

**Estudio CandeSpartan**  
**Candesartan Spanish Response-prediction and Tolerability study**  
Estudio observacional sobre predictores de respuesta y tolerabilidad de  
Candesartan en práctica clínica habitual.

## **INTRODUCCIÓN:**

La migraña es una enfermedad neurológica con una prevalencia del 14% de la población<sup>1, 2</sup>. Supone la segunda enfermedad más discapacitante en cuanto a años de vida vividos con discapacidad, especialmente en la franja etaria entre los 15 y 49 años<sup>3</sup>. Es la cefalea más frecuentemente vista en las consultas de neurología y unidades de cefalea<sup>4</sup>.

Desde la década de los 70 se han desarrollado numerosos fármacos preventivos. Uno de los problemas es que muchos de los fármacos proceden de otras indicaciones, tales como depresión, epilepsia o hipertensión<sup>5</sup>. A día de hoy, las guías de práctica clínica asientan la indicación principalmente en el nivel de evidencia<sup>6</sup>, el cual dada la antigüedad y escasez de estos estudios, es limitada. Pese a que los nuevos fármacos se basan en ensayos clínicos acordes a la metodología actual, es improbable que sean indicados en pacientes que no hayan probado ningún tratamiento preventivo.

El candesartán es un fármaco antagonista del receptor de angiotensina-2 que ha demostrado eficacia en migraña episódica principalmente en dos ensayos clínicos comparados frente a placebo, empleando una dosis de 16 mg al día. El primero de ellos demostró en una población de pacientes con migraña episódica que había fallado a 0-1 preventivos, con 2-6 episodios de cefalea al mes una reducción de 4,9 días de cefalea al mes (desviación típica 10,6)<sup>7</sup>. El segundo estudio tuvo tres brazos, frente a placebo, mostrando una reducción de -2,91 días de cefalea al mes (desviación típica 1,06) y mostrando no-inferioridad respecto a propranolol<sup>8</sup>.

En las guías españolas se recomienda su uso en pacientes con migraña con y sin aura, especialmente si tienen hipertensión o depresión concomitante<sup>6</sup>. En algunos centros de prestigio internacional es el fármaco de primera elección. En práctica clínica habitual, un aspecto que limita su uso es su tolerabilidad, siendo frecuente la presencia de hipotensión y mareo, incluso a la dosis de 8mg, frecuentemente utilizada en nuestro medio<sup>9</sup>. En los estudios realizados hubo efectos adversos en el 45-50% de los pacientes, siendo motivo de suspensión de tratamiento en el 10%<sup>7, 8</sup>.

En el presente estudio, pretendemos evaluar qué factores clínicos se asocian con la respuesta terapéutica y la tolerabilidad en práctica clínica habitual.

### *Hipótesis:*

La respuesta terapéutica y la tolerabilidad a candesartán puede estar influenciada por factores individuales o relacionados con la evolución de la migraña.

## **PACIENTES Y MÉTODOS:**

### *Diseño:*

Estudio multicéntrico, prospectivo, observacional descriptivo, abierto, de uso de candesartan en pacientes diagnosticados de migraña.

### *Elegibilidad:*

#### Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de migraña (episódica o crónica) según CI<sup>10</sup> (Anexo).
2. Que reciba tratamiento con Candesartan bajo el criterio de su médico responsable y de acuerdo con las guías de práctica clínica oficiales.
3. Edad >18 años.
4. Más de 4 días de cefalea al mes en los últimos 3 meses.
5. Más de 1 año de evolución de la migraña.
6. Inicio de la migraña antes de los 50 años.
7. Capacidad de proporcionar consentimiento informado.

#### Criterios de exclusión:

1. Fallo previo a **tres** o más fármacos preventivos previos de acuerdo con la definición descrita más adelante.
2. Historia de otra cefalea primaria activa con una periodicidad considerada frecuente según la clasificación internacional de cefaleas, es decir, más de 10 días al mes en el momento del screening o el periodo basal.
3. Cefalea continua o diaria en el mes previo a la inclusión en el estudio.
4. Embarazo o lactancia.
5. Alteraciones cardiovasculares.
6. Enfermedades renales.
7. Hiperpotasemia.
8. Uso de otro preventivo concomitante.
9. Uso previo de candesartan.
10. Uso actual de otro IECA o ARA-II.
11. Alcoholismo o uso de drogas.

#### Tratamiento concomitante:

- El estudio no interferirá con la práctica clínica habitual. Los pacientes recibirán Candesartán de la misma manera y con igual dosis que si no fueran incluidos en el estudio.
- Los pacientes podrán tomar cualquier tratamiento sintomático que su médico responsable considere. Se reflejará el número de días de tratamiento sintomático y el número de uso de triptanes.

- No se permitirá el uso concomitante de fármacos con potencial uso como preventivo según las guías de Práctica Clínica Nacionales, tales como gabapentina, pregabalina, antidepresivos tricíclicos, duloxetina, ácido valproico, fenitoína, lamotrigina, topiramato, toxina botulínica, anticuerpos anti-CGRP, betabloqueantes, lisinopril, que sería motivo de exclusión del estudio.
- En cuanto al tratamiento concomitante con otros fármacos, se considerará que el paciente está libre de otros fármacos en caso de haberlos suspendido recientemente si han transcurrido al menos 5 semividas del mismo antes del inicio del tratamiento (5 días para los preventivos orales y 4 meses para toxina botulínica o bloqueo anestésico).
- Se incluirán pacientes que hayan tenido fallo a tratamientos preventivos previamente, si están incluidos en las guías de práctica clínica nacionales. Se definirá fallo de tratamiento como la eficacia insuficiente a una dosis suficiente y durante una duración adecuada o bien la suspensión debido a efectos adversos.

#### *Intervención y visitas:*

- Las visitas se realizarán en las Unidades de Cefalea de los centros participantes. En la visita de Inicio se revisará que los pacientes cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. De acuerdo con las guías de Buena Práctica Clínica<sup>12</sup> se dará una explicación clara del objetivo del estudio, el papel del participante y se informará a los pacientes de que la participación en el estudio no supone ningún riesgo diferente a la práctica clínica habitual, y que incluso la monitorización de posibles efectos adversos será más estrecha. Se facilitará un teléfono de contacto al participante donde podrá contactar en caso de incidencias. Se firmará el consentimiento informado y se entregará copia del mismo.
- En la visita inicial se interrogará al paciente sobre su frecuencia mensual basal de días de cefalea, incluyendo el número de días de dolor intenso, el número de días de toma de medicación sintomática, el número de días de toma de triptanes y el número de visitas a urgencias. Se revisará una serie de variables demográficas y clínicas (descritas más adelante). Se pedirá al paciente que lleve a cabo un registro prospectivo de sus días de cefalea así como de la intensidad de la misma y el uso de medicación en un diario estandarizado (anexo) durante treinta y seis semanas. Se detallará la presencia de posibles efectos adversos. Se realizará evaluación del paciente y se medirán tanto tensión arterial basal como frecuencia cardíaca. Se administrarán las escalas HIT-6 y HADS. Se instruirá para iniciar el tratamiento de estudio.
- Se realizarán visitas de seguimiento a las 12, 24 y 36 semanas, en las cuales se revisarán los datos reflejados en los diarios para determinar la respuesta terapéutica y de efectos adversos. Se evaluará sistemáticamente y de manera estructurada la presencia de efectos adversos mediante cuestionario. Se administrarán nuevamente las escalas HIT-6 y HADS. Se determinará la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

#### *Administración del fármaco:*

- Los pacientes recibirán candesartán de la misma manera y a la misma dosis que lo harían si no estuvieran incluidos en el estudio, de acuerdo con las guías de práctica clínica nacionales vigentes.
- En la segunda visita, a la semana 12, si el paciente no ha presentado mejoría clínica y no ha experimentado efectos adversos, si su médico lo considera oportuno y el paciente no ha tenido efectos adversos modificará o no la dosis de Candesartán bajo su criterio. Se evaluará a las 24 semanas la situación clínica y la presencia de respuesta.

Actividad - Nº visita	Basal	Visita 1	Visita 2	Visita 3
<b>Semanas</b>	0	12	24	36
<b>Consentimiento informado</b>	✓			
<b>Criterios inclusión/exclusión</b>	✓			
<b>Historia médica y farmacológica</b>	✓			
<b>Exploración física</b>	✓			
<b>Situación clínica</b>	✓			
<b>Calendario cefaleas</b>		✓	✓	✓
<b>Inicio tratamiento candesartan</b>	✓	✓	✓	
<b>Constantes vitales TA y FC</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Efectos adversos</b>		✓	✓	✓
<b>Escala HIT-6, ASC y HADS</b>	✓	✓	✓	✓

*Variables de estudio:*

- Variables demográficas:
  - Género, edad actual, edad de inicio, tipo de migraña (episódica/crónica), meses de evolución de migraña crónica, peso, talla, sobrepeso (determinado según escala CUN-BAE).
- Variables clínicas:
  - Presencia de aura, preferencia bilateral o unilateral, intensidad habitual (0-10), presencia de alodinia (escala ASC-12), antecedentes de comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, depresión), impacto (puntuación escala HIT-6).

- Días de cefalea al mes, días de cefalea intensa al mes, días de urgencias al mes, días de medicación al mes, días de triptán al mes.
- Fármacos preventivos previos: fármaco, dosis máxima, tiempo de uso, presencia de efectos adversos, tasa de respuesta (0-30, 30-50, 50-75 o 75-100%).
- Presión arterial, frecuencia cardiaca.
- Variables de seguridad:
  - Mareo, cansancio, reducción de la capacidad física, náuseas, estreñimiento, alteración del sueño, disfunción sexual, parestesias.

*Monitorización de efectos adversos:*

El paciente reflejará de manera espontánea la presencia de algún efecto adverso y además en cada visita se le preguntará de manera estructurada (anexo). Se detallará la gravedad del efecto adverso y la relación con el fármaco.

*Seguimiento:*

- Se entregará a cada paciente un calendario mensual que facilitará un correcto registro de las características de la cefalea. En él se señalará los días en los que utilice tratamiento sintomático, así como la intensidad máxima en EVA del dolor que padeció.
- En cada visita se evaluará de manera sistemática la presencia de efectos adversos tales como dolor, sensación de contractura, molestia. Se permitirá el reporte espontáneo de efectos adversos y se realizarán preguntas directas.

**OBJETIVOS:**

***Objetivo principal***<sup>11</sup>:

- Determinar qué factores demográficos y clínicos presentes en el periodo basal se asocian con la existencia de una reducción en la frecuencia de días de dolor al mes del 50% entre las semanas 20 y 24 comparada con el periodo basal.

***Objetivos secundarios:***

- Determinar que variables demográficas y clínicas presentes en el periodo basal se asocian a una mayor reducción de frecuencia de días al mes en el periodo comprendido entre las semanas 20 y 24 comparada con el periodo basal.
- Determinar la frecuencia y tipo de efectos adversos relacionados con candesartan durante todo el estudio.
- Evaluar la tasa de respuesta 30%, 50%, 75% y 100% a candesartan en pacientes con migraña evaluada a las 12 semanas, 24 y 36 semanas.
- Evaluar la reducción de días totales de dolor al mes, días de dolor intenso y días de toma de medicación sintomática respecto de la situación basal a las 12, 24 y 36 semanas.

- Evaluar la reducción de intensidad media de la cefalea respecto de la situación basal a las 12, 24 y 36 semanas.
- Evaluar el cambio en la escala HIT-6 respecto de la situación basal a las 12, 24 y 36 semanas.
- Evaluar el cambio en la escala HADS respecto de la situación basal a las 12, 24 y 36 semanas.
- Evaluar el cambio en frecuencia cardíaca y tensión arterial respecto a la situación basal a las 12, 24 y 36 semanas.
- Evaluar la tasa de discontinuación total y debida a efectos adversos.

### **Tamaño muestral:**

Para el cálculo de tamaño muestral se emplearon los datos combinados de ambos estudios, en los que, mediante análisis por intención de tratar, la tasa de 50% respuesta en el grupo tratado con candesartan fue de 18/57 y 24/66, para una tasa de respuesta combinada de 42/123=34,1%. En el grupo placebo la tasa de 50% respuesta en el grupo placebo fue de 1/57 y 14/64, para una proporción combinada de 15/121=12,4%.

	Opción 1 <sup>2</sup>	Opción 2 <sup>2</sup>
Error alfa:	5%	5%
Poder	80%	90%
Proporción CND	34%	34%
Proporción PLAC	12%	12%
Pérdidas	10%	10%
Tamaño muestral	65	86

### **Aleatorización:**

Se trata de un estudio abierto, observacional, no controlado con placebo.

### **Estratificación:**

No se realizará estratificación de los pacientes.

Se realizará análisis de regresión para evaluar los factores asociados a la respuesta o a la mala tolerancia.

### **Aspectos estadísticos:**

Se creará una base de datos anónima en la que se disociará la identidad del paciente de los datos. Se empleará el programa SPSS para el análisis

estadístico. Se realizará análisis tanto por intención de tratar como por protocolo, siendo el objetivo primario determinado por intención de tratar.

La variable principal se calculará evaluando el porcentaje de pacientes en los que el número de días de cefalea al mes, evaluado entre las semanas 20-24 es al menos un 50% menor del número de días de cefalea al mes en el periodo basal, antes del inicio de candesartán.

Se realizará análisis de regresión logística y regresión lineal en función del tipo de variable y se seleccionarán aquellas variables asociadas que tengan un valor de la  $p < 0,05$ . Además se hará un análisis de regresión multivariante en el que se incluirán todas las variables con una  $p < 0,015$  y se hará un segundo análisis en el que se empleará como variante el número de días de reducción respecto de la situación basal entre las semanas 20 y 24.

Se analizará que factores se asocian con la presencia de efectos adversos mediante análisis de regresión logística o lineal.

Se realizará también el análisis de la tasa de respuesta 30%, 75% y 100%.

Para evaluar la reducción de días de dolor se comparará en número medio de días de dolor entre las semanas 20-24 y el periodo basal. Se evaluará si la distribución es normal mediante la prueba de Kolgomorov-Smirnov y si procede, se realizará la prueba de la t de Student para muestras apareadas; empleándose la prueba de la U de Mann-Whitney en caso de que la distribución no sea normal. Se repetirá el análisis para el periodo entre las semanas 8-12 y las semanas 32-36. Se hará de igual manera el mismo análisis para determinar el cambio en el número medio de días de dolor intenso y de días de uso de medicación sintomática. Se comparará también la puntuación media en las escalas HIT-6 y HADS en los mismos periodos y el cambio en frecuencia cardiaca y tensión arterial. Se empleará el método de Bonferroni en caso de que se realicen comparaciones múltiples.

En la comparación de variables cualitativas se empleará la prueba de la Xi cuadrado o bien el test exacto de Fisher en variables no paramétricas.

Se realizará un análisis intermedio cuando se complete un reclutamiento del 50% de los pacientes.

El manejo de datos perdidos se realizará por imputación. Se considerarán días con dolor/tratamiento aquellos días en los que no exista dato.

### **Aspectos éticos y legales:**

A los pacientes candidatos se les expondrá la posibilidad de participar en el estudio y en caso de aceptar se les explicará con detalle el objetivo, el procedimiento y en qué consiste su participación. Si aceptan, deberán firmar un consentimiento informado<sup>12</sup>. En caso de rechazar la participación o revocar el consentimiento, los pacientes podrán seguir con su tratamiento habitual y su proceso asistencial sin ningún tipo de modificación ni condiciones. Tendrán total libertad para negarse a participar en el estudio o para suspender su colaboración cuando lo deseen, sin que ello repercuta en su atención médica en el futuro.

Se realizará una base de datos anonimizada que será almacenada en el hospital del investigador principal con la lista de participantes y los datos personales disociada y separada de la misma.

El estudio ha sido registrado en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT04138316.

### **EQUIPO:**

*Hospital Clínico Universitario de Valladolid:*

Dr. David García Azorín (DGA). Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

D. Álvaro Sierra Mencía (ASM). Study Coordinator. Enfermero de Investigación. Unidad de Cefaleas. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Dr. Ángel L. Guerrero Peral (ALGP). Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

#### **Centros participantes:**

1. Hospital de la Paz, Madrid. Dr. Javier Díaz de Terán
2. Hospital de la Princesa, Madrid. Dra. Ana Gago Veiga
3. Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. Dr. Vicente González Quintanilla
4. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Dra. Nuria González García, Dra. María Luz Cuadrado Pérez, Dr. Jesús Porta Etessam.
5. Hospital de Donosti, San Sebastián. Dra. Ane Minguez Olaondo
6. Hospital de La Palma, Mallorca. Dr. Javier Camiña Muñiz
7. Hospital Mutua Terrasa, Barcelona. Noemí Morollón Sánchez-Mateos
8. Hospital de Tudela, Navarra. Alba López Bravo

#### **REFERENCIAS:**

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18(5):459-80.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010;11(4):289-99.
3. Kyu HH, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018;392(10159):1859-922.
4. Pedraza MI, Mulero P, Ruíz M, de la Cruz C, Herrero S, Guerrero AL. Características de los 2.000 primeros pacientes registrados en una consulta monográfica de cefaleas. *Neurología* 2015;30(4):208-13.
5. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 968–981.
6. Ezpeleta D, Pozo-Rosich P. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Madrid; Barcelona: Luzán 5 : SEN; 2015.
7. Trovnik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of Migraine with an Angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:65-9.

8. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Trovnik E, Aamodt A et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomized, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia* 2014;34(7):523-32.
9. García-Azorín D, Santos-Lasaosa S, Gago-Veiga AB, Viguera J, Guerrero-Peral AL. Real world preventative drug management of migraine among Spanish Neurologists. *J Headache Pain* 2019;20:19.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
11. International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. *Cephalalgia* 2018;38(5):815-32.
12. Good clinical practice: consolidate guideline. In: Proceedings of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registrations of Pharmaceuticals for Human Use, Geneva. International Conference on Harmonisation; 1996.

## ANEXOS:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MIGRAÑA SIN AURA
<p>A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.</p> <p>B. Episodios de cefalea de entre 4-72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).</p> <p>C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Localización unilateral.</li> <li>2. Carácter pulsátil.</li> <li>3. Intensidad moderada-grave.</li> <li>4. Agravada por las actividades físicas habituales o impide la realización de las misma.</li> </ol> <p>D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Náuseas y/o vómitos.</li> <li>2. Fotofobia y fonofobia.</li> </ol> <p>E. No se puede atribuir a otra causa o sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.</p>

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MIGRAÑA CON AURA
---

- A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
- B. El aura comprende síntomas visuales, sensitivos y/o del lenguaje, completamente reversibles, pero no motores, del troncoencéfalo ni retinianos.
- C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
  - 1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un periodo  $\geq 5$  minutos y/o dos o más síntomas ocurren en sucesión.
  - 2. Cada síntoma del aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos.
  - 3. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
  - 4. El aura se acompaña o se sigue por 60 minutos de cefalea.
- D. No se puede atribuir a otra causa o sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3 y se ha descartado un accidente isquémico transitorio

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MIGRAÑA CRÓNICA CIC-3

- A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C.
- B. Paciente que ha padecido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.
- C. Durante un periodo de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:
  - 1. Criterios C y D para la migraña sin aura
  - 2. Criterios B y C para la migraña con aura
  - 3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
- D. No se puede atribuir a otra causa o sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3

**ANEXO: Calendario cefaleas del paciente:**

Día	Cefalea	Duración (horas)	Intensidad (0-10)	Medicación	Respuesta (0-100%)	Medicación 2	Respuesta (0-100%)
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							

30							
31							
<b>Total</b>							

En caso de que presente usted algún efecto adverso, por favor especifique cuál, fecha de inicio y la intensidad-gravedad: leve-moderado-grave.

Efecto adverso	Fecha de inicio	Fecha de final	Gravedad

¿Ha tenido que acudir a urgencias?

---

**ANEXO: Variables visita basal:**

Variable	Descripción	Comentarios
Género		
Edad de inicio cefalea		
Edad de inicio candesartan		
Tipo de migraña (ep/crónica)		
Meses de evolución (si crónica)		
Peso		
Altura		
Puntuación CUN-BAE	<i>Se calcula</i>	<i>automático</i>
Presencia de aura y tipo		
Cefalea bilateral/unilateral		
Antecedente ansiedad/depresión		
Puntuación escala ASC		
Puntuación escala HADS		
Puntuación escala HIT-6		
Intensidad habitual de la cefalea		
Días de cefalea al mes		
Días de cefalea intensa al mes		
Días de urgencias al mes		
Días de medicación sintomática al mes		
Días de triptanes al mes		
Criterios uso excesivo medicación		

**ANEXO: Tratamientos empleados previamente:**

Fármacos empleados	Dosis máxima (mg)	Tiempo (meses)	Tolerancia (poner ef adv)	Respuesta 0-30, 30-50, 50-75 o >75%.


**ANEXO: Constantes vitales:**

Visita: (Poner semana)	TA sistólica	TA diastólica	Frecuencia cardiaca
Basal (0 semanas)			
Visita 1 (12 semanas)			
Visita 2 (24 semanas)			
Visita 3 (36 semanas)			

**ANEXO: Variables visitas sucesivas:**

Variable	Descripción	Comentarios
Puntuación escala ASC		
Puntuación escala HADS		
Puntuación escala HIT-6		
Intensidad habitual de la cefalea		
Días de cefalea al mes		
Días de cefalea intensa al mes		
Días de urgencias al mes		
Días de medicación sintomática al mes		
Días de triptanes al mes		
Efecto adverso reportado espontáneamente		
Efecto adverso según tabla		

**ANEXO: Tabla de recogida sistemática de efectos adversos:**

<i>Efecto adverso:</i>	<i>Si/no</i>	<i>Intensidad (leve-mod-grave)</i>
Mareo		
Cansancio		
Reducción de la capacidad física		
Náuseas		
Estreñimiento		
Alteración sueño		
Disfunción sexual		
Parestesias		
Otros		

## Anexo: Cuestionario impacto cefalea (HIT-6):

CUESTIONARIO HIT-6 (Headache Impact Test-6).						
Considerando el último mes:		Nunca (6 puntos)	Pocas veces (8 puntos)	A veces (10 puntos)	Muy a menudo (11 puntos)	Siempre (13 puntos)
1.-	¿Con qué frecuencia su dolor de cabeza es intenso?					
2.-	¿Con qué frecuencia el dolor limita su capacidad para realizar sus actividades habituales (domésticas, trabajo, estudios, ocio)?					
3.-	¿Con qué frecuencia desearía poder acostarse?					
4.-	¿Con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado/a para trabajar o realizar sus actividades diarias debido a su cefalea?					
5.-	¿Con qué frecuencia se ha sentido harto/a o irritado/a debido a su dolor de cabeza?					
6.-	¿Con qué frecuencia el dolor le ha dificultado concentrarse en sus actividades?					
Puntuación total:						

## ANEXO: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS):

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda. Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta: en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:  
3. Casi todo el día  
2. Gran parte del día  
1. De vez en cuando  
0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:  
0. Ciertamente, igual que antes  
1. No tanto como antes  
2. Solamente un poco  
3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:  
3. Sí, y muy intenso  
2. Sí, pero no muy intenso  
1. Sí, pero no me preocupa  
0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:  
0. Igual que siempre  
1. Actualmente, algo menos  
2. Actualmente, mucho menos  
3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:  
3. Casi todo el día  
2. Gran parte del día  
1. De vez en cuando  
0. Nunca

D.3. Me siento alegre:  
3. Nunca  
2. Muy pocas veces  
1. En algunas ocasiones  
0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:  
0. Siempre  
1. A menudo  
2. Raras veces  
3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:  
3. Gran parte del día  
2. A menudo  
1. A veces  
0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago:  
0. Nunca  
1. Sólo en algunas ocasiones  
2. A menudo  
3. Muy a menudo

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:  
3. Completamente  
2. No me cuido como debería hacerlo  
1. Es posible que no me cuido como debiera  
0. Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:  
3. Realmente mucho  
2. Bastante  
1. No mucho  
0. Nunca

D.6. Espero las cosas con ilusión:  
0. Como siempre  
1. Algo menos que antes  
2. Mucho menos que antes  
3. En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:  
3. Muy a menudo  
2. Con cierta frecuencia  
1. Raramente  
0. Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:  
0. A menudo  
1. Algunas veces  
2. Pocas veces  
3. Casi nunca

## ANEXO: Escala Alodinia ASC-12:

**Durante una cefalea intensa, con qué frecuencia experimentas empeoramiento del dolor o sensación molesta en tu piel al realizar estas acciones?**

	No aplica (Puntos: 0)	Nunca (Puntos: 0)	Rara vez (Puntos: 0)	A veces (Puntos: 1)	Casi siempre (Puntos:2)
1. Peinar tu cabello					
2. Tirar del pelo hacia atrás (p.e. coleta)					
3. Afeitarte la cara					
4. Usar gafas					
5. Usar lentillas					
6. Usar pendientes					
7. Usar collares					
8. Usar ropa ajustada					
9. Darte una ducha (cuando el agua de la ducha golpea tu cara)					
10. Apoyar tu cabeza o tu cara sobre una almohada					
11. Exposición al calor (p.e. cocinar, lavarte la cara con agua caliente)					
12. Exposición al frío (p.e. usar una bolsa de hielo, lavarte la cara con agua fría)					
Puntuación total					
Suma de puntuación total					

### Interpretación:

Alodinia	Rango
Ninguna	(0-2)
Leve	(3-5)
Moderada	(6-8)
Grave	(9 o más)



**Visita 1:****Criterios inclusión/exclusión formato tabla:**

<i>Elegibilidad:</i>
<b>Criterios de inclusión:</b>
Diagnóstico de migraña (episódica o crónica) según CI <sup>10</sup> (Anexo).
Edad >18 años.
Más de 4 días de cefalea al mes en los últimos 3 meses.
Más de 1 año de evolución de la migraña.
Inicio de la migraña antes de los 50 años.
Capacidad de proporcionar consentimiento informado.
<b>Criterios de exclusión:</b>
Fallo previo a tres o más fármacos preventivos previos de acuerdo con la definición descrita más adelante.
Historia de otra cefalea primaria activa con una periodicidad considerada frecuente según la clasificación internacional de cefaleas, es decir, más de 10 días al mes en el momento del screening o el periodo basal.
Cefalea continua o diaria en el mes previo a la inclusión en el estudio.
Embarazo o lactancia.
Alteraciones cardiovasculares.
Enfermedades renales.
Hiperpotasemia.
Uso de otro preventivo concomitante.
Uso previo de candesartan.
Uso actual de otro IECA o ARA-II.
Alcoholismo o uso de drogas.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID**  
Versión 1 del 9 de julio de 2019

**SERVICIO / UNIDAD: NEUROLOGÍA**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE: DAVID GARCÍA AZORÍN**

**TELÉFONO DE CONTACTO: 665872228 EMAIL: davilink@hotmail.com**

**NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO:** Estudio CandeSpartan. Estudio observacional sobre predictores de respuesta y tolerabilidad de Candesartan en práctica clínica habitual.

**VERSIÓN DE DOCUMENTO: 1, 21 de junio de 2019:**

---

**I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:**

El presente proyecto se titula “Estudio CandeSpartan. Estudio observacional sobre predictores de respuesta y tolerabilidad de Candesartan en práctica clínica habitual”.

Se trata de un proyecto que trata de analizar que factores predican una mejor respuesta y una mejor tolerancia a un fármaco comúnmente empleado para tratar la migraña. La elección del fármaco ha sido realizada por su médico por considerar que es una buena elección en su caso particular. En este proyecto el objetivo es intentar descubrir qué factores se asocian con una mayor respuesta y/o en caso de efectos secundarios, con qué se relacionan.

En un futuro los resultados obtenidos pueden ayudar a entender mejor la enfermedad y el impacto que genera, así como a seleccionar mejor a los pacientes candidatos a recibir este tratamiento.

**II) Algunas consideraciones sobre su participación:**

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria. No interferirá con los procesos diagnósticos o terapéuticos que usted haya de recibir ni variará la asistencia que recibirá a posteriori.

- B) Se solicita su autorización para la recogida de información de dos ataques de migraña que usted recabará en un cuaderno que le facilitaremos a propósito.
- C) Durante el proyecto, en sus visitas a neurología rutinarias, se le preguntará además específicamente por qué tal ha tolerado el fármaco, entregándose el calendario de días de cefalea.
- D) Se le facilitará un contacto telefónico por si tuviera algún problema.
- E) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.
- F) El presente medicamento, como le debe explicar su médico habitual, puede provocar efectos secundarios. En los ensayos clínicos ocurrieron en el 10% . Los más efectos son mareo y sensación de hipotensión.
- G) El fármaco Candesartan es frecuentemente empleado en práctica clínica habitual, no obstante, pese a figurar en las Guías de Práctica Clínica oficiales, su uso se realiza fuera de ficha técnica al no estar presente en esta.
- H) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación o las muestras donadas en el estudio y estas no tendrán valor comercial. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.
- I) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según lo indicado en la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre). Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada.
- J) En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, **Dr. García Azorín**.
- K) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.
- L) Es posible que el estudio aporte información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

M) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

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

#### **Estudio CandeSpartan. Estudio observacional sobre predictores de respuesta y tolerabilidad de Candesartan en práctica clínica habitual**

Yo,

---

(nombre y apellidos del paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con

---

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuandoquiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para:

- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales según lo recogido en la hoja de información al paciente que me ha sido entregada.
- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)
- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis muestras / datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

---

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL  
FECHA

NOMBRE Y APELLIDOS

EN CALIDAD DE (Parentesco, tutor legar, etc.)

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

---

FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.**

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)**

Yo \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha

\_\_\_\_\_

**Firma:**