del nostre futur.

Però en el camí, a més dels mestres, també aprens dels companys. Amb el Quim he après a compartir, primer les joguines i avui orgull de germà mutu. Amb les perris anem aprenent de les etapes de la vida, sent-t'hi sempre sense que calgui que sembli que hi som. Amb la Neus hem escoltat moltíssimes cançons i ara en preferim aplicar la seva filosofia, o com a mínim intentar-ho: TBIYTC. Amb qui vaig compartir la residència, com les cors o la resta dels meus residents petits i grans, a qui he robat de cadascú una mica i així he après a ser el metge que volia ser. Els meus companys d'equip, amb qui cada vegada assumim i superem reptes majors. I amb el Guillem amb qui espero aprendre tot i xunts.

Vull donar les gràcies especialment als meus directors, el Dr. Álvarez i la Dra. Pozo, per haver-me donat la oportunitat de poder treballar, aprendre d'ells i per haver-me guiat i recolzat en tot el procés de la tesi. Al Manolo i Victor per ajudar-me en tots els desafiaments estadístics.

I un últim agraïment: Gracias Patricia por tu confianza, tu apoyo, tu visión, tus ganas y tu trabajo, por saber, por enseñarme, por retarme y por estar siempre.

A tots, GRÀCIES



# ÍNDEX

	pàgina
ÍNDEX DE TAULES .....	7
ÍNDEX DE FIGURES .....	9
ABREVIACIONS .....	11
1. RESUM .....	13
2. INTRODUCCIÓ .....	23
2.1. Migranya: característiques i fases clíniques .....	26
2.2. Model de transició: migranya episòdica i crònica .....	29
2.3. Comorbiditats .....	32
2.4. Epidemiologia de la migranya .....	34
2.4.1. Prevalença .....	34
2.4.2. Costos associats a la migranya .....	36
2.5. Impacte de la migranya .....	37
2.5.1. Instruments de mesura de la discapacitat associada a la migranya .....	39
2.5.2. Discapacitat associada a la migranya .....	44
2.6. Mesures per minimitzar l'impacte .....	46
3. HIPÒTESI .....	49
4. OBJECTIUS .....	53
5. METODOLOGIA .....	57
6. RESULTATS .....	67



6.1. Prevalença i discapacitat en una població d'adolescents .....	69
6.2. Comorbiditats i hàbits de vida en una població d'adolescents .....	71
6.3. Diferències clíniques segons la freqüència de cefalea en una mostra clínica	74
6.4. Discapacitat segons la freqüència de cefalea en una mostra clínica	77
6.5. Mesures de resposta al tractament i discapacitat .....	79
7. DISCUSSIÓ .....	85
7.1. Factors relacionats amb la malaltia .....	88
7.1.1. Freqüència de la cefalea .....	88
7.1.2. Intensitat i duració de la cefalea .....	90
7.1.3. Consum analgèsics .....	92
7.2. Factors personals .....	93
7.2.1. Edat .....	93
7.2.2. Comorbiditats .....	95
7.2.3. Hàbits i estils de vida .....	96
7.3. Factors culturals i socials .....	98
7.4. Factors relacionats amb el sistema sanitari .....	100
7.4.1. Accés al tractament .....	101
7.4.2. Educació en migranya .....	103
8. CONCLUSIONS .....	105
9. FUTURES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ .....	109
BIBLIOGRAFIA .....	113
ANNEX 1 .....	121
ANNEX 2 .....	133

## ÍNDEX DE TAULES

**TAULA 1.** Criteris diagnòstics CIC-3 per Migranya sense aura

**TAULA 2.** Criteris diagnòstics CIC-3 per Migranya amb aura

**TAULA 3.** Criteris diagnòstics CIC-3 per Migranya crònica

**TAULA 4.** Comorbiditats de la migranya

**TAULA 5.** Criteris diagnòstics CIC-3 per Cefalea per abús de medicació analgèsica

**TAULA 6.** Instruments de mesura reportats pel pacient d'utilitat en l'avaluació de pacients amb migranya

**TAULA 7.** Hàbits de vida en adolescents amb i sense cefalea recurrent

**TAULA 8.** Comorbiditats i ús de fàrmacs

**TAULA 9A.** Variables amb diferències estadísticament significatives entre MEBF i MEAF

**TAULA 9B.** Variables amb diferències estadísticament significatives entre MEAF i MC

**TAULA 10.** Rendiment de les dues classificacions per a cada variable de discapacitat

**TAULA 11.** Dades demogràfiques i característiques de la migranya

**TAULA 12.** Model de regressió múltiple per a la construcció de l'escala GAIN

**TAULA 13.** Escala GAIN: *“Global evaluation, Analgesic use, Intensity and Number of days improvement”*

**TAULA 14.** Factors que determinen l'impacte de la migranya



## ÍNDEX DE FIGURES

**FIGURA 1.** Fases clíniques de la crisi de migranya

**FIGURA 2.** Model transicional de la migranya

**FIGURA 3.** Prevalença de la migranya per sexes i edat

**FIGURA 4.** Prevalença de la migranya crònica per edat i sexe

**FIGURA 5.** Anys viscuts amb discapacitat degut a la migranya

**FIGURA 6.** Distribució de la freqüència de cefalea (A) i discapacitat associada segons l'escala PedMIDAS (B)

**FIGURA 7.** Consulta mèdica segons la discapacitat associada a la cefalea

**FIGURA 8.** Distribució de la freqüència (A) i discapacitat (B) de probable migranya i altres cefalees

**FIGURA 9.** Comparació entre les puntuacions del SDQ entre adolescents amb i sense cefalea (A) escala emocional, (B) escala conductual, (C) escala hiperactivitat, (D) escala relacional, (E) escala pro-social i (F) escala total.

**FIGURA 10.** Comparació de discapacitat (A), impacte (B), ansietat (C) i depressió (D) per als grups de migranya episòdica de baixa, alta freqüència i migranya crònica. MEBF: migranya episòdica de baixa freqüència; MEAF: migranya episòdica d'alta freqüència; MC: migranya crònica.

**FIGURA 11.** Ratis de resposta en freqüència, intensitat, consum d'analgèsics i avaluació global del pacient.

**FIGURA 12.** Distribució de la puntuació GAIN per les categories de resposta al tractament

**FIGURA 13.** Corbes ROC del model associat a la millora en discapacitat (en blau el grup construcció i en vermell el grup de validació)

**FIGURA 14.** Anàlisi de les co-variables freqüència i intensitat respecte a la resposta al tractament (reducció puntuació MIDAS  $\geq$ 50%)



## ABREVIACIONS

<b>CIC-3</b>	3a edició de la Classificació Internacional de Cefalees
<b>AINE</b>	Antiinflamatori no esteroïdal
<b>ASC-12</b>	<i>Allodynia Symptom Checklist</i> . Llistat de control del símptoma d'alodinia
<b>BAI</b>	<i>Beck Anxiety Inventor</i> . Qüestionari d'ansietat de Beck
<b>BDI-II</b>	<i>Beck Depression Inventory</i> . Qüestionari de depressió de Beck
<b>BoNTA</b>	Toxina botulínica tipus A
<b>CAM</b>	Cefalea per abús d'analgèsics
<b>CGRP</b>	Pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina
<b>DALY</b>	<i>Disability-adjusted life year</i> . Anys de vida ajustats per discapacitat
<b>EQ-5D</b>	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> . Qüestionari europeu de qualitat de vida en 5 dimensions
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HAD</b>	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> . Escala d'ansietat i depressió Hospitalària
<b>HIT-6</b>	<i>Headache Impact Test</i> . Test d'impacte de la cefalea
<b>IHS</b>	<i>International Headache Society</i> . Societat Internacional de Cefalea
<b>IMC</b>	Índex de massa corporal
<b>IPAQ</b>	<i>International physical activity questionnaire</i> . Qüestionari internacional d'activitat física
<b>ISI</b>	<i>Insomnia Severity Index</i> . Índex de severitat de l'insomni.
<b>MC</b>	Migranya crònica
<b>ME</b>	Migranya episòdica

<b>MEBF</b>	Migranya episòdica de baixa freqüència
<b>MEAF</b>	Migranya episòdica d'alta freqüència
<b>MIDAS</b>	<i>Migraine Disability assesement</i> . Qüestionari de discapacitat de la migranya
<b>MSQ</b>	<i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i> . Qüestionari de qualitat de vida específic de la migranya
<b>OMS</b>	Organització Mundial de la Salut
<b>PedMIDAS</b>	<i>Pediatric Migraine Disability Assesement</i> . Qüestionari de discapacitat de la migranya pediàtric
<b>PHQ-9</b>	<i>9-item Patient Health Questionnaire</i> . Qüestionar de salut del pacient en 9 ítems
<b>PRO</b>	<i>Patient related outcomes</i> . Mesura de resultats reportats per pacients
<b>PSQI</b>	<i>Pittsburg Sleep Quality Index</i> . Índex de qualitat del son de Pittsburg
<b>PSS</b>	<i>Perceived Stress Scale</i> . Escala d'estrés percebut
<b>ROC</b>	Característica operativa del receptor
<b>SDQ</b>	<i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i> . Qüestionari de punts forts i dificultats
<b>SF-12</b>	<i>Short Form 12</i> . Qüestionari de salut - 12
<b>SF-36</b>	<i>Short Form 36</i> . Qüestionari de salut - 36
<b>STAI</b>	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i> . Questionari sobre l'ansietat estat tret
<b>VAS</b>	Escala visual analògica
<b>WPAI</b>	<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i> . Qüestionari de deteriorament de l'activitat i la productivitat laboral
<b>YLD</b>	Anys viscuts amb discapacitat
<b>YLL</b>	Anys de vida perduts per mort prematura

## 1. RESUM





Definim impacte o càrrega d'una malaltia com aquells efectes que la malaltia genera en l'individu afectat i en la societat. La migranya és una malaltia neurològica prevalent que constitueix una de les principals causes de discapacitat a nivell mundial, concretament és la que genera més anys de vida perduts després de l'ictus; i es que presentar crisis repetides de migranya repercuteix en la qualitat de vida, impacta a nivell personal, familiar, laboral, social i comporta elevats costos econòmics per tota la societat.

Per estimar l'impacte d'una malaltia però, i especialment en el cas de la migranya, no podem limitar-nos només a quantificar-ne la prevalença i els costos directes. Calen instruments que ens permetin estimar-la a partir de les característiques clíniques mesurables i afegir-hi el valor d'altres efectes difícilment quantificables com el temps familiar perdut, el patiment o els efectes sobre la carrera professional. Això fa que la discapacitat que genera la migranya sigui difícilment mesurable i acabi sent simplificada i el seu impacte minimitzat.

L'objectiu d'aquesta tesis doctoral és millorar el coneixement de la discapacitat associada a la migranya i els factors que la condicionen per tal de poder desenvolupar eines que, a nivell clínic i poblacional, ens permetin quantificar millor la discapacitat.

En primer lloc doncs, i per tal de poder contestar a la pregunta quant i com discapacita la migranya hem realitzat un estudi poblacional amb l'interès d'estimar la prevalença i l'impacte de la migranya fora de les nostres consultes. Donada l'existència de grans estudis epidemiològics previs tant a nivell nacional com internacional en adults i, aprofitant que la migranya impacta a totes les edats de la vida, però té un pic d'incidència a l'adolescència, hem realitzat l'estudi en una població d'adolescents. L'adolescència és una etapa de la vida especialment sensible de la que tenim poca informació ja que ha quedat exclosa en la majoria d'estudis previs. L'estudi de l'annex 1 és un estudi realitzat a Catalunya en una població de 1619 adolescents que, mitjançant qüestionaris, explora la presència de cefalea o migranya, la seva freqüència i discapacitat relacionada i la relació amb els hàbits de vida i altres comoditats. Aquest estudi confirma que, en els adolescents, la cefalea també és un problema de salut prevalent i discapacitant ja que el 30,5% pateix cefalea de forma recurrent i l'11,3% presenta característiques de migranya. La presència de cefalea s'associa

significativament a la presència de comorbiditats tant mèdiques com psiquiàtriques i estils de vida poc saludables. A més, 44,1% presenta algun grau de discapacitat associada a la cefalea mesurada per l'escala PedMIDAS que es correlaciona positivament tant amb la freqüència de cefalea com amb la presència de comorbiditat psiquiàtrica.

D'altra banda, hem volgut respondre a la pregunta de quins son els factors clínics que condicionen aquesta discapacitat. Sabem que patir migranya crònica es relaciona amb presentar una alta discapacitat. Segons la Classificació Internacional de Cefalees (CIC-3), aquest diagnòstic es basa en la freqüència amb la que es presenta la cefalea, i així, aquells amb més de 15 dies de cefalea al més reben el diagnòstic de migranya crònica. Però si entenem la cronificació de la migranya com un procés continu, el lliniar de 15 dies al mes entre migranya episòdica i crònica no deixa de ser arbitrari. Es per aquest motiu, que ens vàrem proposar posar a prova l'actual classificació realitzant un estudi comparatiu en una mostra de pacients amb migranya atesos a les consultes per determinar la relació entre la freqüència de cefalea amb la discapacitat i altres variables clíniques.

En un segon projecte es va incloure una mostra de 1109 pacients avaluats per un neuròleg especialista en cefalees que registrà el diagnòstic de migranya, característiques clíniques i l'avaluació de la discapacitat, qualitat de vida, ansietat i depressió. Els pacients es classificaren segons la freqüència de cefalea en migranya episòdica de baixa freqüència (0-9 dies cefalea al mes), alta freqüència (10-14 dies cefalea al mes) o migranya crònica ( $\geq 15$  dies cefalea al mes). Aquest estudi demostra que la freqüència en la que es presenta la cefalea es correlaciona significativament amb la discapacitat mesurada per l'escala MIDAS i, per tant, replica que els pacients amb migranya crònica presenten significativament major discapacitat funcional i emocional associada a la migranya. Tot i així, la relació entre discapacitat i freqüència no és lineal. Els pacients amb una migranya episòdica d'alta freqüència (10 o més dies de cefalea mensual), ja presenten una alta discapacitat funcional o emocional similar als que tenen una migranya crònica. Aquest fet es veu recolzat per les dades clíniques que demostren que els pacients amb migranya episòdica d'alta freqüència presenten més similituds clíniques amb els pacients amb migranya crònica que amb aquells amb baixa freqüència.

Per últim, i amb l'objectiu de poder valorar la influència sobre la discapacitat d'altres característiques clíniques diferents a la freqüència, hem dissenyat un estudi que es basa en el canvi d'aquestes variables juntament amb la discapacitat en resposta a un tractament preventiu. I es que tot i que seguint les recomanacions de la Societat Internacional de Cefalees (IHS), l'objectiu primari de qualsevol tractament és disminuir la freqüència amb la que apareixen les crisis independentment de la millora en discapacitat, la nostra experiència clínica ens fa pensar que millores d'altres característiques que contribueixen a la discapacitat associada a la migranya com la intensitat de les crisis o l'ús d'analgèsics poden contribuir de forma important en la minimització de l'impacte de la migranya.

En el tercer estudi s'analitza la resposta al tractament amb toxina botulínica tipus A d'una mostra de 286 pacients amb migranya. Les variables associades independentment amb la millora en discapacitat mesurada per l'escala MIDAS després del tractament van ser la millora de la freqüència, intensitat, ús d'analgèsics i l'avaluació positiva per part del pacient. Cal destacar que, tot i que la millora en freqüència és la mesura d'eficàcia més àmpliament utilitzada en els estudis i assajos clínics, en el nostre estudi la millora de la intensitat va mostrar una influència similar a la millora en freqüència sobre la discapacitat. Per tant, aquest estudi demostra que tant en l'avaluació de la discapacitat associada a la migranya com de la resposta a un tractament preventiu, cal tenir en compte les mesures de resposta no dependents de freqüència, especialment la intensitat, i proposa un instrument per a l'avaluació conjunta de les variables mesura de resposta que presenta una bona correlació amb la discapacitat mesurada per l'escala MIDAS.

En conclusió, la informació provinent dels nostres estudis ens permet afirmar que la migranya és una malaltia neurològica prevalent i discapacitant en totes les edats. La discapacitat associada a la migranya dependrà de la freqüència en la que es presenten les crisis i serà ja elevada en pacients amb més de 10 dies de cefalea al mes. Durant l'avaluació de la discapacitat però, caldrà tenir en compte de forma conjunta la freqüència i la intensitat de la cefalea, que poden presentar una influència similar, l'ús de tractaments analgèsics així com la presència de comorbiditats, especialment psiquiàtriques.

Després d'aquesta tesi però, cal reflexionar sobre on considerem que es troba el llindar de la discapacitat associada a la migranya. Fins ara, hem fixat l'atenció en aquells pacients que presenten una alta discapacitat però no podem perdre de vista que, encara que les crisis siguin menys freqüents o intenses, la migranya és *per se* discapacitant i per tant, qualsevol pacient amb migranya presentarà algun grau de impacte sobre la qualitat de vida que cal tenir en compte. Així, en l'era de la medicina personalitzada i de precisió, també ho ha de ser la mesura de la discapacitat. Aquest fet passarà per incloure en "l'equació" la mesura objectiva de les variables clíniques mencionades així com els factors personals (edat, perfil laboral, familiar, etc...), que tot i que són altament variables i dinàmics a nivell intra- i interpersonal són essencials per poder quantificar l'abast de la *discapacitat*.

Després d'assegurar la supervivència i augmentar la quantitat de vida, garantir la qualitat de vida és el proper repte que té la medicina. Aquest canvi serà vehiculat fonamentalment per les neurociències i la migranya és i serà l'exemple perfecte d'aquesta evolució.

*The burden of a disease is defined as those effects that the disease generates in the affected individual and in the society. Migraine is a prevalent neurological disorder and one of the leading causes of disability worldwide. Suffering from repeated migraine attacks affects quality of life and impacts on personal, family, work, social life and carrying high economic costs for the whole society.*

*However, to estimate the burden on a disease like migraine, we cannot just quantify their prevalence and direct costs. We need tools that allow us to estimate the impact based on measurable clinical features and add the value of other effects that could be difficult to quantify, such as family time lost, suffering or the effect on the professional career. That makes that migraine-related disability difficult to measure and ends up being simplified and its impact minimized.*

*The aim of this thesis is to improve the knowledge of migraine associated disability and its related factors in order to developing tools that allow us to better measure it at clinical and population level.*

*In order to answer how and how much disables migraine we have carried out a population-based study to describe prevalence and migraine impact outside of clinics. Given the existence of previous large epidemiological national and in adults, and taking advantage of migraine impact on all ages, we have performed the study in a teenager population. Adolescence is a particularly sensitive stage of life that we have little information about since it has been excluded from most of previous studies. The TEENS study is a study performed in 1619 adolescents from Catalonia that, using questionnaires, explores the presence of headache or migraine, its frequency and related disability and the relationship with life habits and other comorbidities. This study confirms that in adolescents, headache is also a prevalent and disabling health problem since 30.5% have recurrent headache and 11.3% have migraine features. The presence of headache is significantly associated with both medical and psychiatric comorbidities and unhealthy lifestyles. In addition, 44.1% of adolescents with recurrent headache have some degree of disability measured by PedMIDAS scale, that correlated positively with headache frequency and the presence of psychiatric comorbidity.*

*On the other hand, we wanted to answer which clinical factors are correlated with migraine-related disability. We know that suffering from chronic migraine is related to higher disability rates. According to the International Classification of Headache Disorders, chronic migraine diagnosis is based on headache frequency, so, those with more than 15 days of headache per month receive the diagnosis. However, if we understand the migraine chronification as a continuous process, the threshold of 15 days per month is arbitrary so we challenged the current classification by performing a comparative study in a sample of migraine patients attended at a Headache Clinic to determine the relationship between headache frequency and disability or other clinical features.*

*A total of 1109 patients were evaluated by a headache specialist who recorded migraine diagnosis, clinical characteristics and a disability, quality of life, anxiety and depression assessment. According to headache frequency, patients were classified between low frequency episodic migraine (0-9 headache days per month), high frequency episodic migraine (10-14 headache days per month) and chronic migraine ( $\geq 15$  headache days per month). This study shows that headache frequency is significantly correlated with disability measured by the MIDAS scale so, it replicates that chronic migraine patients have significantly higher migraine associated functional and emotional disabilities. However, the relationship between disability and frequency is not linear. Patients with high frequency episodic migraine (10 or more headache days per month) already have high functional and emotional disability, similar to those with chronic migraine. This fact is also supported by clinical data that demonstrates that patients with high frequency episodic migraine present more clinical similarities with chronic migraine patients than with those with low frequency episodic migraine.*

*Finally, with the aim of evaluating the influence of non-frequency based clinical characteristics on disability, we have designed a study that describes the change of clinical variables together with disability in response to a migraine preventive treatment. While it is true that following the recommendations of the International Headache Society (IHS), the primary endpoint for a preventive treatment is to reduce headache frequency, our clinical*

*experience makes us think that an improvement in other migraine characteristics such as attack intensity or analgesic use can significantly contribute to minimize de migraine burden.*

*The last study analyzes botulinum toxin type A treatment response of 286 migraine patients. Variables independently associated to disability improvement after treatment were frequency, intensity, use of analgesics reduction as well as the patient positive evaluation. It should be noted that although the frequency improvement is the main effectiveness measure for clinical trials, in our study intensity improvement showed a similar influence on disability reduction that frequency improvement. Therefore, this study demonstrates that in order to assess disability reduction as preventive treatment response, it is necessary to consider response measures that are not frequency-based, especially intensity, and we propose an instrument for the joint evaluation of these response measures that has a good correlation with MIDAS scale evaluation.*

*In conclusion, our studies confirm that migraine is a prevalent and disabling neurological disorder in all ages. Migraine-related disability depends on headache frequency but it is already high for patients with more than 10 headache days per month. During disability assessment, headache frequency and intensity (which may have a similar influence), analgesic use as well as the presence of comorbidities, especially psychiatric, must be considered.*

*But some issues are still open. We need to think about where we consider that the threshold of migraine-related disability should be. So far, we have put our attention on those patients with a high disability but we cannot miss the point that, although the attacks are less frequent or intense, migraine is almost always disabling and therefore, any patient with migraine will suffer quality of life impairment that must be considered. Thus, in the personalized and precision medicine era, disability measurement must also be exact for every patient, so there is a need to include to the "migraine burden equation" objective measurements for the clinical variables mentioned as well as the personal factors (age, work profile, family, etc ...) which, although they are highly variable and dynamic are essential to be able to quantify the scope of disability.*



*After ensuring survival and increasing the amount of life, the next challenge for medicine is to guarantee quality of life. This change will be mainly driven by neuroscience, and migraine will be the perfect example of this evolution process.*

## 2. INTRODUCCIÓ



La migranya és una malaltia neurològica prevalent que constitueix una de les principals causes de discapacitat a nivell mundial. Presentar crisis repetides de cefalea intensa i símptomes acompanyants repercuteix en el funcionament diari, impacta a nivell personal, familiar, laboral i social i comporta elevats costos econòmics.

Definim impacte o càrrega d'una malaltia com aquells efectes que la malaltia genera en l'individu afectat i en la societat. És, per definició, un terme negatiu que inclou les dificultats i pèrdues associades a la malaltia així com a la discapacitat o la mort. Estimar l'impacte d'una malaltia però, no es tracta només de quantificar-ne la prevalença i els costos, sinó que implica un procés més profund on cal fer front a qüestions fonamentals sobre el valor de la vida humana així com el "preu" de la qualitat *versus* la quantitat de vida.

Per moltes raons, la discapacitat que genera la migranya és difícilment mesurable i acaba sent simplificada i el seu impacte minimitzat. En primer lloc la migranya és un trastorn cerebral que cursa en forma d'atacs recurrents de cefalea i altres símptomes d'origen neurològic. El fet que el dolor sigui un símptoma "no visible" i que es presenti de forma transitòria facilita que en moltes ocasions la migranya no s'entengui com una malaltia crònica sinó com esdeveniments aïllats. Aquest fet també contribueix a que el pacient no consulti al metge i que quan ho faci, s'entengui com una patologia benigna que no sempre rep una assistència de qualitat. A més, existeixen molts aspectes de la malaltia com son el patiment, els efectes els familiars, la carrera professional o l'estigma social que habitualment no s'inclouen en els càlculs de l'impacte de la malaltia. Per tant, la falta de "consciència social" de malaltia així com el relatiu baix cost directe i indirecte actual ha fet que la migranya hagi despertat poc interès per part dels responsables de les polítiques sanitàries per tal d'estimar-ne l'impacte real.

A continuació es realitza una revisió sobre les característiques clíniques de la migranya i comorbiditats que jugaran un paper essencial en la discapacitat que provoca la migranya, així com de les dades epidemiològiques de que disposem actualment referent a la prevalença, costos i impacte de la migranya en l'individu i la societat.

## 2.1. Migranya: característiques i fases clíniques

La migranya es una malaltia neurològica crònica que cursa en forma d'episodis cíclics de cefalea i símptomes neurològics acompanyants. Les primeres descripcions de cefalees primàries provenen de l'era mesopotàmica (1), Hipocrates, en la descripció d'un pacient jove amb mals de cap recurrents, ja captura la majoria de les característiques de la cefalea i els símptomes acompanyants que ocorren en una crisi de migranya i que, encara a dia d'avui, en són els seus criteris diagnòstics (2). El diagnòstic de migranya és clínic i els seus criteris diagnòstics actuals van ser establerts en la primera classificació internacional de cefalees al 1988 (3) i s'han mantingut pràcticament invariables en les posteriors edicions (4,5).

Les crisis de migranya es presenten en forma d'atacs que duren habitualment de 4 a 72 hores, amb dolor cefàlic unilateral, de qualitat pulsativa i intensitat moderada o severa que pot intensificar-se pel moviment o exercici, el que comporta evitació de l'activitat física. Els seus símptomes acompanyants inclouen, com a mínim un dels següents: sensibilitat a la llum o so (fotofòbia o fonofòbia), nàusees i/o vòmits. Clàssicament es descriuen 2 formes clíniques: la migranya sense aura i migranya amb aura (veure *Taula 1 i 2*).

<b>TAULA 1. Criteris diagnòstics CIC-3 per Migranya sense aura (5)</b>
A. Almenys 5 episodis que compleixen els criteris B-D
B. Episodis de cefalea de 7 a 72 hores de duració (sense o amb tractament eficaç)
C. La cefalea compleix almenys dues de les següents característiques. <ul style="list-style-type: none"> <li>1- Localització unilateral</li> <li>2- Qualitat pulsativa</li> <li>3- Intensitat moderada-greu</li> <li>4- S'agreuja o causa evitació de l'activitat física (p.e. caminar, pujar escales)</li> </ul>
D. Durant la cefalea es presenta almenys un dels següents símptomes <ul style="list-style-type: none"> <li>1- Nàusees i/o vòmits</li> <li>2- Fotofòbia o Fonofòbia</li> </ul>
E. No és atribuïble a un altre trastorn segons la CIC-3

<b>TAULA 2. Criteris diagnòstics CIC-3 per Migranya amb aura (5)</b>
A. Almenys 2 episodis que compleixen els criteris B i C
B. Un o més dels símptomes d'aura següents totalment reversibles
1- Visuals
2- Sensitius
3- De la parla o del llenguatge
4- Motors
5- Troncencefàlics
6- Retinians
D. Almenys 3 de les següents característiques
1- Progressió gradual d'almenys un dels símptomes durant $\geq 5$ minuts
2- Dos o més dels símptomes d'aura es presenten successivament
3- La duració de cada símptoma és de 5 a 60 minuts
4- Com a mínim un símptoma és unilateral
5- Com a mínim un símptoma és positiu
6- L'aura s'acompanya de cefalea en els 60 minuts següents
E. No és atribuïble a un altre trastorn segons la CIC-3

La migranya sense aura es coneixia prèviament com “migranya comuna” ja que n’és la forma més freqüent. Es caracteritza per presentar-se en forma d’atacs recurrents de cefalea amb els símptomes acompanyants típics. Tot i que els símptomes descrits en la classificació són els símptomes característics i necessaris per al seu diagnòstic, la crisi de migranya es un fenomen cerebral extraordinàriament complex que es manifesta amb una constel·lació de símptomes que es presenten de forma seqüencial durant de hores a dies (veure *Figura 1*).

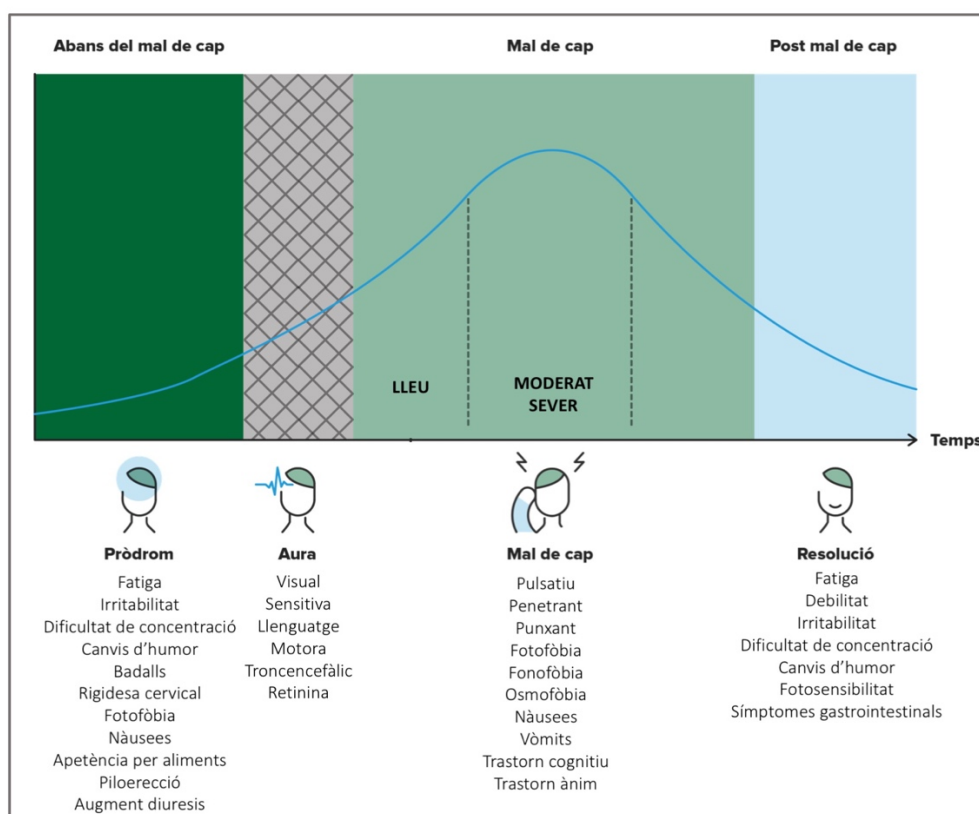


FIGURA 1. Fases clíniques de la crisi de migranya. Modificat de <https://portal.hospitalclinic.org>

En alguns pacients la crisi s'inicia amb símptomes premonitoris que ocorren hores o dies abans de l'inici de l'aura o la cefalea. Els símptomes més freqüents inclouen fatiga, irritabilitat, dificultat de concentració, canvis d'humor, badalls, rigidesa cervical, fotofòbia o nàusees, apetència per determinats aliments o piloerecció (6). Aquests símptomes són específics per a molts dels pacients, el que permet que puguin predir l'inici de la crisi de migranya.

Aproximadament el 20% dels pacients poden experimentar, a més de la cefalea, símptomes neurològics transitoris en alguns o tots els atacs, l'anomenada aura (7). L'aura habitualment precedeix al dolor, tot i que també pot aparèixer durant o després el dolor o inclús de forma aïllada. Els símptomes de l'aura s'instauren de forma gradual i són totalment reversibles amb una duració que va d'entre 5 a 60 minuts. Els símptomes poden ser visuals, sensitius, de la parla o llenguatge, motors, tronco-encefàlics o retinals i es poden presentar de forma aïllada o conjuntament de forma consecutiva.

Quan la fase de dolor s'ha resolt, alguns pacients poden experimentar símptomes postdròmics consistents en fatiga, debilitat, trastorns cognitius o d'humor, fotosensibilitat o trastorns gastrointestinals que poden durar de hores a dies (6).

Una vegada resolta la crisi, els pacients es troben asimptomàtics fins la propera crisi. Si bé aquesta afirmació es certa des del punt de vista clínic, actualment disposem d'evidència que indica que, durant el període intercrític, els pacients amb migranya presenten una alteració de la percepció i processament d'estímuls sensorials com el sò o la llum o estímuls dolorosos (8) o inclús símptomes cognitius i atencionals (9,10). Per tant, aquelles persones que presenten crisis de migranya quan les comparem amb controls, inclús fora els atacs i trobant-se asimptomàtiques presenten diferències en algunes de les funcions cerebrals.

## 2.2. Model de transició: migranya episòdica i crònica

La migranya es un trastorn crònic que pot presentar un curs clínic variable. En la majoria dels pacients, la migranya és episòdica (ME) i es presenta en forma d'atacs que poden millorar i disminuir en freqüència o inclús no presentar-se més; d'altres tenen una evolució estable i, en un subconjunt, els atacs augmenten en freqüència durant un període de temps i poden arribar a ser crònics, es a dir, presentant-se en freqüència superior a 15 dies de cefalea al mes, l'anomenada migranya crònica (MC) (11).

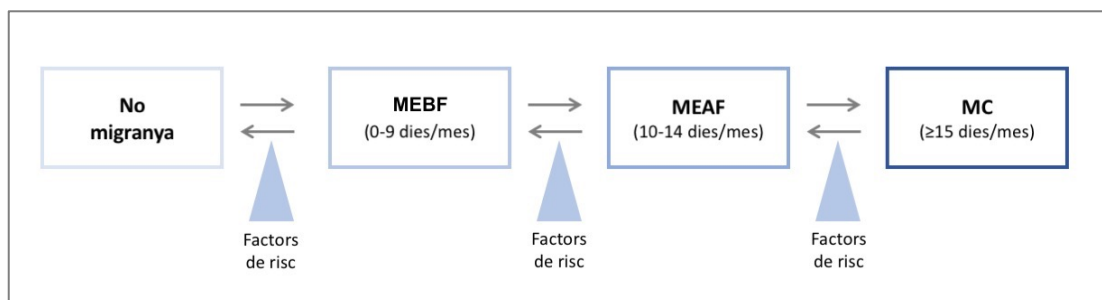
Thomas Willis va ser el primer a suggerir com un mal de cap podria arribar a ser diari (12), però el debat modern sobre com la migranya pot transformar-se en un mal de cap diari al llarg del temps va començar al 1982 (13). Silberstein *et al.* (14) va dividir la cefalea crònica diària en diferents grups que inclouen la cefalea de tensió, la cefalea persistent diària d'inici recent, la hemicrània contínua i la migranya transformada. És interessant ressaltar el concepte de migranya transformada ja que n'indica la naturalesa del trastorn: inicia en forma d'episodis de cefalea que es transformen progressivament a un patró de freqüència diària o quasi diària. El concepte de migranya crònica tal com la coneixem a dia d'avui es va introduir per primera vegada a la segona edició de la Classificació Internacional de Cefalees,



el 2004 en l'apartat de complicacions de la migranya (4). En la 3a i darrera classificació (5) es considera un tipus de migranya en si mateixa i es defineix com a cefalea que ocorre 15 o més dies al mes durant més de tres mesos, i que presenta les característiques de la migranya en al menys 8 d'aquests dies (veure *Taula 3*).

<b>TAULA 3. Criteris diagnòstics CIC-3 per Migranya crònica (5)</b>
A. Cefalea (tipus tensió o migranya) $\geq 15$ dies al mes durant $\geq 3$ mesos que compleixen els criteris B i C
B. Apareix en un pacient que ha patit almenys 5 atacs que compleixin els criteris B i D per la migranya sense aura i/o els criteris B i C de la migranya amb aura
C. En $\geq 8$ dies al mes durant $\geq 3$ mesos compleix <ul style="list-style-type: none"> <li>1- Criteris B i D per la migranya sense aura</li> <li>2- Criteris B i C per la migranya amb aura</li> <li>3- A l'inici el pacient creu que és migranya i s'alleuja amb un triptà o derivat de l'ergotamina</li> </ul>
D. No és atribuïble a un altre trastorn segons la CIC-3

Partint de la base que la migranya es pot considerar com una malaltia progressiva que es pot transformar en crònica, Bigal i Lipton (15) proposen un model de transició: les persones que no tenen migranya poden desenvolupar migranya episòdica que pot augmentar progressivament en freqüència depenent o no de l'existència de determinats factors de risc com ara l'ús excessiu d'analgèsics o cafeïna, l'obesitat o la concurrència d'altres síndromes de dolor crònic. En conseqüència, la migranya episòdica es pot dividir en baixa freqüència (MEBF: de 0 a 9 dies de cefalea al mes) i alta freqüència (MEAF: de 0 a 9 dies de cefalea al mes). Aquest model crea un concepte dinàmic i la possibilitat de progressió de la migranya cap a la cronificació o viceversa en cas d'iniciar tractaments o canvis en els hàbits de vida o comorbiditats (veure *Figura 2*).



**FIGURA 2. Model transicional de la migranya** (15). MEBF: migranya episòdica de baixa freqüència; MEAF: migranya episòdica d'alta freqüència; MC: migranya crònica

Epidemiològicament s'han descrit factors associats a un major risc del procés de cronificació de la migranya com l'alta freqüència de cefalea, sobre ús d'analgèsics o cafeïna, sexe femení, estat socioeconòmic menor, obesitat, ser roncadors o presentar trastorns del son, antecedents de traumatismes craneocervicals, presentar altres síndromes de dolor o la comorbiditat amb malalties psiquiàtriques com l'ansietat o la depressió o la presència d'al·lèrgies cutànies (16). Esdeveniments vitals majors o traumàtics com el casament, divorci, canvis laborals o la mort d'un ésser pròxim també s'han relacionat amb major risc de transformació a migranya crònica (16). Aquests factors relacionats amb la cronificació que són modificables han de ser objecte d'una valoració exhaustiva per part del clínic ja que l'educació per la seva prevenció o intervencions per tal de minimitzar-los, disminuiran risc de cronificació. És d'important rellevància el sobre ús de fàrmacs analgèsics ja que és molt freqüent en pacients amb cefalees cròniques i s'associa a una major discapacitat i pitjor resposta al tractaments (17).

Tot i la possible evolució a la cronificació, la migranya es una condició fluctuant on poden existir períodes de remissió o recidiva amb freqüència o característiques de les crisis variables. Així doncs, és possible que a nivell individual existeixin fluctuacions temporals en freqüència i per tant, entre els diagnòstics de migranya episòdica i crònica. Un sub-anàlisi de l'estudi CaMEO (18) mitjançant seguiment trimestral durant 12 mesos de pacients amb migranya episòdica i crònica sense tractament preventiu, demostra que existeixen variacions substancials en la freqüència de cefalea amb un rati trimestral de transicions d'episòdica a crònica del 7,6%; i que el 75% dels subjectes amb migranya crònica presenten transicions espontànies a migranya episòdica en algun moment durant el seguiment de 12

mesos. Aquestes troballes confirmen que les transicions entre el diagnòstic de ME i MC son comunes i que, per tant, els seu diagnòstic no pot ser estàtic.

### 2.3. Comorbiditats

La migranya és una malaltia que es presenta de forma comòrbida amb varietat de patologies o processos (veure *Taula 4*). Per el seu impacte afegit i implicacions en el maneig terapèutic són d'especial interès les comorbiditats cardiovasculars, psiquiàtriques, altres síndromes de dolor crònic i la coexistència amb altres cefalees primàries o secundaries.

TAULA 4. Comorbiditats de la migranya. Adaptat de (19)	
Categoria	Patologia
<b>Cardiovascular</b>	Foramen oval permeable / Aneurisma del septe Prolapse mitral Ictus isquèmic Lesions inespecífiques de substància blanca Labilitat de la tensió arterial Fenomen de Raynaud
<b>Psiquiàtrica</b>	Ansietat Depressió Trastorn bipolar Trastorn per atacs de pànic
<b>Altres Cefalees</b>	Altres cefalees primàries Cefalea per abús d'analgèsics
<b>Altres</b>	Apnea del son Asma / Al·lèrgia Fibromiàlgia / Fatiga crònica Lupus Eritematos Sistèmic Obesitat

L'associació entre migranya i ictus isquèmic ha estat motiu de controvèrsia. Estudis demostren un augment de la incidència d'ictus isquèmic per la migranya amb aura especialment en dones joves i en aquelles que a més, son fumadores i usuàries d'anticonceptius hormonals i presenten una freqüència elevada de crisis (20). D'altra banda, estudis de neuroimatge han mostrat un augment en la prevalença d'hiperintensitats en la substància blanca cerebral de pacients amb migranya, especialment en el cerebel i territoris dependents de la circulació posterior. L'augment del risc també s'ha associat a una major

freqüència de crisis (21,22). Els pacients amb migranya amb aura també presenten significativament més prevalença de foramen oval permeable i aneurisma del septe, que podria tenir un paper etiològic en l'ictus isquèmic criptogènic (23).

Alguns estudis suggereixen que els trastorns d'ànim són de 2 a 10 vegades més freqüents entre les persones amb migranya que en la població general i més del 25% de les persones amb migranyes compleixen criteris per als trastorns d'ànim (24). La migranya també s'ha relacionat amb trastorns de la personalitat, trastorn d'estrès posttraumàtic (que alhora podrien relacionar-se amb haver set víctima de violència, maltractament infantil, abús o negligència) i abús de substàncies (24). Patir comorbiditat psiquiàtrica implica una major discapacitat, impacte i pitjor qualitat de vida relacionada amb la migranya. La comorbiditat psiquiàtrica és particularment rellevant en el grup de pacients amb migranya crònica (25). A més, també es relaciona amb un pitjor pronòstic i resposta a tractament (26).

Patir migranya també és un factor de risc per patir altres tipus de cefalees com la cefalea associada a l'exercici o l'activitat sexual (27) o la cefalea numular (28). L'associació més rellevant, degut a la seva prevalença i discapacitat associada és la cefalea per abús de medicació analgèsica (CAM). Es defineix com aquella que ocorre en persones amb una cefalea primària preexistent, per exemple migranya, en els que els símptomes es transformen o empitjoren com a conseqüència del sobre ús de medicació simptomàtica contra la cefalea. Es tracta d'una cefalea crònica, es a dir, que es presenta amb una freqüència de 15 o més dies al mes i els pacients es classifiquen en funció del subtipus de fàrmac del que abusen (veure *Taula 5*). Afecta a un 1,4% de la població general espanyola amb un clar predomini en dones vora els 50 anys (29). En una consulta de neurologia la prevalença es dispara, i es que fins al 85% dels pacients que consulten per una cefalea crònica compleixen criteris d'abús d'analgèsics (30). Per grups, els fàrmacs més utilitzats són les combinacions que contenen ergotamina, als antiinflamatoris no esteroides i els opiacis (30). Comparada amb la migranya, la cefalea per abús d'analgèsics s'ha associat a una major discapacitat, impacte i pèrdua de temps de útil (31).

TAULA 5. Criteris diagnòstics CIC-3 per Cefalea per abús de medicació analgèsica (5)
A. Cefalea que ocorre $\geq 15$ dies al mes en un pacient amb cefalea preexistent.
B. Abús habitual durant $\geq 3$ mesos d'un o més fàrmacs que es poden administrar com a tractament agut i / o simptomàtic de la cefalea. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consum d'ergòtics 10 o més dies al mes</li> <li>- Consum de triptans 10 o més dies al mes</li> <li>- Consum d'analgèsics simples 15 o més dies al mes</li> <li>- Consum d'analgèsics combinats 10 o més dies al mes</li> <li>- Consum d'opiacis 10 o més dies al mes</li> </ul>
C. No és atribuïble a un altre trastorn segons la CIC-3

## 2.4. Epidemiologia de la migranya

### 2.4.1. Prevalença

La cefalea és el trastorn neurològic més freqüent i quasi tots l'hem experimentat en alguna ocasió sigui com a símptoma d'una altra malaltia (cefalea secundària) o, com en el cas de la migranya o cefalea de tensió, constituint per si mateixa la malaltia.

L'estudi del *Global Burden Disease* publicat recentment xifra la prevalença mundial de la migranya en el 14,4% (32), similar a la prevalença en estudis europeus (33) i lleugerament superior a la prevalença estimada en un estudi telefònic realitzat a Espanya (12,6%) i Catalunya (11,5%) (7). Els diferents estudis demostren que la prevalença és estable al llarg del temps, i tot i que els estudis indiquen una major prevalença en països Europeus i d'Amèrica del Nord, si les diferències són reals o resultat de diferències metodològiques és incert (32).

Aquesta prevalença però, varia en funció del grup d'edat i el sexe, sent de dues a tres vegades més freqüent en dones que en homes amb una relació entre la prevalença de

migranya d'homes i dones que tampoc és consistent per tots els rangs d'edat (veure *Figura 3*). Durant la infància els nens i les nenes tenen una prevalença similar fins a la pubertat, moment en que augmenta la prevalença per ambdós sexes, però amb un major augment en les dones (34). La major diferència en prevalença entre homes i dones ocorre entre els 30 a 40 anys, moment en el que la prevalença és màxima per els dos sexes. Després dels 40 anys la prevalença disminueix per a ambdós sexes però segueix essent major per dones que per homes (32) (veure *Figura 3*). Altres estudis descriuen una distribució de la prevalença bimodal amb un segon pic vora els 50 anys (35). Per ambdós sexes la migranya sense aura és més freqüent que la migranya amb aura (36).

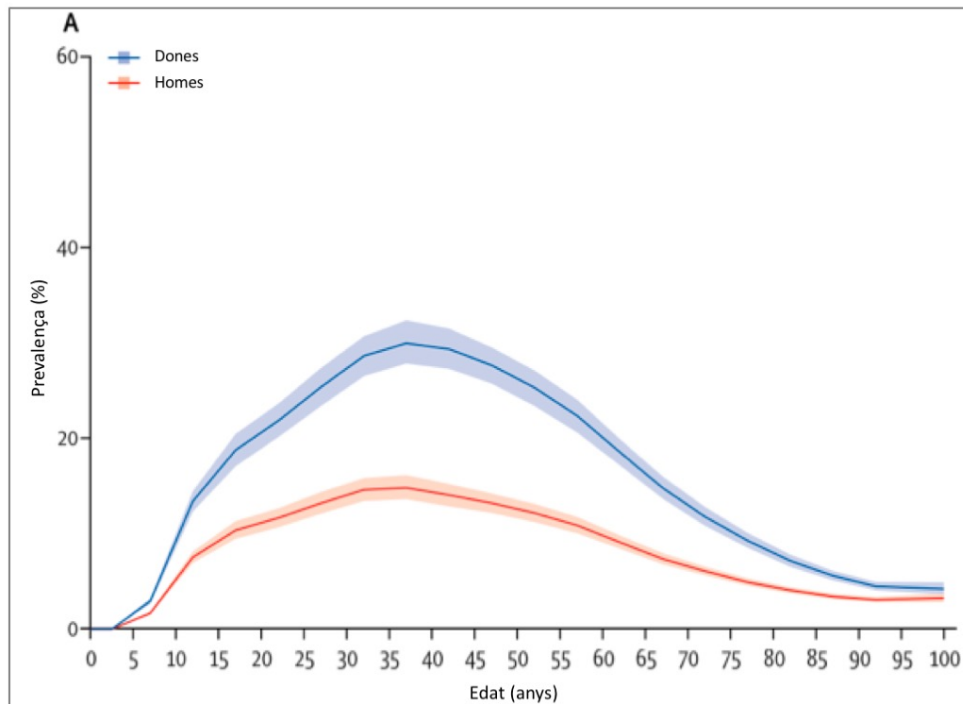


FIGURA 3. Prevalença de la migranya per sexes i edat (32).

La prevalença de la migranya crònica s'estima entre el 1,4-2,2% i és tres vegades més freqüent en dones que en homes (37). Les dades dels Estats Units mostren que la prevalença de migranya crònica augmenta al llarg de l'adolescència, presentant un pic durant l'edat adulta i disminuint després dels 50 anys (38) (veure *Figura 4*). La incidència de transformació de migranya episòdica a crònica s'estima en el 3% anual (39).

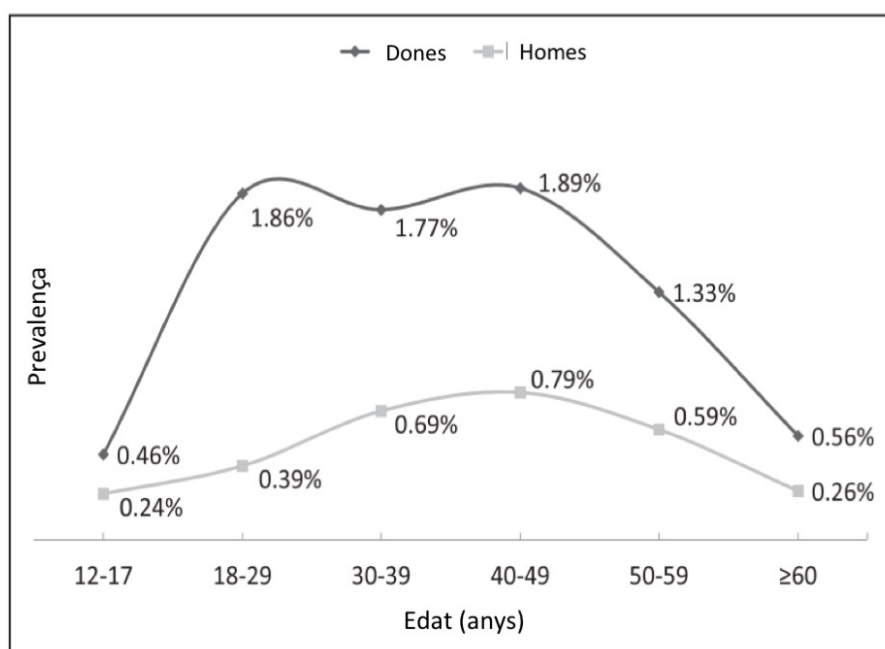


FIGURA 4. Prevalença de la migranya crònica per edat i sexe (38)

#### 2.4.2. Costos associats a la migranya

De totes les cefalees primàries, la migranya és la que implica un impacte econòmic més elevat (40). A Espanya, el cost anual mig d'un pacient amb migranya episòdica es calcula en 1.098,42€, que augmenta fins a 2.648,12€ en el cas de la migranya crònica (41). Aquests són els costos directes sanitaris que es deriven del cost dels tractaments farmacològics, proves diagnòstiques, les visites a atenció primària, especialitzada, urgències i les hospitalitzacions que només representa del 10-30% del cost total (41-43). Així doncs, l'impacte econòmic de la migranya es derivarà essencialment dels costos indirectes, que contempen l'absentisme laboral i la pèrdua de productivitat (40). En un estudi recent es calcula que el cost total anual per pacient és de 5.041,38€ per la migranya episòdica i 12.970,08€ per a la migranya crònica (43). És cert que, comparat amb altres malalties neurològiques, els cost per pacient és molt inferior (44), però donada alta prevalença de la migranya s'estima un cost anual aproximat de 2.000 milions d'euros per l'estat Espanyol (45).

## 2.5. Impacte de la migranya

Definim impacte o càrrega d'una malaltia com aquells efectes que la malaltia genera en l'individu afectat i en la societat. Així, entenem impacte de la migranya com el conjunt de la discapacitat associada a la migranya, es a dir, els efectes físics, psicològics o emocionals que presenta l'individu amb migranya, i la repercussió en el seu entorn. És, per definició, un terme negatiu que inclou les dificultats i pèrdues associades a la malaltia així com a la discapacitat o la mort.

Presentar crisis repetides de cefalea intensa i símptomes acompanyants repercuteix en el funcionament diari i impacta individualment però també a nivell familiar, laboral o social. Les persones amb migranya perden trimestralment una mitjana de 3,2 dies de feina, 4,6 dies d'activitats domèstiques i 2,1 dies d'activitats socials. Aquest impacte és major per dones ja que el 28,0% de les dones comparat amb el 17,7% dels homes presenten una pèrdua de dies útils de més del 10% (31). A més, aquesta distribució no és uniforme, i es que una minoria de la població que pateix migranya acumula la majoria de la discapacitat (40).

A nivell familiar, el 5,5% de les persones amb migranya creu que presentar cefalea afecta a la seva planificació familiar i el 17,8% a la vida sentimental. Però quan parlem de l'impacte de la migranya a nivell familiar també és important tenir en compte la repercussió que pot tenir sobre la parella que també presenta absentisme laboral o pèrdua d'activitats socials, o els fills. El 18% de les persones amb migranya afirma que el fet de tenir cefalea ha impedit tenir cura dels seus fills en els últims 3 mesos, inclús obligant a la pèrdua de dies d'escolarització (31). A més, redueix la capacitat i voluntat de participar en activitats socials i/o lúdiques. La meitat de les persones amb migranya no participa en activitats familiars com a mínim una vegada al mes (46). Inclús fora de les crisis, les persones amb migranya presenten preocupació o ansietat d'anticipació respecte el pròxim atac (47). Aquest fet minva la capacitat d'interactuar amb els altres i condueix a conductes de no-planificació d'activitats socials per por al proper atac.



Donat que la migranya presenta el seu pic de prevalença i discapacitat durant els anys de vida més productius, representa una causa important del temps de treball perdut. A Espanya, en un estudi realitzat en treballadors d'empreses de diferents sectors productius representatius de l'economia (48) les xifres d'absentisme laboral associades a la migranya van ser de 0,7 dies/any per a homes i 1,1 dies/any per a les dones però amb una xifra total de pèrdua de dies anuals per falta d'assistència i baixa productivitat de 7,6 dies/any per al total de la població. La majoria de persones amb migranya no van sol·licitar permís o excedència com a conseqüència de la migranya en els últims 12 mesos (43), per tant, es demostra que en el cas de la migranya, la causa principal de pèrdua de temps de treball es deriva del presentisme (40,48,49). El presentisme es un fenomen que està guanyant interès en els últims anys, especialment en el cas de les malalties cròniques. Es defineix com anar a treballar quan s'està malalt o, per les persones que pateixen migranya, acudir al lloc de treball durant la crisi de migranya. El 36,3% de les persones amb migranya es senten incompresos per el seu cap i companys de feina (31), fet que de ben segur empeny al treballador amb migranya a acudir al seu lloc de treball durant una crisi. Tenint en compte que, durant la crisi a més de la cefalea i els símptomes acompanyants, les persones amb migranya experimenten una clara davallada cognitiva especialment de les funcions executives com l'atenció, la velocitat de processament o la memòria de treball (50), és evident que la capacitat de desenvolupar el treball habitual es veurà enormement afectada. Dos terços dels pacients amb migranya refereixen pèrdua d'eficiència en el lloc de treball relacionada amb el fet de presentar migranya (43), i tot i que l'avaluació de la de la productivitat durant la crisi pot semblar molt subjectiva s'ha quantificat de forma similar en diversos estudis entre el 50-70% (51). L'èxit professional també es veurà interferit pel fet de patir migranyes i encara que existeixen pocs estudis al respecte, el 7,7% dels les persones amb migranya consideren que la migranya ha impactat negativament en la seva carrera professional (31).

Per últim, fora dels atacs, es a dir en els períodes sense dolor la migranya també impacta. Les crisis són imprevisibles, això confereix una greu limitació a la capacitat de planificar i assumir responsabilitats per a moltes persones. Aquest fet genera una preocupació o fins i tot ansietat constant anticipatòria a la propera crisi (47). A més, hi ha símptomes que poden

perdurar més enllà de la crisi com són la sensibilitat als estímuls, disfunció cognitiva o atencional que en alguns pacients pot arribar a comportar una discapacitat remarcable.

### 2.5.1. Instruments de mesura de l'impacte de la migranya

Donat que les polítiques sanitàries han de basar-se en informació precisa, és clau estimar la càrrega de les malalties utilitzant mètodes acurats que ens aportin informació global i coherent.

A nivell poblacional, existeixen múltiples termes que s'han utilitzat per descriure la càrrega de la malaltia. La migranya no s'associa a un increment de mortalitat, per tant no utilitzarem aquells indicadors relacionats amb la mortalitat de la malaltia com l'esperança de vida, la mortalitat específica de la malaltia, la mortalitat infantil o els anys de vida perduts. Ens centrarem doncs, en aquelles mesures de la morbiditat.

Els "anys de vida ajustats per qualitat" (QALY) és el producte de l'esperança de vida combinat amb una mesura de la qualitat de vida. Es a dir, l'esperança de vida en un estat de salut en particular que es pondera entre '1' salut perfecta a '0' que equival a la mort. Els "anys viscuts en salut" (HLD) reflecteixen el nombre d'anys restants que s'espera que una persona d'una determinada edat visqui sense discapacitat. Per últim, i probablement el terme més utilitzat, els "anys de vida ajustada per discapacitat" (DALY) es compon de la suma dels "anys de vida perduts per mort prematura" (YLL) i els "anys viscuts amb discapacitat" (YLD) per diversos graus de severitat. Els YLD estan determinats per la incidència i la durada del trastorn i per un índex de discapacitat que oscil·la entre 0 i 1 (52). El pes de la discapacitat associada a la migranya és de 0,434 que significa que durant una crisi de migranya la persona experimenta una pèrdua de salut del 43,4% comparat amb una persona sana (53). La migranya no s'associa a un increment de mortalitat (es a dir que YLL=0), per tant els DALY equivalen a YLD.

Les mesures de morbiditat prèviament exposades es basen en els registres de vigilància de malalties particulars o en els registres administratius (per exemple, ingressos hospitalaris, visites a metges, ús farmacèutic, etc... ). Aquest fet implica diverses limitacions, ja que la càrrega de morbiditat captada dependrà d'aspectes com l'existència o no de registres específics, la capacitat i les limitacions del sistema sanitari així com el context polític i social. A més, les dades de morbiditat tendeixen a reflectir la malaltia més greu, ja que és la que arriba a l'atenció dels proveïdors de serveis sanitaris, tot i que la major càrrega de la malaltia pot derivar-se les condicions menys greus com, per exemple, la migranya.

Per mesurar la discapacitat a nivell clínic però, necessitem eines que ens permetin quantificar tant la discapacitat associada a la migranya com l'estat de salut d'un pacient en particular. La mesura precisa d'aquests paràmetres ens aporta informació sobre "l'activitat de la malaltia", la necessitat d'iniciar o modificar els tractaments tant aguts com preventius, ens permet dur a terme un seguiment de la discapacitat en funció de canvis terapèutics o en determinats estils de vida o plantejar la necessitat de mesures de suport laboral, familiar o econòmic.

La discapacitat que genera la migranya és funcional, i per tant, actualment no disposem de mètodes que permetin fer-ne una quantificació objectiva i precisa. La mesura de la discapacitat associada a la migranya es basa doncs en l'ús d'instruments de mesura semiquantitativa com escales o calendaris que, malgrat les seves limitacions, permeten determinar-ne les característiques i realitzar una gradació de la discapacitat que facilita la comparable inter com intraindividual.

El calendari o diari de cefalea es una eina bàsica per l'avaluació de la cefalea. Tot i que no és una mesura directe d'impacte, serveix per consolidar el diagnòstic, mesurar la freqüència, intensitat i símptomes acompanyants de les crisis així com factors desencadenants; que permetran un millor diagnòstic i la monitorització del tractament. A més, és important que es registri la freqüència de consum d'analgèsics per al diagnòstic de sobreús de medicació analgèsica.

Les guies clíniques actuals fomenten l'ús d'instruments de mesura de resultats reportats per pacients (*Patient Reported Outcomes, PROs*). Aquests poden utilitzar-se per el cribratge, diagnòstic de patologies, la valoració de la qualitat de vida i la discapacitat associades, així com la monitorització de la resposta al tractament. Es recomana ús d'instruments dissenyats específicament per a la patologia. Per la avaluació de la migranya, aquests són els PRO més utilitzats (veure *Taula 6*).

Per a l'avaluació de discapacitat, el Qüestionari de Discapacitat de la Migranya (*Migraine Disability Assessment* o MIDAS) (54) és una escala àmpliament validada i traduïda a múltiples llengües. Es compon de 5 ítems que avaluen la reducció en el rendiment en treball o escola, treball domèstic i activitats socials durant els últims 3 mesos. La puntuació final indica la discapacitat en 4 graus. Més recentment, i amb l'objectiu de caracteritzar millor la discapacitat relacionada amb les migracions cròniques, el grau IV s'ha subdividit en A i B. Existeix una versió específicament desenvolupada per avaluar la discapacitat de la migranya en pacients pediàtrics i adolescents. El Qüestionari de Discapacitat de la Migranya Pediàtric (*Pediatric Migraine Disability Assessment* o PedMIDAS) ha estat validada per a edats de 4 a 18 anys i cobreix l'impacte de la cefalea en les activitats escolars, socials o esportives i domèstiques (55). Una altra eina per mesura d'impacte funcional de la cefalea és el Test d'Impacte de la Cefalea (*Headache Impact Test* o HIT-6) (56). Consta de 6 ítems que avaluen la freqüència de cefalea severa, les limitacions de les activitats diàries (incloent el treball, escola i àmbit social), el desig d'enllitar-se, la fatiga, irritabilitat i la dificultat de concentració. Aquesta escala també és útil per a la valoració de resposta al tractament, ja que una disminució de 2,3 punts en l'escala HIT-6 després de 4 setmanes de tractament es correlaciona significativament amb una millora clínica. Per últim, el Qüestionari de Deteriorament de l'Activitat i la Productivitat Laboral (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire* o WPAI) (57) consta de 6 ítems i avalua la discapacitat sobre les activitats diàries i productivitat laboral. Encara que no és específic per migranya, existeix una versió adaptada per a la cefalea i el dolor.

A més de la disminució de la discapacitat, la millora en la qualitat de vida també s'ha utilitzat per avaluar la resposta a determinats tractaments i intervencions en la migranya. El

Qüestionari de qualitat de vida específic de la migranya (*Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* o MSQ) (58) és un qüestionari específic per a la migranya ideat per avaluar les limitacions en la qualitat de vida i l'efecte dels tractaments. S'estructura en 3 dominis que avaluen la reducció o prevenció en socialització, activitats relacionades amb el treball i les emocions relacionades amb la migranya. Encara que no és específic per cefalea, l'instrument més àmpliament utilitzat per a la valoració de qualitat de vida és el qüestionari de Salut SF-36 (*Short Form 36*) (59) que, a partir de 36 preguntes, explora la funció física, el rol físic, el dolor corporal, la salut general, vitalitat, funció social, rol emocional i salut mental en referència a les 4 últims setmanes. Existeix una versió reduïda d'aquest qüestionari, el SF-12 (60). Una altra escala àmpliament utilitzada però no específica per a migranya és el Qüestionari Europeu de Qualitat de vida en 5 dimensions (*European Quality of Life-5 Dimensions* o EQ-5D), que valora la qualitat de vida relacionada amb la salut. Consta d'una primera part que, en 5 preguntes, inclou 5 dimensions: mobilitat, cura personal, activitats habituals, dolor i/o malestar i ansietat i/o depressió. La segona part és l'Escala Visual analògica on el pacient puntua la seva salut entre 0 i 100.

Donada la freqüent comorbiditat de la migranya i els trastorns psiquiàtrics com l'ansietat o la depressió, és útil disposar d'eines per al cribratge o valoració de la necessitat de tractament dels trastorns psiquiàtrics associats a la migranya o hàbits de vida que poden influir en el curs de la malaltia. En la Taula 6 es resumeixen els més utilitzats. (61–70)

Tot i que les escales ens aporten la avantatge de poder quantificar o semi-quantificar tant la discapacitat com les altres aspectes que poden ser rellevants en la qualitat de vida dels pacients, per així diagnosticar o monitoritzar la discapacitat durant el seguiment, aquestes tenen nombroses limitacions. La majoria d'escales no són específiques per migranya i les que ho són com la MIDAS o la HIT-6, estan clarament influïdes per la freqüència de cefalea i menys per altres característiques de la migranya. A més, no existeixen escales especialment dissenyades per pacients amb migranya crònica que permetin una monitorització més sensible dels pacients amb alta discapacitat. Les escales de discapacitat i qualitat de vida actuals avaluen l'activitat diària inclosa l'activitat laboral. Aquest fet tot i que necessari, pot minimitzar la discapacitat en aquelles persones no laboralment actives. Per últim, les escales

no deixen de ser una mesura indirecta i retrospectiva, que pot ser esbiaixada per múltiples factors com són el nivell socioeconòmic, el grau d'escolarització, el record o la tendència a la catastrofització dels pacients amb dolor.

Per tant, calen nous instruments de mesura de resultats reportats per pacients que permetin una mesura més precisa i objectiva de la discapacitat associada a la migranya. En el futur, l'ús de noves tecnologies ens pot ajudar a obtenir dades del pacient que reflecteixin la seva activitat i qualitat de vida d'una forma menys invasiva.

TAULA 6. Instruments de mesura reportats pel pacient d'utilitat en l'avaluació de pacients amb migranya				
	Ús	Específic	Ítems	Temps
<b>Discapacitat</b>				
<b>MIDAS</b>	Laboral, domèstica, social	Migranya	5 (+2)	<5 min
<b>PedMIDAS</b>	Escolar, domèstica, social	Migranya 4-18 anys	6	<5 min
<b>HIT-6</b>	Activitat diària	Migranya	6	<5 min
<b>WPAI</b>	Activitat diària i laboral	No específic	6	<5 min
<b>Qualitat de vida</b>				
<b>MSQ</b>	Limitacions	Migranya	14	5 min
<b>SF-36</b>	Estat de salut general	No específic	36	10 min
<b>SF-12</b>	Estat de salut general	No específic	12	<5 min
<b>EQ-5D</b>	Relacionada amb la salut	No específic	6	<5 min
<b>Comorbiditat psiquiàtrica</b>				
<b>HAD</b>	Cribratge ansietat/depressió	No específic	14	<5 min
<b>BDI-II</b>	Severitat depressió	No específic	21	5-10 min
<b>PHQ-9</b>	Cribratge i severitat depressió	No específic	9	<5 min
<b>STAI</b>	Severitat ansietat	No específic	40	10 min
<b>BAI</b>	Cribratge ansietat	No específic	21	5-10 min
<b>Altres</b>				
<b>Short IPAQ</b>	Activitat física	No específic	9	5-10 min
<b>PSQI</b>	Qualitat de son	No específic	19	5-10 min
<b>ISI</b>	Insomni	No específic	5	<5 min
<b>PSS</b>	Estrès percebut	No específic	14	5-10 min
<b>ASK-12</b>	Anodínia	Migranya	12	5 min

**MIDAS:** Migraine Disability assesement; **PedMIDAS:** Pediatric Migraine Disability Assesement; **HIT-6:** Headache Impact Test; **WPAI:** Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire; **MSQ:** Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; **SF-36:** Short Form 36; **SF-12:** Short Form 12; **EQ-5D:** European Quality of Life-5 Dimensions; **HAD:** Hospital Anxiety and Depression Scale; **BDI-II:** Beck Depression Inventory; **PHQ-9:** 9-item Patient Health Questionnaire; **STAI:** State-Trait Anxiety Inventory; **BAI:** Beck Anxiety Inventor; **IPAQ:** International physical activity questionnaire; **PSQI:** Pittsburg Sleep Quality Index; **ISI:** Insomnia Severity Index; **PSS:** Perceived Stress Scale; **ASC-12:** Allodynia Symptom Checklist

## 2.5.2. Discapacitat associada a la migranya

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix qualitat de vida, o específicament qualitat de vida relacionada amb la salut, com la percepció individual de la posició en la què viu un mateix, tenint en compte el context cultural, el sistema de valors propi i els objectius propis, expectatives, normes i preocupacions. És un concepte ampli que inclou la salut física, l'estat psicològic, les creences personals, les relacions socials i la relació amb trets destacats del seu entorn (71). Per contra, podem definir la discapacitat com qualsevol motiu que afecti a la nostra capacitat de viure i gaudir de la vida. No es tracta només d'un problema de salut que pot ser físic, mental o emocional; sinó que, d'acord amb el concepte de qualitat de vida, la discapacitat és un fenomen complex que sorgeix de la interacció entre en la funció o estructura del cos d'una persona, les seves expectatives vitals i les característiques de la societat en què viu. La discapacitat pot ser provocada per problemes genètics, del desenvolupament, part, o per accidents, malalties, envelliment i els nostres estils de vida; i pot presentar-se de forma permanent, temporal, estable o fluctuant.

La migranya és una de les principals causes de discapacitat a nivell mundial. En cada crisi de migranya es produeix una important discapacitat, que si bé és temporal, recorrerà en les següents crisis. Per tant, aquesta característica fluctuant però abrupte, no previsible i severa en un individu que perd una qualitat de vida de la que gaudeix prèviament i sobre la que es construeixen obligacions personals, familiars, laborals i socials pot ser devastadora.

El *Global Burden of Disease* (GBD) és un consorci internacional que té com a missió mesurar a nivell mundial la discapacitat i mortalitat associades a centenars de malalties amb l'objectiu de millorar els sistemes de salut i eliminar les desigualtats. Per tal de mesurar la càrrega de malaltia utilitzen DALY que es calculen en base a la prevalença, el temps viscut amb migranya i el pes de la discapacitat. El pes de la discapacitat associada a la migranya és de 0,434 que significa que durant una crisi de migranya la persona experimenta una pèrdua de salut del 43,4% comparat amb una persona sana. El pes de discapacitat associada a la migranya s'assimila al d'altres patologies cròniques com el càncer metastàtic, la malaltia

pulmonar obstructiva crònica severa, la demència severa o les seqüeles d'un ictus moderat (53).

Segons l'informe GBD 2016 (32) la prevalença mundial de migranya és de 1,04 billions i causa 45,1 milions de DALYs. El pic de discapacitat coincideix amb el de major prevalença, entre els 35-39 anys (veure *Figura 5*). Per tant, la migranya afecta i discapacitat especialment en una edat de màxima exigència laboral, familiar i social. Tot i així la discapacitat associada també és alta en els nens de 5 a 14 anys o en la població anciana. Aquestes xifres situen a la migranya en la sisena malaltia més prevalent i una de les principals causes de discapacitat a nivell mundial i especialment en l'adult jove i dona de mitjana edat. Comparada amb altres malalties neurològiques, la migranya és la segona causa de discapacitat neurològica després de l'ictus (72). Tot i que existeix un gradient socioeconòmic amb més prevalença i impacte en persones amb nivell socioeconòmic baix, això ocorre tant en països amb rentes baixes, mitjanes o altes, i per tant, la càrrega de malaltia de la cefalea i la migranya no es relaciona amb el nivell de desenvolupament del país (32).

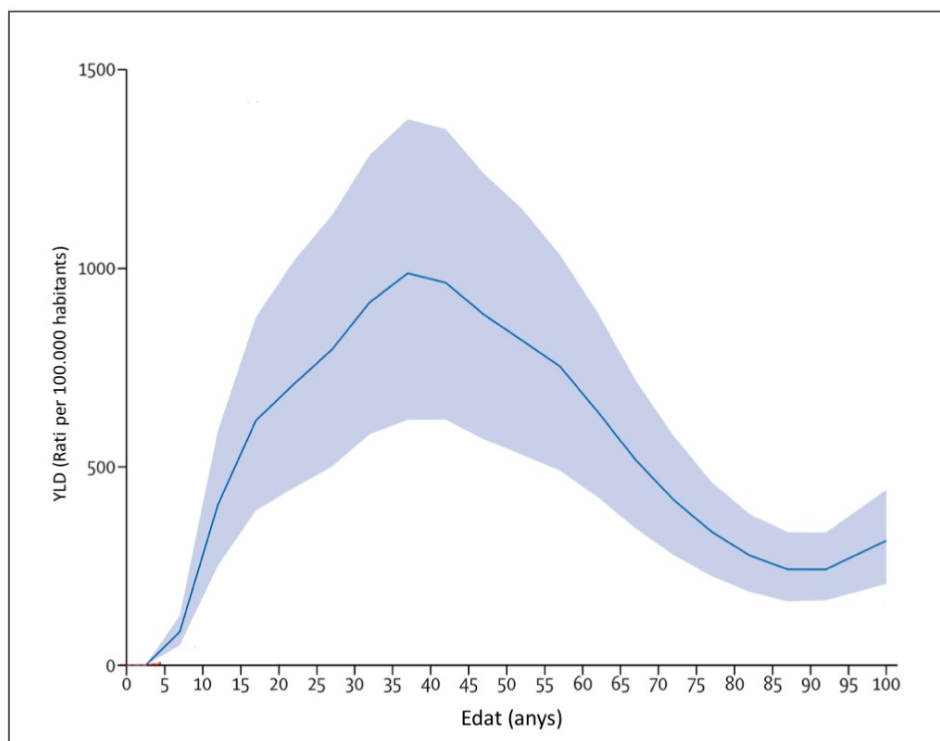


FIGURA 5. Anys viscuts amb discapacitat degut a la migranya (32) YLD: anys viscuts amb discapacitat



En aquest informe, també destaca un augment de la discapacitat en comparació a l'informe de l'any 1990 que reflexa que no hi ha hagut cap millora en la eficàcia del tractament de la migranya en els últims 25 anys, tot i que en aquest període s'han introduït els triptans per al tractament agut de les crisis de migranya, l'accés a aquests és pobre.

En resum, el GBD 2016 confirma que la cefalea i especialment la migranya és un problema de salut pública omnipresent que contribueix de forma substancial a la càrrega de malaltia de les societats i que afecta a ambdós sexes per a tots els grups d'edat.

A nivell Europeu, el projecte *Eurolight* i la campanya *Lifting de Burden* treballen en col·laboració amb la OMS, organitzacions no governamentals i les Societats científiques i han desenvolupat accions per augmentar el coneixement i reconeixement de la migranya i la discapacitat associada per tal de iniciar accions per minimitzar-lo.

## 2.6. Mesures per minimitzar l'impacte

Les cefalees primàries són un problema de salut freqüent que comporta una elevada discapacitat associada. Calen doncs, mesures per disminuir els efectes de la migranya tant per la persona que la pateix com l'impacte en el seu entorn.

Les tres mesures fonamentals per minimitzar l'impacte de la migranya son l'educació, el tractament adequat de la crisi i, quan és necessari, l'inici d'un tractament preventiu.

L'educació és el pilar fonamental per al tractament de totes les cefalees primàries com la migranya, on hi ha una predisposició a presentar cefalees de per vida i on uns hàbits de vida correctes exerciran de paper protector. Això és especialment important en nens, adolescents o embarassades on els tractaments farmacològics han de limitar de forma especial. Les mesures van encaminades a evitar els possibles desencadenants i factors relacionats amb la cronificació de la cefalea a més d'intervencions que poden tenir un efecte modificador per a la pròpia cefalea o els seus comorbiditats. Tot i que no existeix evidència

una robusta per a la majoria de les recomanacions, la majoria són mesures de salut general que, donat la manca d'efectes adversos i el benefici per al benestar general, considerem que han de recomanar-se en tots els pacients.

A més d'educar al pacient, cal educar al seu entorn i a la societat. Cal més consciència social de que la migranya és un problema de salut que pot arribar a ser greu i que, per tant, precisa intervenció precoç per part del sistema sanitari així com polítiques que permetin la conciliació laboral i familiar en aquests pacients.

El tractament simptomàtic té com a objectiu millorar la intensitat de la cefalea i els símptomes acompanyants. El tractament ha de ser individualitzat, podent-se utilitzar fàrmacs no específics, com analgèsics simples o antiinflamatoris no esteroides, o fàrmacs específics per a la migranya com els triptans (73); a més d'estratègies de tractament per crisis que puguin acompanyar-se de símptomes que dificultin la tolerància oral o d'altres símptomes com ansietat o mareig. Tot i que disposem de tractaments analgèsics efectius per al tractament de les crisis, existeix una baixa educació en com i quan utilitzar-los i una baixa consciència dels efectes secundaris a llarg termini de l'ús excessiu d'analgèsics. Per tal és important promoure l'ús d'un calendari de cefalea, bàsic per a la correcta valoració de la freqüència de cefalea i ús d'analgèsics per part del metge.

Per últim, el tractament preventiu té com a objectiu fonamental reduir la freqüència de les crisis, el nombre de dies amb cefalea i fer que aquestes siguin més lleus i, per tant, més fàcils de manejar, millorant la qualitat de vida i la funcionalitat del pacient. En el moment actual no es disposen de tractaments farmacològics específics per la migranya. Els grups farmacològics amb nivell d'evidència A o B són els fàrmacs antiepilèptics o neuromoduladors (Topiramat o Àcid Valproic), beta-bloquejants (Propranolol, Metoprolol, Atenolol i Nadolol), antidepressius (Amitriptilina i Venlafaxina), antagonistes del calci (Flunarizina), antagonistes dels receptors de l'angiotensina (Candesartan) o inhibidors de l'enzim de conversió de l'angiotensina (Lisinopril) i la Toxina Botulínica tipus A (73). Es recomana mantenir el tractament preventiu durant 3 mesos per tal de valorar eficàcia i en el cas de que sigui eficaç es recomana mantenir-lo de 6 a 12 mesos.

Fins al moment actual, els tractaments preventius, tot i que efectius presenten limitacions ja que no són tractaments dissenyats específicament per al tractament preventiu de la migranya i per tant associen limitacions d'ús secundaries a la seguretat en pacients amb determinades comorbiditats així com per la falta de tolerància que en limiten l'adherència terapèutica. Recentment han estat aprovats per l'Agència Europea del Medicament i l'Administració d'Aliments i Fàrmacs dels EEUU els primers anticossos monoclonals contra el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (CGRP) Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab, a més d'Eptinezumab que es troba pendent de publicació de resultats dels estudis fase III, que constituiran els primers tractaments desenvolupats específicament per al tractament preventiu de la migranya.

## 3. HIPÒTESI



La discapacitat associada a la migranya és difícilment entesa i parcialment mesurada amb els mètodes actuals, això fa que acabi sent simplificada, minimitzada i que, en definitiva, no sigui reflex de la discapacitat real que pateix el pacient. Els motius que contribueixen a aquest fet són múltiples i de diferent naturalesa.

En primer lloc sabem que la migranya és una malaltia freqüent i discapacitant. Tot i que la cefalea és un dels motius de consulta neurològica més freqüent, existeix una baixa utilització dels recursos sanitaris per part dels que pateixen cefalea i migranya. Això implica que existeix una població de persones discapacitades per la migranya però que no es troben en seguiment de per part de l'atenció primària o especialitzada, contribuint a la càrrega de la malaltia però de les que en tenim poques dades. Durant l'adolescència, aquest fenomen pot ser inclús més manifest, ja que es tracta d'una població a cavall entre la infància i la edat adulta que ha quedat fora de la majoria d'estudis epidemiològics i que, degut a els canvis biològics, físics i psicològics, és possible que quedi més exposada una la discapacitat no reconeguda.

Per tant, en una població no clínica d'adolescents, la cefalea i la migranya és un problema de salut prevalent, discapacitant i poc reconegut. Existeix un alta proporció d'adolescents que presenten cefalea de forma recurrent i que associen discapacitat així com major comorbiditat mèdica i psiquiàtrica però que no estan vinculats al sistema sanitari.

Quan ens centrem en la discapacitat que presenten els pacients que ja han estat diagnosticats de migranya, reconeixem que patir migranya crònica, definida per presentar una freqüència de cefalea de més de 15 dies al mes, es relaciona amb presentar una alta discapacitat associada a la migranya. El llindar de 15 dies al mes entre migranya episòdica i crònica no deixa de ser arbitrari i, partint de la base que la migranya es pot considerar com una malaltia progressiva que es pot transformar en crònica, es possible que aquest model no s'ajusti específicament a la discapacitat i que, per tant, tendeixi a minimitzar la discapacitat associada a la migranya en aquells pacients que no compleixin criteris de migranya crònica.

Per tant, considerem que les característiques clíniques així com la discapacitat funcional i emocional associada a la migranya varia en funció de la freqüència de cefalea de forma progressiva, i que el llima d'alta discapacitat associada a la migranya no es correlaciona amb el diagnòstic de migranya crònica.

Per últim, cal tenir en compte que la mesura de la discapacitat associada a la migranya presenta algunes limitacions. El fet de que es tracti de una discapacitat no física i habitualment transitòria representa un repte per desenvolupar instruments que permetin mesurar-la de forma objectiva i quantificable. Actualment, els instruments de mesura de la discapacitat majoritàriament emprats presenten una clara influència de determinats factors clínics com la freqüència. Aquest domini de freqüència també és clar en les variables resposta utilitzades per a l'avaluació de la efectivitat de tractaments preventius en assajos clínics i en pràctica clínica habitual, el que provoca que es sobreentengui com la principal característica per a la quantificació de la "gravetat" o discapacitat associada a la migranya.

La nostra experiència ens indica que les característiques clíniques no basades en la freqüència com la intensitat, duració de les crisis, ús de tractaments analgèsics o la seva efectivitat tenen un pes rellevant en la discapacitat associada a la migranya i per tant, cal tenir-les en compte en la valoració clínica de la discapacitat i l'impacte de la malaltia, així com en l'avaluació de l'efectivitat farmaco-econòmica d'una intervenció terapèutica.

## 4. OBJECTIUS





Els objectius principals d'aquesta tesi són:

1. Descriure la prevalença i discapacitat associada a la cefalea i la migranya en una població d'adolescents i la relació amb comorbiditats i hàbits de vida.
2. Analitzar les diferències clíniques i de discapacitat associada a la migranya segons la freqüència de cefalea.
3. Determinar el llindar de freqüència de cefalea que s'associa a alta discapacitat funcional i emocional associada a la migranya .
4. Avaluar quines mesures de resposta al tractament preventiu influeixen en la millora de la discapacitat associada a la migranya i el seu pes en la resposta.



## 5. METODOLOGIA



La migranya discapacita a ambdós sexes per tots els grups d'edat, estatus social i procedència geogràfica. Impacta en múltiples esferes de la vida diària de la persona, però els seus efectes no es limiten al que la pateix sinó que també repercuteixen a nivell familiar, social, laboral i econòmic.

Els motius que contribueixen a la discapacitat i impacte són múltiples i de diferent naturalesa. Aquesta tesi es centra en aspectes concrets que considerem que tenen una particular influència i no han estat valorats per estudis previs. Per això hem dut a terme diferents estudis amb una metodologia de treball comuna i estricta que reforça el valor de les nostres troballes. Els tres estudis es basen en recollida de dades per part de la mostra de participants que s'ha dut a terme de forma prospectiva i estructurada mitjançant quaderns de recollida de dades amb opcions tancades autoadministrats, o complementat per un neuròleg especialista, amb especial cura en el reconeixement de factors que poden actuar com a confusors. Els estudis han rebut aprovació per part del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i els participants han donat el seu consentiment de forma escrita per a la participació. La recollida de les dades s'ha realitzat en bases de dades codificades d'acord amb la Llei de protecció de dades i s'ha realitzat un tractament estadístic acurat. Cal destacar que, per tal d'augmentar la validesa dels resultats s'ha realitzat un gran esforç per incloure una mostra àmplia de pacients en cada estudi. Els resultats dels nostres estudis s'han publicat en revistes científiques indexades i específiques del camp de la cefalea el que avala la qualitat científica dels treballs. El tercer treball es troba pendent de revisió per part de l'editorial per acceptació en una revista indexada en el moment de publicació d'aquesta tesi.

En primer lloc, per tal de poder contestar a la pregunta quant i com discapacita la migranya hem realitzat un estudi poblacional amb l'interès d'estimar la prevalença i l'impacte de la migranya fora de les nostres consultes. Donada l'existència de grans estudis epidemiològics previs i aprofitant-nos del caràcter omnipresent de la migranya, hem preferit realitzar l'estudi en una població especialment sensible de la que tenim poca informació ja que ha quedat exclosa en la majoria d'estudis previs, els adolescents. Hem dut a terme un estudi a Catalunya en una població àmplia d'adolescents que, mitjançant qüestionaris, explora la

presència de cefalea o migranya, la seva freqüència i discapacitat relacionada i la relació amb els hàbits de vida i altres comoditats (Veure *Annex 1*).

Es tracta d'un estudi observacional transversal dut a terme en 6 centres escolars repartits entre tota la geografia catalana. Per tal de poder obtenir una mostra representativa de la població, es va realitzar una selecció dels centres basada en criteris de localització, entorn (urbà o rural) i sistema educatiu (públic, privat o concertat). La mida mostral es va calcular en base a la prevalença prèvia descrita (74). Assumint una prevalença de cefalea en adolescents del 54%, amb una marge d'error de 2,5%, interval de confiança del 95% i un 10% de pèrdues, es va considerar necessària una mida mostral de 1697 participants per obtenir com a mínim, 1527 qüestionaris completats.

Les dades es van recollir entre Maig de 2015 i Abril de 2016. Es van incloure tots els alumnes de 12 a 18 anys (educació secundària, batxillerat i cicles formatius). Tant els participants com els seus pares o tutors legals van ser informats de forma escrita i van firmar consentiment informat. Els alumnes participants van completar de forma voluntària un qüestionari anònim duran hores lectives. La informació es va obtenir mitjançant llistats i preguntes tancades (si/no o rangs de freqüència). El qüestionari estava dividit en diverses seccions: informació demogràfica, rendiment escolar, activitats de lleure, son, exercici, hàbits alimentaris, consum d'alcohol i tabac, comorbiditats mèdiques i tractament farmacològic habitual. Tots els participants van completar el Qüestionari de punts forts i dificultats (SDQ o *Strengths and Difficulties Questionnaire*) versió en català, entre 11 i 17 anys. El SDQ és un qüestionari per el cribratge de trastorns mentals i del comportament. Es compona per 25 ítems dividits en 5 sub-escala: símptomes emocionals (5 ítems), problemes de conducta (5 ítems), hiperactivitat/dèficit atenció (5 ítems), problemes de relació entre companys (5 ítems) i comportament pro-social (5 ítems). Les 4 primeres escales generen una puntuació de dificultats que serà anormal a major puntuació. Pel contrari, en l'escala pro-social puntuacions més altes son positives (75).

Els adolescents amb cefalea recurrent es van identificar com aquells que contestaren de forma positiva a la pregunta "*Pateixes mal de cap de forma recurrent? Es a dir, durant la*

*teva vida has patit episodis de mal de cap que no es deguin a una causa identificable com, per exemple, infeccions o traumatismes?*" (76). Aquells adolescents amb cefalea havien de completar un últim apartat referent a les característiques de la cefalea, freqüència, discapacitat associada a la cefalea (escala PedMIDAS), antecedents familiars de cefalea, consultes mèdiques prèvies per motiu de la cefalea i el diagnòstic. D'acord amb els criteris diagnòstics de la CIC-3beta (77), es van classificar als participants com a "probable migranya" si referien haver presentat cefalea de forma recurrent i complien com a mínim 3 de les característiques de migranya: cefalea unilateral, interferència amb la activitat habitual (intensitat moderada-severa), empitjorament amb activitat física, fotofòbia, fonofòbia, nàusees o vòmits o la presència de símptomes neurològics suggestius d'aura.

Es va realitzar anàlisi descriptiu i de freqüències comparant les característiques, comorbiditats i discapacitat associada a la migranya entre els grups que presentaven "cefalea" i "no cefalea" a més d'aquells que presentaven "probable migranya" comparats amb la "resta de cefalees".

L'estudi estadístic descriptiu i de freqüències es va realitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS, versió 17.0 per *Windows*. La significació estadística per les diferències entre grups es va calcular mitjançant la Prova exacta de khi-quadrat de Pearson's o Prova de Fisher per a variables dicotòmiques i nominals, la prova lineal de khi-quadrat per variables ordinals i la prova T de Student per a variables contínues. Les correlacions amb escales es van avaluar amb el Coeficient de correlació de Spearman. Es van calcular les odds ratio (OR) amb el seu respectiu interval de confiança del 95% per determinar el risc individual de cefalea conferit per cadascuna de les variables associades significativament a cefalea. Les variables amb associació significativa a l'anàlisi bivariant es van introduir en un model de regressió logística multivariant ajustat per tal identificar els factors associats independentment a la presència de cefalea recurrent. La bondat d'ajust del model va ser avaluada per la Prova de Hosmer i Lemeshow. Es va considerar com estadísticament significatiu, un valor  $p < 0.05$ .



D'altra banda, hem volgut respondre a la pregunta de quins son els factors que condicionen la discapacitat a nivell clínic. La freqüència amb la que es presenten les crisis és la característica clínic que s'utilitza, a dia d'avui, per definir tant la "gravetat" de la migranya com la necessitat de tractament preventius, arribant a ser la mesura de resposta primària de la majoria d'assajos clínics. Així, la CIC-3 marca en 15 dies de cefalea al més la frontera migranya episòdica i crònica, clarament associada a més discapacitat. Entenent el procés de cronificació de la migranya com un procés continu i que, per tant, aquest límit no deixa de ser arbitrari al nostre parer; en el segon estudi ens hem proposat posar a prova l'actual classificació realitzant un estudi comparatiu en una població amb migranya atesa a les consultes per determinar com i quan discapacitat i impacta més la migranya segons les seves característiques clíniques, especialment la freqüència (veure *Annex 2*).

Es tracta d'un estudi observacional on, per tal d'obtenir una mostra clínic especialment ben caracteritzada, els pacients inclosos en aquest estudi eren avaluats per un neuròleg especialista en cefalees que realitzava la història clínic, el diagnòstic de migranya i en registrava les característiques clíniques. Es van recollir 57 variables clíniques: dades demogràfiques (edat, sexe, raça, estat civil, nivell d'educació i estat laboral); antecedents personals (al·lèrgies, activitat física, menstruacions, trastorns del son i consum de tabac, alcohol o xantines); comorbiditats; característiques de la cefalea (localització, qualitat, intensitat (escala analògica visual, escala numèrica i avaluació verbal); freqüència i durada de la cefalea; presència d'aura; símptomes acompanyants (nàusees, vòmits, fotofòbia, fonofòbia, osmofòbia, mareig, inquietud i al·lodínia (ASC12))); desencadenants; símptomes premonitoris; tractament preventiu (previ i actual incloent fàrmac, durada, efectivitat efectes secundaris); tractament agut; sobreús d'analgèsics passat o actiu; escales de discapacitat i impacte sobre la qualitat de vida (MIDAS, HIT-6, SF-36) i ansietat i depressió (STAI i BDI-II). Els participants eren diagnosticats de migranya amb aura o sense aura. La freqüència de cefalea es determinava a partir de calendaris i els pacients eren classificats segons la freqüència en migranya episòdica (ME: <15 dies cefalea al mes) o migranya crònica (MC: ≥15 dies cefalea al mes). A més, els pacients amb migranya episòdica es van dividir entre baixa freqüència (MEBF: 0-9 dies cefalea al mes) o alta freqüència (MEAF: 10-14 dies cefalea al mes).

Es va realitzar un anàlisi comparatiu de la discapacitat i les característiques clíniques entre migranya episòdica i crònica, i un segon anàlisi comparant els 3 grups MEBF, MEAF i MC. L'estudi estadístic descriptiu i de freqüències es va realitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS, versió 15.0 per *Windows*. Les variables amb distribució no normal (*P-P plot*) es van expressar com a mitjana (rang interquartil). La significació estadística per les diferències entre grups es va calcular mitjançant la Prova exacta de khi-quadrat de Pearson's o Prova de Fisher per a variables categòriques, la Prova lineal de khi-quadrat per variables ordinals, la Prova T de Student per a variables contínues i la Prova U de Mann-Whitney per a variables quantitatives sense una distribució normal (dades no paramètriques).

Finalment, es van explorar els punts de tall de freqüència de cefalea que predeien millor l'impacte segons les escales de discapacitat funcional i emocional. Es van crear els models basats en les variables d'impacte emocional i funcional (MIDAS, HIT-6, STAI, BDI-II), es va realitzar un anàlisi de regressió logística multivariant per les diferents classificacions segons la freqüència de migranya ( $\geq 10$  i  $\geq 15$  dies de cefalea al mes) i, mitjançant corbes ROC, es van calcular les àrees sota la corba, que avaluen la discriminació del model, per tal de mesurar la capacitat predictiva dels dos models. La comparació entre àrees sota la corba ROC es va realitzar amb el paquet estadístic MedCalc, així una àrea de 0,5 no indica cap discriminació, i una àrea de 1,0 indica una discriminació perfecta. Les corbes ROC també es van utilitzar per obtenir sensibilitats i especificitats per a cada punt de tall de la freqüència de cefalea. El punt de tall òptim es va obtenir utilitzant el valor màxim de l'índex Youden (J) (78). Es va considerar com estadísticament significatiu, un valor  $p < 0.05$ .

Per últim, disposem de tractaments farmacològics preventius que tenen com a objectiu reduir la freqüència i intensitat de les crisis de migranya i per tant minimitzar el seu impacte en aquell que la pateixi. Com a metges, entenem el nostre objectiu principal davant un pacient amb migranya, hauria de ser reduir-ne la discapacitat i l'impacte que produeix. Històricament però, l'objectiu primer de qualsevol tractament ha estat disminuir la freqüència amb la que apareixen les crisis independentment de la millora en discapacitat. La nostra experiència clínica ens fa pensar que millores d'altres característiques que contribueixen a la discapacitat associada a la migranya com la intensitat de les crisis o l'ús

d'analgèsics poden contribuir de forma important en la minimització de l'impacte de la migranya. Per tant ens hem plantejat millorar el model d'avaluació de la resposta al tractament preventiu mitjançant una avaluació precisa del canvi en les diferents característiques de la migranya després del tractament i el seu impacte en la qualitat de vida i la discapacitat associada a la migranya.

En l'últim dels estudis, es va realitzar un anàlisi de les mesures de resposta al tractament preventiu i la discapacitat en una mostra de pacients amb migranya refractària. Per tal d'obtenir una mostra unificada, aquest estudi avalua de forma retrospectiva pacients amb migranya que van iniciar tractament preventiu amb Toxina Botulínica tipus A (BoNTA) per primera vegada entre Juliol de 2014 i Juny de 2018. Es van incloure tant pacients amb migranya crònica com migranya episòdica amb  $\geq 10$  dies de cefalea al mes que havien fallat a tractaments preventius orals previs (ús compassiu). No es van excloure aquells pacients que es van mantenir amb una dosi estable d'altres preventius orals durant el seguiment.

Es va recollir informació demogràfica, comorbiditats i les característiques de la migranya al inici del tractament (basal) i prospectivament després de dos cicles d'infiltracions amb BoNTA segons el protocol PREEMPT (79). Rellevant per aquest anàlisi, es van recollir les mesures de resposta al tractament següents: freqüència de cefalea (dies de cefalea al mes), duració de les crisis (hores), ús d'analgèsics (dies o comprimits al mes) i discapacitat associada a la migranya (escala MIDAS); es va calcular el percentatge de millora d'aquestes variables després de 2 cicles de tractament i els pacients també realitzaren una avaluació subjectiva de la millora en intensitat de la cefalea en 3 categories ( $\leq 25\%$ ,  $25-50\%$ ,  $\geq 50\%$ ), millora de l'eficàcia del tractament analgèsic (si/no) i avaluació global del tractament en base a la sensació d'eficàcia i tolerabilitat (positiva/negativa). Donat que el nostre interès es centra en la millora de la discapacitat, es va definir com a resposta al tractament aquells pacients amb una millora en discapacitat mesurada per una reducció  $\geq 50\%$  de la puntuació de l'escala MIDAS després de dos cicles de tractament.

A continuació es va dissenyar un model estadístic (escala GAIN) amb l'objectiu d'avaluar quines mesures de resposta influeixen més en la millora de la discapacitat i, basant-nos en

aquestes mesures, poder identificar aquells pacients que presentaven probable resposta al tractament definida com a millora de la discapacitat.

Per tal de poder obtenir un model validat, la mostra de pacients es va dividir en 2 grups de forma aleatòria. El “grup de construcció”, constituït pel 65% de la mostra, s'utilitzà per a crear el model, i un segon grup, amb les dades del 35% restant de pacients, es va utilitzar per validar el model (grup de validació). Utilitzant les dades del grup de construcció, aquelles variables que presentaven un canvi estadísticament significatiu després del tractament i s'associaven de forma independent a la resposta en discapacitat, es van introduir en un model de regressió logística múltiple per tal de identificar la influència de cada mesura de resposta sobre la reducció de la discapacitat. Es va crear doncs, l'escala GAIN que inclou les variables independentment associades a la resposta i atorga un valor ponderat segons la influència sobre la discapacitat. Es van definir dos punts de tall que classifiquen als pacients en 3 grups de predicció de resposta (baixa, mitja i alta probabilitat de resposta). Finalment, es va validar l'escala avaluant la seva capacitat predictiva de millora de la discapacitat mitjançant l'àrea sota la corba ROC en el grup de validació.

En referència a la metodologia estadística, l'estudi estadístic descriptiu i de freqüències es va realitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS, versió 21.0 per Windows. La significació estadística per les diferències entre grups es va calcular mitjançant la Prova exacta de khi-quadrat de Pearson's o Prova de Fisher per a variables categòriques, la Prova lineal de khi-quadrat per variables ordinals, la Prova T de Student per a variables contínues i la Prova U de Mann-Whitney per a variables quantitatives sense una distribució normal (dades no paramètriques). El T-Test per dades aparellades o el Test de rangs amb signe de Wilcoxon es van utilitzar per analitzar els canvis en les variables numèriques correlacionades amb l'eficàcia del tractament. Es va considerar com estadísticament significatiu, un valor  $p < 0.05$ .



## 6. RESULTATS



## 6.1. Prevalença i discapacitat en una població d'adolescents

En l'estudi TEENS (veure *Annex 1*), 1619 estudiants van respondre el qüestionari, que representava el 86,4% de la mostra total. L'edat mitjana dels participants va ser de  $14,4 \pm 1,8$  anys i el 51,9% eren noies.

Un total de 30,5% (494/1619) dels enquestats presentaven cefalees de forma recurrent. D'aquests, el 11,4% (184/1619) complien criteris de probable migranya. Al analitzar les característiques demogràfiques, aquells que patien cefalees recurrents eren predominantment noies (59,7% vs. 48,8%,  $p < 0.001$ ) i de major edat ( $14,7 \pm 1,8$  vs.  $14,3 \pm 1,8$ ,  $p < 0.001$ ). No es van objectivar diferències en rendiment escolar, nivell educatiu dels pares, entorn o sistema escolar.

Del total d'adolescents amb cefalea recurrent el 25,1% van descriure el dolor com a unilateral, el 30,4% referia símptomes neurològics compatibles amb aura (25,5% visual) i el 37,2% presentava fotofòbia, 56,1% fonofòbia i el 14,4% nàusees o vòmits associats a les crisis. Per últim, en el 35,4%, la cefalea empitjorava amb l'exercici.

Referent a la freqüència, la majoria dels adolescents presentava com a mínim un episodi de cefalea al mes, el 32,9% presentaven cefalea setmanal i fins al 4,5% cefalea diària (veure *Figura 6A*). D'altra banda, el 44,1% dels adolescents presentava algun grau de discapacitat segons l'escala PedMIDAS (veure *Figura 6B*). Aquesta discapacitat es va correlacionar de forma positiva i significativa amb la freqüència de la cefalea ( $R=0,288$ ,  $p < 0.001$ ).

Pel que fa a l'ús de recursos sanitaris, el 37,7% dels participants amb cefalea recurrent havien realitzat alguna consulta mèdica per cefalea. D'aquests, el 8,1% havia estat diagnosticat prèviament de migranya, però el 73,7% en desconeixia el diagnòstic. L'ús de recursos sanitaris també es va correlacionar significativament amb la discapacitat associada a la migranya mesurada per l'escala PedMIDAS (veure *Figura 7*).



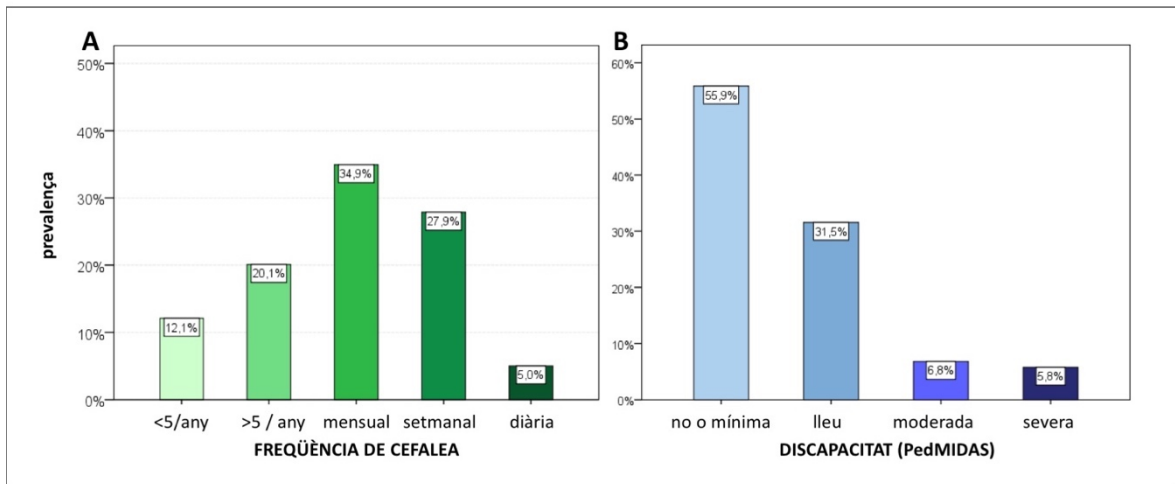


FIGURA 6. Distribució de la freqüència de cefalea (A) i discapacitat associada segons l'escala PedMIDAS (B)

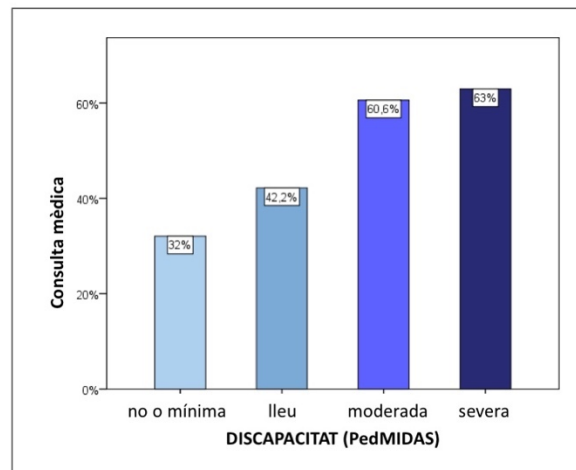


FIGURA 7. Consulta mèdica segons la discapacitat associada a la cefalea

En la nostra mostra, 184 adolescents complien criteris de probable migranya, el que representa el 40,1% de tots els adolescents amb cefalea recurrent i el 11,5% del total. En comparació amb la resta d'adolescents amb cefalea, aquells amb probable migranya presentaven més freqüentment història familiar positiva (81,9% vs. 67,5%  $p=0,002$ ), presentaven cefalea de forma més freqüent ( $p=0,072$ , veure Figura 8A) i major discapacitat associada a la migranya mesurada per l'escala PedMIDAS ( $p<0,001$ , veure Figura 8B). L'ús de recursos sanitaris també va ser estadísticament major per aquest grup (32,3%,  $p<0,001$ ).

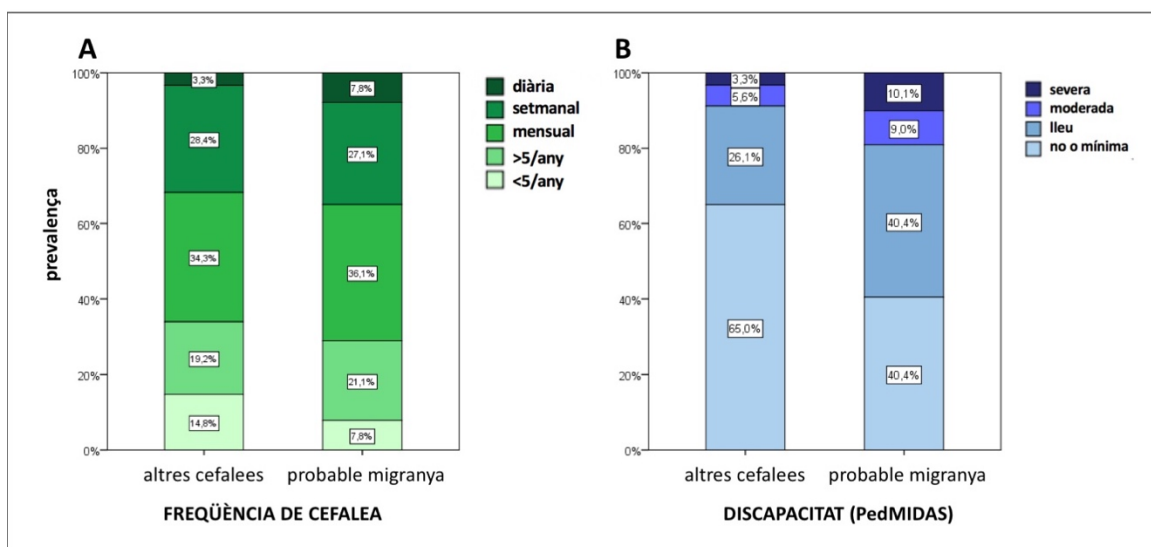


FIGURA 8. Distribució de la freqüència (A) i discapacitat (B) de probable migranya i altres cefalees

## 6.2. Comorbiditats i hàbits de vida en una població d'adolescents

Pel que fa als hàbits de vida i la possible relació amb la cefalea, els adolescents amb cefalea presentaven significativament major índex de massa corporal ( $20,2 \pm 3,3$  vs.  $19,8 \pm 3,2$ ,  $p=0,022$ ) tot i que no vàrem trobar diferències per a la presència de sobrepès i obesitat. Els adolescents amb cefalea esmorzaven abans de sortir de casa menys freqüentment que els adolescents que no presentaven cefalea ( $70,2\%$  vs.  $77,9\%$   $p=0,001$ ), però no vam objectivar altres diferències significatives pel que fa als hàbits alimentaris.

Tot i que el 69,3% dels adolescents van referir tenir hàbits de son regulars i dormien una mitjana de  $7,7 \pm 1,1$  hores al dia, només el 30,3% pensava que el seu somni era prou reparador. En total, el 28,4% va referir patir insomni i el 35,2% presentava somnolència diürna. La mala higiene de son es van associar significativament a presentar cefalea. Els estudiants amb cefalea tenien un menor temps de son ( $7,6 \pm 1,1$  vs.  $7,9 \pm 1,1$  hores,  $p < 0,01$ ) i més freqüentment tenien hàbits de son irregulars, insomni, somnolència diürna i mala eficiència de son ( $p < 0,001$ ) (veure Taula 7).

Els adolescents passaven una mitjana de  $3,5 \pm 2,3$  hores al dia en activitats sedentàries i el 13,2% no realitzava exercici. D'altra banda però, el 54,8% dels estudiants practicaven esports o gimnàstica regularment. Els adolescents amb cefalea passaven més temps en activitats sedentàries ( $3,8 \pm 2,4$  vs.  $3,4 \pm 2,3$  hores,  $p < 0,001$ ) i practicaven exercici o esports amb menys freqüència ( $p = 0,002$ ) (veure *Taula 7*).

En total, eren fumadors el 6,4% de la mostra, l'1,2% consumia alcohol diverses vegades per setmana i el 26,3% prenia cafeïna amb regularitat. L'ús de tabac i cafeïna era més freqüent en el grup d'adolescents amb cefalea (tabac: 10,5% vs. 4,9%,  $p < 0,001$ , cafeïna: 30,9% vs. 24,7%,  $p < 0,009$ ). No hi va haver diferències significatives en el consum d'alcohol.

El grup d'adolescents amb probable migranya presentaven hàbits de son menys regulars que els adolescents amb la resta de cefalees ( $p = 0,013$ ) però no vam trobar diferències significatives per aquest grup referent als hàbits alimentaris o a l'activitat física.

<b>TAULA 7.</b> Hàbits de vida en adolescents amb i sense cefalea recurrent			
	Cefalea (N=494)	No cefalea (N=1125)	<i>p</i>
Temps de son (hores)	7,55 ± 1,12	7,82 ± 1,05	<0,001*
Hores de son ≥8	239 (48,9%)	685 (61,5%)	<0,001*
Hàbits de son regulars	309 (63,2%)	813 (72,7%)	<0,001*
Bona eficiència de son	114 (23,4%)	377 (33,7%)	<0,001*
Insomni	202 (42,1%)	258 (23,8%)	<0,001*
Somnolència diürna	240 (51,2%)	330 (30,9%)	<0,001*
No exercici	76 (15,4%)	137 (12,2%)	0,002*
Exercici lleu	122 (24,8%)	224 (19,9%)	
Exercici moderat	49 (10,0%)	121 (10,8%)	
Exercici intens	245 (49,8%)	645 (57,1%)	
Sedentarisme (hores)	3,8 ± 2,42	3,36 ± 2,25	<0,001*

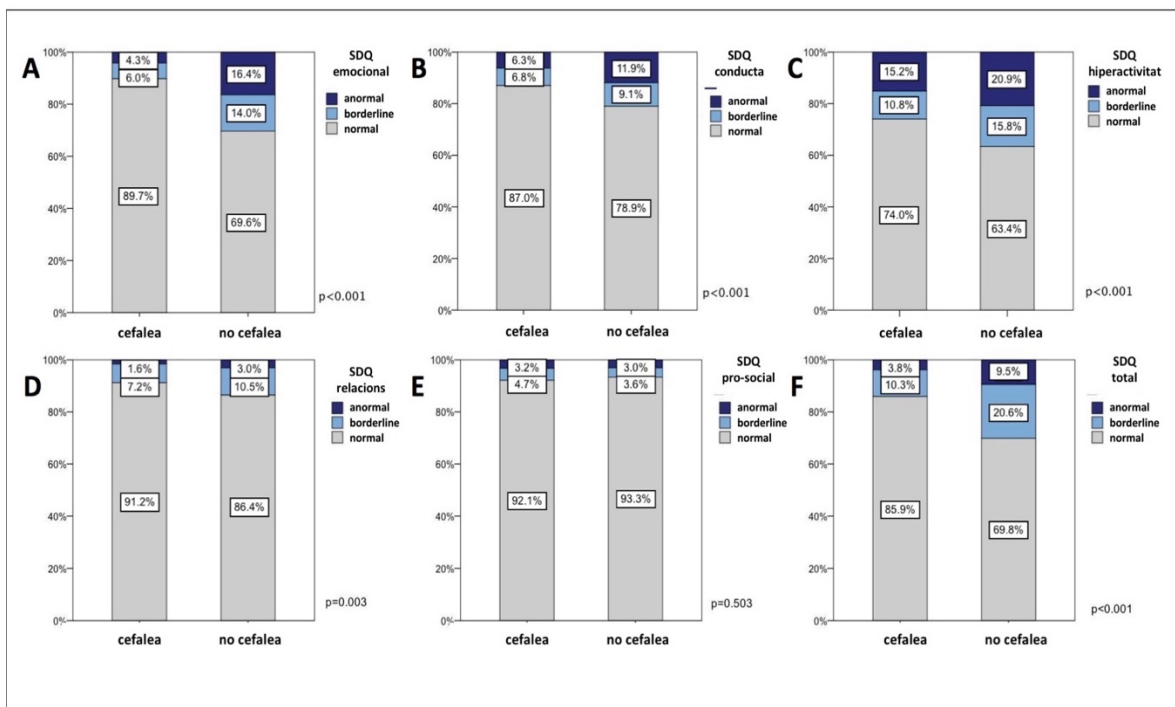
Per últim, les comorbiditats més freqüents en aquesta mostra d'adolescents van ser l'asma (8,2%), les al·lèrgies (12,1%) i altres síndromes de dolor crònic (15,6%). En referència a la patologia psiquiàtrica, el 4,1% havia estat diagnosticat de trastorn de la conducta i el 4,8% d'altres trastorns mentals. Les comorbiditats que es van associar significativament a presentar cefalea van ser les al·lèrgies (15,8% vs. 11,0%,  $p=0,007$ ), altres trastorns de dolor crònic (23,7% vs. 12,8%,  $p<0,001$ ) i la comorbiditat psiquiàtrica (8,7 vs. 3,3%,  $p<0,001$ ). Els adolescents amb cefalea també prenen més freqüentment analgèsics (27,9% vs. 11,5%,  $p<0,001$ ), psicofàrmacs (6,5% vs. 3,8%,  $p=0,018$ ), així com vitamines (18,7% vs. 13,2%;  $p=0,005$ ) (veure *Taula 8*).

<b>TAULA 8.</b> Comorbiditats i ús de fàrmacs			
	Cefalea (N=494)	No cefalea (N=1125)	<i>p</i>
Asma	48 (10,1%)	84 (7,7%)	0,120
Al·lèrgies	76 (15,8%)	120 (11,0%)	0,007*
Diabetis	5 (1,0%)	5 (0,5%)	0,186
Dolor Crònic	113 (23,7%)	140 (12,8%)	<0,001*
Epilèpsia	2 (0,4%)	3 (0,3%)	0,644
Trastorns del comportament	22 (4,6%)	44 (4,0%)	0,591
Trastorns psiquiàtrics	41 (8,7%)	36 (3,3%)	<0,001*
Analgèsics	133 (27,9%)	125 (11,5%)	<0,001*
Psicofàrmacs	31 (6,5%)	41 (3,8%)	0,018*
Vitamines	88 (18,7%)	144 (13,2%)	0,005*

En quan al cribratge de trastorns de comportament amb l'escala SDQ, el 8,0% del total d'adolescents tenia una puntuació anormal en símptomes emocionals i problemes conductuals, el 16,9% en hiperactivitat, el 2,0% en problemes de relació, el 3,2% en el comportament pro-social i el 5,6% dels adolescents va mostrar puntuacions anormals en l'escala total del SDQ. La *Figura 9* mostra la comparació entre les puntuacions de l'SDQ per les diverses escales entre els adolescents amb cefalea i aquells que no presenten cefalea. Patir cefalea recurrent es va associar significativament amb resultats anormals en les subescales emocional, hiperactivitat, trastorns de la conducta i relació pro-social i puntuació total ( $p<0,001$ ). Les puntuacions del SDQ per les subescales emocional, hiperactivitat i SDQ

tota es van correlacionar positivament amb la discapacitat mesurada per l'escala PedMIDAS ( $p < 0.001$ ).

Els adolescents amb probable migranya no presentaven diferències significatives pel que fa a comorbiditats mèdiques comparats amb els adolescents amb la resta de cefalees, però més freqüentment presentaven puntuacions anormals per SDQ emocional ( $p < 0.001$ ), hiperactivitat ( $p = 0,001$ ), problemes de conducta ( $p = 0,001$ ) i puntuació SDQ total ( $p < 0,001$ ).



**FIGURA 9.** Comparació entre les puntuacions del SDQ entre adolescents amb i sense cefalea (A) escala emocional, (B) escala conductual, (C) escala hiperactivitat, (D) escala relacional, € escala pro-social i (F) escala total.

### 6.3. Diferències clíniques segons la freqüència de cefalea en una mostra clínica

Al segon estudi, es van incloure 1109 pacients amb migranya, el 77,1% (855) van ser diagnosticats de migranya episòdica (58,4% del total MEBF i 18,7% MEAF). El 22,9% restant es va diagnosticar de migranya crònica. El 79% eren dones amb edat mitjana de  $43 \pm 12,3$

anys (Per més informació de característiques demogràfiques i antecedents personals de la mostra veure Taula 1 de l'Annex 2).

Es va realitzar una anàlisi univariant entre migranya episòdica i crònica es van trobar diferències significatives en diversos dominis. Els pacients amb migranya crònica van presentar més comorbiditats psiquiàtriques (25,1% vs. 37%,  $p < 0,001$ ), més síndromes de dolor crònic com fibromiàlgia (3,5% vs. 6,7%,  $p = 0,027$ ) o fatiga crònica (1,4% vs. 4,7%,  $p = 0,001$ ), síndrome d'intestí irritable (7,8% vs. 12,2%,  $p = 0,032$ ) i endometriosis (3,3% vs. 6,7%  $p = 0,028$ ). Respecte a les característiques clíniques, els pacients amb migranya crònica van presentar atacs més freqüents i de major duració ( $p < 0,001$ ) i una major presència de vertigen (28,3% vs. 34,6%,  $p = 0,05$ ) i mareig (28% vs. 38,7%,  $p = 0,001$ ). La majoria dels pacients migranya crònica estaven en tractament preventiu (53,4% vs. 72,3%,  $p < 0,001$ ). Pel que fa a les característiques prèviament descrites com a factors de risc per a la cronificació de la migranya, tot i que hi havia una major proporció de dones i un menor nivell educatiu en el grup de migranya crònica, aquestes diferències no van ser significatives. Tampoc es varen trobar diferències significatives amb el IMC, inclús una prevalença d'obesitat menor per al grup de migranya crònica (14,3% vs. 8,7%,  $p = 0,020$ ). No obstant, es van trobar diferències significatives per a presència de trastorns del son (68,6% vs. 80,7%,  $p < 0,001$ ), al·lodínia (35,3% vs. 45,7%  $p < 0,001$ ) i sobreús d'analgèsics (3% vs. 20,9%,  $p < 0,001$ ).

Per tal d'estudiar les diferències en grups en funció de la freqüència de cefalea, es va realitzar una comparació entre pacients amb migranya episòdica de baixa, alta freqüència i migranya crònica. De les 57 variables clíniques avaluades, l'anàlisi univariant va mostrar 15 diferències significatives entre MEBF i MEAF, en canvi, només es van trobar 6 variables clíniques que mostressin diferències estadísticament significatives al comparar MEAF amb MC (veure *Taules 9A i 9B*).

<b>TAULA 9A.</b> Variables amb diferències estadísticament significatives entre MEBF i MEAF			
<b>Variables</b>	<b>MEBF (n=648)</b>	<b>MEAF (n=207)</b>	<b>p</b>
Gènere (femení)	75,8%	86,1%	<0,001*
Activitat física baixa	45%	54,3%	0,038*
Síndrome ansiós	54,4%	63,5%	0,017*
Insomni	37,3%	49,8%	0,001*
Dolor opressiu	54%	65,1%	0,004*
Mareig	26,1%	34,8%	0,012*
Sobreús analgèsics	0,6%	12,2%	<0,001*
Consum d'analgèsics (dies/mes)	4(1-8,5)	10(9-30)	<0,001*
Consum d'analgèsics (comprimits/crisi)	2(1,5-3)	3(1,5-3)	0,005*
Tractament preventiu actual	50,4%	65,1%	<0,001*
Eficàcia del tractament preventiu	8(7,5-9)	6 (4-7,5)	<0,001*
Discapacitat (MIDAS)			
No o mínima	31,8%	14,5%	<0,001*
Lleu	20,6%	9,8%	
Moderada	22,2%	21%	
Severa	25,4%	54,7%	
Ansietat (STAI estat)			
No ansietat	17,8%	59%	<0,001*
Lleu a moderada	15%	18,9%	
Moderada a severa	9,5%	22,1%	
Ansietat (STAI tret)			
No ansietat	65,8%	7,7%	<0,001*
Lleu a moderada	75,5%	14,9%	
Moderada a severa	16,4%	27,4%	
Depressió (BDI – II)			
No depressió	65,4%	49,3%	<0,001*
Depressió lleu	27,1%	35,8%	
Depressió moderada	7%	12,1%	
Depressió severa	0,5%	2,8%	

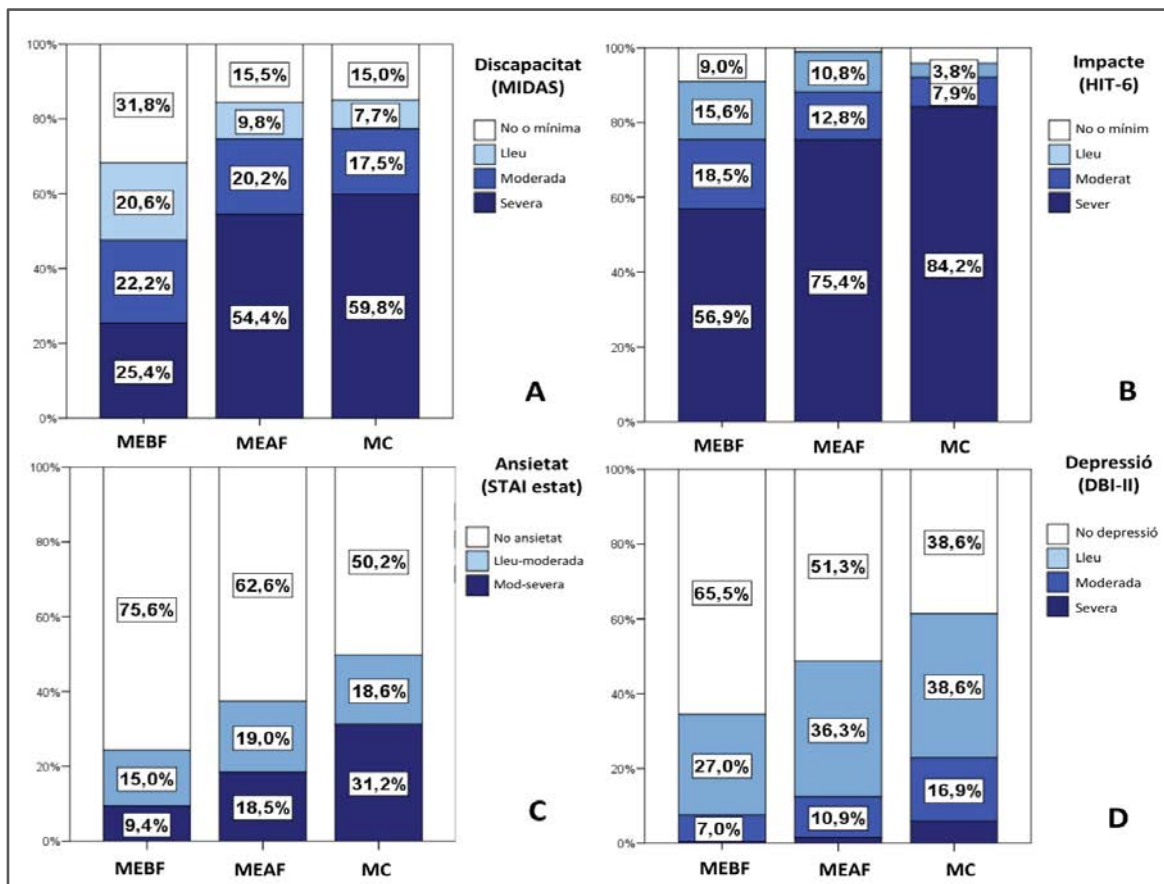
MEBF: migranya episòdica de baixa freqüència; MEAF: migranya episòdica d'alta freqüència

<b>TAULA 9B.</b> Variables amb diferències estadísticament significatives entre MEAF i MC			
<b>Variables</b>	<b>MEAF (n=207)</b>	<b>MC (n=254)</b>	<b>p</b>
Trastorn psiquiàtric	25,8%	37,8%	0,006*
Síndrome ansiós-depressiu	42,6%	56,1%	0,004*
Dolor opressiu	65,1%	55,2%	0,001*
Sobreús analgèsics	12,2%	20,4%	0,016*
Consum d'analgèsics (dies/mes)	10(9-30)	15(6-30)	<0,001*
Intensitat cefalea (Escala numèrica verbal)			
0-2	1,7%	1,8%	0,005*
3	16,2%	17,6%	
4	49,3%	33,5%	
5	32,8%	47,1%	

MEAF: migranya episòdica d'alta freqüència; MC: migranya crònica

## 6.4. Discapacitat segons la freqüència de cefalea en una mostra clínica

En la mostra de pacients amb migranya, quan es van avaluar les diferències en les escales de la discapacitat i qualitat de vida entre pacients amb migranya episòdica i crònica, els pacients amb migranya crònica van presentar majors puntuacions per totes les escales (MIDAS, HIT-6, STAI, BDI-II i SFv.36) que indiquen una discapacitat més severa, un major impacte en la qualitat de vida i la presència de ansietat i depressió relacionada amb la migranya ( $p < 0,001$ ). Al correlacionar aquestes variables per els subgrups de migranya episòdica es va trobar una relació positiva entre la freqüència de cefalea i les escales MIDAS, HIT-6, STAI i BDI, cridant l'atenció que una distribució similar per a MEAF i migranya crònica en les categories de les MIDAS i STAI ( $p < 0,001$ ) (veure *Figura 10*).



**FIGURA 10.** Comparació de discapacitat (A), impacte (B), ansietat (C) i depressió (D) per als grups de migranya episòdica de baixa, alta freqüència i migranya crònica. MEBF: migranya episòdica de baixa freqüència; MEAF: migranya episòdica d'alta freqüència; MC: migranya crònica.



Donat que els pacients amb MEAF presentaven escasses diferències clíniques comparat amb els pacients amb migranya crònica i compartien graus de discapacitat funcional i emocional similars, vàrem decidir construir un nou model per a classificar millor als pacients segons el grau de discapacitat. Així, es va explorar quins eren els millors punts de tall de freqüència per a les diferents variables de discapacitat funcional i emocional segons les escales. Per separat, els millor punts de tall eren diferents per a cada escala:  $\geq 5$  dies de cefalea al mes tant per MIDAS (Se 86,5%, Sp 50,0%;  $J=0,356$ ) com per HIT-6 (Se 75,9%, Sp 59,1%;  $J=0,350$ );  $\geq 7$  dies de cefalea al mes per al STAI tret (Se 70,9%, Sp 51,9%,  $J=0,228$ ); però  $\geq 13$  dies per l'escala STAI estat (Se 57,6%, Sp 73,0%;  $J=0,306$ ) o  $\geq 15$  dies per a l'escala BDI-II (Se 41,0%, Sp 80,8%;  $J=0,218$ ). Avaluades de forma conjunta, els models de regressió que van mostrar major capacitat predictiva eren per punts de tall més baixos que la classificació actual:  $\geq 5$  dies i de cefalea al mes (capacitat predictiva del 76,9%) i  $\geq 10$  dies de cefalea al mes (capacitat predictiva del 72,8%). Per tant, sembla que el punt de tall per a la MEAF podria ser una bona opció per a classificar millor als pacients basant-nos en la discapacitat funcional i emocional relacionada amb la migranya. Comparada amb la classificació actual entre migranya episòdica i crònica, aquest nou model presenta una major capacitat predictiva (72,8% vs. 71,85%) tot i que sense aconseguir significació estadística ( $p=0,687$ ). Tanmateix, quan estudiem específicament quines variables es defineixen millor amb el nou model, podem veure que les variables de discapacitat i d'impacte, com MIDAS i HIT-6, estan millor definides per la nova classificació (veure *Taula 10*).

TAULA 10. Rendiment de les dues classificacions per a cada variable de discapacitat						
Variables	> 9 dies/mes			>14 dies/mes		
	Se	Sp	J	Se	Sp	J
Severe disability (MIDAS)	62,3%	70,6%	<b>0,329</b>	42,2%	80,4%	0,226
Severe impact (HIT-6)	50,8%	74,7%	<b>0,255</b>	34,7%	82,8%	0,176
Moderate to severe anxiety (STAI state)	66,1%	62,3%	0,284	53,3%	76%	<b>0,293</b>
Moderate to severe anxiety (STAI trait)	58,3%	62,5%	<b>0,208</b>	44,3%	76%	0,203
Depression (BDI-II)	54%	66,8%	0,208	41%	80,8%	<b>0,218</b>

Se: sensibilitat; Sp: especificitat; J: índex de Youden

## 6.5. Mesures de resposta al tractament i discapacitat

En el tercer estudi, es van incloure 286 pacients amb diagnòstic de migranya refractària que iniciaven tractament amb toxina botulínica (84,3% dones, edat mitjana  $47,1 \pm 12,4$  anys). El 82,2% presentava migranya crònica i el 17,8% restant tenia el diagnòstic de migranya episòdica. Globalment, el 55,9% complia criteris d'abús de medicació analgèsica (veure *Taula 11*).

<b>TAULA 11.</b> Dades demogràfiques i característiques de la migranya	
Gènere (fenemí)	84,3%
Edat (anys)	$47,1 \pm 12,4$
Migranya episòdica	17,8%
Migranya crònica	82,2%
Aura	26,6%
Duració migranya (anys)	$28,8 \pm 14,9$
Freqüència cefalea (dies/mes)	$24,4 \pm 6,9$
Freqüència migranya (dies/mes)	$12,0 \pm 6,5$
Tractament agut	94,4%
AINEs	53,5%
Triptans	52,1%
Altres	30,1%
Consum d'analgèsics (comprimits/mes)	$42,1 \pm 38,1$
Tractament preventiu	78,7%
Neuromoduladors	16,8%
Betabloquejants	14,7%
Antidepressius	28,0%
Altres	10,8%
Discapacitat (categoria MIDAS)	
No o mínima	6,1%
Lleu	4,9%
Moderada	9,0%
Severa	80,0%
Discapacitat (puntuació MIDAS)	$76,1 \pm 69,1$

Basalment, la freqüència mitjana de cefalea era de  $24,4 \pm 6,9$  dia/mes. Després de dos cicles de BoNTA, el 44,8% dels pacients van reduir la seva puntuació MIDAS en  $\geq 50\%$  i van ser considerats responedors. Es va objectivar una reducció significativa de la freqüència de cefalea després del tractament ( $24,4 \pm 6,9$  a  $14,2 \pm 9,7$  dia/mes,  $p < 0,001$ ), i el 47,2% dels pacients va presentar una reducció  $\geq 50\%$  en la freqüència de la cefalea ( $p < 0,001$ ). La reducció de la intensitat de la cefalea es va qualificar com  $\geq 50\%$  en el 29,7% dels pacients i el consum d'analgèsics es va reduir a més de la meitat en el 62,2% dels pacients ( $p < 0,001$ ). Del total, el 88,5% va avaluar positivament el tractament. No hem trobat diferències demogràfiques significatives entre els responedors i no responedors, excepte per l'edat ( $45,4 \pm 11,1$  vs.  $49,7 \pm 13,9$  anys,  $p < 0,05$ ).

Per tal de construir un model per identificar millor la resposta al tractament (escala GAIN), tots els subjectes es van assignar aleatòriament al grup de construcció ( $n = 188$ ) o grup de validació ( $n = 98$ ). No es van detectar diferències significatives en les característiques basals incloent sexe, edat, diagnòstic de migranya, presència d'aura o característiques basals, com la freqüència, intensitat, durada, consum analgèsic i l'avaluació global del tractament.

L'anàlisi univariant en grup de construcció de l'escala va demostrar que les mesures de resposta associades significativament a la millora en la discapacitat van ser la millora de la freqüència ( $p < 0,001$ ), la intensitat ( $p < 0,001$ ), la ingesta analgèsica ( $p < 0,001$ ) i l'avaluació global positiva ( $p = 0,05$ ) (veure *Figura 11*). Es va realitzar un model de regressió múltiple per avaluar l'impacte de cada variable en la resposta al tractament. La millora de la freqüència i intensitat es van associar independentment a la resposta al tractament i van mostrar una influència similar en la variable de resposta. El consum d'analgèsics va mostrar tendència encara que no va assolir la significació estadística (veure *Taula 12*).

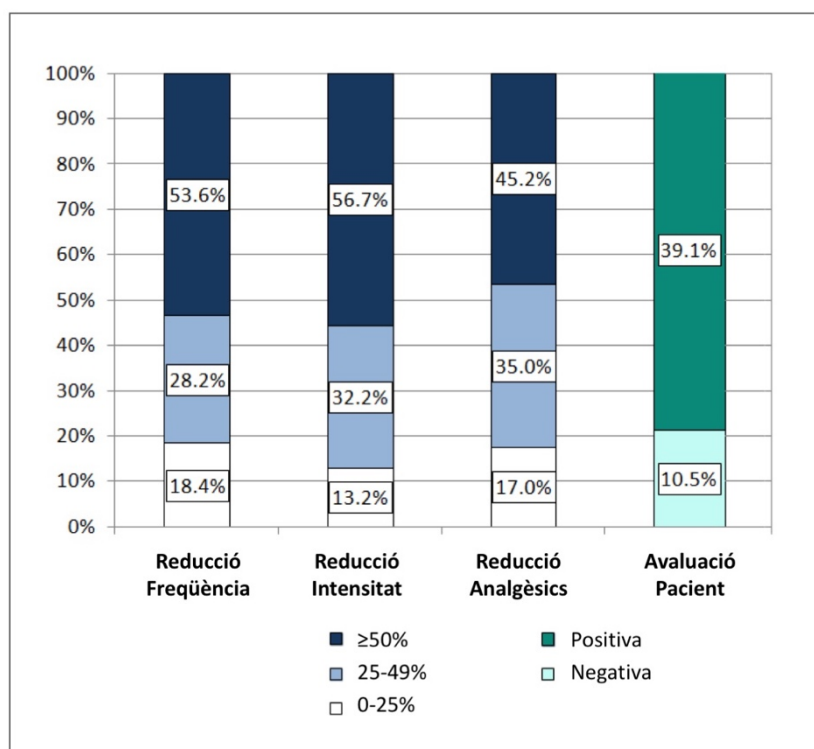


FIGURA 11. Ratis de resposta en freqüència, intensitat, consum d'analgèsics i avaluació global del pacient.

**TAULA 12.** Model de regressió múltiple per a la construcció de l'escala GAIN

	$\beta(\text{exp.})$	SE	p-value
Reducció freqüència	0,538	0,222	0,014
Reducció intensitat	0,636	0,268	0,018
Reducció consum analgèsics	0,426	0,228	0,061
Avaluació global positiva	0,590	0,624	0,344

Finalment, es va crear l'escala GAIN basada en els ratis de resposta per a cada variable independentment associada a la millora en discapacitat: la freqüència i la intensitat de la cefalea influïen 3:2 en la resposta al tractament respecte al consum d'analgèsics. Tot i que l'avaluació global del tractament per part del pacient no era estadísticament significativa en el model, vam considerar essencial incloure les preferències del pacient en el model d'avaluació final. Es va dissenyar una escala ponderada de 9 punts adjudicant 3 punts a una millora  $\geq 50\%$  en la freqüència o la intensitat de la cefalea, 2 punts a una millora de  $\geq 50\%$  en el consum d'analgèsics i 1 punt per a l'avaluació positiva del pacient. Addicionalment, es va adscriure un punt per a la millora del 25-50% en freqüència, intensitat o consum

d'analgèsics. La Taula 13 es mostren els ítems inclosos en l'escala GAIN i la puntuació per a cadascun.

TAULA 13. Escala GAIN: "Global evaluation, Analgesic use, Intensity and Number of days improvement"			
	ítems	resposta	puntuació
<b>G</b>	Evaluació <b>G</b> lobal	Positiva	1
		Negativa	0
<b>A</b>	Consum <b>A</b> nalgèsics	≥50% reducció	2
		25-50% reducció	1
		<25% reducció	0
<b>I</b>	Intensitat	≥50% reducció	3
		25-50% reducció	1
		<25% reducció	0
<b>N</b>	Nombre de dies	≥50% reducció	3
		25-50% reducció	1
		<25% reducció	0
0-3 punts: <b>baix GAIN</b> . Baixa probabilitat de millora en discapacitat 4-5 punts: <b>mig GAIN</b> . Possible millora en discapacitat 6-9 punts: <b>alt GAIN</b> . Probable millora en discapacitat			

La corba ROC d'escala GAIN demostra una capacitat predictiva del 75,2% (IC 95%: 68,1% - 82,3%) per a la resposta al tractament. Es van establir 2 punts de tall que permeten dividir les puntuacions de GAIN en 3 categories: de 0 a 3 punts, els pacients van presentar una baixa taxa de resposta (8,8%), els pacients amb 4 a 5 punts van mostrar una taxa de resposta mitja (26,2%) i els pacients amb 6 o més punts van respondre al tractament amb una alta taxa (75,0%) (vegeu la *Figura 12*). La validació de l'escala en el grup de validació confirma una bona capacitat predictiva (AUC: 74%; IC95%: 64,3%-84,7%) (vegeu la *Figura 13*).

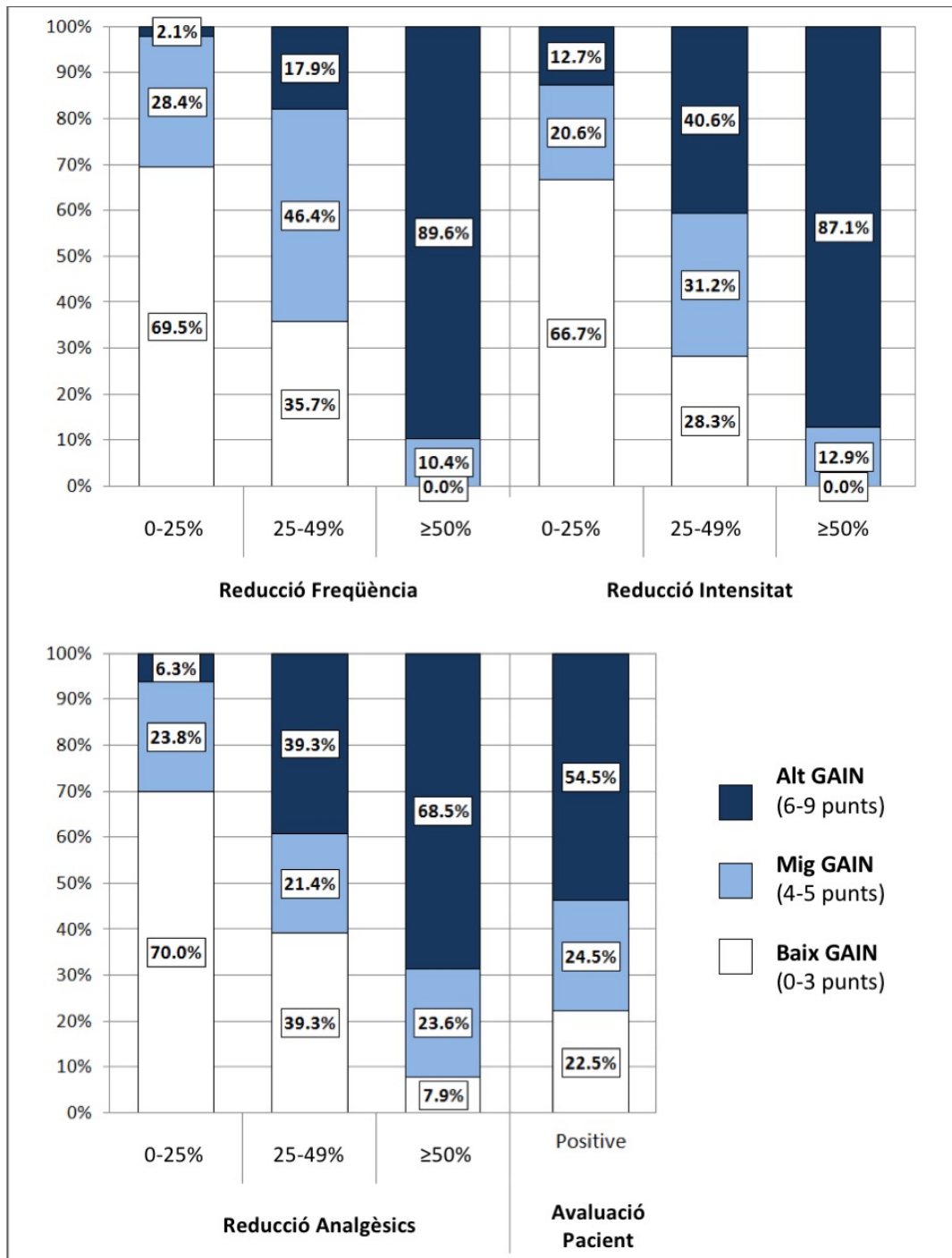
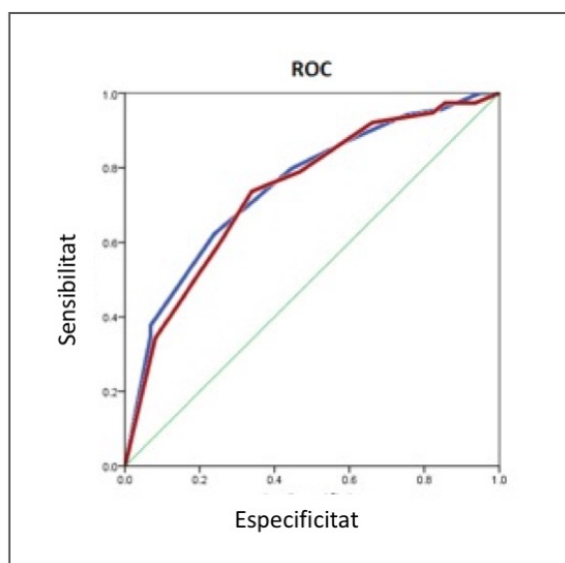
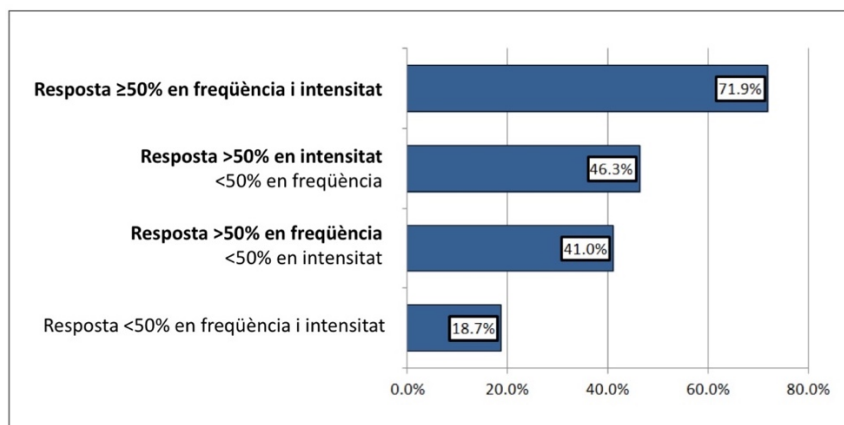


FIGURA 12. Distribució de la puntuació GAIN per les categories de resposta al tractament



**FIGURA 13.** Corbes ROC del model associat a la millora en discapacitat (en blau el grup construcció i en vermell el grup de validació)

Atès que l'anàlisi va mostrar una influència similar sobre la discapacitat per la freqüència i la intensitat, vam decidir analitzar més profundament aquesta troballa. Vàrem realitzar un subanàlisi del grup de pacients que tot i no presentar una millora en freqüència  $\geq 50\%$  si es consideren responedors al tractament. Els pacients que no havien experimentat una millora de freqüència  $\geq 50\%$ , però si presentaven millora en  $\geq 50\%$  en intensitat, tenien un 46,3% de probabilitat de presentar millora en discapacitat. Aquesta probabilitat de resposta és similar a la observada en pacients amb reducció de freqüència  $\geq 50\%$ , però amb un poc efecte sobre la intensitat (41,0%) (veure *Figura 14*).



**FIGURA 14.** Anàlisi de les co-variables freqüència i intensitat respecte a la resposta al tractament (reducció puntuació MIDAS  $\geq 50\%$ )

## 7. DISCUSSIÓ





La migranya és una malaltia que discapacita i impacta minvant la qualitat de vida dels que la pateixen. Per una banda i com a metges, la nostra avaluació de qualsevol pacient amb migranya ha d'incloure indispensablement el reconeixement de la discapacitat associada i les esferes a les que majoritàriament repercuteix per tal de poder establir estratègies per minimitzar-ne l'impacte. D'altra banda, com a investigadors, és fonamental la recerca orientada a descriure i caracteritzar la discapacitat associada a la migranya amb l'objectiu d'augmentar-ne el reconeixement, estimular el desenvolupament de teràpies específiques així com polítiques socials per tal de reduir-ne l'impacte.

Per tal d'obtenir-ne una visió extensa, aquesta tesi ha explorat la discapacitat associada a la migranya en tres poblacions molt diferencials que ens ha permès millorar el coneixement de l'impacte poblacional de la migranya i descriure els factors que influeixen en la discapacitat associada a la migranya.

A continuació s'exposen els factors que influeixen en la discapacitat associada a la migranya depenent de si es deriven de les característiques de la pròpia malaltia, trets del pacient, com l'edat o les comorbiditats associades, així com els factors socials i les limitacions del sistema sanitari que hi poden contribuir (veure *Taula 8*).

<b>TAULA 14. Factors que determinen l'impacte de la migranya</b>	
<b>Factors relacionats amb la malaltia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Freqüència de la cefalea</li> <li>• Intensitat de la cefalea</li> <li>• Duració de la crisi</li> <li>• Consum d'analgèsics</li> <li>• Eficàcia tractament analgèsic</li> <li>• Síntomes acompanyants</li> </ul>
<b>Factors personals</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edat</li> <li>• Hàbits de vida</li> <li>• Comorbiditats mèdiques</li> <li>• Comorbiditats psiquiàtriques</li> </ul>
<b>Factors culturals i socials</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factors laborals</li> <li>• Factors familiars</li> <li>• Creences i valors</li> <li>• Estigma</li> </ul>
<b>Factors relacionats amb el sistema sanitari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educació sanitària</li> <li>• Tractaments disponibles</li> <li>• Recursos disponibles</li> <li>• Accessibilitat de recursos</li> </ul>

## 7.1. Factors relacionats amb la malaltia

La forma de presentació, símptomes i cronopatologia de la migranya determinen el tipus, grau i duració de la discapacitat associada. A continuació es descriuen com les característiques clíniques de la migranya influeixen en la discapacitat associada.

### 7.1.1. Freqüència de la cefalea

La freqüència de cefalea, es a dir, el número de dies de mal de cap al mes, sempre ha estat la mesura principal que ha servit de guia a metges i societats científiques per classificar la “gravetat” de la migranya. Segons la freqüència hem classificat als pacients entre episòdics o crònics o decidim si el pacient es tributari d’iniciar fàrmacs per a la seva prevenció. De fet, la mesura de resposta primària per a valoració d’eficàcia en els assajos clínics per fàrmacs preventius sempre ha estat la reducció en dies de cefalea al mes. Per tant, és lògic pensar que la freqüència de cefalea sigui un dels principals factors que poden influir en la discapacitat o qualitat de vida del pacient.

Aquesta tesi confirma l’associació positiva entre freqüència, discapacitat i impacte de la migranya.

L’annex 1 demostra que en adolescents, la freqüència de cefalea i migranya s’ha correlacionat positiva i significativament amb un augment de la discapacitat mesurada per escales de discapacitat associada a la migranya específica en la edat pediàtrica (PedMIDAS). Més específicament, l’annex 2 en el que es descriu una mostra clínica de pacients amb migranya, es confirma que els pacients amb migranya crònica, comparat amb aquells amb diagnòstic de migranya episòdica, presenten pitjors resultats en discapacitat relacionada amb cefalea i impacte en la qualitat de vida. Si bé és cert que existeixen molts estudis que s’han centrat en les diferències entre migranya episòdica i crònica (80–83), pocs han avaluat la càrrega de la malaltia segons la freqüència de la migranya, especialment en els subgrups de migranya episòdica. El punt a destacar és que quan es realitza un estudi més profund de

la relació entre freqüència de la cefalea i la discapacitat, trobem que aquesta relació no és lineal, doncs arribat a un punt, aquells pacients amb freqüències més altes presenten una discapacitat funcional o emocional similars. Aquest fet ja havia estat apuntat per estudis previs que exploren la relació entre la freqüència de la cefalea amb les escales MIDAS i HIT-6 i també es demostren aquesta relació no monòtona entre freqüència de cefalea i discapacitat. Concretament, els autors determinen que existeix una afectació similar en puntuacions MIDAS per més de 37 dies de cefalea trimestrals (mitjana de 12,3 dies de cefalea al mes) i en cas de HIT-6 per més de 8 dies de cefalea trimestrals mitjana de 2,7 dies de cefalea al mes) (84). Posteriorment a la publicació del nostre treball, Silberstein *et al.* (83) confirma que tot i que la càrrega de malaltia mesurada per les puntuacions de l'escala HIT-6 augmenta a major freqüència de cefalea, les diferències més significatives es troben entre els pacients de baixa (< 4 dies de cefalea al mes) i mitja freqüència (4-9 dies de cefalea al mes) i que, existeixen més similituds en quant a impacte i us de recursos sanitaris entre el grup migranya crònica i aquells amb migranya episòdica amb cefalea més freqüent, donant suport a la reconceptualització de la classificació dels pacients.

Basant-nos en les nostres troballes, vam realitzar un anàlisi multivariant de regressió logística incloent els resultats de les escales relacionades amb la discapacitat funcional i emocional (MIDAS, HIT-6, STAI i BDI-II). Tot i que els millors punts de tall en freqüència de cefalea per a cada variable són molt variables, el punt de tall de 10 dies de cefalea al mes és el que millor classifica als pacients d'acord amb el grau de discapacitat emocional i funcional associada a la migranya mesurada per les diferents escales. Aquest fet té gran repercussió clínica, ja que demostrem que aquells pacients que tenen crisis freqüents presenten una discapacitat similar a la dels pacients amb el diagnòstic de migranya crònica. I que, tot i que una major freqüència de crisis es relacionarà amb un major grau de discapacitat, aquesta serà alta ja en pacients que presenten 10 o més dies de cefalea al mes i per tant cal reconèixer-la i oferir opcions terapèutiques adequades.

Calen més estudis que posin el punt de mira en els diferents subgrups de freqüència dins de la migranya episòdica, ja que tot i que les nostres dades demostren que els pacients amb migranya episòdica d'altra freqüència ja presenten una discapacitat severa, es probable que

les diferències que comporten un major impacte es trobin entre aquells grups amb menys freqüència. Es a dir, patir crisis de migranya amb una freqüència mensual, tot i que es classifiqui com a baixa freqüència es probable ja comporti un impacte significatiu en la qualitat de vida.

### 7.1.2. Intensitat i duració de la cefalea

A més de la freqüència, la intensitat de les crisis també influirà en la discapacitat associada a la migranya. Tot i que la intensitat de les crisis s'ha descrit com un factor relacionat amb la cronificació de la migranya (11) i és una mesura d'eficàcia àmpliament utilitzada en l'avaluació de diverses intervencions terapèutiques, tan farmacològiques com no farmacològiques (85); existeixen pocs estudis previs que explorin específicament la potencial relació entre intensitat de les crisis i discapacitat.

En el tercer estudi, hem evidenciat que la millora en la intensitat de les crisis deguda a l'inici d'un tractament preventiu es correlaciona significativament amb la millora en discapacitat mesurada per l'escala MIDAS, atorgant un pes similar al de la millora en freqüència de les crisis. Concretament, els pacients que presenten una millora  $\geq 50\%$  en la intensitat de la cefalea sense millora en freqüència tenen un rati de millora en discapacitat similar als que presenten una millora del  $\geq 50\%$  en freqüència però no en intensitat. Traslladat a la pràctica clínica significa que un tractament preventiu que millori la gravetat dels atacs, i secundàriament una probable millor resposta al seu tractament, pot ser tant efectiu com un tractament que en millori la freqüència

Aquestes troballes es recolzen en l'associació prèviament ja demostrada entre intensitat de la cefalea i discapacitat o impacte de la migranya mesurada per les escales MIDAS i HIT-6 (84,86). Les puntuacions HIT-6 i MIDAS mostren una correlació positiva amb intensitat de la cefalea (84). També es descriu aquesta relació entre intensitat i discapacitat mesurada per *Headache Disability Inventory* tant en les sub-escalas funcionals com emocionals (86). En canvi, tot i que aquest estudi objectiva una tendència a que els pacients amb freqüències de cefalea més baixes mostrin menys discapacitat que aquells amb freqüències més altes,

aquesta tendència no es significativa, reforçant el possible major pes de la intensitat en la discapacitat associada a la migranya (86). De fet, de totes les característiques clíniques només l'edat, la freqüència de cefalea, intensitat i l'empitjorament del dolor amb l'exercici es correlacionen de forma significativa i independent amb la discapacitat mesurada per l'escala MIDAS. Les quatre característiques expliquen el 22% de la variabilitat en el MIDAS, sent la intensitat la que aporta un pes major (12%) (87).

A més de la freqüència i intensitat, la duració de les crisis també podria influir en l'impacte funcional. Tot i així, els estudis previs que han intentat identificar les característiques de les crisis que influeixen en la discapacitat no han trobat relació significativa entre duració de les crisis i discapacitat (87–89). En el nostre estudi, millora en duració tampoc es va correlacionar de forma independent i significativa amb la resposta en discapacitat. Tot i així, caldrien més estudis dissenyats de forma específica i per valorar aquest aspecte.

Per últim, el símptomes acompanyants que ocorren durant la crisi de migranya també contribuiran en gran part en la discapacitat final. Presentar nàusees acompanyant la major part de les es crisis contribueix de forma independent i significativa amb l'impacte associat a la migranya mesurat per escala HIT-6 i amb una major utilització de recursos sanitaris (83,90,91). També s'ha descrit una major associació de fotofòbia, fonofòbia o alodínia durant les crisis en aquells pacients amb migranya crònica (81,92), que són aquells amb més discapacitat, però no s'han realitzats estudis específics que avaluin la influència directe d'aquests símptomes sobre la discapacitat final. A més dels símptomes acompanyants diagnòstics, la disfunció cognitiva durant la crisi de migranya contribueixen a la discapacitat i s'ha descrit com el segon símptoma més discapacitant després del dolor (93).

Aquestes troballes son d'especial rellevància ja que moltes guies de tractament o assajos clínics només tenen en compte la millora en freqüència com a objectiu principal de resposta. Nosaltres demostrem que el canvi en altres característiques que s'utilitzen freqüentment com a objectius de resposta secundaris (per exemple, intensitat, dies lliures sense cefalea, durada de les crisis o l'ús del tractaments aguts) no són només mesures indirectes d'eficàcia, sinó que un canvi en aquests factors pot tenir un impacte clau en la reducció de la

discapacitat relacionada amb la migranya i millora de la qualitat de vida en els nostres pacients. Així doncs, considerem essencial tenir en compte aquestes mesures durant l'avaluació clínica en la nostra pràctica clínica diària i és per aquest motiu que eines que facilitin una avaluació conjunta i precisa com l'escala GAIN poden ser de gran utilitat.

### 7.1.3. Consum analgèsics

Els fàrmacs analgèsics poden tenir un efecte beneficiós sobre la discapacitat durant la crisi de migranya mitjançant la millora de la intensitat de la cefalea i els símptomes acompanyants. El consum d'analgèsics però, pot presentar potencials efectes adversos. Tot i que fàrmacs que s'utilitzen per al tractament agut de les crisis com els analgèsics simples, AINEs o triptans son en general ben tolerats, poden produir mareig, fatiga, nàusees, somnolència o pirosi (94) que, en alguns pacients, pot contribuir de forma significativa en la discapacitat durant la crisi.

Més rellevants, però, son els efectes que els analgèsics poden produir a llarg termini, especialment en aquells pacients que realitzen un sobre ús de medicació analgèsica. En un cervell predisposat com el migranyós, l'ús continuat d'analgèsics pot provocar un augment de la excitabilitat de les neurones corticals i del sistema trigemin, l'anomenada sensibilització central i perifèrica, que contribueix en l'augment progressiu de la freqüència de cefalea (95). Estudis previs demostren que els pacients amb sobre ús d'analgèsics experimenten més discapacitat, pèrdua de productivitat i presenten pitjors puntuacions en escales de qualitat de vida comparat amb els que presenten cefalea crònica però no presenten abús d'analgèsics (96). Hem demostrat que la reducció en el consum d'analgèsics al iniciar un tractament preventiu s'associa a la millora en discapacitat. Si bé és cert que es podria entendre que la reducció del consum d'analgèsics és una mesura indirecta de millora en la freqüència o intensitat del dolor, el nostre estudi mostra que l'ús analgèsic es correlaciona de manera significativa i independent amb la resposta al tractament, apuntant a un efecte directe dels analgèsics sobre la discapacitat associada a la migranya, que podria explicar-se per la incidència d'efectes secundaris analgèsics, així com una major percepció de malaltia per part del pacient.

En resum, la suma de les característiques de la migranya com la freqüència, intensitat, duració de la cefalea, així com la presència de símptomes acompanyants i l'ús analgèsics durant la crisi de migranya son factors que contribueixen a la discapacitat associada a la migranya. La freqüència i la intensitat de la migranya són, a dia d'avui, els factors que es relacionen amb major discapacitat associada a la migranya i caldrà tenir-los en compte en primer lloc per tal de oferir determinats tractaments o al valorar-ne l'eficàcia.

## 7.2. Factors personals

Els símptomes de la migranya repercutiran de forma diferent segons les característiques de la persona com el sexe, edat, estatus socioeconòmic o educatiu i les comorbiditats associades. En aquesta tesis s'han revisat aspectes relacionats amb l'edat, comorbiditats associades a la migranya i els hàbits de vida.

### 7.2.1. Edat

Encara que és durant l'edat adulta que es produeix el pic tan de prevalença com de major discapacitat (32). Per tant, la migranya afecta i discapacitat especialment en una edat de màxima exigència i repercutint en el funcionament diari personal però també a nivell familiar, laboral o social. Però, la migranya és una malaltia amb una base genètica que tot i que habitualment es manifesta clínicament a partir de l'adolescència o la joventut, la persona "neix, creix, es reproduïx i mor" amb migranya, que impactarà de forma diferent segons en les activitats i demandes pròpies de cada etapa.

L'estudi de l' 1 mostra una prevalença de migranya en l'adolescència és del 11,4% amb un predomini en el sexe femení. Aquestes dades son similar a la prevalença de la migranya per a la població adulta espanyola (7). Tot i que pugui semblar que l'impacte en aquesta edat pot ser menor, demostrem que presentar cefalea recurrent durant l'adolescència es



relaciona amb presentar discapacitat relacionada amb la cefalea i s'associa a una major freqüència de cefalea i presència de comorbiditats.

La infància i especialment l'adolescència és un període clau en la cronopatologia de la migranya. Durant la infància els nens i les nenes tenen una prevalença similar fins a la pubertat, moment en que augmenta la prevalença per ambdós sexes, però amb un major augment en les dones coincidint amb la menarquia (34). Durant aquest període, la migranya impacta en el rendiment escolar així com en una menor participació en activitats familiars, socials o escolars. Comparat amb altres tipus de dolor crònic, els adolescents amb cefalea presenten dolor amb menor freqüència, però tot i així tenen la pitjor qualitat de vida i la major taxa d'absentisme escolar (97). Això pot ser perquè, a part de les limitacions físiques, el mal de cap interfereix amb la seva capacitat de concentració i crea ansietat tant al pacient com a la seva família. D'aquesta manera, la qualitat de vida dels nens i adolescents amb mal de cap és similar a la d'altres malalties com el càncer o l'artritis (98).

La cefalea es una causa freqüent d'absentisme escolar, que és especialment rellevant a partir de l'adolescència. Els estudiants amb migranya perden 2,8 dies/any per motiu de la cefalea però, a més, perden més dies escolars per altres malalties que la resta d'estudiants fet que suggereix que també són més vulnerables a altres patologies (99). A més de un menor rendiment acadèmic, presentar alts ratis d'absentisme s'ha relacionat amb menor autoestima, problemes de conducta i aïllament social amb menys relacions positives amb companys o adults (100). El grau d'absentisme s'ha relacionat amb major freqüència o intensitat de la cefalea (101), també cal tenir en compte factors psicosocials de personalitat, característiques familiars o de comunitat, estabilitat emocional, assoliment escolar, tenir un pare o adult que valori l'educació; que poden conferir major risc o protecció davant l'absentisme. Per tant, en el grup d'infants o adolescents amb migranya, l'absentisme a l'escola és un indicador clarament definit i replicable de discapacitat funcional potencialment relacionat amb les característiques de la cefalea però també amb factors psicosocials (102).

Si per contra en fixem en l'edat avançada, la prevalença de la migranya disminueix, especialment en les dones post-menopàusiques. Tot i que la migranya en l'edat avançada acostuma a presentar un curs benigne, determinats factors poden influir negativament en la discapacitat associada a la migranya. Els pacients d'edat avançada són més susceptibles als efectes secundaris dels fàrmacs i poden presentar comorbiditats que obliguen a valorar de forma individualitzada el risc-benefici de cada intervenció. Tot així, rarament les patologies i teràpies comuns prohibeixen totalment l'ús de fàrmacs aguts o preventius per a la migranya i per tant es important oferir estratègies terapèutiques per minimitzar l'impacte funcional també en aquesta etapa.

Així doncs, la migranya no es una patologia exclusiva de l'edat adulta i, tot i que es quan presenta el seu pic d'impacte, es essencial no menysprear la discapacitat que també associen els pacients en edat pediàtrica, adolescent o en l'edat avançada. Tenint en compte la càrrega de la migranya en l'etapa escolar, s'haurien d'engegar programes educatius i de detecció precoç dels estudiants amb risc per tal de poder realitzar un abordatge personalitzat i minimitzar-ne les conseqüències a curt i llarg termini.

### 7.2.2. Comorbiditats

Patir migranya s'ha associat a altres malalties tant mèdiques com neurològiques o psiquiàtriques que contribuiran en la seva discapacitat final.

Comparat amb els pacients amb migranya episòdica, els pacients amb migranya crònica tenen aproximadament el doble de probabilitat de tenir depressió, ansietat i dolor crònic a més de un major risc de trastorns respiratoris com l'asma, la bronquitis i la malaltia pulmonar obstructiva crònica, i factors de risc cardiovascular com la hipertensió arterial, diabetis, hipercolesterolèmia i obesitat (103). En el nostre estudi (Annex 2) els pacients amb migranya crònica presentaven significativament major proporció de comorbiditats psiquiàtriques, inclosa ansietat i depressió; síndromes de dolor crònic com la fibromiàlgia i fatiga crònica; síndrome d'intestí irritable o endometriosis. Al avaluar específicament els

síntomes d'ansietat i depressió mitjançant les escales STAI i BDI-II respectivament, les puntuacions augmenten progressivament per cada categoria de freqüència (MEBF<MEAF<MC) però les diferències significatives les trobem entre els pacients amb migranya episòdica de baixa i alta freqüència, reforçant novament la idea que el risc de presentar ansietat i depressió comòrbida en els pacients amb migranya episòdica d'alta freqüència i migranya crònica és similar. En un anàlisi *post hoc* realitzat amb les dades d'aquest estudi (Article 2), mostrem que pacients amb migranya que associen puntuacions moderades o severes a les escales STAI i BDI-II tenen significativament més discapacitat i impacte associat a migranya comparat amb els pacients sense ansietat o depressió ajustat per el grup de freqüència de cefalea. Per tant es demostra com el fet de presentar comorbiditats psiquiàtriques implica una major discapacitat, impacte i inferior qualitat de vida relacionada amb la migranya així com pitjor pronòstic i resposta a tractament (25,26).

I aquest fet també és així per al grup d'adolescents (article 1) en el que objectivem que els adolescents amb cefalea presenten amb més freqüència al·lèrgia, altres trastorns del dolor crònic i problemes de salut mental. Pel que fa a les comorbiditats psicològiques, els adolescents amb cefalea presenten pitjors resultats en el qüestionari SDQ, específicament en símptomes emocionals, de conducta, hiperactivitat i relacions entre companys. A més, en l'anàlisi *post hoc* les puntuacions SDQ total i per les subescales emocional i d'hiperactivitat presenten una correlació positiva estadísticament significativa amb la discapacitat associada a la cefalea mesurada per l'escala PedMIDAS.

Per tant, les condicions comòrbides mèdiques i especialment psiquiàtriques augmenten la càrrega de la malaltia en els adults i joves amb migranya fet que obliga a un enfocament holístic de la patologia.

### **7.2.3. Hàbits i estils de vida**

Determinats hàbits de vida com per exemple el consum de cafeïna, alteracions del son, el sedentarisme i exercici físic poden actuar tant com a desencadenants, condicions comòrbides, factors cronificadors o ser conseqüència de patir crisis repetides de migranya.

L'annex 1 mostra com els adolescents amb cefalea presenten més freqüentment hàbits de vida poc saludables com sedentarisme, sobrepès, saltar-se àpats, major consum de tabac o cafeïna així com hàbits de son irregulars amb menor hores de son i major freqüència de insomni, somnolència diürna i son no reparador. El disseny del nostre estudi però, no ens permet determinar la relació casual entre aquests factors i la migranya.

Tot i que els adolescents i adults amb cefalea poden evitar fer exercici perquè pot provocar crisis, l'activitat física també pot ser útil per prevenir el mal de cap augmentant els nivells d'endorfines i el benestar general, a més de contribuir a una reducció del sobrepès (104). Malgrat les limitacions metodològiques dels pocs assajos clínics realitzats que no ens permeten quantificar la influència de l'activitat física sobre la discapacitat associada a la migranya, la pràctica d'exercici aeròbic pot contribuir en la reducció de la freqüència, intensitat, duració de les crisis de migranya i la discapacitat associada (105).

Els adolescents i adults amb cefalea solen tenir taxes més altes de trastorns del son, com ara insuficient temps de son, son no reparador, somnolència diürna o apnea el son, especialment aquells amb migranya crònica (106,107). La qualitat de vida i discapacitat associada a la migranya relacionada amb els hàbits de son no ha estat explorada específicament.

El sobrepès i obesitat és un altre factor a destacar. L'índex de massa corporal (IMC) es relaciona amb la freqüència, intensitat, símptomes acompanyants com foto o fonofòbia i discapacitat associada a la migranya (108) tot i que altres estudis no han trobat aquesta relació (109). En pacients obesos tant adults com adolescents, les intervencions encarades a reduir el pes com programes multidisciplinars o la cirurgia bariàtrica han demostrat reduir la freqüència, intensitat, us d'analgèsics i discapacitat associada a la migranya (110,111).

Per tant, donat que a més de comorbiditats, els pacients amb migranya associen hàbits de vida menys saludables que agreugen la discapacitat associada a la migranya. Considerem que la cefalea ha de ser també objectiu dels programes de promoció de salut i prevenció de malalties, especialment per al grup de infants i adolescents.

### 7.3. Factors culturals i socials

Els valors culturals i socials dels membres d'una comunitat i també influencien en la percepció de la salut i la discapacitat, així com en la pràctica de comportaments saludables o la busca de tractaments. Les característiques de la malaltia i aquells que la pateixen són interpretades en base a les creences, valors morals, expectatives d'una societat atorgant un determinat valor o gravetat a la discapacitat associada a la malaltia.

En aquest sentit, les discapacitats físicament invisibles, que inclouen malalties cròniques, com ara síndromes de dolor crònic, malalties mentals, fatiga crònica o trastorns del son, són socialment menys reconegudes tot i que poden impactar enormement en la qualitat de vida i activitats de la vida quotidiana.

La migranya és una discapacitat que pot semblar invisible, ja que la persona que la pateix sembla físicament sana, fora de les crisis actua de forma normal i no utilitza cap dispositiu d'assistència. Això fa que freqüentment la migranya no es reconegui socialment com una malaltia discapacitant i inclús en ocasions s'arriba a mal interpretar com una excusa per no realitzar alguna activitat. Fins i tot, la pròpia persona que en pateix els símptomes pot presentar actitud de negació davant la discapacitat que presenta.

D'altra banda, l'estigma es un fenomen social que descriu com una característica o diagnòstic, provoca prejudici, discriminació i pèrdues d'estatus en l'individu. L'estigma per se és una conseqüència negativa de la malaltia, però també n'afecta altres aspectes com l'accés als recursos sanitaris. És ben conegut com l'estigma de malalties com la infecció per VIH, la depressió o l'epilèpsia s'ha associat a ruptura de relacions socials, pèrdua de llocs de treball i disminució de la qualitat de vida; però l'estigma de la migranya és un fenomen poc reconegut. En un estudi dut a terme a EEUU, els pacients amb migranya episòdica presenten un estigma similar als pacients amb epilèpsia i aquells amb migranya crònica presenten significativament més estigma (112).

Tot i que s'han dut a terme campanyes per part d'associacions de pacients per tal de que d'augmentar la visibilitat de la migranya amb l'objectiu d'influir en la societat i els responsables polítics, calen més esforços tant per part de les associacions de pacients, estament mèdic com a nivell individual perquè la migranya sigui un problema de salut entès i reconegut.

Com en altres malalties cròniques, les persones que pateixen migranya poden experimentar discriminació laboral. A la feina, el 36% de les persones que pateix migranya es sent incompresa pels seus companys de treball o superiors i el 10% també per part de la família (31). A més, recordem que tot i que el curs de les crisis acostuma a ser retallat, aquestes no son previsible i per tant poden obligar al que les pateix a tenir que abandonar el lloc de treball sense preavís. La falta de comprensió tant social com del sistema laboral, junt amb la imprevisibilitat i la relativa freqüència obliga a aquell que pateix migranyes a seguir acudint al lloc de treball tot i presentar dolor, malestar i alta discapacitat associada, fet que augmenta els ratis de presentisme i alhora "amaguen" la discapacitat associada a la migranya.

Des del sistema de salut s'haurien d'engegar polítiques laborals que reconeixin i lluitin contra la discriminació de pacients amb migranya, evitin la penalització econòmica i permetin una millor conciliació laboral creant entorns de treball més adaptats i flexibles.

Per tant, cal reflexionar sobre què la societat considera com a discapacitant o impactant, es a dir, quin es el llindar a partir del qual considerem que una persona es troba discapacitada. Segons les nostres dades de l'annex 2, patir més de 10 dies al mes de migranya ja s'associa a una discapacitat funcional i emocional similar a la de la migranya crònica. Però quan analitzem únicament les corbes ROC de l'escala MIDAS, veiem que a partir de 5 dies al mes el pacient ja presenta discapacitat associada. Recentment s'ha publicat un estudi on es repliquen els nostres resultats (83). Per tant, aquells pacients que a consultes considerem "benignes" per presentar una freqüència de crisis baixa i no son tributaris de tractaments preventius, presenten clara discapacitat en relació a la migranya. Cal afegir que aquesta discapacitat no dependrà únicament de la freqüència o altres característiques de la

migranya sinó que cal tenir en compte les característiques de l'entorn familiar, social o laboral en el que es desenvolupa el pacient i les seves expectatives vitals. Per exemple, una persona que presenta migranyes mensuals pot presentar una discapacitat diferent durant l'etapa universitària on les obligacions i horaris són més flexibles que quan, anys més tard, presenta obligacions familiars o laborals inexcusables.

Aquesta és una pregunta sense resposta, però dins l'ampli ventall de la discapacitat que pot associar la migranya, considerem que aquesta s'ha de considerar com a impactant sempre que suposi un deteriorament funcional o desadaptació de les conductes habituals, per tant s'ha de valorar de forma individual dins el context clínic però també familiar, social i laboral del pacient.

## 7.4. Factors relacionats amb sistema sanitari

El sistema sanitari és el conjunt d'organitzacions, institucions i recursos d'un país que tenen com a objectiu principal la millora o la protecció de la salut. Les característiques d'un determinat sistema sanitari i com aquest promou i finança la prevenció, diagnòstic o tractament adequat de la patologia té una influència en el pronòstic o discapacitat associat a la malaltia. En l'atenció dels pacients amb migranya l'objectiu principal serà disminuir el patiment dels pacients mitjançant una atenció i diagnòstic adequat i precoç, informar de les diferents opcions de tractament dels símptomes a més d'educar i coresponsabilitzar al pacient per al maneig de la migranya.

Per tant, el sistema sanitari té com a missió reduir la discapacitat associada a les malalties i a la migranya, però les limitacions i barreres del nostre sistema sanitari repercutiran en la discapacitat que associen els pacients amb migranya.

### 7.4.1. Accés al tractament

Malgrat l'elevat impacte de la migranya, la qualitat de l'atenció prestada i les taxes d'utilització dels serveis de salut són baixes arreu del món (113). Les dificultats o al no-accés a una valoració o tractament adequat empitjorarà l'impacte de la migranya.

Degut a la elevada prevalença, no sorprèn que la cefalea sigui el motiu de consulta neurològica més freqüent tant a l'atenció primària, especialitzada en neurologia com una de les més freqüents a urgències (114,115). Les Societats Científiques de cefalees, han publicat protocols o guies de pràctica clínica per al diagnòstic i tractament per la migranya i altres cefalees primàries en els diferents nivells assistencials. Les seves recomanacions estan basades en l'evidència científica prèvia i són regularment actualitzades (5,73,116–118). Per tant, a nivell clínic l'assistència de pacients amb migranya en l'atenció primària com especialitzada s'hauria de realitzar de forma estandarditzada, equitativa i basada en l'evidència.

D'altra banda sabem però, que la majoria de pacients que estan discapacitats per la cefalea no reben una assistència efectiva: la meitat dels pacients amb migranya no han consultat al metge, el 50% no realitzarà seguiment, només el 60% ha rebut el diagnòstic de migranya i el 70% està descontent amb l'efectivitat del tractament prescrit. Els fàrmacs més prescrits són analgèsics simples i AINEs i només el 10% han rebut triptans. En quan al tractament preventiu, es calcula que aproximadament el 25% dels pacients que consulten per migranya són tributaris de tractament preventiu, però només el 2% el reben (119,120). Les dades de l'annex 1 confirmen la baixa utilització de recursos sanitaris per part de les persones que pateixen cefalees recurrents en la població d'adolescents. Només el 37,7% dels adolescents amb cefalea recurrent havia consultat al metge i d'aquests el 73,7% desconeixien el diagnòstic. Els ratis de consulta en el grup d'adolescents amb probable migranya van ser majors (50,8%).



Aquesta discordança entre l'elevada prevalença i impacte, però baixa utilització dels recursos i tractaments existents ens demostra l'existència probables barreres a nivell clínic, social i econòmic.

Tant la societat com els propis individus que pateixen migranya, tenen poca consciència de malaltia i no perceben la cefalea com un problema de salut greu que, fins i tot s'arriba a trivialitzar com a normal, lleu o una mera excusa per evitar algunes responsabilitat. En un estudi en pacients amb migranya el motiu de no-consulta principals va ser "només és cefalea" o "els analgèsics que utilitzo son prou efectius" i fins un 10% dels pacients pensaven que el metge no disposava de tractaments més efectius (120).

Una altra barrera, es la que es deriva de la falta de coneixement per part dels professionals sanitaris. Existeix una clara falta de formació en cefalees durant els estudis universitaris i la formació especialitzada. Un estudi realitzat en residents de neurologia espanyols demostra que, degut a la seva prevalença i característiques diagnòstico-terapèutiques la cefalea es una de les subespecialitats que desperta major interès entre els residents, però fins el 40% considera que no te una formació suficient en aquesta àrea (121). A més, fins al moment, l'atenció dels pacients amb la cefalea no s'ha prioritzat per part dels gestors sanitaris. Actualment existeixen molt poques Unitats de Cefalees reconegudes a nivell Espanyol, encara que si que existeixen algunes consultes especialitzades en les que un neuròleg dedica part de la seva activitat assistencial de forma específica a pacients amb cefalea (122). Tot i que la majoria dels pacients amb migranya haurien de poder rebre una atenció adequada per part de primària o especialitzada; existeix una proporció de pacients altament discapacitats per la migranya, refractaris als tractaments, que associen abús d'analgèsics, comorbiditat amb patologia psiquiàtrica així com pacients amb altres cefalees primàries menys freqüents i incapacitants que necessitaran una assistència superespecialitzada i multidisciplinar en una Unitat de Cefalea. Un estudi multicèntric Espanyol demostra que els pacients atesos en Unitats de Cefalea redueixen de forma significativa la freqüència i intensitat de cefalea, ús d'analgèsics, l'absentisme i presentisme laboral i la utilització de recursos sanitaris. Aquests resultats es correlacionen amb una millora de la qualitat de vida, escales de discapacitat i el grau de pacients satisfets amb l'assistència rebuda augmenta del

28% al 72%. Per tant, es prova que, l'assistència en Unitats de Cefalea es eficient, demostrant alts ratis de millora clínica, discapacitat i qualitat de vida així com satisfacció per part dels pacients (123,124). A més, cada vegada tenim més evidència que la duració de la malaltia, o especialment el temps de migranya cronificada és un factor pronòstic de resposta per determinats tractaments preventius; així iniciar el tractament quan la migranya crònica té pocs mesos d'evolució es correlaciona amb una millor resposta (125).

Per últim existeix una barrera econòmica o política ja que els Governos ignoren l'impacte de la migranya en la societat i desconeixen que si es destinen recursos a diagnosticar-la i tractar-la de forma adequada es poden estalviar-se els seus costos directes i indirectes a més d'augmentar el benestar de la població.

#### **7.4.2. Educació sanitària en migranya**

La falta d'una correcta educació, especialment en relació a les malalties cròniques impacta negativament en el seu curs i discapacitat. Per tan, el punt clau en el futur és l'educació sanitària tant per l'individu que pateix migranyes, aportant la informació perquè tingui els coneixements i habilitats necessàries per millorar el seu control; com a nivell de comunitat, millorant l'accés als recursos sanitaris. Tot i tractar-se de una de les patologies més freqüents i discapacitants, fins avui no s'ha realitzat cap pla d'educació o promoció de la salut específic per la migranya o altres cefalees per part dels agents sanitaris públics estatals, i per tant tampoc han estat avaluats o se n'ha mesurat l'eficàcia. Això facilita que ara per ara, l'educació i informació que reben les persones amb migranya prové en gran mesura de pàgines *web*, xarxes socials o associacions de pacients. Només aquells pacients que arribin a consultar per mal de cap és possible que puguin arribar a rebre informació per part del personal sanitari, que en moltes ocasions es poc concisa o inclús errònia.

Considerem que augmentar el coneixement basat en l'evidència científica d'aquesta patologia és indispensable per millorar el diagnòstic, evitar complicacions i facilitar l'accés dels pacients als recursos sanitaris. Com a especialistes en migranya, aquests son els missatges que haurien de cobrir els programes d'educació.

La migranya és una malaltia neurològica i, tot i que l'abordatge pot ser multidisciplinari, el neuròleg/a n'és l'especialista de referència. Més educació en aquest sentit evitaria el llarg i costós pelegrinatge dels pacients per altres especialitats i/o teràpies alternatives que endarrereixen el diagnòstic i l'inici del tractament específic.

La migranya és una malaltia crònica causada per una disfunció de mecanismes cerebrals que intervenen en la modulació del dolor així com la regulació d'estímul sensorials, funcions hipotalàmiques i cognitives. Tot i que aquest fenomen es pot produir en resposta a alguns estímuls "externs", és important transmetre que l'origen és neurològic, i per tant, els tractaments estan orientats a la modificació del sistema nerviós.

Existeixen factors que poden desencadenar o cronificar la migranya. Mantenir uns hàbits de vida saludables que inclouen mesures d'higiene del son, dieta mediterrània en àpats regulars evitant l'excés de cafeïna, exercici físic o evitar sobrepès poden evitar-los i minimitzar el risc de crisis o progressió a migranya crònica.

Els tractaments farmacològics minimitzen la discapacitat associada a la migranya. Aquest estan dirigits a disminuir els símptomes durant la crisi (tractaments aguts) o a disminuir la freqüència o la intensitat de les crisis (preventius). Educar en la indicació i ús de cada tractament millorarà la seva eficàcia. Realitzar un ús racional dels analgèsics evitant els preparats que contenen derivats opioides, barbitúrics o combinacions. El sobreús d'analgèsics s'associa a major discapacitat associada a la migranya i a un pitjor pronòstic i falta de resposta al tractament.

Si eduquem, augmentem el reconeixement de l'impacte, diagnostiquem precoçment, tractem i avaluem de manera adequada als pacients amb migranya des d'avui minimitzarem l'impacte d'aquesta malaltia en el futur.

## 8. CONCLUSIONS



Les conclusions d'aquesta tesis són:

1. La cefalea i especialment la migranya és un problema de salut freqüent que associa discapacitat i impacta a la qualitat de vida a l'adolescència. Patir cefalees recurrents o migranya s'associa a hàbits de vida no saludables, altres síndromes de dolor i trastorns mentals.
2. Existeixen menys diferències clíniques entre els pacients amb migranya episòdica d'alta freqüència i migranya crònica que entre els pacients amb migranya episòdica de baixa i alta freqüència.
3. A partir de 10 dies de migranya al mes, la discapacitat funcional i emocional associada a la migranya impacta al pacient de forma severa.
4. Els tractaments preventius redueixen la discapacitat associada a la migranya. La reducció en intensitat presenta el mateix pes en la millora de la discapacitat que la reducció en freqüència de cefalea.



## 9. FUTURES LINIES D'INVESTIGACIÓ





Les dades aportades per aquesta tesis corroboren que la migranya és una patologia prevalent, la discapacitat de la qual dependrà de factors relacionats amb la malaltia, personals, socials i sanitaris. Referent a les característiques clíniques, la intensitat amb la que es presenten les crisis és un determinant de la discapacitat tant important com ho és la freqüència de les crisis que conjuntament amb unes característiques sociodemogràfiques particulars, determinen la discapacitat de l'individu. L'impacte d'aquesta discapacitat sobre la persona o el seu entorn no depèn només de la malaltia sinó també dels factors socioculturals i les polítiques tant laborals com sanitàries.

Disposem doncs, de diverses aproximacions per continuar augmentant el coneixement dels factors que determinen l'impacte de la migranya. En la pràctica clínica es essencial prioritzar la caracterització dels pacients en funció a la discapacitat associada i estimular l'ús de les mesures de discapacitat per monitoritzar la efectivitat de les diverses estratègies de salut. En quant a la investigació clínica, cal millorar la mesura de la discapacitat desenvolupant marcadors o instruments de mesura més precisos que permetin tant la quantificació com posterior monitorització en el temps de la discapacitat i que incloguin de forma justa les diverses esferes d'impacte. Per últim, a nivell de salut pública caldrà caracteritzar quins son els factors socioculturals determinants en la discapacitat per tal de realitzar programes amb l'objectiu d'abolir les barreres socials, laborals i sanitàries i així augmentar la consciència social de l'impacte de la migranya.



## BIBLIOGRAFIA

1. Rappaport A, Edmeads J. Migraine. The evolution of our knowledge. *Arch Neurol*. 2000;57(8):1221–3.
2. Hippocrates. The Genuine Works of Hippocrates. The Sydenham Society, editor. London, England; 1849.
3. Headache Classification Committee. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 (Suppl 7):1–96.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Cephalalgia*. 2004 May 1;24 (Suppl 1):23-136
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
6. Charles A. The evolution of a migraine attack - A review of recent evidence. *Headache*. 2013;53(2):413–9.
7. Matias-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Diaz-Insa S, Lopez-Gil a., Fernandez C. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011;31(4):463–70.
8. Harriott AM, Schwedt TJ. Migraine is Associated With Altered Processing of Sensory Stimuli. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18 (11): 458
9. Mickleborough MJS, Chapman CM, Toma AS, Handy TC. Cognitive processing of visual images in migraine populations in between headache attacks. *Brain Res*. 2014;1582:167–75.
10. Demarquay G, Caclin A, Brudon F, Fischer C, Morlet D. Exacerbated attention orienting to auditory stimulation in migraine patients. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(9):1755–63.
11. Bigal ME, Lipton RB. Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(2):139–48.
12. Willis T. Two discourses concerning the soul of brutes which is that of the vital and sensitive of man: The first is physiological shewing the nature, parts, powers, and affections of the same: the other is pathological, which unfolds the diseases which affect it. 1683.
13. Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of Episodic Migraine Into Daily Headache: Analysis of Factors. *Headache J Head Face Pain*. 1982;22(2):66–8.
14. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of Daily and Near-Daily Headaches: Proposed Revisions to the IHS Criteria. *Headache J Head Face Pain*. 1994;34(1):1–7.
15. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008;71(11):848–55.
16. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008;48(1):16–25.
17. Vandebussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain*. 2018;19(1): 50 [Published online]
18. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewart WF, Adams AM, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain*. 2017;18(1):1–12.
19. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18:305–310.

20. Kurth T, Chabriat H, Bousser M-G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):92–100.
21. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, Bakkers JTN, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004;291(4):427–34.
22. Kruit MC, Van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia.* 2010;30(2):129–36.
23. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial Septal Aneurysm. *Stroke.* 2002;33(3):706–11.
24. Buse D, Silberstein S, Manack A, Papapetropoulos S, Lipton R. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine - Springer. *J Neurol.* 2013;260(8):1960–9.
25. Giamberardino MA, Martelletti P. Comorbidities in Headache Disorders. Giamberardino MA, Martelletti P, editors. Cham, Switzerland; 2017.
26. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache.* 2008;48(4):501–16.
27. Pascual J, González-Mandly A, Martín R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: A prospective etiological and clinical study. *J Headache Pain.* 2008; 9:259-266
28. Cortijo E, Guerrero-Peral AL, Herrero-Velazquez S, Penas-Martinez ML, Rojo-Martinez E, Mulero P, et al. Nummular headache: clinical features and therapeutic experience in a series of 30 new cases. *Rev Neurol.* 2011;52(2):72–80.
29. Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology.* 2004;62:1338–42.
30. Pascual J, Mateos V, Garcia M, Lainez J. Medication overuse headache in Spain. *Cephalalgia.* 2008;50(2):1234–6.
31. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain.* 2014;15(1):1–11.
32. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(0):954–76.
33. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol.* 2006;13(4):333–45.
34. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):1234.
35. Victor T, Hu X, Campbell J, Buse D, Lipton R. Migraine prevalence by age and sex in the United States: A life-span study. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1065–72.
36. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol.* 1995 Jun;24(3):612–8.
37. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia.* 2010;30(5):599–609.
38. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic Migraine Prevalence,

- Disability, and Sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache J Head Face Pain*. 2012 Nov 1;52(10):1456–70.
39. Scher I, Stewart W, Ricci A, Lipton R. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106(1–2):81–9.
  40. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner T, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19:703–e43.
  41. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012;13(5):361–78.
  42. Badia X, Magaz S, Gutiérrez L, Galván J. The burden of migraine in Spain: Beyond direct costs. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(9):591–603.
  43. Grupo de investigación Health & Territory Research (HTR) de la Universidad de Sevilla. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. Sevilla; 2018.
  44. Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, Gustavsson A, Salvador-Carulla L, Alonso J. Cost of Disorders of the Brain in Spain. *PLoS One*. 2014;9(8):e105471. [Published online]
  45. Lainez J, Monzón M. The socioeconomic impact of migraine in Spain. In: Reducing the burden of headache. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 255–9.
  46. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Manack Adams A, et al. Impact of migraine on the family: Perspectives of people with migraine and their spouse/domestic partner in the CaMEO study. *Mayo Clin Proc*. 2016;25 [Published online]
  47. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, Tassorelli C, Katsarava Z, Láinez JM, et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016;17(1):1–10.
  48. Lainez J. Prevalencia de la migraña en el medio laboral y su repercusión económica. *Rev Esp Med Trab*. 1995;Supl1:3–9.
  49. Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB. Lost Workdays and Decreased Work Effectiveness Associated With Headache in the Workplace. *J Occup Environ Med*. 1997;39(4): 320-7
  50. Gil-Gouveia R, Oliveira G, Pavao I. Assessment of cognitive dysfunction during migraine attacks : a systematic review. *J Neurol*. 2015;262(3):654–65.
  51. Cerbo R, Pesare M, Aurilia C, Rondelli V, Barbanti P. Socio-economic costs of migraine. *J Headache Pain*. 2001 Sep;2(Suppl 1):s15–9.
  52. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: Measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005;6:429–40.
  53. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, de Noordhout CM, Polinder S, Havelaar AH, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Heal*. 2015;3(11):e712–23.
  54. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999 Sep 1;53(5):988–94.
  55. Hershey AD, Powers SW, Vockell A-LB, LeCates S, Kabbouche MA, Maynard MK. PedMIDAS: Development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology*. 2001;57(11):2034–39.
  56. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JEJ, Garber WH, Batenhorst A, et al. A six-item short-form

- survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res.* 2003;12(8):963–74.
57. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics.* 1993;4(5):353–65.
  58. 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):204–15.
  59. Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–83.
  60. Ware JJ, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34(3):220–33.
  61. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–70.
  62. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561–71.
  63. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA.* 1999;282(18):1737–44.
  64. Ramanaiah N V, Franzen M, Schill T. A psychometric study of the State-Trait Anxiety Inventory. *J Pers Assess.* 1983;47(5):531–5.
  65. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893–7.
  66. Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381–95.
  67. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A Global Measure of Perceived Stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385–96.
  68. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297–307.
  69. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193–213.
  70. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol.* 2008;63(2):148–58.
  71. World Health Organization. WHOQOL: Measuring Quality of Life [Internet]. 2018. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>
  72. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16:877–97.
  73. Pozo-Rosich P, Ezpeleta D. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015. 3. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Pozo-Rosich P, Ezpeleta D, editors. Madrid; 2015.
  74. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(6):341.
  75. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997 Jul;38(5):581–6.

76. Bekta O, U ur C, Gencturk ZB, Aysev A, Sireli O, Deda G. Relationship of childhood headaches with preferences in leisure time activities, depression, anxiety and eating habits: A population-based, cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2014;35(6):527–37.
77. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629–808.
78. Ruopp M, PERkins N, Whithcomb B, Schisterman E. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J*. 2008;50(3):419–30.
79. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : Results from placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804–14.
80. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2014; 10(0):1–16.
81. Blumenfeld a M, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata a K, Manack a, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301–15.
82. Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012;52(1):3–17.
83. Silberstein SD, Lee L, Gandhi K, Fitzgerald T, Bell J, Cohen JM. Health care Resource Utilization and Migraine Disability Along the Migraine Continuum Among Patients Treated for Migraine. *Headache*. 2018; 58(10):1579-1592
84. Sauro KM, Rose MS, Becker WJ, Christie SN, Giammarco R, Mackie GF, et al. HIT-6 and MIDAS as measures of headache disability in a headache referral population. *Headache*. 2010;50(3):383–95.
85. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;38(5):815–32.
86. Magnusson JE, Becker WJ. Migraine Frequency and Intensity: Relationship With Disability and Psychological Factors. *Headache*. 2003;43(10):1049–59.
87. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K. Migraine disability assessment (MIDAS) score: Relation to headache frequency, pain intensity, and headache symptoms. *Headache*. 2003;43(3):258–65.
88. Park JW, Shin HE, Kim JS, Lee KS. Assessing migraine disability by diary-based measurement: Relationship to the characteristics of individual headache attacks. *Eur J Neurol*. 2008;15(8):817–21.
89. Ford S, Calhoun A, Kahn K, Mann J, Finkel A. Predictors of disability in migraineurs referred to a tertiary clinic: Neck pain, headache characteristics, and coping behaviors. *Headache*. 2008;48(4):523–8.
90. Lipton RB, Buse DC, Saiers J, Fanning KM, Serrano D, Reed ML. Frequency and burden of headache-related nausea: Results from the american migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013;53(1):93–103.
91. Lipton RB, Buse DC, Saiers J, Serrano D, Reed ML. Healthcare resource utilization and direct costs associated with frequent nausea in episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *J Med Econ*. 2013;16(4):490–9.
92. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 2008;70(17):1525–33.



93. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia*. 2015;36(5):422–30.
94. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain*. 2009;146(3):261–9.
95. Srikiatkachorn A, Le Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache - An update. *Headache*. 2014;54(1):204-10
96. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia*. 2011;31(7):837–50.
97. Hunfeld JAM, Passchier J, Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AAJM, Van Suijlekom-Smit LWA, Van Der Wouden JC. Quality of life in adolescents with chronic pain in the head or at other locations. *Cephalalgia*. 2001;21(3):201–6.
98. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of Life in Childhood Migraines: Clinical Impact and Comparison to Other Chronic Illnesses. *Pediatrics*. 2003;112(1):e1–5.
99. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ*. 1994;309(6957):765–9.
100. Weitzman M, Siegel DM. What we have not learned from what we know about excessive school absence and school dropout. *J Dev Behav Pediatr*. 1992;13(1):55–8.
101. Bandell-Hoekstra IENG, Abu-Saad HH, Passchier J, Frederiks CMA, Feron FJM, Knipschild P. Prevalence and characteristics of headache in Dutch schoolchildren. *Eur J Pain*. 2001;5(2):145–53.
102. Breuner C, Smith M, Womack W. Factors Related to School Absenteeism in Adolescents With Recurrent Headache. *Headache*. 2004;44:217–22.
103. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):428–32.
104. Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AÖ. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia*. 2003;23(10):972–6.
105. Irby MB, Bond DS, Lipton RB, Nicklas B, Houle TT, Penzien DB. Aerobic Exercise for Reducing Migraine Burden: Mechanisms, Markers, and Models of Change Processes. *Headache*. 2016;56(2):357–69.
106. Bruni O, Fabrizi P, Ottaviano S, Cortesi F, Giannotti F, Guidetti V. Prevalence of sleep disorders in childhood and adolescence with headache: a case-control study. *Cephalalgia*. 1997 Jun;17(4):492–8.
107. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, Fanning KM, Reed ML, Manack Adams A, et al. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2018 [Published online]
108. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: A population study. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):545–50.
109. Téllez-Zenteno JF, Pahwa DR, Hernandez-Ronquillo L, García-Ramos G, Velázquez A. Association between body mass index and migraine. *Eur Neurol*. 2010;64(3):134–9.
110. Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology*. 2011;76(13):1135–8.
111. Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, Di Fonzo A, Carotenuto M, Parisi P, et al. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol*. 2013;20(2):394–7.

112. Young WB, Park JE, Tian IX, Kempner J. The Stigma of Migraine. *PLoS One*. 2013;8(1):e54074 [Published online]
113. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in 2011. 2011.
114. Matías-Guiu JA, García-Azorín D, García-Ramos R, Basoco E, Elvira C, Matías-Guiu J. Estudio de la asistencia neurológica ambulatoria en la Comunidad de Madrid: Impacto del modelo de libre elección de hospital. *Neurología*. 2015;30(8):479–87.
115. Casado V. Atención al paciente neurológico en los Servicios de Urgencias. Revisión de la situación actual en España. *Neurología*. 2011;26(4):233–8.
116. Pozo-Rosich P, Macaya A, editors. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2016. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias. Madrid; 2016.
117. Huerta M, Pozo P, Prat J, Roig C, Belvis R, Cano A, et al. Guia oficial de diagnòstic i tractament de la cefalea de la societat catalana de neurologia. Barcelona; 2011.
118. Martelletti P, Steiner T, editors. Aids for management of common headache disorders in primary care. Vol. 8, *Journal of Headache and Pain*. 2007;8(Suppl1): S2
119. Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, Bigal ME, Kolodner K, Liberman JN, et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology*. 2003;60(3):441–8.
120. Almeida PR De. Global Trends in Migraine Care: Results from the MAZE Survey. *CNS Drugs*. 2002;16(Suppl 1):13–8.
121. Gago-Veiga AB, Santos-Lasaosa S, Viguera Romero J, Pozo-Rosich P. ¿Se interesan los residentes de Neurología en la cefalea? *Neurología*. 2018;33(1):35–46.
122. Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Posicionamiento de las unidades de cefalea en el ámbito de la neurología : la importancia de la OnabotulinumtoxinA y otras terapias en el tratamiento de la cefalea. *Rev Neurol*. 2015;61(Supl 1):3–7.
123. Lainez J, Garcia Lopez D, Garcia Ull J, Santos-Lasaosa S, Bravo Lopez A, Pozo-Rosich P, et al. Efficacy of the therapeutic intervention in headache units in patients with chronic migraine. EFUNCE II study. *17th Bienn Migraine Trust Int Symp*. 2018;
124. Láinez MJA, Pascual J, Mateos V, Leira R. Efficacy of Therapeutic Intervention in Headache Units in Patients With Frequent Headaches: The EFUNCE Study. *Headache J Head Face Pain*. 2006;46(5):818–20.
125. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M, Hernández-Beltrán N, Jurado-Cobo C, González-Oria C, et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol*. 2017; 25(2):411-416



## ANNEX 1

### *Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (The TEENs Study).*

#### RESUM

L'adolescència és una etapa d'especial rellevància. La cefalea és una de les patologies més prevalents entre els adolescents europeus i característicament, algunes cefalees primàries debuten en aquesta etapa. Alhora, és un període d'elevada neuroplasticitat cerebral, i per tant, l'impacte de la cefalea durant aquests anys pot tenir conseqüències a llarg termini. Reduir l'impacte i els factors de risc relacionats amb la cefalea durant aquest període pot comportar beneficis en l'edat adulta.

L'objectiu d'aquest estudi ha estat avaluar la prevalença, discapacitat associada i característiques de la cefalea en una població d'adolescents, així com la seva relació amb comorbiditats o hàbits de vida.

Es van recollir dades d'estudiants de 12 a 18 anys de sis centres d'educació secundària de Catalunya. Els participants van completar un qüestionari anònim, previ consentiment dels seus pares, amb dades demogràfiques, d'estil de vida, dades mèdiques, presència de cefalea recurrents i les seves característiques i van completar el Qüestionari de punts forts i dificultats (SDQ) i el Qüestionari de discapacitat de la migranya pediàtrica (PedMIDAS). Es va definir com probable migranya si la cefalea presentava  $\geq 3$  criteris per migranya de la CIC-3beta. Es va realitzar un anàlisi estadístic descriptiu de freqüències i comparatiu entre els grups de "Cefalea recurrent" vs. "No cefalea" i "Probable migranya" vs. "Altres cefalees".

Van completar l'enquesta 1619 estudiants. D'aquests, el 30,5% patia cefalees recurrent i l'11,3% tenia característiques de migranya. El 32,9% dels adolescents amb cefalea tenien almenys un episodi per setmana i el 44,1% presenta algun grau de discapacitat associada a la cefalea mesurada per l'escala PedMIDAS, que es va correlacionar de forma significativa

amb la freqüència de cefalea. El 37,% dels adolescents havia consultat al metge per causa de la cefalea. Els adolescents amb probable migranya van presentar una major freqüència de cefalea, major discapacitat associada i havien consultat en major proporció al metge.

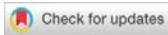
En l'anàlisi univariant, la cefalea era significativament més freqüent en les noies, adolescents amb mals hàbits de son, menor activitat física, aquells que no esmorzaven, fumadors i consumidors de cafeïna. Les comorbiditats associades significativament a la cefalea van ser: al·lèrgies, altres trastorns del dolor crònic, problemes de salut mental i pitjors puntuacions de l'SDQ.

Aquest estudi confirma que en una mostra de població d'adolescents sobre la que prèviament disposàvem de poques dades, la cefalea també és un problema de salut prevalent i discapacitant. La majoria dels adolescents presenta com a mínim un episodi de cefalea al més i algun grau de discapacitat associada a la cefalea que es correlaciona tant amb la freqüència de cefalea com amb la presència de comorbiditat psiquiàtrica. En els adolescents, presentar cefalea també s'associa a altres comorbiditats tant mèdiques com psiquiàtriques i a la presència d'estils de vida poc saludable.


Considerem que cal iniciar iniciatives per educar els adolescents en estils de vida més saludables i per augmentar la consciència de l'impacte que pot generar la cefalea i la migranya durant l'adolescència, ja que pot aportar beneficis en un millor control de la cefalea en l'edat adulta.

## REFERÈNCIA

**Torres-Ferrus M**, Vila-Sala C, Quintana M, Ajanovic S, Gallardo VJ, Gomez JB, Alvarez-Sabin J, Macaya A, Pozo-Rosich P. Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (The TEENS Study). *Cephalalgia*. 2018 Jan 1:333102418777509. doi: 10.1177/0333102418777509. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29771141. FI 2017 (3,822).



# Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (The TEENs Study)

Cephalalgia  
0(0) 1–9  
© International Headache Society 2018  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0333102418777509  
journals.sagepub.com/home/cep  


Marta Torres-Ferrus<sup>1,2</sup> , Carme Vila-Sala<sup>1</sup>, Manuel Quintana<sup>2</sup>, Sara Ajanovic<sup>3</sup>, Victor José Gallardo<sup>2</sup>, Juan Bernardo Gomez<sup>2</sup> , José Alvarez-Sabin<sup>1</sup>, Alfons Macaya<sup>3,4</sup>  and Patricia Pozo-Rosich<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Objective:** To evaluate the prevalence and characteristics of headache and its relationship with comorbidities and lifestyle in a teenage population.

**Methods:** This is a cross-sectional study. Data was collected from students aged 12–18 years from six different schools in Catalonia, Spain. They completed an anonymous questionnaire with demographic, lifestyle, medical data, presence of recurrent headaches and its features, and completed the Strengths and Difficulties Questionnaire. We defined probable migraine if headache presented  $\geq 3$  ICHD-3 beta criteria for migraine. An analysis was performed to evaluate headache characteristics and compare lifestyles between those with or without headache.

**Results:** 1619 out of 1873 students completed the survey (response rate 86.4%). From these, 30.5% suffered from recurrent headache and 11.3% had migraine features; 32.9% of adolescents with headache had at least one episode per week and 44.1% showed some degree of headache-related disability measured by the PedMIDAS scale. In a univariate analysis, headache was significantly more frequent in girls (35.1% vs. 25.5%,  $p < 0.001$ ), teenagers with poor sleeping habits (36.6% vs. 27.6%,  $p < 0.001$ ), lower physical activity ( $p = 0.002$ ), those who did not have breakfast (37.3 vs. 28.4%,  $p = 0.001$ ), smokers (10.5% vs. 4.9%,  $p < 0.001$ ) and caffeine overusers (30.9% vs. 24.7%,  $p = 0.009$ ). Comorbidities significantly associated with headache were: allergies (38.8% vs. 29.3%,  $p = 0.007$ ), other chronic pain disorders (44.7% vs. 27.6%  $p < 0.001$ ), mental health problems (53.2% vs. 29.0%,  $p < 0.001$ ) and worse SDQ scores ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Headache is a common health problem among adolescents which impacts their quality of life. Headache is associated with presence of “unhealthy lifestyle” and other medical comorbidities. Educational initiatives should be started.

## Keywords

Headache, migraine, adolescents, comorbidities, lifestyle, disability

Date received: 22 August 2017; revised: 17 April 2018; accepted: 20 April 2018

## Introduction

Adolescence is the transition period from childhood to adulthood. Teenagers experience important physical, psychological and biological changes and live through a great amount of new and challenging experiences. Biologically, adolescence is considered a neurodevelopmental critical period where the brain has a heightened neuroplasticity to adapt its structure and function in response to environmental demands, experiences, and physiological changes (1). Hence, the impact of what happens to the brain during

<sup>1</sup>Headache & Craniofacial Pain Unit, Neurology Department, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Headache Research Group, Vall d’Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Pediatric Neurology Section, Hospital Universitari Vall d’Hebron (HUVH), Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Pediatric Neurology Research Group, Vall d’Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

### Corresponding author:

Patricia Pozo-Rosich, Headache and Neurological Pain Research Group, Vall d’Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Pg. Vall d’Hebron, 119–129, 08035 Barcelona, Spain.  
Email: ppozo@vhebron.net

these years may result in neuroplastic changes with long-term consequences.

Headache is a common and disabling health problem that affects all ages. Despite the fact that adolescence is a crucial period of time in the natural history of some primary headaches, there is very little information about the prevalence and impact of headache in teenagers, where it seems to be a common health problem.

Headache is one of the most common neurological disorders in European adolescents, especially in females (2) with an estimated mean prevalence of 54.4% (9.1% for migraine) (3). Besides, headache causes substantial disability in young adults representing the world's seventh most significant cause of disability-adjusted life years (DALYs) in people between 10–14 years old (4). Suffering from headache is related to a poorer quality of life, the presence of attention difficulties and more absenteeism from school and other activities (5). Inconsistent with its high prevalence and headache-related disability, some studies point to a low utilisation of medical care resources by adolescents with headache (6).

Headache may also be associated with several comorbid neurological, psychiatric and cardiovascular conditions in adults (7). Likewise, in children and adolescents it has also been associated with depression and anxiety disorders, epilepsy, sleep disorders, attention deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome (8). Moreover, some lifestyles are considered risk factors for suffering from headache (9).

The impact of headache in Spanish and European teenagers has not yet been properly evaluated. Our survey-based study done in our adolescent population wants to look into the prevalence of headache in this age group and the disability that it causes, and then analyse the presence of comorbidities and lifestyle it is associated with.

This is of vital importance as we believe that chronic headache disorders, specifically chronic migraine, could be minimised with educational strategies that should already start during the teenage years. Therefore, a better knowledge of the prevalence, impact and lifestyle of our adolescent headache sufferers might enable us to change the impact that headache and migraine have in adults. This is a strategy to promote education in teenagers and globally improve the quality of life of our adolescents and our future adults.

## Methods

**Study design:** This is a cross-sectional observational study. Data was collected from May 2015 to April 2016. The sample size was calculated based on the previously estimated headache prevalence in adolescents (3). Assuming a prevalence of 54% in our population of

adolescents, with a margin of error of 2.5%, a 95% confidence level and an expected non-response of 10%, a total of 1697 subjects had to be considered in the study to obtain at least 1527 completed questionnaires.

**Participants:** The study was conducted in six different high schools in Catalonia, Spain. In order to achieve a population representative sample, the educational sites were selected based on different criteria: Location (spread around the territory), environment (rural/urban) and educational system (private/public system). For all participants, parents or legal tutors were informed and provided informed consent. All students between the ages of 12 and 18 were requested to answer an anonymous survey. The students were provided with clear written instructions to fill the questionnaire, which was administered during school time.

**Lifestyles and comorbidities:** Questionnaires were designed with a closed-answer structure (yes-no or frequency range options) and were divided into different sections: Demographics, educational performance, daily routine activities, sleeping, exercise and eating habits as well as alcohol and nicotine consumption, medical comorbidities (from a list of the most common neurological and general medical conditions) and regular medication intake.

All participants completed the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), Catalan version 11–17 years old. The SDQ is a 25-item based behavioural screening questionnaire, divided into five scales: emotional symptoms (five items), conduct problems (five items), hyperactivity/inattention (five items), peer relationship problems (five items) and prosocial behaviour (five items). Together, the first four scales generate a general difficulties score, in which having a higher score indicates abnormality. In contrast, in the prosocial scale, higher scores are positive (10).

**Headache features:** We identified adolescents with headache as those who responded positively to this question: *Do you suffer from recurrent headaches without an underlying cause as, for example, infection or trauma?* (11). Students with headache were asked to complete the last part of the questionnaire with headache features, frequency, headache-related disability (Pediatric Migraine Disability Assessment Scale, PedMIDAS), positive headache family history, medical consultation, and their diagnosis.

We adhered to the criteria for probable migraine of the International Classification of Headache Disorders (3rd edition – beta version) (12) and classified as probable migraine those students with headache and at least three of the follow migraine characteristics: Unilateral pain, headache that interfered with normal activities (moderate-severe intensity), headache worsening with physical activity, photophobia, phonophobia, nausea

or vomiting or the presence of neurological symptoms suggesting aura.

Statistical analysis: Descriptive and frequency statistical analysis were undertaken and comparisons were made using SPSS statistical package, version 17.0 for Windows. Statistical significance for intergroup differences was assessed by Pearson's chi-square or Fisher's exact test for dichotomous and nominal variables, linear trend chi-square test for ordinal variables and Student's t-test for continuous variables. Correlations with scales were assessed with Spearman's rank correlation coefficient. Odds ratios (OR) with their respective 95% confidence interval were calculated to establish the individual risk of headache conferred by each one of the significant variables related to headache. Variables associated in the bivariate analysis were entered into an adjusted multivariate logistic regression model to identify factors independently associated with the presence of recurrent headaches in adolescents. The goodness-of-fit of the model was assessed by Hosmer and Lemeshow test. A *p*-value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Ethics: Participation in the study was voluntary. Parents and students were informed beforehand and signed a written statement of consent. The study was approved by the Vall d'Hebron Hospital Ethics Committee (PR(AG)228/2015).

**Results**

The questionnaire was responded to by 1619 students. This represents 86.4% of the total number of students surveyed. The mean age was 14.4 ± 1.8 years (12–18) and 51.9% were female; 90.4% of students were born in Spain.

A total of 30.5% (494/1619) of students suffered from recurrent headaches and 11.4% (184/1619) fulfilled probable migraine criteria.

When we analysed demographic factors, students with headache were predominantly girls (59.7% vs. 48.8%, *p* < 0.001) and older (14.7 ± 1.8 vs. 14.3 ± 1.8, *p* < 0.001) (see Table 1). There were no differences in scholar performance, parents' educational level, environmental or schooling system (public/private). In all, 57.0% of students with recurrent headaches identified a positive family history.

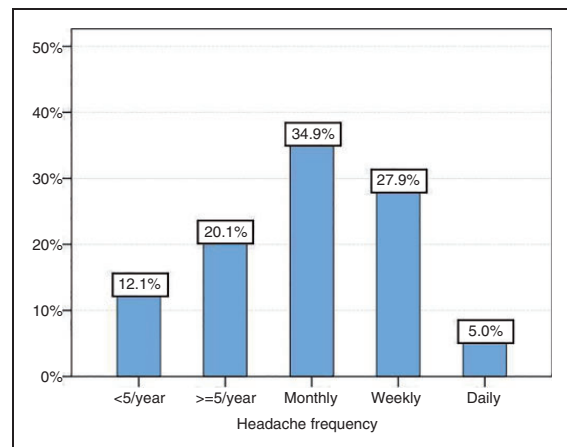
**Headache features**

From the total number of adolescents with headache, 25.1% described unilateral pain, 30.4% had symptoms suggesting aura (25.5% visual) and 37.2% had headache with photophobia, 56.1% had phonophobia and 14.4% had nausea or vomiting. In 35.4%, headache worsened with exercise. The majority of teenagers

**Table 1.** Demographics and lifestyle.

	Headache (n = 494)	Non-headache (n = 1125)	<i>p</i>
Gender (female)	295 (59.7%)	545 (48.4%)	<0.001*
Age (years ± SD)	14.72 ± 1.79	14.31 ± 1.79	<0.001*
BMI (mean ± SD)	20.23 ± 3.32	19.80 ± 3.15	0.022*
Underweight	143 (33.0%)	362 (36.9%)	0.053
Normal weight	254 (58.7%)	560 (57.0%)	
Overweight	30 (6.9%)	54 (5.5%)	
Obese	6 (1.4%)	6 (0.6%)	
Sleeping hours (mean ± SD)	7.55 ± 1.12	7.82 ± 1.05	<0.001*
Sleeping hours ≥8	239 (48.9%)	685 (61.5%)	<0.001*
Regular sleeping habits	309 (63.2%)	813 (72.7%)	<0.001*
Good sleep efficacy	114 (23.4%)	377 (33.7%)	<0.001*
Insomnia	202 (42.1%)	258 (23.8%)	<0.001*
Daytime sleepiness	240 (51.2%)	330 (30.9%)	<0.001*
No exercise	76 (15.4%)	137 (12.2%)	0.002*
Mild exercise	122 (24.8%)	224 (19.9%)	
Moderate exercise	49 (10.0%)	121 (10.8%)	
Intense exercise	245 (49.8%)	645 (57.1%)	
Sedentary (hours ± SD)	3.8 ± 2.42	3.36 ± 2.25	<0.001*

\**p* < 0.05.



**Figure 1.** Headache frequency distribution.

suffered from at least one episode of headache per month, 32.9% related one episode of headache per week and 4.5% had daily headache (see Figure 1). In all, 44.1% of adolescents with headache have some degree of headache related disability measured with the PedMIDAS scale (see Figure 2) that showed a positive significant correlation with headache frequency (*R* = 0.288, *p* < 0.001).

In relation to use of medical care, 37.7% of the participants with recurrent headache had previously



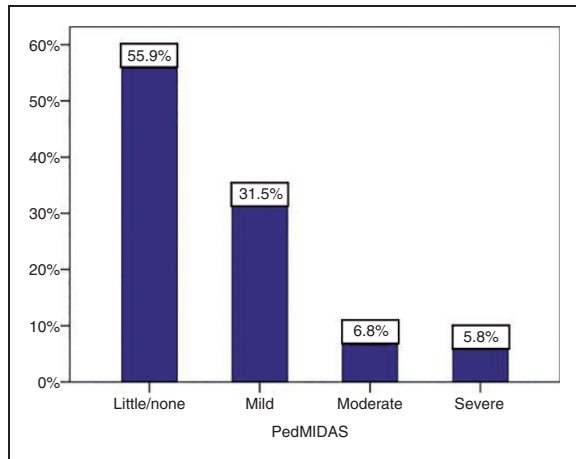


Figure 2. PedMIDAS scale categories distribution.

consulted a medical specialist about headache. In all, 8.1% of students with headache were aware of the previous diagnosis of migraine, but 73.7% did not know their headache diagnosis.

**Lifestyle**

Regarding lifestyle habits and their relationship with headache (see Table 1) students with headache showed a significantly higher mean BMI ( $20.2 \pm 3.3$  vs.  $19.8 \pm 3.2$ ,  $p = 0.022$ ) but no statistical differences were found between the frequency of being overweight or obese. Fewer adolescents with headache had breakfast before going to school (70.2% vs. 77.9%,  $p = 0.001$ ) but we did not find any other differences regarding eating habits.

Despite the fact that 69.3% of adolescents reported regular sleeping habits and slept a mean of  $7.7 \pm 1.1$  hours a day, only 30.3% thought that their sleep was restful enough. In all, 28.4% indicated that they suffered from insomnia and 35.2% referred to daytime sleepiness. Poorer sleeping habits were significantly associated with headache. Students with headache had shorter sleep time ( $7.6 \pm 1.1$  vs.  $7.9 \pm 1.1$  hours,  $p < 0.01$ ) and more frequently had non-regular sleeping habits, insomnia, daytime sleepiness and unrestful sleep ( $p < 0.001$ ), even when adjusted by sleep time.

Adolescents spent a mean of  $3.5 \pm 2.3$  hours a day on sedentary activities and 13.2% did not do any exercise. On the other hand, 54.8% of students practised sports or gymnastics regularly. Again, teenagers with headache spent more time on sedentary activities ( $3.8 \pm 2.4$  vs.  $3.4 \pm 2.3$  hours,  $p < 0.001$ ) and practised exercise or sports less frequently ( $p = 0.002$ ).

In all, 6.4% of our sample were smokers, 1.2% consumed alcohol at least many times per week and 26.3% took caffeine regularly. Tobacco and caffeine use was

Table 2. Comorbidities and medication.

	Headache (n = 494)	Non-headache (n = 1125)	p
Asthma	48 (10.1%)	84 (7.7%)	0.120
Allergies	76 (15.8%)	120 (11.0%)	0.007*
Diabetes	5 (1.0%)	5 (0.5%)	0.186
Chronic pain	113 (23.7%)	140 (12.8%)	<0.001*
Epilepsy	2 (0.4%)	3 (0.3%)	0.644
Behavioural disorders	22 (4.6%)	44 (4.0%)	0.591
Psychiatric disorders	41 (8.7%)	36 (3.3%)	<0.001*
Pain medication	133 (27.9%)	125 (11.5%)	<0.001*
Psychopharmalogical medication	31 (6.5%)	41 (3.8%)	0.018*
Vitamins	88 (18.7%)	144 (13.2%)	0.005*

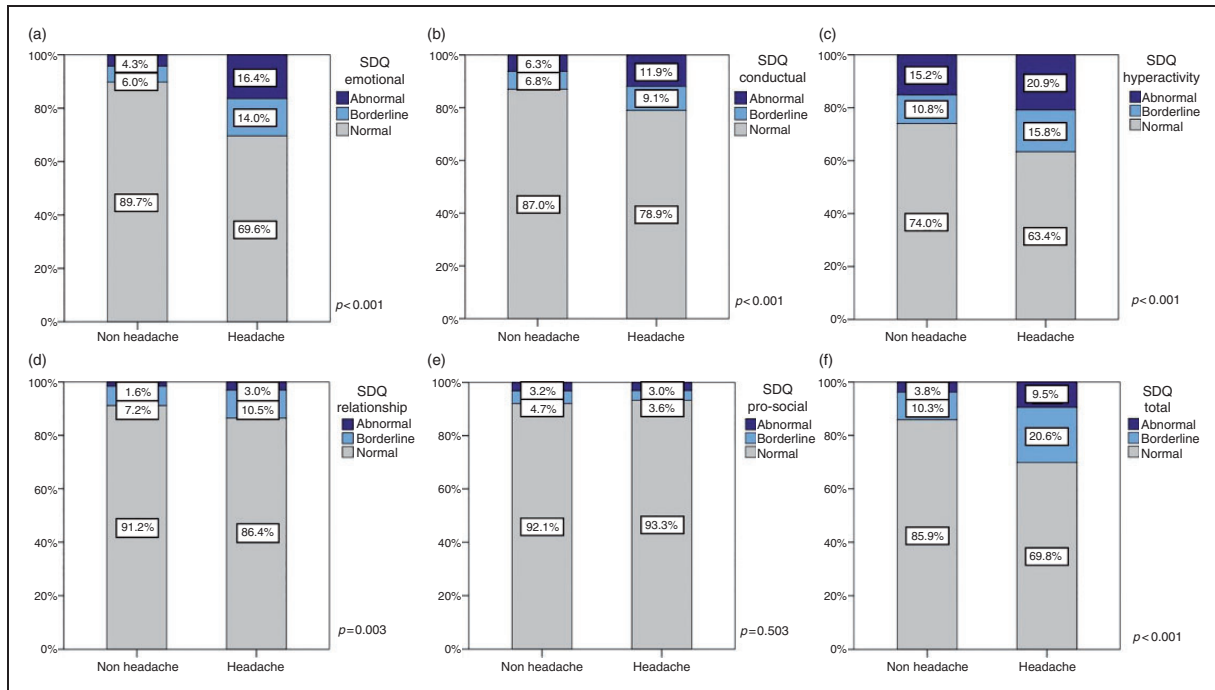
\* $p < 0.05$ .

more common in the headache group (tobacco: 10.5% vs. 4.9%,  $p < 0.001$ ; caffeine: 30.9% vs. 24.7%,  $p = 0.009$ ). There were no significant differences in alcohol consumption.

**Comorbidities**

The last part of the survey assessed the presence of other medical and neurological comorbidities (see Table 2). Among adolescents, asthma (8.2%) and allergies (12.1%) were the most common medical problems. In all, 15.6% suffered from chronic pain other than headache, 4.1% had been diagnosed with a behavioural problem and 4.8% with other mental health disorders. In all, 12.7% of responders considered their medical problems as reducing their quality of life. Allergies (15.8% vs. 11.0%,  $p = 0.007$ ), other chronic pain problems (23.7% vs. 12.8%,  $p < 0.001$ ) and psychiatric disorders (8.7 vs. 3.3%,  $p < 0.001$ ) were significantly more common in the headache group. Teenagers with headache also took analgesics more frequently (27.9% vs. 11.5%,  $p < 0.001$ ), psychoactive medication (6.5% vs. 3.8%,  $p = 0.018$ ) as well as vitamins (18.7% vs. 13.2%;  $p = 0.005$ ).

When we tried to screen for behavioural disorders with the SDQ scale in all of the participants, 8.0% had an abnormal score in emotional symptoms and behavioural problems, 16.9% in hyperactivity, 2.0% had relationship problems and 3.2% prosocial behaviour. A total of 5.6% of adolescents showed abnormal scores in the SDQ total scale. Figure 3 shows the SDQ scores and compares adolescents who suffer from headache and those who do not. Headache was significantly associated with abnormal scores in emotional, hyperactivity, conduct and relationship problems sub-scales and total score ( $p < 0.001$ ).



**Figure 3.** SDQ scores comparison between adolescents with and without headache showing (a) Emotional scale (b) conduct problems scale (c) hyperactivity scale (d) peer relationship scale (e) pro-social scale (f) total scale.

### Headache risk factors

Table 3 shows the individual Odds Ratio for all factors significantly associated with headache. As shown in the multivariate logistic regression analysis (see Table 4), the profile of patients with a higher risk of suffering from headache were: Girls ( $p=0.022$ ), smokers ( $p=0.020$ ), those who had insomnia ( $p < 0.001$ ), slept  $< 8$  hours ( $p=0.011$ ), had sedentary activities ( $p=0.046$ ), presence of chronic pain ( $p=0.001$ ), mental disorders ( $p=0.047$ ) and abnormal scores in emotional SDQ ( $p < 0.001$ ). The model showed a good fit to the data (Hosmer and Lemeshow test,  $p=0.305$ ).

### Migraine versus other headaches

In our sample, 494 adolescents had recurrent headaches. From these, 184 had migraine features (40.1%). Compared with other headaches, the presence of a headache family history was significantly more frequent amongst probable migraineurs (81.9% vs. 67.5%,  $p=0.002$ ). Adolescents with probable migraine had more frequent attacks ( $p=0.072$ , see Figure 4) and higher headache-related disability ( $p < 0.001$ , see Figure 5). In relation to use of medical care, 50.8% of students with probable migraine had previously consulted a medical specialist, which is significantly higher than in the other headache group (32.3%,  $p < 0.001$ ).

They also presented non-regular sleeping habits more often ( $p=0.013$ ) but no significant differences were found related to physical activity or dietary habits.

Teenagers with probable migraine did not differ from the rest in relation to headache comorbidities, but more adolescents with probable migraine had abnormal scores for emotional SDQ ( $p < 0.001$ ), hyperactivity ( $p=0.001$ ), conduct problems ( $p=0.001$ ) and total score ( $p < 0.001$ ).

### Age subgroup analysis

As adolescence is not homogenous, in order to better describe possible differences related to age we divided students into age subgroups: 12–13 years old (565), 14–15 years old (545) and 16–18 years old (509). Headache and migraine prevalence increased with age and were significantly more frequent in students between 16 and 18. Headache prevalence was 25.5%, 30.1% and 35.5% respectively ( $p < 0.001$ ) and probable migraine prevalence was 9.0%, 12.3% and 13.0% ( $p=0.04$ ).

The multivariate logistic regression analysis showed that, in younger students (12–13 years old), factors independently associated with headache were being female (OR = 1.681 [1.065–2.653],  $p=0.026$ ), higher caffeine intake (OR = 1.797 [1.053–3.068],  $p=0.032$ ), comorbid chronic pain (OR = 2.048 [1.186–3.537],  $p=0.010$ ) and psychiatric disorders (OR = 6.076 [1.771–20.849],  $p=0.004$ ), as well as having abnormal

**Table 3.** Lifestyle and comorbidities individual odds ratios for headache.

	Odds Ratio (95% CI)
Age	1.136 (1.071–1.204)*
Gender (female)	1.578 (1.273–1.955)*
BMI > 25	1.393 (0.907–2.141)
Non regular sleeping habits	1.553 (1.239–1.947)*
Low sleep efficacy	1.665 (1.305–2.124)*
Insomnia	2.332 (1.885–2.932)*
Daytime sleepiness	2.341 (1.873–2.925)*
Sleeping hours <8	1.670 (1.348–2.070)*
Regular exercise	1.423 (1.143–1.773)*
Caffeine	1.539 (1.077–2.200)*
Alcohol	1.871 (0.770–4.546)
Tobacco	2.256 (1.511–3.369)*
No breakfast	1.501 (1.179–1.911)*
Allergies	1.525 (1.118–2.078)*
Chronic pain	2.118 (1.607–2.790)*
Psychiatric disorders	2.785 (1.756–4.418)*
Abnormal SDQ:	
Total score	2.634 (1.716–4.041)*
Emotional symptoms	4.380 (3.012–6.371)*
Hyperactivity	2.034 (1.414–2.928)*
Conduct problems	1.472 (1.122–1.931)*
Relationship problems	1.917 (0.958–3.836)
Pro-social behavior	0.943 (0.511–1.739)

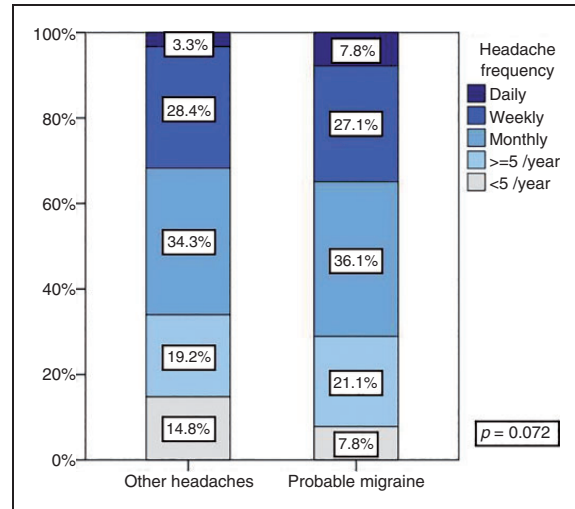
\*p < 0.05.

**Table 4.** Multivariate analysis. Factors independently associated with headache.

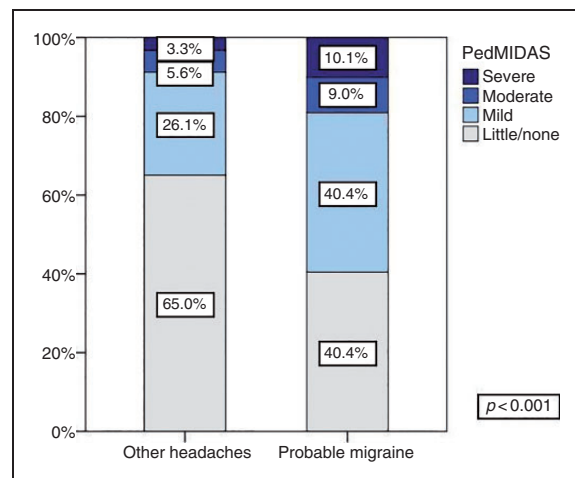
	Odds Ratio (95% CI)	p
Gender (female)	1.341 (1.043–1.725)	0.022*
Insomnia	1.690 (1.299–2.198)	<0.001*
Sleeping hours < 8	1.388 (1.080–1.786)	0.011*
Sedentary activities	1.054 (1.001–1.110)	0.046*
Tobacco	1.787 (1.095–2.917)	0.020*
Chronic pain	1.690 (1.230–2.324)	0.001*
Psychiatric disorders	1.761 (1.006–3.083)	0.047*
Abnormal SDQ—emotional	2.923 (1.848–4.623)	<0.001*

\*p < 0.05.

scores in the conduct problems SDQ scale (OR = 4.111 [1.713–9.864], p = 0.002). On the other hand, between 14–15 years old students that showed a higher risk of headache were those with insomnia (OR = 1.749



**Figure 4.** Headache frequency in adolescents with probable migraine compared with other headaches.



**Figure 5.** Disability (PedMIDAS) in adolescents with probable migraine compared with other headaches.

[1.116–2.741], p = 0.015), sedentary habits (OR = 1.146 [1.046–1.256], p = 0.004), comorbidity with other chronic pain syndromes (OR = 1.843 [1.078–3.151], p = 0.025) and abnormal emotional SDQ scores (OR = 3.685 [1.793–7.575], p < 0.001). Finally, between 16–18 years old, the adolescents with a higher risk of headache were smokers (OR = 2.184 [1.424–3.350], p < 0.001) with insomnia (OR = 1.878 [1.012–3.483], p = 0.046) and abnormal emotional SDQ scores (OR = 3.484 [1.738–6.971], p < 0.001).

## Discussion

This is the first population-based study in Catalonia and Spain trying to better describe the prevalence and

features of headache in an adolescent population as well as to assess its relationship with other medical comorbidities and lifestyles. These are our findings.

First, headache is a frequent and disabling health problem among adolescents. In our sample, 30.5% of the responders reported suffering from recurrent headaches and 11.4% overall showed migraine features. Headache and probable migraine prevalence seem to increase with age. More than half of the teenagers with headache who participated in the study reported at least one attack per month and 4.5% had daily headache. Although we have little epidemiological data about headache in adolescents, headache prevalence in our sample does not differ from prevalence in survey-based studies in southern European countries (13,14), and probable migraine prevalence is similar to the migraine prevalence for adults in Spain (15). Headache in our adolescents is also associated with disability. In all, 44.1% of our adolescents with headache reported headache-related disability (PedMIDAS score grade II or more). In the line with previous data, our study also shows that headache frequency and disability scores are substantially higher in those students suffering from migraine compared to other headaches (6,16,17).

Previous studies have compared adolescents with other types of chronic pain and headache, showing the latter have the lowest quality of life and largest school absenteeism rate even when reporting lower pain frequency (18). This may be because, apart from physical limitations, headache interferes with their ability to concentrate and creates anxiety for the sufferer and his/her family. Thus, the quality of life in children and adolescents with headache is similar to that seen in other illnesses such as cancer or arthritis (19). Although the economic costs of headache during adolescence are unknown, our study points to a higher utilisation of health-care services and medication use, especially in those with probable migraine, which adds to parents' work absence. Indeed, headache in adolescence also implies important economic costs.

Given the burden, both educational and appropriate therapeutic strategies should be offered and available, and programs should be started to undertake early detection of students at risk.

Second, headache during adolescence is also significantly related to "unhealthy lifestyles". Headache was significantly more frequent in females and teenagers with poor sleeping habits, lower physical activity, those who did not have breakfast, had a higher BMI, smokers, and caffeine overusers. These modifiable headache risk factors are especially relevant in older adolescents (14–18 years old).

In our sample, non-regular sleeping habits, unrestful sleep, insomnia and daytime sleepiness were significantly more frequent in headache sufferers. It has been reported

that children and adolescents who suffer from headache usually have higher rates of sleep disorders such as insufficient sleep, restless sleep and daytime sleepiness. These sleep difficulties could act as cause, trigger or could lead to headache chronification (20). Although sleeping problems are more frequent in adolescents with headache, they also occur in the general adolescent population. Teenagers experience biological and behavioral changes (i.e. use of technology or caffeine) and also have looser supervision by parents, which may lead to unscheduled sleeping routines (21).

Lower physical activity and higher BMI were also significantly associated with headache in our study (9). Although adolescents with headache may avoid doing exercise because it might trigger attacks, physical activity can also be helpful in preventing headache by increasing endorphin levels and general well-being, as well as contributing to a reduction in overweight (22).

Communities have developed physical activity programmes for child and adolescents fundamentally to prevent obesity, cardiovascular risk factors and osteoarticular disorders. Exercise may improve headache but also anxiety and depression symptoms, social development and avoidance of tobacco, alcohol and drugs, which can have an effect on headache (23). Hence, headache prevention should be another target of parental and school-based educational programmes centred around sleep hygiene and physical activity.

Finally, headache has previously been associated with cardiovascular and atopic disease as well as other neurological or psychiatric disorders such as depression, anxiety, epilepsy, sleep disorders, attention deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome (24). In our study, adolescents with headache also suffered from other medical conditions such as allergy, other chronic pain disorders, and mental health problems. Regarding psychological comorbidities, we used the SDQ scale to screen comorbid psychological conditions. SDQ has proved to be a useful tool in the initial assessment of psychopathology in children with recurrent headaches (25) and adolescents with headache presented worse scores in total SDQ, specifically in emotional, conduct symptoms, hyperactivity and peer relationships. Numerous studies have been focused on the relationship between headache and anxiety-depression disorders in children and adolescents. The nature of this relationship is still not clear. There is an increased risk of anxiety disorder in adolescents with migraine compared to those without migraine (26), but on the other hand headache is the most frequent somatic symptom in adolescents suffering from anxiety, depression and behavioural disorders (27).

Medical and especially psychiatric comorbidities increase the burden of disease in young people with headache, so use of holistic approaches should be

considered, taking into consideration comorbid conditions as well.

The strengths of our study are the large sample size and high participation rate. The study also has limitations that should be considered when interpreting the findings. Headache and probable migraine diagnosis was made based on the survey. Although we used closed questions with easy examples to try to characterise headache features well, this may lead to the possibility of over or underestimating headache and migraine prevalence. The use of self-reported information might not be reliable for some aspects such as, for example, alcohol consumption, but the fact that it was an anonymous questionnaire was intended to minimise this bias. The study was performed in six different schools around the country in order to have a very heterogeneous sample; however, there was less participation from rural areas and from students that, after secondary mandatory schooling (16 years old), did not continue with their formal studies.

## Conclusions

Headache is a common health problem among adolescents. Adolescents suffering from recurrent headache have frequent attacks that impact on their quality of life, just like adults. During adolescence, headache is

associated with non-regular sleeping and eating habits, low physical activity, smoking and caffeine use as well as other medical comorbidities such as allergy, other chronic pain disorders, and mental health problems.

It is essential to educate teenagers on healthier lifestyles and good sleeping habits, and raise awareness of the impact of headache and migraine during adolescence as it is when lifestyle habits are adopted.

We would recommend that educational programmes for teenagers should be encouraged with the support of the International Headache Society. These initiatives would be the first preventive treatment to avoid the increase of headache frequency and the impact of headache in the development of teenagers. We believe this could lead to a healthier adulthood, minimising headache chronification and increasing wellbeing.

## Contributors

PPR and MTF made substantial contributions to conception and study design. MTF, CVS, SA and JBG worked on acquisition of data. MQL and VJG contributed to analysis and interpretation of data. MTF wrote the first draft. PPR, AM and JAS critically revised and finally approved the version to be published. All authors fully comply with and approve the version to be published.

## Article highlights

- Headache is a frequent and disabling health problem among adolescents that is significantly related to “unhealthy lifestyles”.
- Adolescents with headache also suffer from other medical conditions that reduce their quality of life.
- Headache, especially migraine, is associated with emotional, conduct, hyperactivity and peer-relationship symptoms that are correlated with disability.
- It is essential to educate teenagers on healthier lifestyles and raise awareness of the impact of headache and migraine during adolescence, as this will lead to controlled headache in adulthood.

## Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the students and teaching team from IES Josep Bruguat, Banyoles, Girona; IES Llavaneres, St Andreu de Llavaneres, Barcelona; IES Laia L'Arquera, Mataró, Barcelona; Col·legi Salesians, Mataró, Barcelona; Oak House School, Barcelona; and IES Berenguer d'Entença Hospitalet de l'Infant, Tarragona.

## Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

## ORCID iDS

Marta Torres-Ferrus  <http://orcid.org/0000-0003-2856-4134>

Juan Bernardo Gomez  <http://orcid.org/0000-0001-8607-5414>

Alfons Macaya  <http://orcid.org/0000-0001-7998-4185>

## References

1. Fuhrmann D, Knoll LJ and Blakemore S-J. Adolescence as a sensitive period of brain development. *Trends Cogn Sci* 2015; 19: 558–566.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–679.

3. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 341.
4. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, et al. Global burden of disease in young people aged 10–24 years?: A systematic analysis. *Lancet* 2011; 377: 2093–2102.
5. Wöber-Bingölç, Wöber C, Uluduz D, et al. The global burden of headache in children and adolescents – developing a questionnaire and methodology for a global study. *J Headache Pain* 2014; 15: 86.
6. Albers L, Straube A, Landgraf MN, et al. Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany – burden of disease and health care utilization. *J Headache Pain* 2015; 16: 52.
7. Buse DC, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 428–432.
8. Guidetti V, Faedda N and Siniatchkin M. Migraine in childhood: Biobehavioural or psychosomatic disorder? *J Headache Pain* 2016; 17: 82.
9. Robberstad L, Dyb G, Hagen K, et al. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: The HUNT Study. *Neurology* 2010; 75: 712–717.
10. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38: 581–586.
11. Bektaş O, Uğur C, Gençtürk ZB, et al. Relationship of childhood headaches with preferences in leisure time activities, depression, anxiety and eating habits: A population-based, cross-sectional study. *Cephalalgia* 2014; 35: 527–537.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
13. Sedlic M, Mahovic D and Kruzliak P. Epidemiology of primary headaches among 1,876 adolescents: A cross-sectional survey. *Pain Med* 2016; 17: 353–359.
14. Alp R, Alp SI, Palanci Y, et al. Use of the International Classification of Headache Disorders, Second Edition, criteria in the diagnosis of primary headache in school-children: Epidemiology study from eastern Turkey. *Cephalalgia* 2010; 30: 868–877.
15. Matias-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, et al. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31: 463–470.
16. Krogh AB, Larsson B and Linde M. Prevalence and disability of headache among Norwegian adolescents: A cross-sectional school-based study. *Cephalalgia* 2015; 35: 1181–1191.
17. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, et al. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: Results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache* 2011; 51: 693–706.
18. Hunfeld JAM, Passchier J, Perquin CW, et al. Quality of life in adolescents with chronic pain in the head or at other locations. *Cephalalgia* 2001; 21: 201–206.
19. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, et al. Quality of life in childhood migraines: Clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 2003; 112: e1–e5.
20. Bruni O, Fabrizi P, Ottaviano S, et al. Prevalence of sleep disorders in childhood and adolescence with headache: A case-control study. *Cephalalgia* 1997; 17: 492–498.
21. Malone SK. Early to bed, early to rise?: An exploration of adolescent sleep hygiene practices. *J Sch Nurs* 2011; 27: 348–354.
22. Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, et al. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003; 23: 972–976.
23. World Health Organization. *Global recommendations on physical activity for health*. Geneva: World Health Organization Press, 2010.
24. Bellini B, Arruda M, Cescut A, et al. Headache and comorbidity in children and adolescents. *J Headache Pain* 2013; 14: 79.
25. Machnes-Maayan D, Elazar M, Apter A, et al. Screening for psychiatric comorbidity in children with recurrent headache or recurrent abdominal pain. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 49–56.
26. Arruda MA and Bigal ME. Behavioral and emotional symptoms and primary headaches in children: A population-based study. *Cephalalgia* 2012; 32: 1093–1100.
27. Masi G, Favilla L, Millepiedi S, et al. Somatic symptoms in children and adolescents referred for emotional and behavioral disorders. *Psychiatry* 2000; 63: 140–149.



## ANNEX 2

### *When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month.*

#### RESUM

Depenent de la freqüència de cefalea al mes, la CIC-3beta classifica la migranya en migranya episòdica i crònica. La migranya episòdica (ME) clínicament es pot dividir en baixa freqüència (MEBF: <10 dies de cefalea al mes) i alta freqüència (MEAF: 10-14 dies de cefalea al mes). La migranya crònica (MC) serà aquella que ocorre 15 o més dies al mes.

L'objectiu d'aquest estudi va ser realitzar una comparació clínica de pacients que pateixen migranya segons la freqüència de cefalea al mes, per veure si el llindar de 15 dies de cefalea al mes que estableix la CIC-3beta reflecteix les diferències en termes de característiques clíniques, discapacitat i impacte de la migranya entre migranya episòdica i crònica.

Es van incloure pacients de les consultes de cefalea i es va recollir informació demogràfica, antecedents personals i mèdics, característiques de la cefalea i símptomes associats, desencadenants i símptomes prodròmics, tractaments farmacològics previs i avaluació d'impacte funcional i emocional mitjançant escales (MIDAS, HIT-6, STAI, BDI-II, SF-32). Els pacients es van dividir en tres grups: MEBF, MEAF i MC. Es va realitzar una comparació clínica de les característiques de la migranya i impacte funcional i emocional associat segons la freqüència de cefalea al mes.

Es van incloure una mostra clínica extensa de 1109 pacients i es van replicar les diferències reportades anteriorment entre migranya episòdica i crònica. Tanmateix, vam trobar tres vegades més diferències clíniques entre MEBF i MEAF que entre MEAF i MC indicant que aquells pacients amb migranya freqüent presenten més similituds amb els pacients amb migranya crònica. A més, es demostra que la relació entre discapacitat i freqüència no és



lineal, doncs arribat al punt de tall de la MEAF (10 dies de cefalea al mes) aquells pacients amb freqüències més altes presenten una discapacitat funcional o emocional similar.

Concloem que en una mostra àmplia i ben caracteritzada de pacients amb migranya, la freqüència en la que es presenta la cefalea es un factor que determina la discapacitat associada a la migranya. La relació entre freqüència i discapacitat no és lineal i per tant, un nou model que pren 10 dies de cefalea al més com a punt de tall, classifica millor els pacients amb migranya segons el seu impacte funcional i emocional.

Segons aquestes troballes, per tal d'oferir una atenció i tractaments adients, encoratgem als especialistes en cefalees i neuròlegs generals a tenir en compte l'impacte funcional de qualsevol pacient amb migranya però especialment aquells amb alta freqüència, ja que podria ser tan important com el que presenten els pacients amb migranya crònica.

## REFERÈNCIA

**Torres-Ferrús M**, Quintana M, Fernandez-Morales J, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia*. 2017 Feb;37(2):104-113. doi: 10.1177/0333102416636055. Epub 2016 Jul 11. PubMed PMID: 26961321. FI 2017 (3,822)

# When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month

Cephalalgia

0(0) 1–10

© International Headache Society 2016

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0333102416636055

cep.sagepub.com



M Torres-Ferrús<sup>1,2</sup>, M Quintana<sup>2</sup>, J Fernandez-Morales<sup>1</sup>,  
J Alvarez-Sabin<sup>2</sup> and P Pozo-Rosich<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Introduction:** According to the IHCD-3 $\beta$  classification, chronic migraine (CM) is headache occurring on 15 or more days/month. Episodic migraine (EM) can be divided into low frequency (LFEM) and high frequency (HFEM) depending on the headache days suffered per month.

**Methods:** We performed a clinical comparison of migraine characteristics according to monthly headache days suffered. Patients were divided into three groups: LFEM (1–9 headache days/month), HFEM (10–14 headache days/month) and CM ( $\geq 15$  headache days/month).

**Results:** The analysis included 1109 patients. Previously reported differences between EM and CM were replicated. However, there were three times more clinical differences between LFEM and HFEM than between HFEM and CM (15 vs. 6). A new model that takes 10 headache days as a cut-off value for CM would have a minimally higher predictive capacity (72.8%) and no statistical differences (71.8%) when comparing it to the current classification.

**Conclusions:** HFEM patients have few clinical differences compared with CM patients. This includes the poor outcomes regarding headache-related disability and impact on daily life. According to these findings, neurologists and headache specialists should consider that the emotional and functional impact in HFEM patients could be as disabling as in those with CM.

## Keywords

Headache, migraine, chronic migraine, disability, MIDAS

Date received: 30 May 2015; revised: 28 October 2015; 14 January 2016; accepted: 6 February 2016

## Introduction

Migraine is a brain disorder with episodic attacks consisting of head pain and other neurological symptoms. It has a variable clinical course over the patient's lifetime. In some patients migraine can improve to having few or no attacks, others have a stable evolution and, in a subset, attacks increase in frequency over a period of time and may become chronic.

During the 17th century's scientific revolution, Thomas Willis was the first to suggest the basis of how a headache could become daily (1). But the modern discussion about the nature of frequent headache started in 1982, when Mathew et al. suggested the possibility that migraine could transform into chronic daily headache over time (2). Since then, the debate on the concept of chronic headache has been controversial.

Silberstein et al. (3) divided chronic daily headache into different groups which included tension-type headache, new daily persistent headache, hemicrania continua and transformed migraine. Transformed migraine

<sup>1</sup>Headache and Pain Research Group, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Neurology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Spain

### Corresponding author:

Patricia Pozo-Rosich, Headache and Pain Research Group, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Neurology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron, 119–129, 08035 Barcelona, Spain.

Email: ppozo@vhebron.net

emphasises the concept of the nature of disorder: Headaches starts being episodic and later transforms into a pattern of daily or near-daily frequency. Chronic migraine (CM) as we know it today was first introduced in the second edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-2) in 2004 as a complication of migraine (4). In the latest classification (ICHD-third edition beta version) CM is considered to be a type of migraine in itself and is defined as headache occurring on 15 or more days per month for more than three months which has the features of migraine headache on at least eight of these days (5).

On the basis that migraine can be considered as a progressive disease that may transform to CM, Bigal and Lipton (6) proposed a transition model: Individuals who do not have migraine may develop episodic migraine (EM) that can increase in frequency progressively depending on the existence of certain risk factors such as medication or caffeine overuse, obesity or concurrence of other chronic pain syndromes. Accordingly, EM can be divided into low frequency (LFEM) and high frequency (HFEM) depending on the headache days suffered per month. This model creates the dynamic concept of the possibility of migraine transformation towards progression or remission.

The prevalence of CM is estimated to range from 1% to 5% depending on the definition of CM (7). Over the course of one year, 3% of individuals with EM transform to CM (8). Modifiable risk factors for transformation are attack frequency, obesity, medication overuse, stressful life events, caffeine overuse and snoring (9). Compared to EM, CM has been associated with worse outcomes including headache-related disability and health-related quality of life (10) and it is consistently associated with greater productivity loss, more consultations, more or longer hospitalisations and higher direct and indirect costs than episodic headaches (11).

The aim of this study is to perform a clinical comparison of patients suffering from migraine according to the headache days per month in order to see whether if 15 days of headache per month or more reflect the clinical characteristic of disability and impact from migraine.

## Methods

We performed a prospective observational study. We included consecutive patients from the headache outpatient clinic. A headache neurologist took a clinical history with the following information: (I) demographics (age, sex, race, marital status, level of education and working status); (II) personal background (allergies, physical activity, menses, sleep disorders and tobacco,

alcohol or xanthenes intake); (III) comorbidities; (IV) pain characteristics (location, quality, intensity (visual analogue scale, numeric scale (1–10) and verbal assessment)), pain frequency and duration; (V) presence of aura; (VI) associated symptoms (nausea, vomiting, photophobia, phonophobia, osmophobia, dizziness, worsening with movement, allodynia—12-item Allodynia Symptom Checklist (ASC12)); (VII) migraine triggers; (VIII) premonitory features; (IX) preventive treatment (present, past, type, duration, effectiveness, secondary effects); (X) acute treatment and presence or history of medication overuse as well as (XI) impact on quality of life (Migraine Disability Assessment Test (MIDAS), Headache Impact Test (HIT-6), Short Form Health Survey (SF-36v2)), (XI) anxiety and depression (State/Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Depression Inventory (BDI-II)). A total of 57 variables were analysed. The study was approved by the Vall d'Hebron Clinical Research Ethics Committee (PR(AG)15/2008) and all participants gave written informed consent.

Patients were classified following the ICHD-2 as migraine without aura (MO) and migraine with aura (MA). Patients were also classified according to headache frequency as EM (less than <15 days/month of headache) or CM ( $\geq 15$  days of headache/month). Furthermore, patients with EM were divided between LFEM (0–9 days of headache/month) or HFEM (10–14 days of headache/month) (6).

We performed a comparative analysis between EM and CM based on ICHD classification. After that, the same analysis was made between LFEM, HFEM and CM. We performed a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis in order to explore best cut-off points to define difference for every condition. Finally, we used a new cut-off point ( $\geq 10$  headache days/month) to classify patients according to headache frequency and compared it with the classical cut-off point for CM ( $\geq 15$  headache days/month). In order to assess if this new classification would be better than the classical, regression models were created based on disability and impact on life variables (MIDAS, HIT-6, STAI and BDI-II scales). Predictive capabilities of both models were compared.

Our hypothesis was that patients who suffered from more than 10 days of headache per month presented a similar emotional and functional impact as chronic migraineurs.

## Statistical analysis

Descriptive and frequency statistical analysis were obtained and comparisons were made by use of the SPSS statistical package, version 15.0 for Windows. Variables not normally distributed (P-P plot) were

**Table 1.** Demographics and personal background.

		Global (n = 1109)	EM (n = 855)	CM (n = 254)	p		
Demographics	Gender female	876	79%	78.2%	81.5%	0.264	
	Age (mean ± SD)	43 ± 12.3		42.8 ± 12.4	43.3 ± 12	0.573	
	Marital status						
	Single	282	25.5%	26.9%	20.9%	0.069	
	Married	708	64.0%	63.5%	65.7%		
	Separated/divorced	98	8.9%	8.1%	11.4%		
	Widow	17	1.5%	1.5%	1.6%		
	Education level						
	No studies – primary	220	19.9%	18.1%	26.1%	0.017*	
	Secondary	187	17.0%	16.5%	18.6%		
	Professional education	269	24.4%	24.4%	24.5%		
	University	427	38.7%	41.1%	30.8%		
	Work activity						
	Housewife	65	5.9%	5.3%	7.9%	0.009*	
Active worker	832	75.2%	76.8%	70.0%			
Unemployed	65	5.9%	4.9%	9.1%			
Sick leave	19	1.7%	1.4%	2.8%			
Disability	23	2.1%	1.6%	3.6%			
Retired	53	4.8%	5.3%	3.2%			
Student	44	4.0%	4.3%	2.8%			
Personal background	Body mass index (mean ± SD)	24.7 ± 8.3		24.9 ± 9.2	24.3 ± 4.2		0.386
	Underweight BMI < 18.5%	25	2.3%	1.3%	5.5%	0.034	
	Normal BMI 18.5–24.9%	608	54.8%	56.8%	48%		
	Overweight BMI 24.9–29.9%	332	29.9%	27.6%	37.8%		
	Obesity BMI > 30%	144	13.0%	14.3%	8.7%	0.840	
	Allergies						
	Physical activity						
	No–low	539	48.6%	46.7%	55.1%		0.039*
	Medium	411	37.1%	38.9%	30.7%		
	High	159	14.3%	14.4%	14.2%		
	Sleep disorder	791	71.4%	68.6%	80.7%		<0.001**
	Dyssomnia	82	7.4%	6.3%	11%		0.012*
	Insomnia	482	43.5%	39.6%	56.7%		<0.001**
	OSAS	96	8.7%	8.6%	9.1%		0.805
	Restless leg syndrome	61	5.5%	5%	7.1%	0.201	
	Bruxism	513	46.7%	44.6%	53.8%	0.010*	
	Smokers						
	No	583	52.6%	52.3%	53.5%	0.914	
	Yes	258	23.3%	23.3%	23.2%		
Ex-smoker	268	24.2%	24.4%	23.2%			
Alcohol intake	179	16.1%	16.8%	13.8%	0.244		
Xanthenes intake							
Low	447	40.6%	39.8%	43.3%	0.199		
Moderate	539	49.0%	48.9%	49.2%			
High	114	10.4%	11.2%	7.5%			

EM: episodic migraine; CM: chronic migraine; BMI: body mass index; OSAS: obstructive sleep apnoea syndrome; SD: standard deviation.  
\*p<0.05; \*\*p<0.001.

**Table 2.** Comorbid conditions and migraine.

		Global (n = 1109)	EM (n = 855)	CM (n = 254)	p	
Comorbidities	Anxiety disorder	650	58.7%	55.8%	68.5%	<0.001**
	Anxiety-depressive disorder	467	42.2%	38%	56.3%	<0.001**
	Childhood migraine symptoms	214	21.5%	20.1%	26%	0.059
	Chronic fatigue syndrome	24	2.2%	1.4%	4.7%	0.001*
	Depression	91	8.2%	7%	12.2%	0.008*
	Diabetes mellitus	15	1.4%	1.1%	2.4%	0.126
	Dyslipidaemia	165	14.9%	14.2%	17.3%	0.218
	Endometriosis	36	4.1%	3.3%	6.7%	0.028*
	Epilepsy	30	2.7%	2.9%	2.0%	0.412
	Fibromyalgia	47	4.2%	3.5%	6.7%	0.027*
	Hypertension	106	9.6%	8.9%	11.8%	0.168
	Irritable bowel syndrome	98	8.8%	7.8%	12.2%	0.032*
	Motion sickness	472	42.7%	42.7%	42.9%	0.959
	Psychiatric disorder	307	27.8%	25.1%	37%	<0.001**
	Psychotic syndrome	3	0.3%	0.2%	0.4%	0.544
	Stroke	21	1.9%	2.0%	1.6%	0.668
	Tinnitus	248	22.4%	20.7%	28.0%	0.015*
	Traumatic brain injury	144	13%	12.8%	13.8%	0.677
	Vasospastic angina	2	0.2%	0.1%	0.4%	0.406
Vertigo	329	29.7%	28.3%	34.6%	0.050	

EM: episodic migraine; CM: chronic migraine. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ .

expressed as median (interquartile range). Statistical significance for intergroup differences was assessed by Pearson’s chi-square or Fisher’s exact test for categorical variables, Student’s *t* test for continuous variables and Mann-Whitney *U* test for quantitative variables without an approximately normal distribution (non-parametric data). Ordinal variables were compared using the linear trend chi-square test. Multivariate logistic regression analyses with the different classifications of migraine frequency ( $\geq 10$  and  $\geq 15$  headache days per month) were performed and predicted probabilities were calculated in order to measure the predictive ability of the models. We created the models based on emotional and functional impact variables (MIDAS, HIT-6, STAI, BDI-II). We assessed model discrimination by ROC curves. The area under the ROC curve showed the discriminating ability of the model; an area of 0.5 indicates no discrimination, and an area of 1.0 indicates perfect discrimination.

Comparison between areas was performed with MedCalc Statistical software. ROC curves were also used to obtain sensitivities (Se) and specificities (Sp) for each cut-off point of migraine frequency depending on the patient condition and other factors. The optimal cut-off point was obtained by using the maximum value of the Youden (*J*) index (Se + Sp – 1) (12). A *p* value <0.05 was considered statistically significant.

## Results

The analysis included 1109 patients. A total of 855 patients (77.1%) were diagnosed with EM, 58.4% (648) from the total were LFEM and 18.7% (207) were HFEM. There were 254 patients (22.9%) who were diagnosed with CM. The majority of patients (876; 79%) were female and the mean age was  $43 \pm 12.3$  years. Table 1 summarises the main demographic features of our sample comparing EM vs CM.

We performed a univariate analysis between EM and CM and found significant differences in multiple domains. Patients with CM presented more psychiatric comorbidities (25.1% EM vs. 37% CM  $p < 0.001$ ), more associated pain syndromes such as fibromyalgia (3.5% EM vs. 6.7% CM  $p = 0.027$ ), chronic fatigue syndrome (1.4% EM vs. 4.7% CM  $p = 0.001$ ), irritable bowel syndrome (7.8% EM vs. 12.2% CM  $p = 0.032$ ) and endometriosis (3.3% EM vs. 6.7% CM  $p < 0.028$ ) (see Table 2). When looking at the clinical presentation, CM patients reported more frequent and long-lasting attacks ( $p < 0.001$ ) and higher presence of vertigo (28.3% EM vs. 34.6% CM  $p = 0.05$ ) and dizziness (28% EM vs. 38.7% CM  $p = 0.001$ ). The majority of CM patients were taking a preventive treatment (53.4% EM vs. 72.3% CM  $p < 0.001$ ).

**Table 3.** Disability and quality of life assessment.

		Global (n = 1109)	EM (n = 855)	CM (n = 254)	p	
Disability and quality of life	MIDAS-Disability					
	No or minimal	250	24.8%	27.7%	15.0%	
	Mild	157	15.6%	17.9%	7.7%	<0.001**
	Moderate	209	20.7%	21.7%	17.5%	
	Severe	393	38.9%	32.6%	59.8%	
	HIT-6-Impact					
	None or little impact	65	6.3%	7.0%	4.2%	<0.001**
	Some impact	122	11.9%	14.4%	3.8%	
	Significant impact	153	14.9%	17.1%	7.9%	
	Severe impact	685	66.8%	61.5%	84.2%	
	STAI state					
	No anxiety	685	67.2%	72.4%	50.2%	<0.001**
	Mild to moderate	169	16.6%	16.0%	18.6%	
	Moderate to severe	165	16.2%	11.6%	31.2%	
	STAI trait					
	No anxiety	608	60.1%	64.6%	45.1%	<0.001**
	Mild to moderate	174	17.2%	17.0%	17.9%	
	Moderate to severe	230	22.7%	18.4%	37.0%	
	BDI-II					
	No depression	573	56.5%	62.0%	38.6%	<0.001**
	Mild depression	319	31.5%	29.3%	38.6%	
	Moderate depression	102	10.1%	8.0%	16.9%	
	Severe depression	20	2.0%	0.8%	5.9%	
Quality of life – SFv.36 (mean ± SD)						
Physical function	82.4 ± 19.0	84.0 ± 18.7	77.0 ± 19.0	<0.001**		
Role physical	63.8 ± 23.7	67.0 ± 22.4	52.9 ± 24.9	<0.001**		
Bodily pain	50.3 ± 24.4	53.6 ± 24.3	39.3 ± 21.3	<0.001**		
General health	61.8 ± 21.5	64.6 ± 20.9	52.4 ± 21.2	<0.001**		
Vitality	54.9 ± 20.9	57.6 ± 19.9	45.8 ± 21.3	<0.001**		
Social functioning	71.4 ± 23.5	75.0 ± 22.1	59.5 ± 24.4	<0.001**		
Role emotional	82.9 ± 22.1	85.0 ± 20.8	75.8 ± 24.8	<0.001**		
Mental health	66.6 ± 19.0	68.6 ± 18.3	59.9 ± 20.2	<0.001**		

BDI: Beck Depression Inventory; EM: episodic migraine; CM: chronic migraine; MIDAS: Migraine Disability Assessment Test; HIT-6: Headache Impact Test; STAI: State/Trait Anxiety Inventory. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$ .

Regarding features previously described as risk factors for migraine chronification, though there were a higher proportion of females and lower educational level in the CM group, those differences were not significant. However, significant differences were found in the presence of sleep disorders (68.6% EM vs. 80.7% CM  $p < 0.001$ ) and allodynia (35.3% EM vs. 45.7% CM  $p < 0.001$ ), which is considered a clinical marker of central sensitisation and medication overuse (3% EM vs. 20.9% CM  $p < 0.001$ ). A total of 79 individuals fulfilled International Headache Society (IHS) criteria for medication overuse. The majority of patients who overused analgesia (70.9%) were taking nonsteroidal anti-inflammatory

drugs (NSAIDs), 36.7% were taking triptans, 15.2% analgesics in combination with ergotamine and 48.1% overused other analgesics including paracetamol, metamizole or opioids. EM and CM patients in our sample did not show differences in mean body mass index (BMI), but they did in prevalence of obesity, which was lower in the CM group (14.3% EM vs. 8.7% CM  $p = 0.020$ ).

Finally, when disability and quality of life were assessed, CM patients presented significantly higher MIDAS, HIT-6, STAI, BDI-II and SFv.36 scores indicating more severe disability, a higher impact on quality of life and the presence of anxiety (trait and state) and depression related to migraine ( $p < 0.001$ ) (see Table 3).

**Table 4a.** Clinically significant differences between LFEM and HFEM.

(a) Fifteen variables statistically significant between LFEM and HFEM.

Variable	LFEM (n = 648)	HFEM (n = 207)	p
Gender (female)	75.8%	86.1%	<0.001**
None to low physical activity	45%	54.3%	0.038*
Anxiety syndrome	54.4%	63.5%	0.017*
Insomnia	37.3%	49.8%	0.001*
Pressing pain	54%	65.1%	0.004*
Dizziness	26.1%	34.8%	0.012*
Medication overuse	0.6%	12.2%	<0.001**
Analgesic intake (days/month)	4 (1–8.5)	10 (9–30)	<0.001**
Analgesic intake (tablet/attack)	2 (1.5–3)	3 (1.5–3)	0.005*
Preventive treatment	50.4%	65.1%	<0.001**
Effective preventive treatment	8 (7.5–9)	6 (4–7.5)	<0.001**
Disability (MIDAS)			
No or minimal	31.8%	14.5%	
Mild	20.6%	9.8%	<0.001**
Moderate	22.2%	21%	
Severe	25.4%	54.7%	
Anxiety (STAI state)			
No anxiety	17.8%	59%	
Mild to moderate	15%	18.9%	<0.001**
Moderate to severe	9.5%	22.1%	
Anxiety (STAI trait)			
No anxiety	65.8%	7.7%	
Mild to moderate	75.5%	14.9%	<0.001**
Moderate to severe	16.4%	27.4%	
Depression (BDI-II)			
No depression	65.4%	49.3%	
Mild depression	27.1%	35.8%	<0.001**
Moderate depression	7%	12.1%	
Severe depression	0.5%	2.8%	

LFEM: low-frequency episodic migraine; HFEM: high-frequency episodic migraine; MIDAS: Migraine Disability Assessment Test; BDI: Beck Depression Inventory; STAI: State/Trait Anxiety Inventory.  
\*p<0.05; \*\*p<0.001.

In order to study differences in groups depending on the number of headache days per month, we also performed a comparison between LFEM, HFEM and CM. The univariate analysis showed 15 significant differences, from 57 variables assessed, when LFEM and HFEM were compared against each other. In contrast, only six variables were statistically significant when HFEM and CM were compared (see Table 4a and Table 4b). When disability and impact of life variables were assessed, a positive relationship was found between headache frequency and a worsening of MIDAS, HIT-6, STAI and BDI scales. Strikingly HFEM and CM showed similar distribution in the categories of the MIDAS and STAI scales ( $p < 0.001$ ) (see Figure 1).

Based on the understanding that there are few statistically significant differences regarding clinical

**Table 4b.** Clinically significant differences between HFEM and CM.

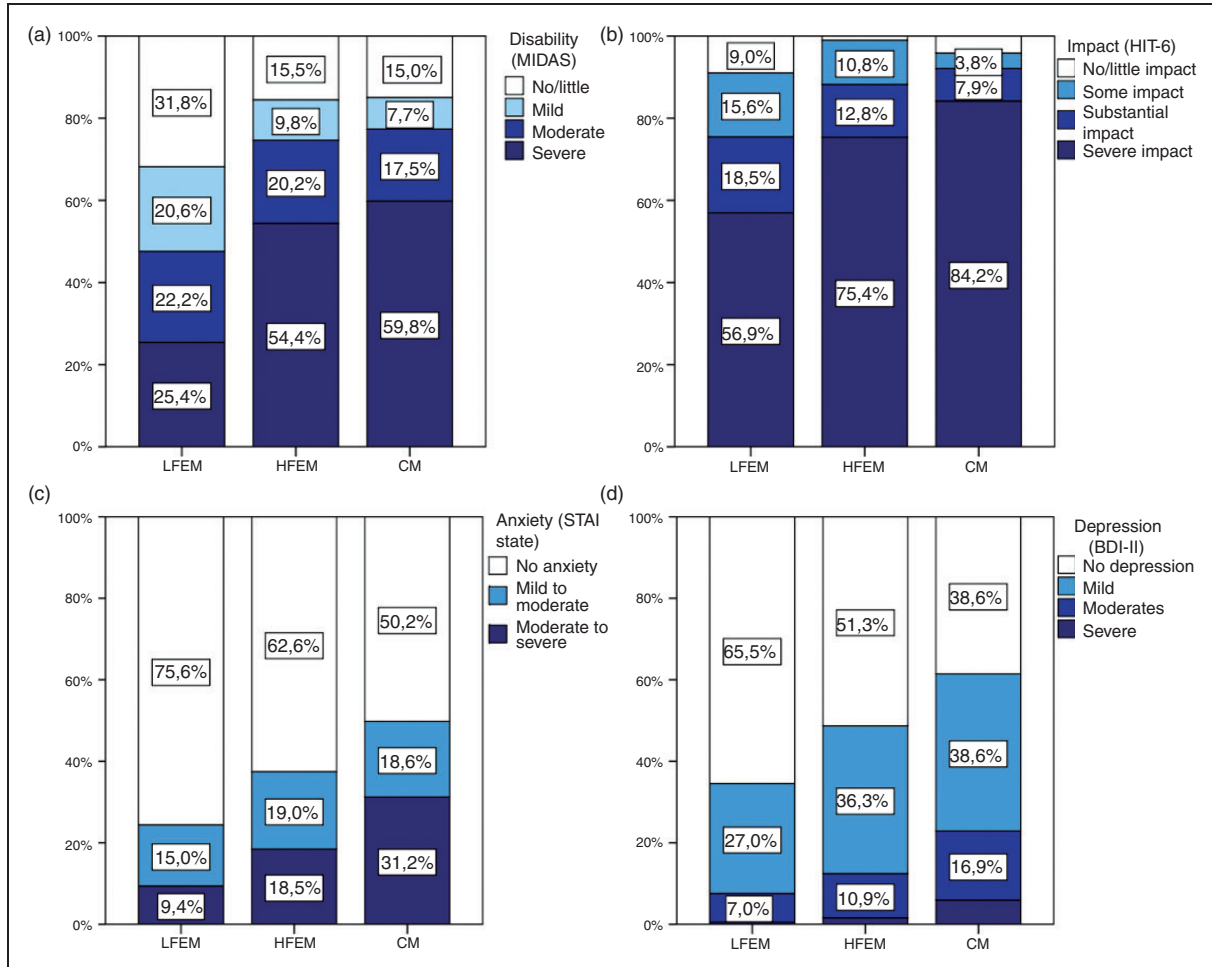
(b) Six variables statistically significant between HFEM and CM.

Variable	HFEM (n = 207)	CM (n = 254)	p
Psychiatric disorder	25.8%	37.8%	0.006*
Anxiety-depressive disorder	42.6%	56.1%	0.004*
Pressing pain	65.1%	55.2%	0.001*
Medication overuse	12.2%	20.4%	0.016*
Analgesic intake (days/month)	10 (9–30)	15 (6–30)	<0.001**
Verbal pain intensity scale			
0–2	1.7%	1.8%	
3	16.2%	17.6%	0.005*
4	49.3%	33.5%	
5	32.8%	47.1%	

LFEM: low-frequency episodic migraine; HFEM: high-frequency episodic migraine; MIDAS: Migraine Disability Assessment Test; BDI: Beck Depression Inventory; STAI: State/Trait Anxiety Inventory.  
\*p<0.05; \*\*p<0.001.

characteristics between HFEM and CM, we intended to construct a new model to better classify patients according to disability. We explored which was the best number of headache days cut-off point for different variables analysed and found that for disability and quality-of-life variables these cut-off points were quite variable. For instance, five or more headache days/month better differentiates patients with severe involvement in MIDAS (Se 86.5%, Sp 50.0%;  $J = 0.356$ ), HIT-6 scale (Se 75.9%, Sp 59.1%;  $J = 0.350$ ); and seven headache days/month for STAI trait (Se 70.9%, Sp 51.9%,  $J = 0.228$ ). On the other hand, higher numbers of headache days are needed to differentiate moderate to severe involvement in anxiety and depression scales: 13 or more days for the STAI state scale (Se 57.6%, Sp 73.0%;  $J = 0.306$ ) or 15 or more headache days for the BDI-II scale (Se 41.0%, Sp 80.8%;  $J = 0.218$ ).

Taking all these variables together, logistic regression models gave us the highest predictive capacity for lower cut-off points (76.9% for five or more headache days). However, other than this cut-off point that defines very low-frequency migraineurs, one was found with good predictive capacity at 10 or more headache days. Thus, it seemed that the cut-off point for HFEM could be a good option to better classify patients based on emotional and functional disability. Compared with the current classification model ( $\chi^2 = 108.72$ , degree of freedom (df) = 4), this new model ( $\chi^2 = 160.45$ , df = 4), has a higher predictive capacity (72.8% vs. 71.8%) without reaching statistically significant differences ( $p = 0.687$ ). However, when we study specifically which variables are better defined with the new model, we can see that disability and impact variables, such as MIDAS and HIT-6 scales, are better defined by the new classification (see Table 5).



**Figure 1.** Disability (a), impact on quality of life (b), anxiety (c) and depression (d) assessment when comparing LFEM, HFEM and CM. HFEM and CM showed similar categories distribution for MIDAS, HIT-6, STAI and BDI scales ( $p < 0.001$ ). LFEM: low-frequency episodic migraine; HFEM: high-frequency episodic migraine; CM: chronic migraine; MIDAS: Migraine Disability Assessment Test; BDI: Beck Depression Inventory; HIT-6: Headache Impact Test; STAI: State/Trait Anxiety Inventory.

### Discussion

Migraine is considered to be a brain disorder which clinically presents with episodic attacks and potential for progression. Headache attacks can increase in frequency, transforming into daily or nearly daily headache over time (6). The definition of CM has evolved over the years but it has always appeared rather ambiguous. Since the first diagnostic criteria for CM were introduced in ICHD-2 (4), 15 headache days per month has been taken as the limit between episodic and chronic migraine. Based on 15 days as the cut-off value, EM and CM have been characterised in many population studies, and significant clinical differences were noticed between both groups (10,13,14).

This study about clinical profiles in patients with migraine based on headache frequency had the following main findings. First, our study replicates previous

described clinical differences between CM and EM. Second, patients suffering from 10 or more headache days per month (HFEM) are closer to CM than to those who suffer from fewer than 10 headache days per month (LFEM). Third, the relationship between headache frequency and headache-related disability and impact on daily life is not linear, so participants suffering from 10 or more headache days per month showed similar emotional and functional disabilities as those with CM.

Our results confirm clinical differences between CM and EM. CM patients show a higher prevalence of anxiety-depressive disorder (15,16), sleep disorders (17), used more acute medication (18) and suffer from allodynia more frequently (19). When we compare CM and EM patients, those suffering from CM also presented poorer outcomes regarding the headache-related disability and impact on daily life (10,11,20).



**Table 5.** Cut-off points of headache days/month.

Variables	>9 days/month			>14 days/month		
	Sensitivity	Specificity	J	Sensitivity	Specificity	J
Severe disability (MIDAS)	62.3%	70.6%	<b>0.329</b>	42.2%	80.4%	0.226
Severe impact (HIT-6)	50.8%	74.7%	<b>0.255</b>	34.7%	82.8%	0.176
Moderate to severe anxiety (STAI state)	66.1%	62.3%	0.284	53.3%	76%	<b>0.293</b>
Moderate to severe anxiety (STAI trait)	58.3%	62.5%	<b>0.208</b>	44.3%	76%	0.203
Depression (BDI-II)	54%	66.8%	0.208	41%	80.8%	<b>0.218</b>

MIDAS: Migraine Disability Assessment Test; BDI: Beck Depression Inventory; HIT-6: Headache Impact Test; STAI: State/Trait Anxiety Inventory; J: Youden index.

However, contrary to previous findings, CM patients of our sample did not show higher rates of obesity. CM and EM patients have similar mean BMI and, when we sorted individuals by BMI categories, both groups showed similar prevalence of being normoweight. But surprisingly, obesity prevalence (BMI > 30) was lower in CM patients. Only 8.4% of CM patients had obesity. This prevalence is lower than other studies which tend to explore the relationship between obesity and migraine (21) and is also lower than the one found in Spain (22).

Another interesting finding is related to acute medication use. In our sample, medication overuse rates were found to be significantly different between three migraine groups. On one hand, it is reasonable to think that acute medication intake increases when headache is more frequent. Accordingly, the vast majority of patients with CM who take analgesics fulfil criteria for medication-overuse headache (MOH). But in our sample only 20.4% of patients with CM fulfil criteria for MOH with 15 mean monthly days of exposure to analgesics. These ratios are similar to previous studies (19,23). But, on the other hand, it is also known that overusing certain medications such as opioids or barbiturates can be independently associated with, or can help to perpetuate headache chronification (18). In our study, the use of these types of medications was uncommon, and the majority of patients took NSAIDs, triptans or ergotamine-containing medications. These data made us think that medication overuse could be one of the many risk factors for chronification. However, given that the main goal of our study was not to evaluate analgesic overuse, we are not able to establish the cause and effect of this relationship.

The main aim of this study was to assess differences in 57 variables depending on headache frequency. Based on the proposal by Bigal and Lipton (6), we performed a univariant analysis comparing participants with LFEM, HFEM and CM. CM and HFEM showed differences in only six categories which included more intense attacks and pressing pain, psychiatric comorbidities and a higher use of analgesics. We found it important to highlight that there were no

significant differences on variables that evaluate emotional and functional disability between CM and HFEM.

Many epidemiological studies focusing on clinical differences between CM and EM had already been published; however, only a few studies have explored the influence of headache frequency (determined by headache days per month) on previously mentioned items. Although there is a tendency for patients with the very lowest frequencies to show less disability, this tendency is not linear. This means that having reached a certain level, those with higher frequencies show similar emotional and functional disabilities, affective distress and depression scores (24). For instance, there is a study that explores the relationship between the frequency and headache intensity with MIDAS and HIT-6 scales and it shows a non-monotonic relationship, that is, similar MIDAS scores from more than 37 headache days/3 months while HIT-6 was similarly affected by more than 8 headache days/3 months (25). Regarding association between depression and anxiety disorders, a significant strong linear trend of higher-prevalence odds ratios with increasing headache frequency (15) has also been shown.

Based on these findings, we performed a multivariate logistic regression with variables related with functional and emotional disability as MIDAS, HIT-6, STAI and BDI-II questionnaires. Despite the fact that the best cut-off points of frequency for each variable could be quite different, it seemed that the cut-off point for HFEM ( $\geq 10$  headache days) could be a good option to better classify patients according to emotional and functional disabilities.

Further research is needed to classify more accurately migraine patients in order to unify diagnostic and therapeutic strategies. In addition to clinical features, molecular biomarkers have also been investigated to differentiate CM from EM. Data from human studies have begun to identify genetic mutations/poly-morphisms and altered levels of specific proinflammatory and neuromodulatory molecules that may correlate with CM. For instance, increased levels of

calcitonin gene-related peptide (CGRP) have been found in CM compared with EM or healthy controls (26). Epigenetic mechanisms may also be involved in the development of migraine so future studies in this field would provide further potential biomarkers for CM. All of these studies will help us differentiate biologic and genetic differences between the disorders in the future.

This study has several limitations. First, in contrast to the majority of previous studies that are based on surveys, our data collection was made in person by a headache specialist as it was conducted at a specialised headache unit. Because of this fact, our cohort includes a higher proportion (22.9%) of CM patients compared with survey-based studies. This makes our CM cohort larger and more detailed than other single-centred studies. Our cohort has the limitation of not reflecting what is encountered in primary care settings or general neurology outpatient clinics. Second, unmeasured or unknown confounders may have influenced the results. We have expressed migraine using frequency categories instead of expressing it in linear headache days, even if the initial analysis was performed considering it a continuum. Finally, this is not a longitudinal study, and we did not assess the same individual over different periods of time confirming the diagnosis using a calendar. A couple of strengths of our study are the large sample size and the analysis which has been made considering the number of headache days, not only by differentiating between EM and CM patients.

This study supports previous evidence that clinical characteristics of CM patients differ from EM patients. It seems that there is a clear difference that is easily recognised by headache specialists, but the cut-off

point that better defines these clinical differences has never been explored. In our study, HFEM patients are as disabled as those diagnosed with CM. Consequently, we encourage neurologists and headache specialists to consider the emotional and functional impact of HFEM patients, as it could be as important as in CM patients, and to take 10 or more headache days per month as the threshold for substantial impact on daily life. A mind shift may allow us not only to define CM and its subsequent disability, but also to recognise those patients who are already disabled and prevent them from evolving to CM, offering them perhaps other therapeutic options. Remission to episodic migraine has been negatively associated with baseline headache frequency (8), so it is likely that the sooner we intensify the migraine treatment, the better remission rates we will obtain and future costs may be avoided.

## Conclusions

EM and CM patients show significant differences regarding clinical presentation but especially when disability and quality of life are assessed. When a group differentiation is made following headache frequency, patients who suffer from 10 to 15 headache days per month have practically no differences compared with CM patients but, in contrast, both groups have many differences compared with LFEM patients. That led us to rethink the concept of when to consider a migraineur to be chronic as we might not be offering HFEM patients some interesting therapeutic options or considerations that might benefit and/or help them to improve.

### Article highlights

- Patients with 10 or more headache days per month have practically no clinical differences compared with chronic migraine (CM) patients.
- Similar to CM patients, high-frequency episodic migraine (HFEM) patients show poor outcomes in functional and emotional disability.
- HFEM patients are highly disabled, thus all therapeutic options should be considered.

### Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: the Institute of Health Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI10/00876), and the Fundació La Marato TV3 (072310).

### Acknowledgments

PPR and JFM made substantial contributions to the conception, design and acquisition of the data. MQL contributed to the analysis and interpretation of the data. MTF wrote the first draft. PPR and JAS critically revised and finally approved the version to be published. All authors fully agree with and approved the version to be published.

### References

1. Willis T. Two discourses concerning the soul of brutes which is that of the vital and sensitive of man: The first is

- physiological shewing the nature, parts, powers, and affections of the same: The other is pathological, which unfolds the diseases which affect it. In: *De anima brutorum*. London: Dring, Harper and Leigh, 1672.
2. Mathew NT, Stubits E and Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: Analysis of factors. *Headache* 1982; 22: 66–68.
  3. Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al. Classification of daily and near-daily headaches: Proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994; 34: 1–7.
  4. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl. 1): 9–160.
  5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
  6. Bigal ME and Lipton RB. Clinical course in migraine: Conceptualizing migraine transformation. *Neurology* 2008; 71: 848–855.
  7. Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia* 2010; 30: 599–609.
  8. Scher I, Stewart W, Ricci A, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81–89.
  9. Bigal ME and Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006; 46: 1334–1343.
  10. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011; 31: 301–315.
  11. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, et al. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: A systematic review. *Cephalalgia* 2011; 31: 837–850.
  12. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, et al. Youden index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J* 2008; 50: 419–430.
  13. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012; 52: 1456–1470.
  14. Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia* 2015; 35: 563–578.
  15. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 147–152.
  16. Buse D, Silberstein S, Manack A, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 2013; 260: 1960–1969.
  17. Ong JC and Park M. Chronic headaches and insomnia: Working toward a biobehavioral model. *Cephalalgia* 2012; 32: 1059–1070.
  18. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157–1168.
  19. Bigal ME and Lipton RB. Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 139–148.
  20. Meletiche DM, Lofland JH and Young WB. Quality-of-life differences between patients with episodic and transformed migraine. *Headache* 2001; 41: 573–578.
  21. Bigal ME, Liberman JN and Lipton RB. Obesity and migraine: A population study. *Neurology* 2006; 66: 545–550.
  22. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA study. *Obes Rev* 2012; 13: 388–392.
  23. Colas R, Munoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse: Epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004; 62: 1338–1342.
  24. Magnusson JE and Becker WJ. Migraine frequency and intensity: Relationship with disability and psychological factors. *Headache* 2003; 43: 1049–1059.
  25. Sauro KM, Rose MS, Becker WJ, et al. HIT-6 and MIDAS as measures of headache disability in a headache referral population. *Headache* 2010; 50: 383–395.
  26. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; 81: 1191–1196.

