

RESUMEN GRADE DEL ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO:

Asociación entre migraña y eventos cardiovasculares en mujeres.

Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2016; 353:i2610

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **IMC:** índice de masa corporal **CV:** cardiovascular, **DE:** desviación estándar; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **MET:** equivalente metabólico; **Mort CV:** mortalidad por causa cardiovascular; **RAR:** reducción absoluta del riesgo.

NOTA: Para poder estimar la magnitud del efecto, nosotros calculamos la RAR y el NNT desde los HR que proporcionan los investigadores, y calculamos el RR, la RAR y el NNT por incidencias acumuladas cuando el tiempo en el que se produce el evento en cada grupo no afecta al resultado final de la comparación. Salvo que indiquemos otro porcentaje, los intervalos los calculamos para una confianza del 95%. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en: <https://evalmed.es/2020/04/28/01-calculadora-variables-dicotomicas/> y <https://evalmed.es/2020/04/27/02-calculadora-variables-continuas/>

I. INTRODUCCIÓN.

La migraña es un trastorno de cefalea primario que afecta a aproximadamente una quinta parte de la población general de los Estados Unidos durante al menos una parte de sus vidas, y las mujeres se ven afectadas tres o cuatro veces más que los hombres. La migraña, específicamente migraña con aura, se ha asociado consistentemente con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico. Aunque la fisiopatología de la migraña tiene vínculos estrechos con el sistema vascular, no están claros los mecanismos por los que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular. Entre tales mecanismos asociados se encuentran disfunción endovascular, aumento de la susceptibilidad trombogénica, aumento de la prevalencia de factores de riesgo vascular, marcadores genéticos compartidos, despolarización cortical e inflamación.

La migraña puede ser vista como un marcador de riesgo aumentado para cualquier evento de enfermedad vascular. Debido a la alta prevalencia de la migraña, cualquier asociación entre migraña y enfermedad cardiovascular tendría un efecto sustancial sobre la salud pública. Por ello, los investigadores de este estudio analizaron los datos del "Nurse's Health Study II", uno de los mayores estudios de cohortes prospectivo sobre la salud en mujeres jóvenes de 25 a 42 años.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Averiguar el grado de asociación de la migraña con eventos cardiovasculares mortales y no mortales en mujeres de 25-42 años sin enfermedad cardiovascular previa.

Seguimiento planificado: 22 años (1989-2011)

B) TIPO DE ESTUDIO: Estudio de cohortes prospectivo. Cada participante contribuye al número de personas-año desde el inicio (1989) hasta la fecha del evento (censura) o hasta la fecha del final del estudio (31-dic-2011) si no sufre evento. Y así, la densidad de eventos para cada variable es el número de eventos en el numerador en relación al número de personas-año en el denominador. Para medir la diferencia de las densidades de eventos entre los grupos se utiliza el modelo de regresión logística de Cox (ajustando por las 17 covariables que se muestran a continuación) y expresándose el efecto en HR, estableciéndose un nivel alfa 0,05 de significación estadística.

Las 17 covariables por las que se ajusta son: edad, colesterol, diabetes, hipertensión, índice de masa corporal, consumo de alcohol, actividad física, uso de hormonas postmenopausia, estado menopáusico,

uso de anticonceptivos orales, uso de aspirina (<2; >2días/semana), uso de paracetamol (>2,>2 días/semana), uso de antiinflamatorios no esteroideos (<2; >2 días/semana), historia familiar de infarto de miocardio antes de los 60 años.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Mujeres enfermeras de 25-42 años sin angina de pecho ni otra enfermedad cardiovascular previa.

2º Criterios de exclusión: Mujeres que informaron en el inicio de enfermedad cardiovascular (angina, revascularización coronaria, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: Incidencia de eventos cardiovasculares mayores, que se definen como primer evento de la variable combinada [Infarto de miocardio, Accidente cerebrovascular o Mortalidad cardiovascular].

2º Variables secundarias: Las tres variables individuales de la variable principal, y angina/procedimiento de revascularización coronaria.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º Personas que fueron al grupo de expuestos y de no expuestos: Se distribuyeron así:

Expuestos: Grupo de migraña, 17.531 mujeres.

No expuestos: Grupo de no migraña, 98.010 mujeres.

2º Breve resumen de las características y factores pronósticos en el inicio: Para verlas con mayor nitidez los mostramos al final en la **tabla 1**.

3º ¿Resultaron similares en el inicio los dos grupos en sus características sociodemográficas y en los factores pronósticos, o se deben ajustar las diferencias mediante técnicas estadísticas?:

Los factores pronósticos no estaban equilibrados. Las diferencias las ajustaron los investigadores por 17 covariables mediante técnicas estadísticas.

B) SEGUIMIENTO Y PÉRDIDAS.

1º ¿Cómo se midió la exposición en ambos grupos, y qué validez tiene la medición?: Un cuestionario a las mujeres enfermeras en el inicio (1989) y dos cuestionarios de seguimiento (1993 y 1995), en los que se les pedía que indicaran si un médico les había diagnosticado migraña, sin discriminar con o sin aura. Un estudio de Schürks y col en 2009 mostró que los autoinformes de migraña de mujeres sanitarias alcanzaban un 87% de acuerdo con los casos (resultante de la suma de un 71% de casos de migraña sin aura y el 16% restante con aura)¹. Dado que los autoinformes los hacen mujeres enfermeras, estimamos que la validez es Baja-Moderada.

2º ¿Cómo se midió el resultado en ambos grupos, y qué validez tiene la medición?: Cada dos años las mujeres enfermeras notificaban cualquier incidente de enfermedad cardiovascular en los cuestionarios de seguimiento, y luego completaban un cuestionario adicional confirmando el evento. Los investigadores verificaban los eventos cardiovasculares mayores revisando el historial médico o con la ayuda del médico (que estaba cegado a la exposición o no de la paciente).

¹ Schürks M, Buring JE, Kurth T. Agreement of self-reported migraine with ICHD-II criteria in the Women's Health Study. Cephalalgia. 2009 Oct;29(10):1086-90.

La incidencia de infarto de miocardio no fatal se confirmó si los síntomas cumplían los criterios de la Organización Mundial de la Salud (síntomas típicos más hallazgos electrocardiográficos diagnósticos o concentraciones elevadas de enzimas cardíacas. Se confirmó diagnóstico de accidente cerebrovascular no fatal, de acuerdo con los criterios de la Encuesta Nacional de Accidentes Cerebrovasculares (si el participante tenía un nuevo déficit neurológico focal con inicio súbito o rápido que persistió durante más de 24 horas), se excluyó la patología cerebrovascular por infección, traumatismo o malignidad, así como los accidentes cerebrovasculares “silenciosos” descubiertos sólo por imágenes radiológicas. Los investigadores distinguieron accidente cerebrovascular isquémico, hemorrágico o desconocido.

Aproximadamente el 98% de las muertes, fueron identificadas por informes de parientes cercanos, por las autoridades postales o buscando en el Índice Nacional de Defunciones. La confirmación de las muertes se llevó a cabo mediante la revisión de informes de autopsias, expedientes médicos y certificados de defunción.

La Mortalidad cardiovascular incluía enfermedad coronaria fatal, accidente cerebrovascular fatal o enfermedad cardiovascular fatal. La enfermedad coronaria fatal (códigos 410-412 de la CIE-9), el accidente cerebrovascular fatal (códigos 430-434) y la enfermedad cardiovascular fatal (códigos 390-458), se confirmaban a través de los certificados de defunción, de los registros médicos o de los informes de autopsia.

Estimamos la validez de la medición del resultado es moderada-alta.

3º Tiempo de seguimiento conseguido: 22 años. **¿Fue suficientemente completo el tiempo entre exposición y evento?:** Sí.

4º Pérdidas de seguimiento: Hubo un 3,1% de datos perdidos en todas las covariables.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de la asociación entre la exposición y los resultados en salud: Para ver todos los resultados con mayor nitidez los mostramos al final en la **tabla 2**

2º Variables intermedias y/o de laboratorio: No se utilizaron para este estudio.

3º ¿Existe algún gradiente dosis-respuesta?: No se informa de la graduación con y sin aura para poder comparar ambos subgrupos con las mujeres sin migraña. Tampoco se informa de la frecuencia de las migrañas.

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Los estudios observacionales parten de calidad de evidencia baja, la cual sube si el diseño e implementación logra descargar los sesgos de selección (de indicación, de canalización y de mala clasificación), sesgos de información y sesgos de confusión. Sube aún más si se encuentra un gradiente dosis-respuesta. El presente estudio no informa de gradiente dosis-respuesta, y sólo ha podido rebajar el sesgo de confusión (porque se ajusta por 17 covariables) y parcialmente la información de los resultados en salud (que hemos estimado de calidad moderada).

Otra limitación es que no informan del tiempo medio para el primer evento, pues se acumulan los de 22 años, lo cual impide calcular los eventos por año con más propiedad que considerar que en cada año ocurrieron un veintidosavo del total (lo cual dista de ser cierto porque la incidencia cardiovascular tiene una distribución ligeramente exponencial en el tramo de edad de este estudio).

Un cálculo aéreo de las mujeres de este tramo etario en España, con una calidad de evidencia baja, nos dice que la Mortalidad cardiovascular es de alrededor del 0,10% en 22 años, cifra algo inferior al 0,18% encontrado en este estudio.

V. CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y CONFLICTO DE INTERESES.

1º Conflictos de intereses financieros y no financieros: Los investigadores declararon no tener ningún conflicto de interés; este estudio no tenía fondos específicos, apoyado por subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud. Los organismos de financiación no desempeñaron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

2º Factores que pueden aumentar la calidad de un estudio de cohortes:

1. ¿Magnitud grande del efecto?: Es muy baja, pues, por ejemplo, el NND de Mortalidad cardiovascular en 22 años fue de 1481, que equivalen a un NND 32.582 por año

2. ¿Al eliminar (o ajustar) los factores de confusión que reducen el efecto, sigue manteniéndose la dirección de tal efecto?: Tras ajustar por la sólo por la edad, el efecto se mantiene cuando se ajusta por las 17 covariables.

3. ¿Existencia de gradiente o efecto dosis-respuesta?: No.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia BAJA-MODERADA. Justificamos el aumento por el ajuste por las 17 covariables y la calidad moderada de la medición de los resultados. Las otras varias limitaciones no garantizan un aumento mayor.

VI. CONCLUSIONES.

Con una calidad de evidencia BAJA-MODERADA, en mujeres de 25 a 42 años se ha encontrado una asociación entre la incidencia de migraña y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular, cuyo efecto sería de baja y muy baja magnitud, pues los NND en 22 años de los eventos individuales oscilan entre 315 y 1.481.

Esta pieza de conocimiento se añade a otros estudios observacionales, aún no concluyentes, todos los cuales pueden considerarse para la utilización racional del principio de precaución.

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas en el inicio.

	Grupo Migraña, n= 17.531	Grupo No migraña, n= 98.010	Valor de p
Edad	35,1 (DE 4,5)	34,2 (DE 4,7)	0,000
IMC < 25	11483/17531 (65,5%)	68705/98010 (70,1%)	0,000
IMC 25-30	3489/17531 (19,9%)	17936/98010 (18,3%)	0,000
IMC > 30	2437/17531 (13,9%)	10683/98010 (10,9%)	0,000
Hipertensión	1560/17531 (8,9%)	4508/98010 (4,6%)	0,000
Hipercolesterolemia	2577/17531 (14,7%)	9507/98010 (9,7%)	0,000
Diabetes	175/17531 (1%)	784/98010 (0,8%)	0,007
Fumador nunca	10974/17531 (62,6%)	64197/98010 (65,5%)	0,000
Fumador pasado	3909/17531 (22,3%)	20778/98010 (21,2%)	0,001
Fumador actualmente	2630/17531 (15%)	12937/98010 (13,2%)	0,000
Alcohol 0 g/día	6907/17531 (39,4%)	36362/98010 (37,1%)	0,000
Alcohol > 0-14.9 g/día	10098/17531 (57,6%)	57630/98010 (58,8%)	0,003
Alcohol > 15 g/día	403/17531 (2,3%)	3038/98010 (3,1%)	0,000
Actividad Física, MET/semana	24,9 (DE 36,7)	24,9 (DE 36,8)	1,000
Premenopausia	16707/17531 (95,3%)	95462/98010 (97,4%)	0,000
Postmenopausia	701/17531 (4%)	1960/98010 (2%)	0,000
Desconocido estado menopausia	88/17531 (0,5%)	392/98010 (0,4%)	0,058
Uso horm. Postmen. nunca	14603/17531 (83,3%)	87425/98010 (89,2%)	0,000
Uso horm. Postmen. Pasado	1736/17531 (9,9%)	6763/98010 (6,9%)	0,000
Uso horm. Postmen. Actual	1069/17531 (6,1%)	3234/98010 (3,3%)	0,000
Uso anticoncepción oral nunca	2349/17531 (13,4%)	16760/98010 (17,1%)	0,000
Uso anticoncepción oral pasado	13113/17531 (74,8%)	68215/98010 (69,6%)	0,000
Uso anticoncepción oral actual	2051/17531 (11,7%)	12937/98010 (13,2%)	0,000
Historia familiar de infarto miocardio	3068/17531 (17,5%)	14015/98010 (14,3%)	0,000
Paracetamol < 2 días/sem.	11728/17531 (66,9%)	78408/98010 (80%)	0,000
Paracetamol > 2 días/sem.	5803/17531 (33,1%)	19602/98010 (20%)	0,000
Aspirina < 2 días/sem.	14586/17531 (83,2%)	88111/98010 (89,9%)	0,000
Aspirina > 2 días/sem.	2945/17531 (16,8%)	9899/98010 (10,1%)	0,000
AINes < 2 días/sem.	12219/17531 (69,7%)	80956/98010 (82,6%)	0,000
AINes > 2 días/sem.	5312/17531 (30,3%)	17054/98010 (17,4%)	0,000

Tabla 2: Mujeres enfermeras de 25-42 años sin angina de pecho ni otra enfermedad cardiovascular previa.

	Grupo Migraña, n= 17.531, % Eventos ajustados (*)	Grupo No migraña, n= 98.010, % Eventos crudos	Medidas del efecto calculadas desde los HR que proporcionan los investigadores en 22 años		
			HR (IC 95%) (*)	RAR (IC 95%) (*)	NNT (IC 95%) (*)
[Mort CV, IAM o ACV]	1,60%	1,07%	1,5 (1,33-1,69)	-0,53% (-0,73% a -0,35%)	-189 (-285 a -137)
Mort CV	0,25%	0,18%	1,37 (1,02-1,83)	-0,07% (-0,15% a 0%)	-1481 (-27386 a -660)
IAM	0,77%	0,55%	1,39 (1,18-1,64)	-0,22% (-0,35% a -0,1%)	-465 (-1006 a -283)
ACV	0,83%	0,51%	1,62 (1,37-1,92)	-0,32% (-0,47% a -0,19%)	-315 (-527 a -212)
Revasc. coronaria	0,27%	0,16%	1,73 (1,29-2,32)	-0,12% (-0,21% a -0,05%)	-867 (-2182 a -480)

Abreviaturas: **ACV:** accidente cerebrovascular; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **Mort CV:** mortalidad por causa cardiovascular; **RAR:** reducción absoluta del riesgo.

(*) Ajustado por las 17 siguientes covariables: edad, colesterol, diabetes, hipertensión, índice de masa corporal, consumo de alcohol, actividad física, uso de hormonas postmenopausia, estado menopáusico, uso de anticonceptivos orales, uso de aspirina (<2días/semana;>2días/semana), uso de paracetamol (>2,>2 días/semana), uso de antiinflamatorios no esteroideos (<2,>2 días/semana), historia familiar de infarto de miocardio antes de los 60 años