
Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Ensayo clínico controlado:
Docencia en neurobiología de dolor crónico como
tratamiento coadyuvante en pacientes con migraña e
indicación de tratamiento preventivo

Autor
Alain García Olea
Director
Gonzalo González Chinchón

© 2018, Alain García Olea

Leioa, 17 de abril de 2018

ÍNDICE	Página I
ABSTRACT	Página IV
1. INTRODUCCIÓN	Página 1
1.1. TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA	Página 1
1.2. INDICACIÓN DE TRATAMIENTO PREVENTIVO	Página 2
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA	Página 2
1.4. LA NEUROMATRIZ DEL DOLOR	Página 3
1.5. DOCENCIA EN NEUROBIOLOGÍA DE DOLOR CRÓNICO COMO TERAPIA	Página 4
1.6. APLICACIÓN DE LA EVIDENCIA EN LA MIGRAÑA	Página 5
1.7. COMPOSICIÓN DE LA DOCENCIA INCLUIDA EN EL ENSAYO	Página 6
1.7.1. Primera clase	Página 6
1.7.2. Segunda clase	Página 6
1.7.3. Tercera clase	Página 7
1.8. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ENSAYO	Página 7
1.8.1. Hipótesis	Página 7
1.8.2. Objetivos	Página 7
1.8.2.1. Objetivos principales y secundarios	Página 7
1.8.2.2. Objetivos específicos	Página 7
2. MATERIALES Y MÉTODOS	Página 9
2.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	Página 9
2.1.1. Población y muestra	Página 9
2.1.1.1. Prerreclutamiento y reclutamiento	Página 9

2.1.2. Criterios de inclusión y exclusión del estudio	Página 11
2.1.3. Aleatorización	Página 11
2.1.4. Variables	Página 12
2.1.4.1. Puntuación en el cuestionario que evalúa la discapacidad en pacientes con migraña: MIDAS	Página 12
2.1.4.2. Puntuación en el cuestionario que evalúa la calidad de vida en pacientes con migraña: HANA	Página 13
2.1.4.3. Puntuación, por semanas, de percepción de dolor en la escala visual analógica (EVA) durante las cefaleas	Página 13
2.1.4.4. Puntuación en el test final de aprendizaje	Página 14
2.1.4.5. Variables demográficas	Página 14
2.1.4.6. Otras variables	Página 14
2.1.5. Análisis estadístico	Página 14
2.2. ETAPAS DEL ENSAYO	Página 15
2.2.1. Primera etapa	Página 16
2.2.2. Segunda etapa	Página 16
2.2.3. Tercera etapa	Página 17
3. RESULTADOS	Página 18
3.1. IGUALDAD ENTRE GRUPOS	Página 19
3.2. CUESTIONARIO DE DISCAPACIDAD POR LA MIGRAÑA	Página 19
3.3. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA POR LA MIGRAÑA	Página 21
3.4. PERCEPCIÓN DEL DOLOR	Página 22

3.5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	Página 23
4. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN	Página 24
4.1. DISCAPACIDAD Y CALIDAD DE VIDA	Página 24
4.2. PERCEPCIÓN DE DOLOR	Página 26
4.3. LIMITACIONES DEL ENSAYO	Página 27
4.3.1. Limitaciones del tamaño muestral	Página 28
4.3.2. Limitaciones temporales	Página 28
4.3.3. Limitaciones logísticas	Página 28
4.4. COMPARACIÓN CON LA EVIDENCIA PUBLICADA	Página 29
4.5. CONSECUENCIAS DEL ENSAYO	Página 30
4.5.1. Generalización de los resultados e implantabilidad	Página 31
4.6. RESUMEN DE LAS CONCLUSIONES	Página 32
5. BIBLIOGRAFÍA	Página 34
6. ANEXOS	Página 41

ABSTRACT

Antecedentes. La migraña es una de las enfermedades más prevalentes e incapacitantes y afecta más intensamente a los pacientes con indicación de tratamiento preventivo, el cual no presenta una efectividad óptima. Los recientes conocimientos fisiopatológicos sustentan que la docencia en neurobiología del dolor puede ser una terapia eficaz.

Objetivos. Comparar la discapacidad, calidad de vida y percepción del dolor en pacientes con migraña e indicación de tratamiento preventivo entre un grupo que recibe docencia en dolor y otro que no la recibe.

Materiales y métodos. Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado no ciego con asignación 1:1 que incluyó pacientes con migraña e indicación de tratamiento preventivo. El grupo experimental añadió a su terapia habitual docencia en el campo del dolor mediante tres clases teóricas y el grupo control continuó con la terapia convencional. Se realizaron cuestionarios validados para medir la discapacidad en migraña (MIDAS), calidad de vida (HANA) y percepción de dolor (EVA). La diferencia entre los resultados antes y después de las clases se compararon entre los dos grupos con un planteamiento bilateral y un nivel de significación de 0,05.

Resultados. La comparación de medias de la diferencia de puntuación entre los cuestionarios iniciales y finales resultó significativa para discapacidad (diferencia de 1,3 puntos con un intervalo de confianza al 95% (IC95) [-12,21, 14,81] en el grupo control frente a 29 IC95 [4, 54] en el experimental) ($p= 0,0407$). También fue significativa para los cuestionarios que miden calidad de vida (diferencia de 5,2 puntos IC95 [-7,27, 17,67] en el grupo control y 64,8 IC95 [32,04, 97,56] en el experimental) ($p=0,0023$), así como en las escalas que miden percepción de dolor (ésta se redujo en 1,7 puntos IC95 [0,67, 2,73] en el grupo experimental y aumentó 0,2 puntos en el grupo control IC95 [-0,84, 0,44]) ($p=0,0023$).

Discusión. El ensayo apoya que la docencia en dolor es un tratamiento eficaz en esta población y posteriores estudios de neuroimagen podrán dilucidar los mecanismos neuronales subyacentes.

Palabras clave: migraña, tratamiento, educación, dolor, neurobiología, sensibilización, habituación, neuromatriz, cognitivo, explicar.

1. INTRODUCCIÓN

La migraña es la sexta patología más prevalente en el mundo y la segunda responsable de discapacidad (primera en mujeres españolas) (1). Se define como una cefalea recurrente, de localización unilateral, pulsátil, de intensidad moderada a severa, duración entre 4 y 72 horas, asociada a náuseas, fotofobia y sonofobia, agravada por la actividad física (2). Puede en ocasiones asociar pródromos denominados aura, que suelen ser visuales o sensoriales unilaterales, de pocos minutos de duración y reversibles.

1.1. TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

El tratamiento establecido para los pacientes con esta enfermedad se basa en dos grandes pilares: la medicación abortiva de las crisis o brotes y la preventiva para evitar éstos. Dentro de la terapia abortiva, con la finalidad de disminuir la sintomatología de la crisis se utilizan los triptanes y analgésicos no esteroideos (3). Existe una gran variedad interindividual en la respuesta a estos tratamientos, y el cese de los síntomas a las dos horas de la crisis se da en la mayoría de series en menos de la mitad de los pacientes (4). Dentro de la farmacología para los brotes agudos se incluyen los antieméticos, ya que los vómitos pueden ser causantes de una relevante incapacitación durante el cuadro.

El tratamiento farmacológico preventivo de las crisis se realiza con distintos medicamentos, de los cuales han demostrado eficacia los antiepilépticos como el topiramato y el ácido valproico (5), algunos betabloqueantes (6), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (7). Algunos principios activos de reciente aparición, como las moléculas antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (8) y anticuerpos monoclonales dirigidos contra el mismo (9) tienen una eficacia variable, y será necesaria mayor evidencia antes de su comercialización (10,11). La inoculación intramuscular de toxina botulínica en diferentes puntos de los músculos cefálicos ha demostrado ser un tratamiento preventivo con cierta utilidad en la disminución de los brotes de migraña (12,13) aunque este procedimiento presenta un considerable efecto placebo (14). La reciente aprobación por parte de la Food and

Drug Association (FDA) del estimulador transcutáneo del nervio vago y la estimulación magnética transcraneal en determinadas áreas cerebrales (15) son terapias preventivas novedosas. La mayoría de los tratamientos preventivos actuales presentan resultados modestos (6,16) y en raras ocasiones consiguen una reducción de los brotes mayor al 50% frente al placebo (17).

1.2. INDICACIÓN DE TRATAMIENTO PREVENTIVO

El tratamiento preventivo se indica, según criterios establecidos, a aquellos pacientes en que la migraña interfiere con su rutina diaria a pesar del tratamiento agudo, que presenten 2 o más crisis al mes (con incapacidad de 3 o más días al mes) y/o que el tratamiento agudo no se pueda administrar de forma eficaz (18).

Estos criterios se utilizan en la población de pacientes que padecen migraña para seleccionar aquellos con características de severidad y para los cuales una disminución de la frecuencia e intensidad de las crisis puede resultar más beneficiosa. Son necesarios debido a los efectos adversos de los medicamentos y procedimientos utilizados, convenientemente descritos en la literatura (19).

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

En los últimos años se han realizado numerosas aportaciones sobre la etiología y fisiopatología de la migraña que han ido desplazando teorías obsoletas. Actualmente la migraña se entiende como una patología de origen neurógeno, en la que se describe una sensibilización periférica de las neuronas trigémino-vasculares y una sensibilización central de las neuronas de segundo orden (desde el núcleo espinal del trigémino hasta áreas subcorticales y corticales (20)).

Las vías neuronales periféricas sensibilizadas promueven la aferencia sensorial al núcleo espinal trigeminal debido a un aumento de CGRP, sustancia P, y otras moléculas que se hacen presentes en los terminales perivasculares de las neuronas periféricas. El detonante de la sensibilización periférica es controvertido, ya que este mecanismo neurológico se suele activar ante un daño potencial o consumado, mientras que en la migraña no existe tal agresión inicial. Algunas teorías apuntan a que la predisposición interindividual (genéticamente determinada) provoca que las primeras neuronas se sensibilicen con facilidad (20) ya que favorece la aparición de

ondas de depresión cortical propagada. Estas ondas parecen ser las responsables de los pródromos neurológicos y los estímulos iniciales para la sensibilización de la vía (tanto central como periférica), aunque la evidencia al respecto es limitada (21,22). Como sucede en otras sinapsis, si la estimulación es intensa y persistente, las neuronas conectadas con la vía periférica pueden sensibilizarse, contribuyendo así a generar una red neuronal sensibilizada.

Otra teoría que explica el inicio de la sensibilización plantea que estructuras superiores, a través del diencefalo (tálamo, núcleo A11 hipotalámico) y estructuras troncoencefálicas (sustancia gris periacueductal ventrolateral, médula rostroventral) pueden promover la sensibilización central a través una activación disminuida del sistema de modulación nociceptiva descendente (22). Actúan principalmente en la sinapsis entre la vía periférica y el núcleo espinal trigeminal. La desadaptación de estas estructuras superiores no sólo favorece la sensibilización en esas terminaciones sinápticas, sino que a través de un tráfico bidireccional puede sensibilizar el sistema trigeminovascular (sensibilización hacia neuronas de la periferia en contacto con terminaciones de vasos y meninges) (23,24). La teoría también se apoya en que en la migraña hay una disminución de habituación a los estímulos (25,26) debida a un componente primordialmente central (27). Esta segunda teoría, que explica la sensibilización a partir de estructuras encefálicas, cobra mayor relevancia debido a que algunas regiones moduladoras del dolor vía descendente (28) son componentes de la neuromatriz del dolor o están íntimamente ligadas a ella.

Con estos datos, hay indicios para pensar que el sistema nervioso central, la sensibilización periférica y central, así como la habituación y modulación del dolor, son claves en la etiopatogenia de la migraña.

1.4. LA NEUROMATRIZ DEL DOLOR

El estudio de la topografía cerebral del dolor ha cobrado gran interés en los últimos años. Con las técnicas de imagen a tiempo real disponibles cada vez son más los estudios que avalan que la experiencia de dolor aparece en la consciencia por la activación de diferentes componentes cerebrales interconectados (29–31). Estas zonas se encargan habitualmente de procesamientos cognitivos (corteza prefrontal, corteza cingulada anterior, área motora suplementaria), emocionales (ganglios de la

base, ínsula anterior, amígdala, parte de corteza cingulada anterior y prefrontal) y sensoriales (tálamo, cerebelo, ínsula posterior, corteza somatosensorial primaria y secundaria). La implicación de estas áreas apoya que la evaluación del dolor comprende una esfera sensorial, una emocional y una cognitiva (32) que, coordinadas, realizan una valoración y la reflejan como experiencia de dolor en la consciencia.

Además, los pacientes con dolor crónico presentan diferentes modificaciones tanto estructurales como de las conexiones que establecen estas estructuras entre sí (33,34). Esto se relaciona con los conceptos de neuroplasticidad cerebral y hace referencia a la capacidad del cerebro de modificar sus conexiones, e incluso su estructura, en relación al ambiente. La neuroplasticidad influye sobre las conexiones que establecen las áreas de la neuromatriz del dolor y modifican la experiencia del mismo (26,33,35,36).

1.5. DOCENCIA EN NEUROBIOLOGÍA DE DOLOR CRÓNICO COMO TERAPIA

La evidencia que apoya el papel de las áreas de la neuromatriz en el dolor crónico es cada vez mayor. Por una parte, la interrelación entre sus componentes es la que permite evaluar situaciones y experimentar el dolor, y por otro, algunos de los componentes como la amígdala o estructuras diencefálicas tienen un papel esencial en las vías descendentes moduladoras del dolor responsables, como se ha explicado, de los mecanismos de sensibilización central y periférica.

Como una modificación terapéutica basada en la presumible base etiológica del dolor crónico, investigadores en el área del dolor crónico lumbar, el cual presenta un gran componente de sensibilización central (37), plantearon enseñar conceptos de dolor crónico a pacientes. Su objetivo era valerse de la neuroplasticidad para modificar las conexiones neuronales establecidas que erróneamente valoran situaciones como peligrosas y provocan dolor (38). Algunos de esos estudios muestran que explicar las bases fisiopatológicas y biológicas del dolor de una manera sencilla puede disminuir la experiencia subjetiva de sufrimiento en pacientes con dolor crónico de espalda (39,40). Hay algunos ensayos más que apoyan la teoría educativa en el dolor (41–47), y otros que no encuentran diferencias significativas haciendo uso de la misma

(48). Cada grupo de trabajo utiliza diversos métodos, aunque una docencia basada en metáforas parece conseguir una mayor eficacia (49). La mayoría de estudios coinciden en que se precisa aumentar la evidencia sobre qué conceptos deben explicarse y cómo su comprensión modifica la percepción del dolor.

1.6. APLICACIÓN DE LA EVIDENCIA EN LA MIGRAÑA

En la migraña, los conocimientos y planteamientos fisiopatológicos expuestos han supuesto un cambio de paradigma en las teorías clásicas (teoría vascular, precipitantes que debían evitarse, etcétera). Los comités de expertos en migraña a nivel internacional plantean que los métodos de huida de los precipitantes y agravantes no tienen utilidad (50,51), a pesar de que siguen siendo parte de las recomendaciones en la práctica clínica habitual. En la recientemente publicada tercera edición de la clasificación internacional de cefaleas, desaparecen de la definición los precipitantes que aparecían en la segunda edición, los agravantes pasan a explicarse como molestias secundarias al dolor en el brote migrañoso y se añade la migraña en relación con la menstruación en un apéndice separado porque no se valora que tenga que considerarse una entidad propia (2).

Por otra parte, los tratamientos en los que a nivel experimental se albergan más esperanzas son los que actúan sobre los mecanismos de sensibilización central (principios activos con el CGRP o su receptor como diana (52)), periférica (neurotoxina botulínica o los anteriores) o directamente sobre componentes cerebrales de la neuromatriz del dolor mediante electromagnetismo (53). La mayoría de los estudios relacionados con psicoterapia en migraña se centran en entrenamiento de relajación y terapia cognitiva conductual, que aunque han demostrado cierta utilidad insisten en que se precisa de más investigación (54,55).

En este contexto, emerge una nueva posible vía de tratamiento desde una perspectiva de educación en dolor, basándose en la modificación de las conexiones neuronales desadaptativas de la neuromatriz y actuando principalmente sobre elementos cognitivos de la misma. Existen diferentes estudios que demuestran que puede ejercerse un control voluntario sobre ciertas zonas cerebrales presentes en la neuromatriz del dolor y que esto modifica la percepción del mismo (56). En cuanto al modo de conseguir ese control del dolor no hay un consenso, ya que cada sujeto

actúa de manera distinta para lograrlo tras una explicación común de lo que se pretende conseguir. De cualquier modo, la información o docencia sobre los mecanismos subyacentes parece ser determinante a la hora de poder actuar sobre la neuromatriz.

Este ensayo clínico controlado surge en el contexto de la modesta efectividad de las terapias actuales en pacientes con indicación de tratamiento preventivo con intención de establecer una nueva línea de tratamiento mediante unas clases sobre dolor crónico en migraña. Con ellas, se persigue que actuando sobre el componente cognitivo de la neuromatriz se modifiquen ciertas conexiones neuronales (neuroplasticidad) en la misma. Esto a su vez podría modular la sensibilización de las vías aferentes reguladas por elementos corticales y diencefálicos –que están conectados con la neuromatriz o forman parte de ella-, favoreciendo así una reducción en la percepción de dolor, una disminución de brotes de migraña y, principalmente, una disminución de la discapacidad que produce esta patología.

1.7. COMPOSICIÓN DE LA DOCENCIA IMPARTIDA EN EL ENSAYO

Como se ha mencionado en anteriores apartados, la fisiopatología de la migraña es amplia y la neurobiología del dolor lo es más. Es importante delimitar qué elementos considera este estudio relevantes para la docencia a los pacientes. Éstos se resumen en los siguientes apartados, por clases, ya que fueron los temas impartidos en éstas.

1.7.1. Primera clase

En la primera clase se decidió impartir los siguientes conceptos: utilidad evolutiva del dolor, origen de la experiencia del dolor en el mecanismo evaluativo del cerebro, diferencia entre dolor y daño, vía nociceptiva (nociceptores, médula espinal, centros superiores), sinapsis, glomérulo sináptico, concepto de sumación espacial y modulación descendente del dolor.

1.7.2. Segunda clase

La segunda clase, con material más complejo, versó sobre: neuromatriz del dolor, esferas emocional, sensorial y cognitiva del dolor, etiología central en el dolor crónico, habituación y sensibilización como conceptos y como elementos alterados

en la migraña, modulación descendente del dolor desde componentes diencefálicos, inmovilidad como conducta desadaptativa.

1.7.3. Tercera clase

Para finalizar, se abordaron la desmitificación de los precipitantes y agravantes, aprendizaje del dolor, neuroplasticidad, ligera introducción al componente emocional del dolor con citas bibliográficas (57–59), importancia de la atención dentro del componente cognitivo, repaso de la vía nociceptiva e introducción del mecanismo de compuerta de entrada al dolor (60) anotaciones sobre el sueño y el estrés como favorecedores de la sensibilización pero no como factores etiológicos ni precipitantes, cefalea inducida por medicación y efecto placebo.

1.8. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ENSAYO

1.8.1. Hipótesis

La enseñanza de conceptos neurobiológicos del dolor sumada al tratamiento convencional mejora la calidad de vida, reduce la discapacidad y disminuye la percepción de dolor en pacientes con migraña candidatos a recibir tratamiento preventivo frente a los pacientes que reciben exclusivamente la terapia convencional.

1.8.2. Objetivos

1.8.2.1. Objetivos principales y secundarios

El objetivo principal fue comparar la discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña que cumplían criterios para ser usuarios de tratamiento preventivo entre dos grupos: uno experimental con su tratamiento convencional y educación en el campo del dolor crónico frente a otro, control, que recibió únicamente el tratamiento convencional. Estudiar la disminución de la percepción del dolor ligada al aumento del conocimiento sobre biología del dolor se estableció como objetivo secundario.

1.8.2.2. Objetivos específicos

Determinar si existen diferencias entre los dos grupos en las puntuaciones de los cuestionarios MIDAS (indicador de la discapacidad provocada por la migraña) y HANA (indicador de la calidad de vida en pacientes con migraña) al principio y final del ensayo. Un objetivo específico fue, además, estudiar si se modificaban los niveles de incapacidad I a IV en los que quedaban englobados los pacientes según la escala MIDAS.

Otro objetivo específico fue discernir si los valores medios de las escalas visuales analógicas (EVA, indicador de percepción de dolor) se modificaban a medida que se impartían conocimientos sobre dolor crónico en el grupo experimental frente al control.

Para determinar que la responsable de la diferencia de resultados entre los dos grupos fuera la modificación del conocimiento en neurobiología de dolor crónico, un objetivo específico fue aumentar el entendimiento sobre la biología del dolor en los pacientes del grupo experimental.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

El proyecto de investigación es un estudio piloto que se ajusta a las características de un ensayo clínico controlado aleatorizado sin enmascaramiento, paralelo y con asignación 1:1. En él se utilizó la docencia en el campo del dolor crónico como tratamiento complementario a la terapéutica indicada en pacientes con migraña e indicación de tratamiento preventivo en el grupo experimental, mientras que el grupo control continuó con el tratamiento habitual. Se compararon las diferencias en las escalas de discapacidad, calidad de vida y percepción de dolor entre la entrada en el estudio y la finalización del mismo en los dos grupos, para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento convencional y el tratamiento convencional más el aprendizaje sobre dolor crónico. El proceso fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Álava (HUA) con el expediente 2017-040 (**Anexo 1**).

2.1.1. Población y muestra

Se decidió dirigir el ensayo clínico a pacientes con migraña e indicación de tratamiento preventivo debido a que es una parte de la población migrañosa que sufre mayor incapacidad y porque son los potenciales usuarios de la medicación preventiva citada. Para establecer una muestra representativa de esta población, el reclutamiento se realizó en el servicio de Neurología del HUA, ofreciéndose como un estudio piloto a los pacientes con diagnóstico de migraña con indicación de tratamiento preventivo que acudieron a consulta con los neurólogos del servicio.

2.1.1.1. Prerreclutamiento y reclutamiento

Cuando los pacientes acudieron a consulta para el tratamiento de su migraña, el clínico les pautó la terapia que consideró apropiada y les ofreció entrar en el ensayo si presentaban indicaciones de tratamiento preventivo (18). Junto con el ofrecimiento a entrar en el estudio se les dio la información referente al mismo y se les aportaron las hojas de información al paciente (**Anexo 2**). Éste fue un prerreclutamiento para sondear qué personas estarían interesadas en participar en el estudio y se recogieron

sus datos de contacto (nombre, dos apellidos y número de teléfono). Se informó al paciente de que estos datos serían utilizados para el contacto por parte del investigador principal, que es alumno de sexto de Medicina y que dirigió el ensayo tutorizado por un neurólogo colegiado. El proceso de prerreclutamiento se prolongó 6 meses.

Posteriormente, el investigador principal realizó una llamada telefónica unas semanas antes de iniciar el ensayo. Esta llamada se realizó para confirmar que los pacientes seguían interesados en la entrada en el estudio y para concertar una cita con ellos con dos fines: esclarecer que no tuvieran dudas respecto al ensayo y que firmaran el consentimiento informado si deseaban entrar en éste. Junto con el consentimiento informado firmaron un documento para autorizar expresamente al investigador principal a consultar su historia clínica, ya que por ser alumno de sexto de Medicina no tiene acceso a ella ni autoridad para revisarla. Con el consentimiento y dicho documento, el investigador podría solicitar los datos relevantes de su historia al Jefe de la Unidad de Atención Primaria a la que corresponde el paciente, siguiendo el protocolo para dicho fin sin ser personal sanitario autorizado (**Anexo 3**) (61). Una vez firmaron estos documentos, se consideraron pacientes reclutados en el estudio.

Para el cálculo de pacientes que se requerían en el estudio se utilizó el cálculo para dicho fin publicado en Fisterra (62). Se consideró que una diferencia de 10 puntos en la escala de discapacidad MIDAS se trataba de una diferencia clínicamente relevante y se tomó una desviación típica de 10 en la misma atendiendo a estudios metodológicamente bien diseñados que aplicaron este cuestionario (63). Sin embargo, se esperaba que la dispersión fuera algo menor ya que la variable a valorar era la diferencia de medias en esa escala entre el inicio y final del ensayo y no la puntuación en la misma. Se consideraron un nivel de significación α de 0,05 y un poder estadístico del 90%.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times S^2}{d^2} = \frac{2(1,96 + 1,282)^2 \times 10^2}{10^2} \approx 21$$

Ecuación 1. Cálculo del tamaño muestral para la comparación de dos medias. La letra n hace referencia a los sujetos necesarios en la muestra, Z_{α} y Z_{β} al valor Z correspondiente al riesgo α (0,05) y β (0,1) deseados respectivamente, S^2 a la varianza de la variable cuantitativa del grupo control y d al mínimo valor de diferencia que se desea detectar.

Ante este resultado (**Ecuación 1**) se fijó el número de pacientes a reclutar en 22. El número de pacientes que se prerreclutaron fueron 34, teniendo en cuenta un porcentaje que pudiera arrepentirse de participar para el momento de la llamada o que pudiera presentar alguna nueva condición que les impidiera participar.

2.1.2. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio

Los criterios de inclusión de los participantes fueron (a) diagnóstico de migraña con indicación de tratamiento preventivo por un neurólogo colegiado, con al menos una prueba de imagen, bioquímica y hemograma que descartasen afección orgánica que pudiera causar la sintomatología de la cefalea (b) menores de 65 años y mayores de 18. Los pacientes diagnosticados previamente de migraña también tuvieron opción de entrar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron (a) poseer conocimientos avanzados sobre neurobiología de dolor crónico o incapacidad para adquirir nuevos conocimientos (demencia u otros trastornos que mermasen la capacidad de comprensión o retención de información) (b) diagnóstico de depresión mayor u otros diagnósticos psiquiátricos que pudieran interferir en el dolor crónico (síndrome de Münchhausen, entre otros) (c) trastorno orgánico que explicase la cefalea (prueba de imagen alterada -lesión ocupante de espacio-) (d) patologías crónicas que se relacionasen con dolor crónico (fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo...) (e) pacientes oncológicos o que hubieron recibido quimioterapia o que llevasen en remisión completa de un antecedente oncológico menos de cinco años.

2.1.3. Aleatorización

Una vez completado el reclutamiento de los pacientes (tras la llamada y la cita con el investigador principal) éste realizó una aleatorización restrictiva global, con asignación 1:1 para tener el mismo número de sujetos en ambos brazos del estudio.

Para aleatorizar los pacientes se les asignó un código alfanumérico en el orden en que firmaron el consentimiento informado. Cuando finalizó el reclutamiento se introdujo la parte numérica de sus códigos en una herramienta informática (64) para establecer dos grupos aleatoriamente. Dicha randomización fue grabada en vídeo con el fin de demostrar la transparencia en el proceso. Los pacientes asignados al primer

grupo fueron seleccionados para ser tratados con las sesiones educativas como un extra a su tratamiento de base mientras que los del segundo grupo continuaron únicamente con las indicaciones pautadas por su clínico responsable.

2.1.4. Variables

Se estudiaron diferentes variables, dos principales, una secundaria y otras utilizadas para estudiar la homogeneidad entre los grupos estudiados. El motivo de usar dos cuestionarios como variables principales (el cuestionario que evalúa la discapacidad en pacientes con migraña (MIDAS) y el que evalúa el impacto de la migraña en la calidad de vida (HANA)) fue que estaban validados para medir dichas características (63,65) y su disponibilidad en castellano para la adecuada comprensión de los pacientes (66,67). Se seleccionaron porque se consideraron la calidad de vida y la incapacidad producida por la enfermedad los factores de mayor relevancia en la patología. Según la última guía de buena práctica clínica sobre migraña y otras cefaleas, estos cuestionarios no se utilizan en la práctica clínica habitual y su uso se reserva normalmente al campo experimental en nuestra región (68). La modificación de la percepción del dolor fue la variable secundaria analizada.

2.1.4.1. Puntuación en el cuestionario que evalúa la discapacidad en pacientes con migraña: MIDAS

Este cuestionario mide la discapacidad en base a cinco preguntas (**Anexo 4**). Los pacientes indican el número de días que han perdido en el trabajo o en la escuela (pregunta 1^a), en el hogar (3^a) y en las actividades familiares, sociales o recreativas (5^a). Otras preguntas evalúan los días con limitaciones importantes en la actividad (al menos 50% de disminución de la productividad) en el trabajo (2^a) y en el hogar (4^a).

La suma de los días reflejados en estas preguntas indican el intervalo de demandas en la vida del individuo. Hay dos preguntas adicionales que miden (a) la frecuencia de las cefaleas e (b) intensidad del dolor, pero estas puntuaciones no se suman al total obtenido. Las preguntas se remiten a los últimos tres meses (los estudios lo consideran un intervalo lo suficientemente corto como para recordarlo) (66).

La puntuación del cuestionario divide los pacientes en cuatro niveles de discapacidad: grado I (de 0 a 5 puntos) con ligeras limitaciones y pocas necesidades de tratamiento, grado II (de 6 a 10) que padecen limitaciones moderadas y necesidades moderadas de tratamiento y grados III (de 11 a 20 puntos) y IV (más de 20), con limitaciones graves y grandes necesidades de tratamiento.

En el estudio se pasó este cuestionario al inicio y al final del mismo. La diferencia entre ellos antes y después de que se impartieran las clases fue la primera variable principal que se comparó entre los dos grupos.

2.1.4.2. Puntuación en el cuestionario que evalúa el impacto de la migraña en la calidad de vida: HANA

El cuestionario mide el impacto de varios aspectos de la vida diaria, su frecuencia, y grado de molestia en el último mes (**Anexo 5**). Evalúa siete dominios: ansiedad o preocupación, depresión, autocontrol, energía, función social, actividades sociales o familiares, e impacto general de la migraña. Las respuestas de los siete dominios se dividen en dos categorías: categoría A ¿con qué frecuencia ocurre el problema? Y categoría B ¿cuánto le molesta el problema? Se mide cuantitativamente con las mismas opciones; para A 1: nunca, 2: raramente, 3: a veces, 4: frecuentemente, 5: todo el tiempo; para B 1: nada, 2: algo, 3: un poco, 4: mucho, 5: resulta un gran problema. La puntuación final del HANA se obtiene mediante la suma del producto de las categorías A y B en los diferentes dominios.

De la misma manera que en la escala MIDAS, se realizó este cuestionario al inicio y al final del ensayo. La diferencia entre las puntuaciones fue la segunda variable principal que se comparó entre los grupos.

2.1.4.3. Puntuación, por semanas, de percepción de dolor en la escala visual analógica (EVA) durante las cefaleas

Las escalas visuales analógicas se caracterizan por ser líneas de 10 centímetros. La EVA es un método adecuado y fácil de usar para monitorizar la satisfacción con el tratamiento y necesidad de cambios en pacientes con migraña crónica (**Anexo 6**)(69). Estas escalas se utilizaron para conocer la percepción del dolor antes de la primera

charla, entre la primera y la segunda, entre la segunda y la tercera, y después de la última charla en el caso del grupo experimental, y compararlo con la percepción del grupo control en esos periodos. Con ello se estudió la diferencia de percepción de dolor a medida que aumentaba el conocimiento sobre la neurobiología del dolor crónico.

2.1.4.4. Puntuación en el test final de aprendizaje

El test final consistió en 10 preguntas de respuesta verdadero o falso sobre las clases impartidas: 4 sobre la primera clase, 3 sobre la segunda y 4 sobre la tercera. Las respuestas positivas sumaron un punto y las negativas 0 puntos. Una puntuación por debajo de 5 puntos se consideró criterio de eliminación (**Anexo 7**). El motivo de la realización de este test fue demostrar que la diferencia hallada entre el grupo experimental y el grupo control estuviera relacionada con la adquisición de conocimientos respecto al dolor y no a la mayor frecuencia de visitas, el efecto Hawthorne u otros factores confusores.

2.1.4.5. Variables demográficas

Se estudiaron variables de sexo y edad para analizar la igualdad entre los dos grupos aleatorizados.

2.1.4.6. Otras variables

La presencia o ausencia de tratamiento preventivo durante el ensayo se utilizó también para estudiar la igualdad entre los dos grupos. No se hicieron distinciones entre qué tratamiento preventivo estaba utilizando el participante, ni cuánto tiempo duró su uso dentro del ensayo.

2.1.5. Análisis estadístico

Se hizo uso del paquete estadístico informático STATA[®]10.0. En primer lugar se realizó una comparación de las variables edad, sexo y uso de tratamiento preventivo entre los grupos control y experimental para detectar posibles diferencias entre ellos que pudieran requerir el estudio de posibles factores de confusión. Las variables categóricas se compararon con la prueba exacta de Fisher por tener varias

frecuencias con un número menor de 5 y la cuantitativa con la t de Student ya que la variable se ajustaba a la normalidad acorde al test de Shapiro-Wilk y demostró homocedasticidad con el test de Levene y los estadísticos de Brown y Forsythe. También se comprobó si había diferencias en las puntuaciones de los cuestionarios MIDAS y HANA iniciales entre los dos grupos (utilizando la U de Mann-Whitney para la escala MIDAS al no ajustarse los datos a una distribución normal en el grupo control y la t de Student para el cuestionario HANA que sí lo hacía y presentaba igualdad de varianzas).

A continuación se calculó la diferencia entre las puntuaciones de los cuestionarios MIDAS y HANA al principio y al final del ensayo. Se comparó la diferencia entre las puntuaciones iniciales y finales entre los dos grupos, para comprobar si existía diferencia entre ellas. Estas comparaciones entre los grupos se realizaron con una comparación de medias ya que las dos variables (diferencia entre cuestionarios MIDAS y diferencia entre cuestionarios HANA entre el inicio y final del ensayo) mostraron, en los dos grupos, una distribución normal con el test de Shapiro-Wilk. Tanto el test de Levene como los estadísticos de Brown y Forsythe mostraron una diferencia significativa de varianzas para la diferencia entre los cuestionarios HANA, por lo que se realizó la comparación con el test de Welch. Para las diferencias en los cuestionarios MIDAS ambos grupos presentaban igualdad de varianzas por lo que se usó la t de Student. Las comparaciones se realizaron con un planteamiento bilateral y una seguridad del 95%, pudiéndose rechazar la hipótesis nula de iguales puntuaciones con un valor de p menor al nivel de significación $\alpha=0,05$.

Para el análisis de la percepción de dolor, se realizó una comparación de las medias entre los grupos para cada uno de los periodos. En todos los periodos los datos se ajustaban en los dos grupos a la normalidad y presentaban igualdad de varianzas por lo que se compararon con el estadístico de la t de Student.

Se realizó el análisis por intención de tratar modificada, excluyendo los pacientes con criterios de exclusión claros y pacientes con diagnóstico distinto a migraña. Un estricto análisis por intención de tratar podría modificar los resultados de forma notable al añadir pacientes con criterios de exclusión o carencia de criterios de inclusión sin mostrar la eficacia real que se deseaba estudiar en este estudio piloto.

2.2. ETAPAS DEL ENSAYO

2.2.1. Primera etapa

La primera reunión aconteció con el fin de esclarecer las dudas sobre el ensayo y proceder a la firma de los documentos necesarios para el reclutamiento en el estudio. Después de la firma del consentimiento, se asignó el código alfanumérico en orden de cita a los pacientes para utilizar éste en vez de los nombres en los documentos que se utilizaron durante la participación, de manera que se preservase la confidencialidad del paciente. En esa misma primera cita antes de la intervención, se realizó a los participantes (que aún no tenían grupo asignado) dos cuestionarios: el cuestionario MIDAS y el HANA ya explicados. Se realizaron en una sala de reuniones de la sexta planta del Hospital Santiago Apóstol, sede perteneciente al HUA bajo la supervisión del investigador principal, quien pudo contestar cualquier duda durante la cumplimentación de los formularios. Los cuestionarios se realizaron independientemente de si hubieran empezado con el tratamiento pautado por su clínico o no, ya que la educación del dolor se introdujo como un tratamiento complementario al tratamiento habitual, no sustitutivo del mismo.

También se les proporcionaron varias páginas con EVAs, para que en cada cefalea entre las visitas indicasen el dolor percibido mediante una marca con un lápiz o bolígrafo en las líneas de 10 centímetros y añadieran la fecha. Se les indicó que las escalas se recogerían en la última visita. En esta primera consulta el investigador también realizó una anamnesis direccionada a detectar los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Cuando se reclutó a todos los pacientes se procedió a la aleatorización informática de los códigos y se informó a los pacientes sobre el grupo al que pertenecerían durante el ensayo.

2.2.2. Segunda etapa

En el brazo experimental comenzaron las clases impartidas por el investigador principal diez días después de reclutar al último paciente. Teniendo en cuenta la evidencia que apoya el uso de metáforas y ejemplos para la explicación de estos conceptos (49), se realizaron tres presentaciones orales interactivas con esas características y material multimedia en un proyector (haciendo uso de la plataforma

de presentaciones Prezi®). En cada uno de los seminarios se expusieron varios conceptos principales que están resumidos en el apartado 1.7. de este artículo. Las charlas fueron consultadas para su revisión y adecuación por parte del tutor del investigador principal y fueron impartidas en una sala de reuniones del edificio de consultas externas del HUA –primera clase- y en un aula de la unidad docente de Medicina –segunda y tercera-. Tras la segunda charla, se hizo entrega a los participantes de un pequeño resumen de las dos primeras clases para que pudieran consultarlo de manera más asidua, y tras cada sesión se les facilitó una dirección web en la que podían volver a ver la clase que había sido grabada en vídeo. El tiempo estipulado entre las clases para la asimilación de conceptos fue de una semana entre la primera y la segunda y dos semanas entre la segunda y la tercera, debido a que el temario impartido en la segunda clase comprendía conceptos más complejos y disponían del documento para poder repasarlos. Entre la tercera clase y la última cita pasaron de media también dos semanas. En el brazo control en esta segunda etapa no acudieron a ninguna reunión relacionada con el estudio.

En ambos grupos, durante la segunda etapa, los participantes anotaron en las EVAs su percepción de dolor en los brotes de migraña así como la fecha de dichos brotes.

2.2.3. Tercera etapa

En una última visita después de las charlas, se repitieron los cuestionarios MIDAS y HANA y se recogieron las EVAs. Asimismo, se realizó un examen para evaluar los conceptos aprendidos al final de las tres charlas mediante el test con 10 enunciados de verdadero/falso en el grupo experimental. En el grupo control esta última reunión consistió únicamente en la repetición de los cuestionarios MIDAS y HANA y en la recogida de las EVAs.

3. RESULTADOS

Como se esquematiza en la **Figura 1**, de los 34 pacientes prerreclutados inicialmente se reclutaron 24 en la primera etapa por discordancia entre los criterios de elegibilidad o negativa a participar en el estudio. Tras el reclutamiento y aleatorización de los participantes se dieron 4 salidas, tres de ellas por identificarse criterios de exclusión mediante una concisa anamnesis (neoplasia tiroidea dos años antes, fibromialgia de reciente diagnóstico y aprendizaje en neurobiología de dolor crónico en el grupo control demostrada por obtener un 8 sobre 10 en el test diseñado para los participantes del grupo experimental). Una de ellas abandonó por modificarse su diagnóstico a cefalea tensional respondedora a benzodiacepinas, no presentando requisitos para ser incluida en el ensayo. Dos de los participantes que abandonaron pertenecían al grupo control y otros dos al experimental. Por tanto, en el análisis final se incluyeron 20 pacientes (10 en cada grupo). Todos los pacientes del grupo experimental aprobaron el test realizado para evaluar los conocimientos impartidos en las clases y fueron por ello incluidos en el mencionado análisis.

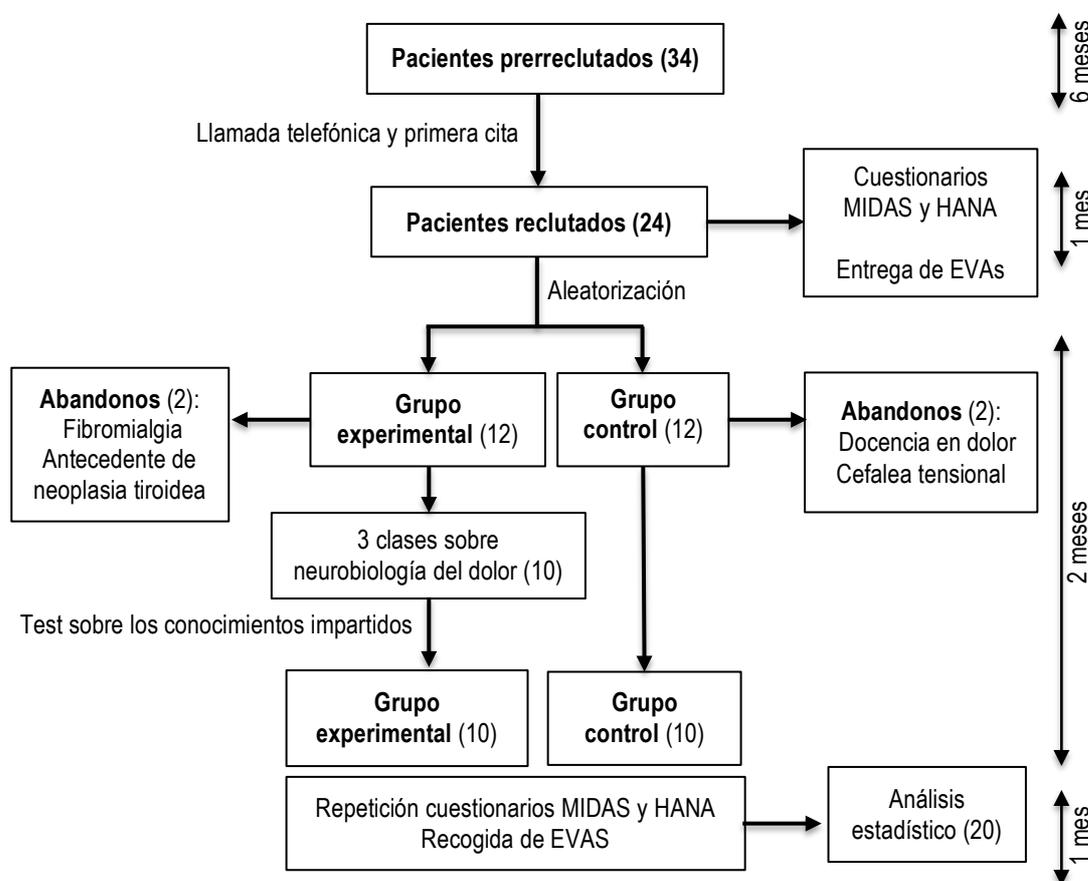


Figura 1. Diagrama de flujo de participación. En cada etapa, el número de participantes entre paréntesis.

3.1. IGUALDAD ENTRE LOS GRUPOS

Tras comprobar la normalidad y homocedasticidad de la variable edad en ambos grupos se realizó una comparación entre ellos con la t de Student que no mostró diferencias estadísticamente significativas ($t=-1,02$ $p=0,3234$). Se compararon con el estadístico test exacto de Fisher las variables uso de tratamiento preventivo durante el ensayo y sexo, y ambas diferencias aportaron resultados estadísticamente no significativos ($p=0,179$ y $p=0,474$ respectivamente). Se comprobó que no existían diferencias significativas entre los grupos para las puntuaciones de los primeros cuestionarios MIDAS ($z=-1,21$ $p=0,3804$) ni HANA ($t=-1,31$ $p=0,2052$). En la **Tabla 1** pueden observarse las características de estas variables en cada grupo.

Tabla 1. Variables evaluadas para el estudio de igualdad entre los grupos. Las variables cualitativas indican la frecuencia absoluta (en la primera celda) y relativa respecto al grupo en forma de porcentaje (segunda celda). En las variables cuantitativas continuas se muestra la media (primera celda) y el intervalo de confianza al 95% (segunda, límite inferior del intervalo, tercera, límite superior de éste).

Variable	Medida	Grupo experimental			Grupo control		
Edad	\bar{X}^a e IC95 ^b	42,2	33,03	51,36	36,9	29,45	44,35
Mujeres	Frecuencias	8	80%		10	100%	
Hombres	Frecuencias	2	20%		0	0%	
Usuarios de tratamiento preventivo durante el estudio	Frecuencias	3	30%		7	70%	
No usuarios de tratamiento preventivo durante el estudio	Frecuencias	7	70%		3	30%	
Primera escala MIDAS	\bar{X}^a e IC95 ^b	55,1	27,99	82,02	39,5	10,99	68,01
Primera escala HANA	\bar{X}^a e IC95 ^b	113,7	86,23	141,17	90,7	62,2	119,2

^a \bar{X} : media. ^bIC95: intervalo de confianza al 95%.

3.2. CUESTIONARIO DE DISCAPACIDAD POR LA MIGRAÑA

La comparación de la diferencia de discapacidad entre los grupos se realizó con la t de Student al cumplir la variable las características necesarias tanto en el grupo

control como en el experimental. Los veinte participantes con los que se llevó a cabo el análisis fueron incluidos. La media de las diferencias en el grupo control fue de 1,3 con un intervalo de confianza al 95% (IC95) de [-12,2101, 14,8101] y en el experimental de 29, con un IC95 de [4,0045, 53,9954]. La comparación entre los dos grupos aportó unas diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo experimental ($t=-2,2054$ $p= 0,0407$), con una reducida disminución de la discapacidad en el grupo control (**Figura 2**).

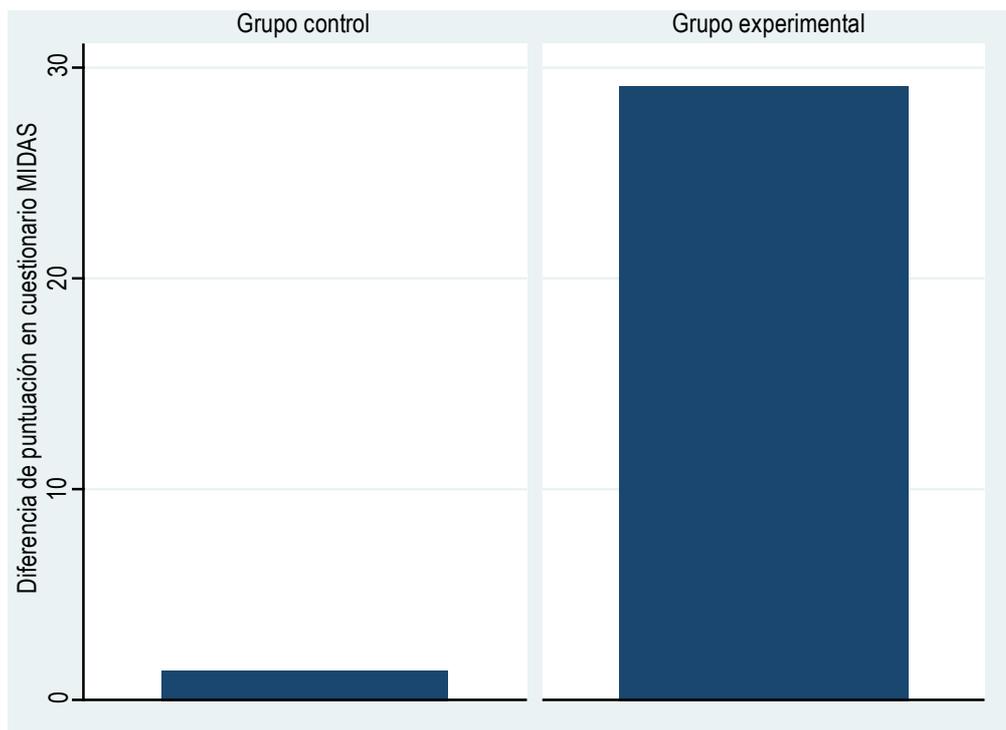


Figura 2. Diferencia de discapacidad entre los grupos control y experimental. En el eje y se indica la media de diferencia de puntos entre el cuestionario de discapacidad MIDAS inicial y el final para cada grupo.

La reducción media en la segunda escala frente a la primera en el grupo experimental fue de aproximadamente un 53% mientras que en el grupo control fue de alrededor de un 3%.

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de nivel de discapacidad (I-IV) en el grupo experimental entre el primer y último cuestionario ($p=0,2$ con el test exacto de Fisher). Se utilizó este test en vez del test de la Chi cuadrado previsto por objetivarse frecuencias menores a 5 en algunas de las celdas de la tabla de contingencia elaborada para este análisis.

3.3. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA POR LA MIGRAÑA

Los 20 pacientes incluidos en el análisis se tuvieron en cuenta para estudiar las diferencias en calidad de vida entre los grupos. Para comparar las diferencias entre las escalas HANA iniciales y finales, se llevó a cabo el test de Welch (por diferencia de varianzas ($p=0,0082$ en el test de Levene) entre los grupos). La significación estadística para esta comparación fue notable ($p=0,0023$), obteniéndose una media de 5,2 con un IC95 de $[-7,2672, 17,6672]$ en el grupo control y una de 64,8 e IC95 $[32,0376, 97,5623]$ en el experimental.

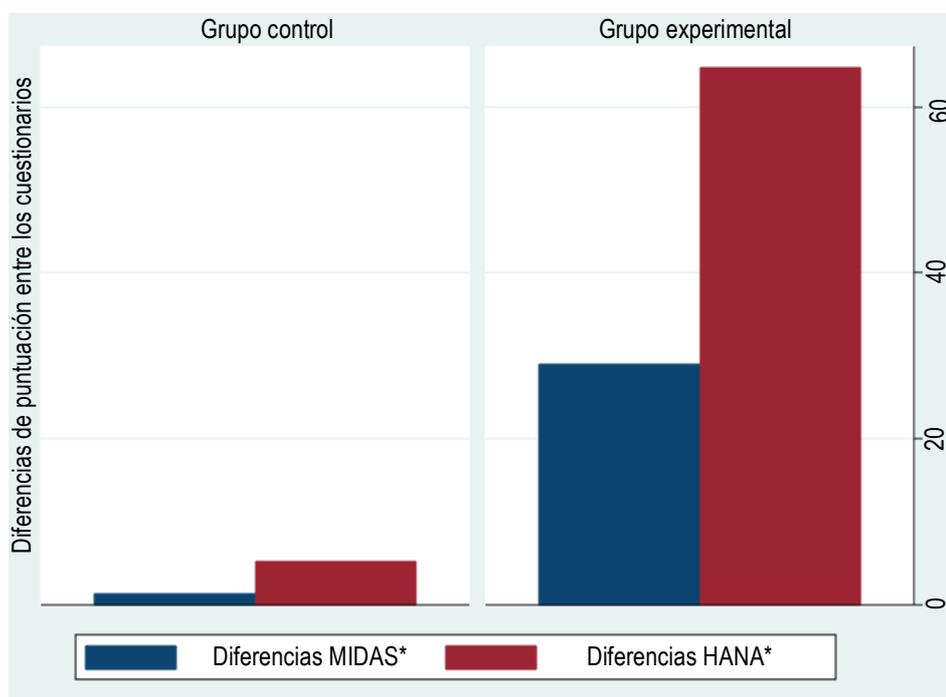


Figura 3. Diferencia de discapacidad y calidad de vida. Se muestran las diferencias entre las puntuaciones al inicio y al final del estudio en discapacidad (diferencia entre cuestionarios MIDAS, azul) y calidad de vida (entre cuestionarios HANA, rojo) entre los grupos control y experimental. *Diferencias estadísticamente significativas.

La diferencia de valores entre las escalas HANA fueron mayores en ambos grupos respecto a las diferencias en los cuestionarios MIDAS (**Figura 3**). Estos datos son compatibles con las características de las variables debido a que la escala HANA obtiene, por su método de cálculo (que incluye productos), resultados más altos (**Tabla 2**). Las consecuencias de la diferencia absoluta en la puntuación de los resultados será estudiada concisamente en el apartado 4.1. de este artículo, correspondiente al capítulo de resultados.

Tabla 2. Diferencias en estadística descriptiva entre las variables MIDAS y HANA. La primera celda del IC95 corresponde al límite inferior y la segunda al superior. La escala HANA muestra puntuaciones más altas.

Variable	Media	Intervalo de confianza al 95%	
HANA1 ^a	102,2	83,5419	120,858
HANA2 ^b	67,2	45,2048	89,1951
MIDAS1 ^c	47,3	29,1948	65,4051
MIDAS2 ^d	32,15	11,8339	52,4660

^aHANA1: puntuación de los cuestionarios HANA al inicio. ^bHANA2: puntuación de los cuestionarios HANA al final.

^cMIDAS1: puntuación de los cuestionarios MIDAS al principio del ensayo. ^dMIDAS2 puntuación de los cuestionarios HANA al final.

La reducción en la puntuación del segundo cuestionario HANA frente al primero en el grupo experimental fue de alrededor de un 57% y en el control de un 6% aproximadamente.

3.4. PERCEPCIÓN DEL DOLOR

La comparación de las EVAs aportó resultados estadísticamente significativos entre la segunda y la tercera charla, con una media de 7,26 IC95 [6,32, 8,18] en el grupo control y 3,76 IC95 [1,86, 5,66] en el experimental ($t=-0,19$ $p=0,0005$), así como entre la tercera charla y la última visita con una media de 7,66 en el grupo control con un IC95 [6,29, 9,02] frente a una media de 5,33 IC95 [3,26, 7,4] ($t=1,02$ $p=0,0330$) en el experimental. Entre el inicio del ensayo y la primera charla los resultados son muy similares, 6,79 IC95 [7,17, 8,4] en el grupo control y 6,97 IC95 [5,17, 8,77] en el experimental ($t=4,74$ $p=0,8541$). Tampoco muestra una diferencia estadísticamente significativa la comparación de las escalas en el periodo entre la primera y segunda charla ($t=2,44$ $p=0,3302$) con un 6,48 IC95 [4,49, 8,46] en el grupo control y una media de 5,38 IC95 [3,45, 7,3] en el grupo experimental.

Para este análisis hubo un paciente del grupo control y otro del grupo experimental que no entregaron sus escalas. Además, algunos de los pacientes dejaron de tener brotes en alguno de los periodos. Esto pudo favorecer una menor representatividad en las medias de las EVAs, por datos faltantes (6 ó 7 en cada periodo).

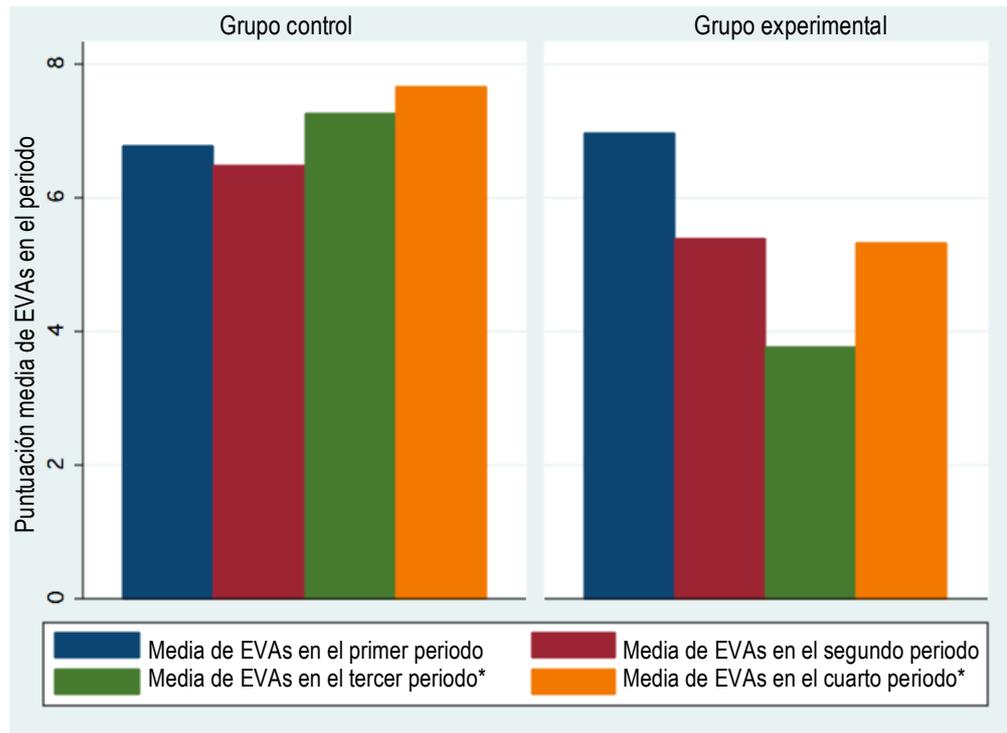


Figura 4. Diferencia de percepción de dolor en ambos grupos, en 4 periodos del estudio. Desde el inicio del ensayo hasta la primera clase se consideró un primer periodo, de la primera a la segunda clase segundo periodo, de la segunda a la tercera tercer periodo y desde la tercera clase hasta la última cita en la que efectuó la entrega de las EVAs cuarto periodo. *Diferencias estadísticamente significativas

Para estudiar con mayor representatividad la percepción del dolor antes y después del ensayo, se utilizó la puntuación que evaluaba el dolor experimentado por el paciente en la escala MIDAS (ítem aislado (b) mencionado en el apartado 2.1.4.1.). Para ello, se comparó la diferencia de medias entre el resultado de la primera puntuación de percepción de dolor en la escala MIDAS y la puntuación final en la misma entre los grupos control y experimental. Tras demostrar la distribución normal y homocedasticidad bigrupal de la variable, se realizó una comparación con la t de Student y resultó estadísticamente significativa ($t=-3,56$ $p=0,0023$) con una diferencia media en el grupo experimental de 1,7 puntos IC95 [0,67, 2,73] mientras que aumentó 0,2 puntos en el grupo control IC95 [-0,84, 0,44].

3.5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Durante el ensayo una de las participantes del grupo experimental presentó una coledocolitiasis que requirió de papilotomía mediante una colangiografía retrógrada endoscópica. No se relacionó con la impartición de las clases.

4. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

4.1. DISCAPACIDAD Y CALIDAD DE VIDA

Tomando como referencia los resultados que se obtuvieron en el análisis estadístico, existe una diferencia significativa entre los pacientes que continuaron el tratamiento que les había pautado su neurólogo frente a los pacientes que habían añadido a dichas pautas el conocimiento en neurobiología de dolor crónico, tanto en la disminución de la discapacidad como en el aumento de la calidad de vida. En cuanto a la relevancia clínica de estos resultados, la obtención de una diferencia estadísticamente significativa en una muestra tan pequeña ($n=20$) ha sido posible debido a unas diferencias intergrupales destacables en las escalas que miden discapacidad y calidad de vida como puede observarse en la **Figura 3**.

El análisis de los datos de discapacidad aporta diferencias entre los grupos algo menores que el análisis de calidad de vida (**Figura 3**). Estas diferencias hay que analizarlas teniendo en cuenta dos datos fundamentales.

En primer lugar, la reducción de la puntuación de la escala HANA en uno de los distractores supone una mayor disminución relativa de la puntuación global del cuestionario que en el MIDAS, ya que para el cálculo total de la escala HANA hay que multiplicar las dos columnas presentes para cada ítem, mientras que en la MIDAS se hace un sumatorio simple de las puntuaciones. Esto hace que una reducción de los mismos puntos en ambas escalas arroje un puntaje moderadamente menor en la escala HANA. Además, como se muestra en la **Tabla 1**, las puntuaciones de la escala HANA tienden a ser números mayores, por lo que es lógico que las diferencias entre la primera y la segunda también sean, en términos absolutos, mayores.

En segundo lugar, hay que observar estos datos desde el prisma de que la escala MIDAS recoge información de los últimos 3 meses de la migraña, mientras que las clases sobre neurobiología de dolor crónico tuvieron lugar en aproximadamente mes y medio desde el último paciente reclutado para el ensayo. En la repetición de los cuestionarios, los últimos pacientes reclutados incluyeron íntegramente en sus respuestas el mes en el que todavía no habían comenzado con la docencia en

neurobiología del dolor crónico. En la escala HANA, sin embargo, sólo se solicita información relativa al último mes, por lo que todas las respuestas de este cuestionario se remitieron al periodo en el que habían ido adquiriendo conocimientos sobre neurobiología del dolor.

Estas especificaciones respecto a la escala MIDAS también deben tenerse en cuenta a la hora de analizar el cambio de grupo de discapacidad I-IV. Se encuentra una falta de significación estadística ($p=0,2$), a pesar de darse las siguientes modificaciones de grupo en el brazo experimental: dos pacientes de grado III pasaron a grados I y II, cuatro pacientes de grado IV a grado II y un paciente de grado IV a grado I. Dos pacientes de grado IV han permanecido en ese mismo grado. Con estos resultados, hay que interpretar la falta de significación estadística valorando algunos datos que ya se han expuesto: por una parte, la media de la escala MIDAS que observamos en la **Tabla 1** muestra unas puntuaciones altas, superiores a 47 en el primer cuestionario. Los niveles de la escala MIDAS agrupan en el grado IV a los pacientes con una puntuación a partir de 21, por lo que participantes que han tenido una importante disminución de la puntuación pueden seguir teniendo puntuaciones superiores a 21. Por otra parte, los participantes tuvieron que añadir los días de discapacidad producidos antes de las clases al incluirse en el rango temporal solicitado por la escala, lo que también favorece puntuaciones más altas en pacientes que ya las tenían (participantes que estaban en el grado IV, donde se localizan los dos únicos que no han cambiado de grupo). Por tanto, la significación clínica que puede arrojar el cambio de grupo, al tratarse de una modificación de ámbito cualitativo, es limitada en este ensayo y no contradice los resultados de los valores cuantitativos absolutos de la escala, cuya modificación era objetivo específico de la investigación.

Que la reducción media entre los cuestionarios fuera un 53% en el cuestionario MIDAS y un 57% en el HANA en el grupo experimental debe compararse con la reducción media en el grupo control, 3% y 6% respectivamente. En el periodo estudiado, la disminución en discapacidad es un 50% mayor y la calidad de vida es un 51% mejor en los pacientes que reciben docencia en dolor crónico frente a los pacientes que únicamente siguen las pautas de su clínico.

El estudio ha estipulado de manera concisa qué conocimientos sobre dolor se han impartido (apartado 1.7) y sobre ellos se ha evaluado al grupo experimental. Además, la disponibilidad de material en formato escrito para poder revisar las lecciones y la posibilidad de volver a ver las sesiones en vídeo se ha establecido como método de ayuda para la comprensión y mejor asimilación de los conceptos.

Con los resultados del análisis, la citada delimitación de la información transmitida a los participantes y sus calificaciones favorables en el test que evaluó sus conocimientos, parece lógico concluir que es la instrucción en la materia impartida la causante de una modificación clínicamente relevante en la discapacidad y calidad de vida de los pacientes que sufren migraña y tienen indicación de tratamiento preventivo.

4.2. PERCEPCIÓN DEL DOLOR

La comparación entre las puntuaciones sobre el dolor percibido al principio y al final del ensayo con un subapartado de la escala MIDAS muestra una diferencia significativa ($p=0,0023$) a favor del grupo experimental. Estos datos hacen pensar que un mayor conocimiento sobre el dolor favorece una disminución de la percepción del mismo.

En cuanto al análisis con las escalas EVAs en diferentes periodos del ensayo, la reducción en la percepción del dolor que se muestra comparativamente significativa entre los dos grupos en el tercer y cuarto periodo, apoya la hipótesis de que a medida que avanza el conocimiento en neurobiología de dolor crónico la percepción del mismo es menor. La mayor puntuación media en las EVAs del cuarto periodo en el grupo experimental que puede apreciarse en la **Figura 4** hay que interpretarla teniendo en cuenta algunos aspectos sobre la recogida de puntuación de estas escalas.

Ante todo, al calcularse las medias en el programa estadístico, no se contabilizaron los datos vacíos, de manera que los pacientes que no sufrieron ninguna migraña no aportaron datos al análisis. Esto influye notoriamente, ya que en un grupo en el que los pacientes presentan una gran mejoría clínica y no padecen migraña, sólo se contabilizan las medias de los que sí las padecen y por tanto están más afectados. De hecho, en nuestro estudio, la media de las escalas EVAs en el cuarto periodo es de

aproximadamente 5,33 con un IC95 de [3,26, 7,4] mientras que si calculamos esa media dando valores de 0 a los datos faltantes (exceptuando al paciente que no entregó las escalas, al que se le sigue sin atribuir ningún valor), se obtiene una media de aproximadamente 3,55 con un IC95 [1,18, 5,92]. La diferencia entre estas dos medias es sustancial, por lo que la representatividad intragrupal del uso de la escala está limitada por el número de respuestas a la misma. La puntuación sobre el dolor en la escala MIDAS, en cambio, fue anotada por todos los pacientes al principio y al final del ensayo, por lo que su análisis arroja mayor información respecto a cuál fue la percepción final del dolor en el grupo experimental frente al control.

Concluyendo, los datos analizados apoyan que la docencia en neurobiología de dolor crónico disminuye la percepción del dolor, y que a medida que se van adquiriendo conocimientos sobre el mismo (aprendizaje profundo) dicha percepción es menor.

4.3. LIMITACIONES DEL ENSAYO

El estudio surge en el contexto de querer demostrar que la docencia en dolor es capaz de mejorar la calidad de vida, disminuir la discapacidad y reducir la percepción del dolor en pacientes con migraña e indicación de tratamiento preventivo. A pesar de haberse confirmado la hipótesis y satisfecho los objetivos principales y específicos, existen varias limitaciones en este estudio.

4.3.1. Limitaciones del tamaño muestral

La limitada n muestral hizo necesario un análisis por intención de tratar modificado, debido a que un estricto análisis por intención de tratar con un 17% de participantes que carecían de criterios de inclusión o presentaban criterios de exclusión importantes no era representativo de lo que se pretendía estudiar en el ensayo. No se omitieron del análisis los pacientes que mostraban leves violaciones del protocolo como no acudir a alguna de las clases o no entregar alguna escala, y es por ello que se considera por intención de tratar modificado. Esta primera limitación se traduce en una disminución de validez externa, pero se consideró necesaria para mantener la validez interna del ensayo y trabajar sobre una muestra de la población sobre la que realmente se quería estudiar el efecto de la docencia. Se intentó realizar un análisis estricto por intención de tratar posterior, pero de los abandonos del grupo control,

sólo la paciente que había estudiado con otro grupo neurobiología de dolor crónico acudió a repetir los cuestionarios y la repetición de los mismos en el grupo experimental no tenía sentido ya que no habían acudido a las charlas por haber abandonado el ensayo antes del comienzo de las mismas.

Para aumentar la validez externa, sería recomendable la realización de un estudio con similares características con una muestra mayor de pacientes con migraña e indicación de tratamiento preventivo, para así poder tener una generalización de resultados mayor. Una menor restricción en los criterios de elegibilidad sería recomendable ya que la terapia de educación en dolor también presenta datos de buena evolución en pacientes con fibromialgia (45,48) el diagnóstico de trastornos depresivos en migraña es común (24) y no se han descrito efectos adversos con esta terapia.

4.3.2. Limitaciones temporales

El reclutamiento de los pacientes necesarios para el inicio del estudio se demoró más de lo esperado, lo que supuso una demora en el inicio de las clases en neurobiología de dolor crónico. Esta demora se reflejó en que la respuesta final a los cuestionarios MIDAS, que miden la discapacidad en los tres meses precedentes, se efectuó teniendo en cuenta parte del periodo en el que los pacientes del grupo experimental aún carecían de formación sobre dolor. Esto, junto a la pequeña n muestral, pudo propiciar una menor migración entre los niveles de discapacidad (I-IV) al final del ensayo y una menor diferencia de puntuación en el cuestionario.

Además, el seguimiento de los pacientes realizado fue limitado para una patología con una cronicidad como la de la migraña. Es de especial interés conocer la evolución de los pacientes que mejoraron con esta intervención una vez cesaron las clases sobre dolor, para dilucidar si el aprendizaje con este método es profundo y efectivo a largo plazo.

Para disminuir estas limitaciones, posteriores estudios con un seguimiento de los pacientes a los tres, seis, nueve y doce meses serían recomendables para estudiar la discapacidad, calidad de vida y percepción de dolor a largo plazo.

4.3.3. Limitaciones logísticas

La eficacia de la terapia propuesta en este estudio no demuestra que el mecanismo subyacente de su éxito sea que la docencia modifique el componente cognitivo de la neuromatriz del dolor ni que éste modifique la modulación descendente a través de componentes diencefálicos o corticales.

Estudios posteriores que pudieran analizar los cambios morfológicos mediante resonancia magnética funcional en pacientes que recibieran esta terapia serían claves para evidenciar la modificación del componente cognitivo. La implantación de los métodos utilizados en el estudio del conectoma (70) serían muy recomendables para demostrar el cambio de conexiones entre los elementos sobre los que se especula que actúa la docencia.

4.4. COMPARACIÓN CON LA EVIDENCIA PUBLICADA

Como se ha mencionado en la introducción del artículo, la renovación del tratamiento de la migraña está en boga. Esta estrategia de docencia en dolor se añade a otros datos publicados sobre algunas terapias cognitivas conductuales que han mostrado una utilidad similar a la terapéutica farmacológica (71) en migraña.

El estudio se muestra en total consonancia con los ensayos realizados en dolor crónico de espalda (39,40). Que compartan la sensibilización central entre otros mecanismos etiológicos hace pensar que la terapia es efectiva en otras patologías que tienen entre sus causas un componente de sensibilización. Este ensayo también aporta resultados que concuerdan con los artículos que defienden la teoría educativa en el dolor como una herramienta útil en diferentes trastornos (41–47). El ensayo complementa la evidencia que se recoge en las últimas revisiones sobre manejo del dolor crónico, que cada vez apuntan más a que la terapia cognitiva tiene una elevada utilidad en su tratamiento eficaz actuando sobre vías neuroinmunológicas (42).

Dentro del campo de la migraña, este ensayo demuestra que existe una vía alternativa al tratamiento convencional en los pacientes con indicación de tratamiento preventivo. Ya se conocen varios estudios que muestran que una estrategia de evitación de desencadenantes es desadaptativa (50,51), pero en este ensayo se hace hincapié en que conocer y entender que estos factores antiguamente conocidos como precipitantes no lo son favorece la mejora del cuadro clínico.

Otros estudios serán necesarios para demostrar que la terapia educativa provoca modificaciones a nivel de las conexiones cerebrales, activación de la neuromatriz y modulación descendente del dolor. No obstante, ya existe en la literatura referencia a que ciertas terapias cognitivas aumentan la sustancia gris en corteza prefrontal (46), otras modifican conexiones establecidas (41) y que el componente cognitivo y emocional del dolor provocan modificaciones a nivel encefálico (33,34). Todo ello hace suponer que la terapéutica que pone en práctica este estudio se basa en modificar conexiones en estas estructuras y que es su alteración la que permite observar mejoras en los pacientes.

4.5. CONSECUENCIAS DEL ENSAYO

El tratamiento de la migraña es un campo sobre el que se está realizando abundante investigación en los últimos años y las últimas terapias tienen en cuenta la fisiopatología de la migraña. Esto puede verse en el actual estudio ESPOUSE(15) en el que se actúa sobre estructuras encefálicas con terapia electromagnética, en la reciente aprobación de la FDA de los estimuladores del nervio vago que parecen actuar mediante neuromodulación de una respuesta autonómica alterada (72,73) o los últimos fármacos dirigidos contra el CGRP o sus receptores, moléculas elementales en la sensibilización periférica, y sobre todo, central. Puede encontrarse razonable que un cambio en los tratamientos farmacológicos ante los descubrimientos en fisiopatología de la migraña sea la dirección a seguir, pero parece contraproducente seguir estableciendo una terapia unidireccional y puntual como solución a una patología con la etiología subyacente comentada. Si los recientes conocimientos ponen de manifiesto la alteración del mecanismo evaluativo de la neuromatriz, la sensibilización central y la modulación descendente como principales factores etiológicos, lo lógico es actuar sobre estos componentes en el mismo lugar en el que sufren la modificación inicial. Si la evidencia muestra que terapias cognitivas y educativas son capaces de modificar estructuras encefálicas cuya desadaptación es el origen del cuadro migrañoso, actuar sobre ellas parece una solución racional.

Con ese objetivo se ha cursado este estudio piloto, y los resultados muestran que la docencia en dolor aporta menor discapacidad, mejor calidad de vida y menor percepción de dolor que la terapéutica actual. Pensar que los nuevos fármacos en

desarrollo van a cambiar sustancialmente el futuro de esta patología sin actuar sobre el sustrato básico que favorece el dolor no parece lo más probable. Algunos de los triptanes ya comercializados actúan sobre componentes de la sensibilización y modulación de dolor, como el naratriptán en la sustancia gris periacueductal lateral (22), y aunque presentan cierta efectividad como tratamiento abortivo, el sustrato patológico o desadaptativo no se modifica con su administración. Actuar sobre la modulación del dolor aisladamente, sobre ciertos componentes de la neuromatriz mediante electromagnetismo, o sólo sobre la sensibilización con neurotoxina o fármacos con el CGRP como diana, no impresiona que vaya a aportar mejoras relevantes si se entiende que la neuroplasticidad cerebral es capaz de adaptarse a esos cambios puntuales siempre que ciertas zonas sigas interpretando que existe un peligro del que debe proteger al organismo y para ello generar dolor.

La terapia educativa expuesta actúa presumiblemente sobre el magma etiológico del proceso, modificando directamente y de manera voluntaria componentes cerebrales que controla el paciente, su componente cognitivo integrado en la neuromatriz. Por ello, una terapia que involucra un proceso voluntario, en la que el paciente actúa sobre su mecanismo evaluativo cada vez que rememora los conceptos que conoce de la migraña, parece una estrategia adecuada. La diferencia esencial entre los tratamientos convencionales y los basados en docencia radican precisamente en que el paciente pasa a ser un sujeto activo de la terapia, es bidireccional (el sujeto es paciente y terapeuta al mismo tiempo). Esto es algo determinante en pacientes con dolor crónico, porque el elevado sufrimiento que les provoca la patología hace que tomen medidas para evitarlo, y si saben que la respuesta está a su alcance, su esfuerzo por aprender, revisar y entender la patología es mayor, y consecuentemente las respuestas al tratamiento son más favorecedoras que las que aporta un fármaco o procedimiento puntual.

4.5.1. Generalización de los resultados e implantabilidad

Como se ha mencionado en las limitaciones del estudio, generalizar los resultados a cualquier población con migraña no sería posible debido, entre otros, a la restricción de los criterios de inclusión y exclusión de este ensayo. No obstante, los pacientes que cumplan los requisitos del estudio pueden beneficiarse de esta terapia. La

carencia de eventos adversos relacionables con esta docencia la hace además susceptible a ser impartida sobre otra población de pacientes con migraña aunque no cumplan los criterios requeridos en este ensayo, y podría estudiarse el efecto sobre diferentes subpoblaciones de migraña y otras cefaleas.

La implantabilidad de esta terapia coge más fuerza teniendo en cuenta la eficiencia de la intervención, ya que una de las alternativas a la farmacología en el HUA es la inoculación de toxina botulínica. Según el Boletín Oficial del Estado (74) en el que se muestran los precios de venta laboratorio de los fármacos, un vial de 2 mililitros (mL) con 10.000 unidades (U) por mL de toxina botulínica parenteral tiene un costo para el sistema de salud de 213,14€. Este tratamiento se está aplicando a pacientes en la actualidad y para cada uno se requieren entre 155.000U y 195.000U dependiendo de la técnica utilizada (13), lo que suma un total de entre 1.651,84€ y 2.078,12€ por cada sesión. Estas sesiones suelen repetirse cada 12 semanas, lo que en un año supone cuatro sesiones; entre 6.607,34€ y 8.312,46€ por paciente en toxina botulínica, a lo que hay que sumar el precio del material utilizado, la mano de obra del médico y demás personal sanitario y los costes indirectos. La aplicación de esta terapia a una gran parte de la población con migraña e indicación de tratamiento preventivo no respondedora a los fármacos supone un gasto considerable para el sistema de salud sin ser una terapia que muestre mejores resultados que otros tratamientos preventivos en varias series (12–14,75). Aunque un estudio farmacoeconómico supone un análisis exhaustivo que no es procedente en este estudio, se puede concluir que ciertas terapias preventivas actuales no presentan un balance de coste-beneficio óptimo y la docencia en dolor puede ser una terapia eficiente a tener en cuenta.

4.6. RESUMEN DE LAS CONCLUSIONES

En línea con las últimas publicaciones que hacen referencia a que el tratamiento de la migraña no tiene un enfoque acorde a lo que se conoce sobre su fisiopatología, este ensayo ha aportado una nueva vía de tratamiento de la misma mediante docencia en neurobiología del dolor. Ésta se basa en que el paciente, a medida que adquiere conocimientos, participa activamente en la terapia y modifica presumiblemente componentes cognitivos que establecen conexiones en su neuromatriz del dolor

encargada de la valoración nociceptiva y tienen un papel en la modulación descendente del dolor y la sensibilización y habituación alteradas. Posteriores estudios de imagen dilucidarán qué zonas se modifican en los pacientes que reciben estas terapias así como si son útiles para otras poblaciones. La docencia en neurobiología de dolor crónico no solo mejora la discapacidad, disminuye la percepción del dolor y mejora la calidad de vida frente a los pacientes con migraña e indicación de tratamiento preventivo que no la reciben, sino que es una terapia de mayor inocuidad y menores costes comparada con otros tratamientos preventivos utilizados en la actualidad.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 16 Sept 2016;390(10100):1211-59.
2. Comité de clasificación de cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*. 1 Ene 2018;38(1):18-21.
3. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain*. Dic 2016;17(1):113.
4. Camer C, Shannon K, Shu-Ching H, Meghan M, Li C, Ahmed K, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache J Head Face Pain*. 22 Jul 2015;55 Suppl 4:S221-35.
5. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: An updated Cochrane review. *Cephalalgia*. 1 Ene 2015;35(1):51-62.
6. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Contin Minneap Minn. Headache*. Ago 2015;21:973-89.
7. Xu X-M, Liu Y, Dong M-X, Zou D-Z, Wei Y-D. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine (Baltimore)*. Jun 2017;96(22):e6989.
8. Karsan N, Goadsby PJ. CGRP Mechanism Antagonists and Migraine Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 1 May 2015;15(5):25.
9. Bigal ME., Walter S, Rapoport A. Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol*. 12 May 2015;79(6):886-95.
10. Hong P, Wu X, Liu Y. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. Mar 2017;154:74-8.
11. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22.
12. Aurora S, Dodick D, Diener H-C, DeGryse R, Turkel C, Lipton R, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in

- patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* Ene 2014;129(1):61-70.
13. Escher CM, Paracka L, Dressler D, Kollwe K. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 1 Feb 2017;10(2):127-35.
 14. Solomon S. Botulinum toxin for the treatment of chronic migraine: the placebo effect. *Headache.* Jun 2011;51(6):980-4.
 15. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyeh N, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia* [Internet]. 4 Mar 2018 [citado 12 Abr 2018];0(0):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0333102418762525>
 16. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ.* 24 Mar 2014;348:1-11.
 17. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Med* [Internet]. 10 Nov 2015 [citado 11 Abr 2017];13. Disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0522-1>.
 18. Tratamiento preventivo de la migraña. *INFAC* [Internet] 2007 [citado 17 Jun 2017];15(1):1-3. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2007/es_def/adjuntos/infac_v15_n1.pdf
 19. González-Hernández A, Marichal-Cancino BA, MaassenVanDenBrink A, Villalón CM. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* Ene 2018;14(1):25-41.
 20. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain* [Internet]. Dic 2013 [citado 17 Feb 2018];154 Suppl 1. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
 21. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol.* Nov 2013;9(11):637-44.
 22. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci.* 20 Sept 2011;12(10):570-84.
 23. Burstein R, Zhang X, Levy D, Aoki KR, Brin MF. Selective inhibition of

- meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia Int J Headache*. Oct 2014;34(11):853-69.
24. Burstein R, Jakubowski M. Neural substrate of depression during migraine. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. May 2009;30 Suppl 1:S27-31.
25. Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain*. 2013;14(1):65.
26. Lai T-H, Protsenko E, Cheng Y-C, Loggia ML, Coppola G, Chen W-T. Neural Plasticity in Common Forms of Chronic Headaches. *Neural Plast [Internet]*. 2015 [citado 2017 Abr 17];2015. Disponible en: <http://doi.org/10.1155/2015/205985>
27. Rennefeld C, Wiech K, Schoell ED, Lorenz J, Bingel U. Habituation to pain: further support for a central component. *Pain*. Mar 2010;148(3):503-8.
28. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 1 Nov 2010;120(11):3779-87.
29. May A. Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. May 2007;28 Suppl 2:S101-107.
30. Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res*. Ago 2010;205(1):1-12.
31. Haggard P, Iannetti GD, Longo MR. Spatial sensory organization and body representation in pain perception. *Curr Biol CB*. 18 Feb 2013;23(4):164-176.
32. Deus J. [Can we see pain?]. *Reumatol Clin*. Oct 2009;5(5):228-32. Español.
33. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. Ene 2017;18(1):20-30.
34. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, Kregel J, De Pauw R, Dolphens M, et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain Lond Engl*. May 2017;21(5):769-86.
35. Tian T, Guo L, Xu J, Zhang S, Shi J, Liu C, et al. Brain white matter plasticity and functional reorganization underlying the central pathogenesis of trigeminal neuralgia. *Sci Rep*. 25 Oct 2016;6:36030.
36. Bushnell MC, Case LK, Ceko M, Cotton VA, Gracely JL, Low LA, et al. Effect of environment on the long-term consequences of chronic pain. *Pain*. Abr 2015;156 Suppl 1:S42-49.

37. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraef H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. Jun 2015;18(3):333-346.
38. Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Man Ther*. Ago 2003;8(3):130-40.
39. Moseley GL, Nicholas MK, Hodges PW. A randomized controlled trial of intensive neurophysiology education in chronic low back pain. *Clin J Pain*. Oct 2004;20(5):324-30.
40. Moseley GL. Evidence for a direct relationship between cognitive and physical change during an education intervention in people with chronic low back pain. *Eur J Pain Lond Engl*. Feb 2004;8(1):39-45.
41. Kucyi A, Salomons TV, Davis KD. Cognitive behavioral training reverses the effect of pain exposure on brain network activity. *Pain*. 2016;157(9):1895-904.
42. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:35.
43. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil*. Dic 2011;92(12):2041-56.
44. Pires D, Cruz EB, Caeiro C. Aquatic exercise and pain neurophysiology education versus aquatic exercise alone for patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. Jun 2015;29(6):538-47.
45. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, et al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain*. Oct 2013;29(10):873-82.
46. Seminowicz DA, Shpaner M, Keaser ML, Krauthamer GM, Mantegna J, Dumas JA, et al. Cognitive behavioral therapy increases prefrontal cortex gray matter in patients with chronic pain. *J Pain Off J Am Pain Soc [Internet]*. Dic 2013 [citado 27 Feb 2018];14(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.07.020>
47. Salomons TV, Moayedi M, Erpelding N, Davis KD. A brief cognitive-

behavioural intervention for pain reduces secondary hyperalgesia. *Pain*. Ago 2014;155(8):1446-52.

48. van Ittersum MW, van Wilgen CP, van der Schans CP, Lambrecht L, Groothoff JW, Nijs J. Written pain neuroscience education in fibromyalgia: a multicenter randomized controlled trial. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. Nov 2014;14(8):689-700.

49. Gallagher L, McAuley J, Moseley GL. A randomized-controlled trial of using a book of metaphors to reconceptualize pain and decrease catastrophizing in people with chronic pain. *Clin J Pain*. Ene 2013;29(1):20-5.

50. Goadsby PJ, Silberstein SD. Migraine triggers: harnessing the messages of clinical practice. *Neurology*. 29 Ene 2013;80(5):424-5.

51. Martin PR, Reece J, Callan M, MacLeod C, Kaur A, Gregg K, et al. Behavioral management of the triggers of recurrent headache: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther*. 1 Oct 2014;61:1-11.

52. Raddant A, Russo A. Calcitonin gene-related peptide in migraine: Intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. Nov 2011;13(36):2-20.

53. Tendler A, Roth Y, Barnea-Ygael N, Zangen A. How to Use the H1 Deep Transcranial Magnetic Stimulation Coil for Conditions Other than Depression. *J Vis Exp JoVE* [Internet]. 23 Ene 2017 [citado 15 Mar 2018];(119). Disponible en: <https://doi.org/10.3791/55100>.

54. Sullivan A, Cousins S, Ridsdale L. Psychological interventions for migraine: a systematic review. *J Neurol*. 2016;263(12):2369-77.

55. Kindelan-Calvo P, Gil-Martínez A, Paris-Aleman A, Pardo-Montero J, Muñoz-García D, Angulo-Díaz-Parreño S, et al. Effectiveness of therapeutic patient education for adults with migraine. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med Malden Mass*. Sept 2014;15(9):1619-36.

56. Chapin H, Bagarinao E, Mackey S. Real-time fMRI applied to pain management. *Neurosci Lett*. 29 Jun 2012;520(2):174-81.

57. Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC. The subjective experience of pain: Where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci*. 6 Sept 2005;102(36):12950-5.

58. Gray JA, McNaughton N. *The Neuropsychology of Anxiety: An enquiry into the function of the septo-hippocampal system*. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2003.
59. Wiech K, Tracey I. Pain, decisions, and actions: a motivational perspective. *Front Neurosci* [Internet]. 2 Abr 2013 [citado 31 Mar 2018];7. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fnins.2013.00046>
60. Mendell LM. Constructing and Deconstructing the Gate Theory of Pain. *Pain*. Feb 2014;155(2):210-6.
61. Documentación Clínica en Atención Primaria: Procedimiento de acceso para uso no asistencial [Internet]. Jul 2004 [citado 3 Nov 2017]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cbil_legislacion/eu_cbil/adjuntos/hria.pdf
62. Determinación del tamaño muestral [Internet]. [citado 26 Jun 2017]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp>
63. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of Migraine Disability Using the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire: A Comparison of Chronic Migraine With Episodic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 1 Abr 2003;43(4):336-42.
64. Research Randomizer [Internet]. [citado 16 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.randomizer.org/>
65. Cramer JA, Silberstein SD, Winner P. Development and validation of the Headache Needs Assessment (HANA) survey. *Headache*. Abr 2001;41(4):402-9.
66. Concepción OF, Canuet-Delis L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: Factores determinantes. *Rev Neurol*. 2003;36(12):1105.
67. Escalas de Cefaleas [Internet]. [citado 8 Abr 2018]. Disponible en: <http://gecsen.sen.es/index.php/es/herramientas/escalas-de-cefaleas>
68. Guías de Buena Práctica Clínica CGCOM [Internet]. [citado 1 Nov 2017]. Disponible en: https://www.cgcom.es/guias_practica_clinica
69. Lucas C, Romatet S, Mekiès C, Allaf B, Lantéri-Minet M. Stability, Responsiveness, and Reproducibility of a Visual Analog Scale for Treatment Satisfaction in Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 1 Jun 2012;52(6):1005-18.
70. Shi Y, Toga AW. Connectome imaging for mapping human brain pathways. *Mol*

Psychiatry. Sept 2017;22(9):1230-40.

71. Andrasik F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headaches in adults. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. May 2007;28 Suppl 2:S70-77.

72. Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia Int J Headache*. Oct 2014;34(12):986-93.

73. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia*. 1 Ene 2017;38(5):959-69.

74. Orden SSI/1157/2017, por la que se procede a la actualización en 2017 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud. *Boletín Oficial del Estado* No. 290 Sec. I. Pág. 115691(29 Nov 2017).

75. Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, DeGryse R, Dimitrova R, BoNTA-024-026-036 Study Group. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain Off J Am Pain Soc*. Oct 2006;7(10):688-96.

6. ANEXOS

Anexo 1



Osakidetza

ARABA ERAKUNDE SANITARIO INTEGRATUA
ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA ARABA

De: Secretaría del Comité Ético de Investigación Clínica- HUA

A: Alain Garcia Olea
Neurología

DICTAMEN DEL CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ARABA

En la reunión mantenida por el Comité Ético de Investigación Clínica - HUA fecha 24/11/2017, se evaluó el proyecto de investigación que se detalla a continuación:

CODIGO: sin código (Expte. 2017-040)

TITULO: Ensayo clínico controlado: docencia en la neurobiología del dolor crónico como tratamiento coadyuvante en pacientes con migrañas e indicación de tratamiento preventivo.

Versión Protocolo: Versión 2, Fecha 2/11/2017

Versión HIP y CI: Versión 2, Fecha 2/11/2017

PROMOTOR: sin promotor

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Alain Garcia Olea

SERVICIO: Neurología

Subsanados los puntos requeridos en el informe favorable condicionado, queda emitido **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización de este estudio.

En Vitoria-Gasteiz, a 24 de noviembre 2017

Fdo.: Secretaria del CEIC – HUA



Anexo 2

Versión 2
Fecha 02/11/2017

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título: Ensayo clínico controlado: docencia en la neurobiología del dolor crónico como tratamiento coadyuvante en pacientes con migraña e indicación de tratamiento preventivo.

Investigador(es) Principal(es): Alain García Olea

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El investigador principal es un alumno de sexto de Medicina de la Universidad del País Vasco. Esta investigación ha sido aprobada por la CEIC del Hospital Universitario Araba. Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio.

Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Derechos de la persona que participa en el estudio: carácter voluntario de la participación y posibilidad de retirarse en cualquier momento

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Si durante el desarrollo del estudio se produce un cambio que puede afectar de alguna forma a su decisión de participar será informado inmediatamente.

Descripción general del estudio

Este estudio piloto quiere evaluar si enseñar conceptos básicos sobre el dolor a pacientes con migraña y criterios para recibir tratamiento preventivo puede ser un complemento beneficioso al tratamiento elegido por su médico.

La enseñanza de estos conceptos se realizará en tres charlas que abordan diferentes temas relativos al dolor crónico y la relación de éstos con su enfermedad.

El estudio se ajusta a las características de un ensayo clínico controlado. De tal manera, usted podrá ser ubicado en cualquiera de las dos ramas: grupo control o grupo experimental. La ubicación en uno u otro de los grupos se realizará de forma totalmente aleatoria, de manera que un programa informático decidirá a cuál de las ramas de tratamiento se dirige y le informaremos de qué grupo le ha correspondido.

Versión 2
Fecha 02/11/2017

Si a usted le corresponde la rama del **grupo experimental**, deberá acudir al edificio de consultas externas del hospital universitario de Álava en los siguientes momentos:

Una para la visita de selección, una para realizar la firma del consentimiento informado y respuesta a dos cortos cuestionarios, 3 visitas para recibir charlas sobre dolor crónico, y una consulta final en la que se le repetirán los cuestionarios realizados al inicio y un pequeño test para evaluar los conceptos aprendidos.

Además, deberá indicar de una forma sencilla la intensidad del dolor percibido en las cefaleas que tenga entre las charlas, y entregarlas en la siguiente reunión.

- En la primera consulta se confirmará la idoneidad para que usted sea incluido en el estudio mediante una detallada historia clínica, revisión de su historial y petición de pruebas complementarias pertinentes que descarten cualquier otra patología que pudiera ocasionar sus migrañas.
Si acepta participar, se le informará posteriormente a cuál de los dos grupos le ha correspondido participar vía telefónica para concertar la siguiente cita.
- En la segunda, firmará el consentimiento informado y deberá realizar dos sencillos cuestionarios para evaluar qué efecto tiene la migraña en su calidad de vida (MIDAS) y capacidades (HANA), de 7 preguntas cada uno. La respuesta a los cuestionarios no excederá los 40 minutos. Estos cuestionarios son ampliamente utilizados en investigación pero no suelen emplearse en la práctica clínica habitual.
- En las tres clases o charlas impartidas se tratarán diferentes conceptos sobre dolor crónico, bases del sistema nervioso, mecanismos de regulación en la percepción del dolor y la repercusión de éstos en los pacientes con cefalea. Cada una será de alrededor de 50 minutos.
- Para los días entre las clases, se le darán unos folios con unas líneas horizontales, en las que se le pedirá que anote el día en el que le da el dolor de cabeza y la intensidad de éste, considerándose una marca en la zona más de la izquierda “nada de dolor” y más a la derecha “un dolor insoportable”. Deberá entregar estas hojas en la siguiente reunión, y las últimas se recogerán en la última sesión.
- En esa última sesión, se realizarán de nuevo los cuestionarios que se realizaron en la primera consulta (MIDAS y HANA) para comparar posteriormente los resultados al inicio y al final del estudio, y se recogerán los últimos folios con líneas que nos informarán de cómo ha percibido el dolor en esos últimos días. Además, se le realizará un sencillo test que constará de 10 preguntas sencillas para comprobar cuánto ha aprendido sobre el dolor. Esta sesión no durará más de una hora.

Durante su participación en el ensayo dentro de este grupo, usted será tratado con el tratamiento que su terapeuta considere más indicado sin que la participación en el estudio suponga diferencias en éste.

Si a usted le corresponde estar en el **grupo control**, deberá acudir al edificio de Consultas Externas del Hospital Universitario de Álava en los siguientes momentos: Una para la visita de selección, una para realizar la firma del consentimiento informado y respuesta a dos cortos cuestionarios y una consulta final en la que se le repetirán los

Versión 2
Fecha 02/11/2017

cuestionarios realizados al inicio. Mientras, usted será tratado con el tratamiento que su terapeuta considere más indicado sin que la participación en el estudio suponga diferencias en éste.

- En la primera consulta se confirmará la idoneidad para que usted sea incluido en el estudio mediante una detallada historia clínica, revisión de su historial y petición de pruebas complementarias pertinentes que descarten cualquier otra patología que pudiera ocasionar sus migrañas.
Si acepta participar, se le informará posteriormente a cuál de los dos grupos le ha correspondido participar vía telefónica para concertar la siguiente cita.
- En la segunda, firmará el consentimiento informado y deberá realizar dos sencillos cuestionarios para evaluar qué efecto tiene la migraña en su calidad de vida (MIDAS) y capacidades (HANA), de 7 preguntas cada uno. La respuesta a los cuestionarios no excederá los 40 minutos. Repetimos que los cuestionarios son ampliamente utilizados en investigación pero no suelen emplearse en la práctica clínica habitual.
- Entre esta consulta y la visita final, se le darán unos folios con unas líneas horizontales, en las que se le pedirá que anote el día en el que le da el dolor de cabeza y la intensidad de éste, considerándose una marca en la zona más de la izquierda “nada de dolor” y más a la derecha “un dolor insoportable”. Deberá entregar estas hojas en la sesión final.
- En esta última, se realizarán de nuevo los cuestionarios que se realizaron en la primera consulta (MIDAS y HANA) para comparar posteriormente los resultados al inicio y al final del estudio, y se recogerán los últimos folios con líneas que nos informarán de cómo ha percibido el dolor en esos últimos días.
Esta sesión no durará más de una hora.

Riesgos y beneficios de participar en el estudio

No se conocen efectos secundarios o nocivos atribuibles a la realización de estas charlas y la respuesta a los cuestionarios.

Responsabilidades como participante

Durante el desarrollo del estudio es muy importante su colaboración en algunos aspectos.

Se requiere que, si a usted le corresponde estar en el grupo experimental, asista a todas las presentaciones para adquirir los conocimientos del dolor suficientes. Que usted no note mejoría tras la primera charla no implica que las demás vayan a carecer de utilidad, en el aprendizaje se requiere paciencia. No obstante, le recordamos que puede usted retirarse del estudio en cualquier momento debido al carácter voluntario de la participación.

También se requiere que anote el máximo número de veces que pueda la intensidad de las migrañas en sus folios con líneas, sólo consiste en realizar una pequeña marca y es de gran utilidad para el análisis de los datos.

Versión 2
Fecha 02/11/2017

Confidencialidad

La comunicación, el tratamiento y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y aplicando las medidas de seguridad descritas en Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código. Sólo el/ los profesionales del servicio de Neurología implicado, y los evaluadores y terapeutas del Hospital Universitario de Álava/Osakidetza podrán relacionar el código con su identidad. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Los datos del estudio se presentarán siempre de forma global y nunca, bajo ningún concepto, de forma individualizada, con objeto de garantizar los derechos que le asisten en cuanto a confidencialidad de sus datos personales.

Para preservar los datos será creada una base de datos donde se recojan las variables del estudio (sin contener datos de carácter personal) y será el investigador principal quien será su responsable.

Además del personal del estudio, podrán tener acceso a su historia clínica los miembros del Comité de Ética y autoridades sanitarias para asegurar el cumplimiento de la legislación aplicable a la investigación biomédica. Al firmar el consentimiento informado, usted está autorizando tal acceso.

No está prevista ninguna compensación económica por su participación en el estudio. Se agradece su generosidad por el tiempo que dedique al estudio y por responder a las preguntas formuladas.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos. Para ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición debe dirigirse al médico que le atiende. También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

La firma del consentimiento le compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Como se le ha explicado, la participación en este ensayo no supone ningún cambio en la terapia de base que usted recibe para su migraña, y tanto durante el ensayo como cuando finalice el estudio continuará siendo tratado por el profesional sanitario que le atiende actualmente.

Anexo 3

AUTORIZACIÓN PARA LA CONSULTA DE LA HISTORIA CLÍNICA

TÍTULO: Ensayo clínico controlado: docencia en la neurobiología del dolor crónico como tratamiento coadyuvante en pacientes con migraña crónica.

Investigador principal: Alain García Olea.

El ensayo clínico al que se está sometiendo tiene como investigador principal a Alain García Olea, estudiante de sexto de Medicina en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad del País Vasco.

Su Historia Clínica es un documento privado y para que el investigador principal tenga acceso a datos de la misma se requiere que usted dé permiso explícito para ello.

Los datos de la historia clínica que se consultarían si firmase este documento serían su edad, sexo, sus antecedentes patológicos personales para corroborar que puede ingresar en el ensayo y su historial médico relativo a su migraña. Estos son los datos que pueden ser necesarios analizar en el estudio.

El investigador principal se compromete a utilizar los datos de su Historia Clínica para complementar la información que usted ofrezca sobre la patología que padece y es objeto de estudio de este ensayo. Los datos obtenidos de su Historia solo serán utilizados en este ensayo clínico. La publicación del artículo científico elaborado a partir de este estudio no presentará ningún dato de identificación personal del paciente.

Yo, (nombre y apellidos) _____

- He sido informado del carácter privado de mi Historia Clínica y de para qué van a ser utilizados los datos obtenidos de ésta
- He podido hacer las preguntas que he necesitado
- He hablado con (nombre del investigador): _____

Presto libremente mi conformidad para que el investigador principal consulte los datos expuestos de mi Historia Clínica.

Firma del paciente

Firma del investigador

Fecha ___/___/_____

Fecha ___/___/_____

PETICIÓN DE DOCUMENTACIÓN CLÍNICA FORMULARIO DE SOLICITUD

DATOS DEL TITULAR DE LA HISTORIA CLÍNICA

Nombre y apellidos: _____

Fecha de nacimiento: _____

Domicilio: _____

Localidad: _____

Territorio histórico: _____

Código postal: _____

DNI o documento acreditativo equivalente: _____

(del que acompaña fotocopia)

Unidad de Atención Primaria: _____

DATOS DEL SOLICITANTE

Nombre y apellidos: ALAIN GARCÍA OLEA

DNI o documento acreditativo equivalente: 72738795F

(del que acompaña fotocopia)

Domicilio: C/ANTONIO MACHADO 70, 1ºC

Localidad: VITORIA-GASTEIZ

Territorio histórico: ÁLAVA

Código postal: 01010

En razón de: INVESTIGADOR PRINCIPAL DE ENSAYO CLÍNICO. ESTUDIANTE DE SEXTO DE MEDICINA.

Por medio del escrito solicita:

los siguientes datos clínicos de su historia clínica: edad, sexo, antecedentes patológicos personales para descartar criterios de exclusión que le impidan entrar en el ensayo y su historial médico relativo a su migraña. Se considera que consultar estos datos en la historia clínica del paciente es necesario para poder llevar a cabo el ensayo clínico de manera fiable. El ensayo se ha presentado al Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Álava con el título *Ensayo clínico controlado: Docencia en*

la neurobiología del dolor crónico como tratamiento coadyuvante en pacientes con migraña crónica. (Expte. 2017-040).

Se realizará en el servicio de Neurología del Hospital Universitario de Álava, tutelado por el neurólogo Dr Gonzalo González, jefe de servicio de Neurología del Hospital, quien supervisará personalmente el ensayo.

Se adjunta la memoria científica del ensayo para analizar más datos sobre el mismo en caso de ser necesario. Se adjunta también la autorización expresa del titular de la historia, quien autoriza esta consulta.

FIRMA DEL SOLICITANTE

En Vitoria-Gasteiz, a ____ de _____ 201__.

Anexo 4

Código:
Fecha:

Cuestionario MIDAS

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

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

1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha podido ir a trabajar por su cefalea? _____
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en el trabajo por sus cefaleas? (No incluya los días que ha incluido en la pregunta 1) _____
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses no ha realizado sus tareas domésticas por sus cefaleas? _____
4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo por la mitad su productividad en la realización de tareas domésticas por la presencia de cefalea? (No incluya los días mencionados en la pregunta 3) _____
5. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se perdió actividades familiares, sociales o lúdicas por sus cefaleas? _____

A. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses sufrió de cefalea? (Si el dolor ha durado más de un día, contabilizar días por separado) _____

B. En una escala de 0-10, ¿cómo se podría puntuar el dolor sufrido con su cefalea? (Donde 0=sin dolor, y 10=dolor intenso) _____

A rellenar por el investigador:

Puntuación total:

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

Anexo 5

Código:

Fecha:

Escala HANA

ESTE CUESTIONARIO EVALÚA LA AFECTACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN EL ÚLTIMO MES POR HABER SUFRIDO CRISIS DE MIGRAÑA.

Instrucciones: Por favor, conteste las siguientes preguntas respecto a todas las cefaleas que ha sufrido en el último mes. Redondee su respuesta en las dos columnas para cada enunciado:

1. Me he sentido ansioso o preocupado en espera de tener otra crisis grave de dolor:

¿Con qué frecuencia ocurre el problema?	¿Cuánto le molesta ese problema?
1 Nunca	1 Nada
2 Raramente	2 Algo
3 A veces	3 Un poco
4 Frecuentemente	4 Mucho
5 todo el tiempo	5 Resulta un gran problema

2. Me siento deprimido, desanimado por mis dolores de cabeza:

¿Con qué frecuencia ocurre el problema?	¿Cuánto le molesta ese problema?
1 Nunca	1 Nada
2 Raramente	2 Algo
3 A veces	3 Un poco
4 Frecuentemente	4 Mucho
5 todo el tiempo	5 Resulta un gran problema

3. Siento que no tengo control sobre mí debido a los dolores de cabeza:

¿Con qué frecuencia ocurre el problema?	¿Cuánto le molesta ese problema?
1 Nunca	1 Nada
2 Raramente	2 Algo
3 A veces	3 Un poco
4 Frecuentemente	4 Mucho
5 todo el tiempo	5 Resulta un gran problema

4. Tengo poca energía; me siento más cansado de lo habitual debido al dolor:

¿Con qué frecuencia ocurre el problema?	¿Cuánto le molesta ese problema?
1 Nunca	1 Nada
2 Raramente	2 Algo
3 A veces	3 Un poco
4 Frecuentemente	4 Mucho
5 todo el tiempo	5 Resulta un gran problema

5. Funciono y trabajo (atención, concentración, etc.) a un nivel más bajo de lo habitual debido a los dolores

¿Con qué frecuencia ocurre el problema?	¿Cuánto le molesta ese problema?
1 Nunca	1 Nada
2 Raramente	2 Algo
3 A veces	3 Un poco
4 Frecuentemente	4 Mucho
5 todo el tiempo	5 Resulta un gran problema

Código:

Fecha:

6. He sentido que mis actividades familiares y sociales se encuentran limitadas por mis dolores de cabeza:

¿Con qué frecuencia ocurre el problema?	¿Cuánto le molesta ese problema?
1 Nunca	1 Nada
2 Raramente	2 Algo
3 A veces	3 Un poco
4 Frecuentemente	4 Mucho
5 todo el tiempo	5 Resulta un gran problema

7. He sentido que mi vida se centra o gira alrededor de mis dolores de cabeza

¿Con qué frecuencia ocurre el problema?	¿Cuánto le molesta ese problema?
1 Nunca	1 Nada
2 Raramente	2 Algo
3 A veces	3 Un poco
4 Frecuentemente	4 Mucho
5 todo el tiempo	5 Resulta un gran problema

Anexo 6

Código:
Fechas:

Escalas visuales analógicas

ESTAS ESCALAS EVALÚAN SU PERCEPCIÓN DEL DOLOR DURANTE CADA CEFALEA QUE USTED PADECE.

Instrucciones. Cuando perciba un dolor de cabeza, marque, con un lapicero o bolígrafo, la intensidad del dolor que ha padecido durante ese episodio. Debe marcar el máximo dolor que haya sentido durante ese ataque. Cuanto más a la izquierda marque, se entenderá que es un dolor más débil. Cuanto más a la derecha, se entenderá que es un dolor más fuerte.

Además, debe indicar el día en el que ha tenido esa cefalea, para lo que aparece "FECHA" encima de cada una de las líneas.

Use solo una escala por cuadro de dolor de cabeza.

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Sin dolor  Máximo dolor

FECHA:

Anexo 7CÓDIGO
FECHA**TEST****Responde verdadero o falso a los siguientes ítems.**

Todo dolor es real.

La transmisión de información entre dos neuronas se llama sinapsis.

El dolor surge en el cerebro.

El dolor y el daño son el mismo concepto. Siempre que tengamos un daño (por ejemplo, pincharnos con una chincheta) tendremos dolor.

En la migraña existe una sensibilización y una disminución de habituación a los estímulos.

No se puede actuar sobre los componentes de la neuromatriz del dolor salvo con radiaciones electromagnéticas.

Debido a la neuroplasticidad, las redes neuronales del cerebro pueden modificarse.

El dolor puede aprenderse por diferentes mecanismos, pero una vez se aprende no se puede desaprender.

La atención es un elemento esencial en el dolor.

La mejor estrategia para evitar la migraña es huir de los precipitantes como la menstruación o el chocolate.

