

ESTUDIO DE RIESGO VASCULAR EN PACIENTES CON MIGRAÑA

BEATRIZ PARDIÑAS BARÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

JUNIO 2012

ÍNDICE

Introducción	1
Hipótesis	4
Objetivos	6
Material y métodos	8
- Diseño del estudio	9
- Criterios de inclusión y exclusión	9
- Metodología	9
Protocolo	9
Variables a estudio	10
Métodos de medida	10
Análisis estadístico	13
Resultados	14
- Características de la muestra	15
- Variables estudiadas	17
Hábito tabáquico	17
Toma de anticonceptivos	18
Variables antropométricas	19
Variables analíticas	20
Variables sonológicas	27
Discusión	31
Conclusiones	34

INTRODUCCIÓN

La migraña es una de las cefaleas primarias más frecuentes, afecta aproximadamente al 12% de la población, con predominio en mujeres. Se caracteriza por la presencia de ataques recurrentes de cefalea intensa, pulsátil y unilateral que se pueden acompañar de náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz y al sonido. No se conoce con exactitud la fisiopatología de la migraña, aunque se considera una enfermedad neurovascular en la que se encuentran implicados procesos inflamatorios neurógenos y disfunción de la contractilidad de la vascularización intracraneal.⁽¹⁾ Diversos estudios epidemiológicos indican que existe relación entre migraña y el desarrollo de eventos vasculares como ictus, infarto agudo de miocardio, riesgo de muerte secundaria a enfermedad vascular y síndrome de Raynaud. Así mismo, también se ha demostrado asociación entre la presencia de factores de riesgo vascular como hipertensión, dislipemia, resistencia a insulina, obesidad, hiperhomocisteinemia y migraña.⁽²⁾

Es ampliamente conocido y aceptado que la obesidad, elevación del colesterol total y LDL, disminución de HDL y la hipertrigliceridemia son factores de riesgo vascular. Otros factores de riesgo a destacar son la hiperhomocisteinemia, aumento de lipoproteína a (lp(a)), aumento de leptina y disminución del valor de ácido fólico.

La elevación moderada de la concentración de homocisteína plasmática constituye un factor de riesgo independiente de padecer enfermedad vascular tanto a nivel coronario, cerebral, periférico, así como aumento de trombosis venosas.⁽³⁾ La homocisteína participa en la aceleración de la arteriosclerosis sobre todo a nivel vascular periférico y cerebrovascular^{(4),(5)} y en menor medida a nivel coronario. Es un aminoácido que se metaboliza a través de dos vías: la transulfuración, en la que es necesaria la participación de vitamina B6; y la transmetilación llevada a cabo por la enzima tetrahidrofolato reductasa, que necesita folato y cobalamina, y por la betaína-homocisteína-metil transferasa. Dos tercios de los casos de hiperhomocisteinemia no congénita se deben a un déficit de vitaminas B6, B12 y ácido fólico. Por tanto, el déficit de ácido fólico actuará elevando la homocisteína y poniendo así en marcha el proceso vascular aterosclerótico.

La lipoproteína a (lp(a)) es una partícula formada por la unión de la LDL con una glucoproteína, la apoA. Los niveles en sangre son muy variables, pero se mantienen constantes a lo largo de toda la vida. Se observó relación entre niveles sanguíneos elevados de lp(a) y vasculopatía coronaria por lo que se ha comenzado a investigar la relación de la lp(a) con el proceso arteriosclerótico.⁽⁶⁾ El mecanismo proaterogénico fundamental se basa en que la secuencia de aminoácidos de la apoA es en un 80% semejante al plasminógeno por lo que la apoA actuaría como inhibidor competitivo con éste favoreciendo el estado protrombótico. Por otro lado, estimula la proliferación y motilidad de células musculares lisas vasculares, y es captada por los macrófagos dando lugar a células espumosas.

Con el fin de valorar la presencia de arteriosclerosis subclínica como factor de riesgo vascular, se puede contemplar el estudio del índice tobillo-brazo (ITB) y del grosor de íntima-media mediante ecografía carotídea (GIM).

El ITB es un marcador de enfermedad arteriosclerótica generalizada y diversos estudios lo presentan como un fuerte predictor independiente de futuros eventos coronarios e ictus ^{(7),(8)} debido a la alta correlación entre la gravedad de aterosclerosis en las extremidades inferiores y la lesión vascular en otros territorios.⁽⁹⁾ Se ha observado que los pacientes con ITB < 0,9 presentan un mayor número de lesiones ateromatosas en la ecografía carotídea, mayor GIM⁽¹⁰⁾ y mayor prevalencia de estenosis carotídea.

La ecografía carotídea permite valorar in vivo las fases más precoces de la enfermedad arteriosclerótica cerebrovascular. El grosor de íntima-media se define como la distancia existente entre la interfase luz vascular-íntima y media-adventicia. Se han realizado estudios poblacionales en individuos sanos para poder definir el punto de corte del GIM y conocer cuál es el valor normal y cuál el patológico. Así pues, el valor considerado patológico es aquel mayor al percentil 75 para la edad y sexo.⁽¹¹⁾ La importancia del GIM es que refleja la carga de factores de riesgo vascular, de ahí que varios estudios prospectivos en individuos asintomáticos de más de 45 años han demostrado que el GIM es un factor de riesgo independiente de la incidencia de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.^{(12),(13)}

HIPÓTESIS

No se conoce el mecanismo etiopatogénico de la migraña, aunque parecen estar implicados procesos inflamatorios y disfunción de la vascularización intracraneal. Cada vez son más los estudios que afirman la existencia de un mayor riesgo vascular en pacientes con migraña y una asociación entre diversos factores de riesgo vascular y dicha enfermedad, por lo que debido al potencial riesgo vascular es importante el diagnóstico precoz de la arteriosclerosis subclínica para establecer medidas preventivas. Para el diagnóstico precoz se pueden utilizar técnicas no invasivas, cuyo valor predictivo de posteriores episodios clínicos cardiovasculares ha sido claramente demostrado en la población general. Las pruebas más recomendadas son el ITB ⁽¹⁴⁾ para el estudio de la enfermedad arterial periférica subclínica y la ecografía carotídea mediante la medición del GIM para el territorio cerebrovascular.

Al estudiar simultáneamente variables analíticas, antropométricas y sonológicas podemos estimar de manera más precisa el riesgo cardiovascular de los pacientes con migraña lo cual permitiría la instauración de medidas adecuadas para la prevención primaria de la complicaciones de la enfermedad vascular.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Valoración del riesgo cardiovascular en pacientes diagnosticados de migraña según parámetros antropométricos, analíticos y sonológicos.

OBJETIVO SECUNDARIO:

Conocer la utilidad de los parámetros sonológicos para detectar riesgo cardiovascular en pacientes con migraña.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de casos y controles para análisis del riesgo vascular en pacientes diagnosticados de migraña con y sin aura, valorados de forma consecutiva en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), los dos brazos del estudio son comparables según edad y sexo. El estudio se llevó a cabo durante los meses de Enero a Junio de 2012.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de migraña con y sin aura según los criterios de la International Headache Society ⁽¹⁵⁾
- Edad comprendida entre los 18 y 65 años
- Controles voluntarios sanos sin antecedentes de migraña y sin historia de otro tipo de cefalea en el último año
- Todos los sujetos debieron otorgar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas y en periodo de lactancia
- Sujetos con enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas o inmunológicas
- Diagnóstico previo de cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular
- Sujetos que no otorgaron su consentimiento informado por escrito

METODOLOGÍA:

• PROTOCOLO:

De todos los pacientes citados diariamente en las Consultas Externas de la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario, se seleccionaron de manera consecutiva aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Esta selección fue realizada por el facultativo responsable de la Unidad de Cefaleas, quien informó a los pacientes sobre los objetivos y procedimientos del estudio y, tras obtener el consentimiento para participar, fueron citados en la Consulta de Neurosonología en horario de tarde.

Para la obtención del grupo control se informó al personal trabajador del hospital (tanto sanitario como administrativo) de la puesta en marcha del estudio y se seleccionó a todos los voluntarios que cumplían los criterios de inclusión siendo citados, así mismo, en la Consulta de Neurosonología.

A todos los sujetos del estudio se les realizó un cuestionario que recogía los siguientes datos: fecha de nacimiento, sexo, hábito tabáquico (no fumador, exfumador, fumador activo), toma de anticonceptivos orales u otros tratamientos hormonales y factores de riesgo vascular (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Dislipemia). Tras ello, en la misma consulta, se midieron las siguientes variables: peso, talla, tensión arterial, grosor de íntima media (GIM) e índice tobillo-brazo (ITB). Al finalizar las pruebas, se facilitó volante para realización de analítica sanguínea.

- **VARIABLES A ESTUDIO:**

Para el estudio de riesgo vascular se consideraron los siguientes parámetros:

- Antropométricos: peso, talla e índice de masa corporal (IMC)
- Sonológicos: índice tobillo- brazo y grosor de íntima-media
- Analíticos: perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos), lipoproteína A (Ipa), homocisteína basal, ácido fólico, PCR y leptina.

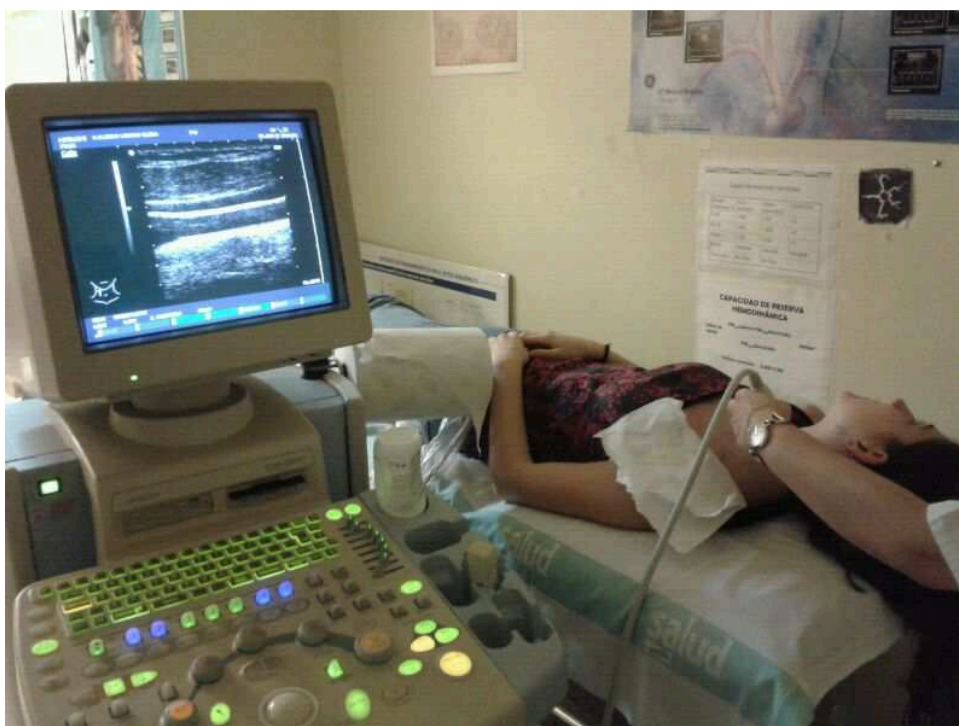
- **MÉTODOS DE MEDIDA:**

Parámetros analíticos: se extrajo sangre de la vena cubital a primera hora de la mañana y en ayunas de al menos 12 horas. Se analizó en el laboratorio de nuestro hospital.

Parámetros antropométricos: se obtuvo el peso y talla mediante báscula manual con sistema de determinación de peso y talla.

Parámetros sonológicos:

- Grosor de íntima-media: la medición se realizó de forma homogénea en todos los pacientes debiendo permanecer previamente en reposo y decúbito supino durante 10 minutos, en una habitación tranquila, silenciosa y a una temperatura ambiental aproximada de 22°C. Se utilizó un equipo ecográfico Duplex-doppler color con transductor lineal del alta resolución de 7,5-10 MHz y una resolución axial de la imagen de 1 mm en tiempo real (Ultrasound Diagnostic Scanner. Modelo EUB-6500. HITACHI). El estudio se realizó con el sujeto en decúbito supino y la cabeza girada 45° hacia el lado contralateral al explorado, con el cuello en posición neutra y en dirección anteroposterior.



Para la medición del GIM se emplearon imágenes longitudinales a lo largo de al menos 10 mm en la arteria carótida común y se tomaron 6 mediciones, en la pared distal de cada carótida común (1 cm proximal al bulbo carotídeo), de la distancia existente entre la interfase luz-íntima y media-adventicia. Tras ello se determinó el valor de GIM medio calculando la media aritmética de todos los valores. Se consideraron patológicos los valores por encima del percentil 75 del valor normal correspondiente a sujetos sanos de la misma edad y sexo. En nuestro país se han definido los valores del percentil 75 del GIM en ambos sexos en una cohorte comunitaria española de 250 individuos sin enfermedad vascular conocida.⁽¹⁰⁾

Percentiles 25, 50 y 75 del grosor íntima-media (GIM) medio y máximo de la carótida común (en milímetros) en función del grupo de edad en varones

Variables	Grupos de edad (años)					Todos (n = 125)
	≤ 35 (n = 34)	36-45 (n = 24)	46-55 (n = 26)	56-65 (n = 21)	> 65 (n = 20)	
GIM medio						
Media (DE)	0,50 (0,09)	0,57 (0,11)	0,62 (0,12)	0,65 (0,13)	0,73 (0,13)	0,60 (0,14)
Percentil 25	0,43	0,48	0,55	0,56	0,64	0,50
Percentil 50	0,50	0,57	0,61	0,63	0,74	0,58
Percentil 75	0,55	0,68	0,74	0,73	0,89	0,68
GIM máximo						
Media (DE)	0,59 (0,13)	0,66 (0,14)	0,76 (0,20)	0,76 (0,17)	0,89 (0,19)	0,72 (0,19)
Percentil 25	0,50	0,53	0,60	0,63	0,70	0,60
Percentil 50	0,60	0,60	0,72	0,70	0,92	0,70
Percentil 75	0,70	0,81	0,93	0,90	1,10	0,80

DE: desviación estándar.

Percentiles 25, 50 y 75 del grosor íntima-media GIM medio y máximo de la carótida común (en milímetros) en función del grupo de edad en mujeres

Variables	Grupos de edad (años)					
	≤ 35 (n = 34)	36-45 (n = 24)	46-55 (n = 26)	56-65 (n = 21)	> 65 (n = 20)	Todos (n = 125)
GIM medio						
Media (DE)	0,41 (0,10)	0,47 (0,13)	0,59 (0,15)	0,62 (0,11)	0,67 (0,14)	0,55 (0,16)
Percentil 25	0,34	0,38	0,47	0,54	0,59	0,45
Percentil 50	0,41	0,48	0,59	0,60	0,65	0,55
Percentil 75	0,53	0,58	0,70	0,69	0,82	0,64
GIM máximo						
Media (DE)	0,50 (0,11)	0,54 (0,14)	0,68 (0,18)	0,73 (0,14)	0,84 (0,17)	0,66 (0,19)
Percentil 25	0,40	0,40	0,52	0,63	0,70	0,50
Percentil 50	0,50	0,53	0,70	0,70	0,82	0,60
Percentil 75	0,60	0,60	0,80	0,84	1,02	0,80

DE: desviación estándar.

- Índice tobillo-brazo: Tras la medición del GIM, y sin levantar al paciente de la camilla, se procedió a la medición del ITB. Se determinó mediante un detector de pulso por sistema doppler continuo (Mini doppler ES-100X. 0,5VA. Hadeco, Inc) la presión arterial sistólica en miembros superiores registrando la más elevada para el cálculo del ITB (denominador); tras ello, se determinaron las presiones arteriales sistólicas en arteria pedia y tibial posterior de las dos extremidades inferiores tomando como referencia para el cálculo de ITB individual de cada pierna (numerador) el valor más alto (ya fuera la tibial o la pedia) y obteniendo así el ITB en pierna derecha e izquierda. Para la valoración cardiovascular del sujeto se obtuvieron los dos resultados y se consideró como marcador de riesgo vascular los valores de ITB <0,9 y > 1,29.



- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS 11.5. En la estadística analítica, las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según procediera. Para los contrastes de variables cuantitativas se utilizó como test paramétrico la prueba de t de Student cuando se trataba de una distribución normal y en el caso contrario la prueba de la U de Mann-Whitney como test no paramétrico.

Se consideró nivel de significación p menor a 0,05.

RESULTADOS

Se estudian un total de 78 sujetos, 39 diagnosticados de migraña (9 varones y 30 mujeres) y 39 personas sanas (7 varones y 32 mujeres). La edad media de los migrañosos fue de 38,459 años y la de los controles 34,144 años, sin ser la diferencia estadísticamente significativa, $p= 0,069$. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al sexo, $p=0,575$.

Tabla de contingencia SEXO * ENF

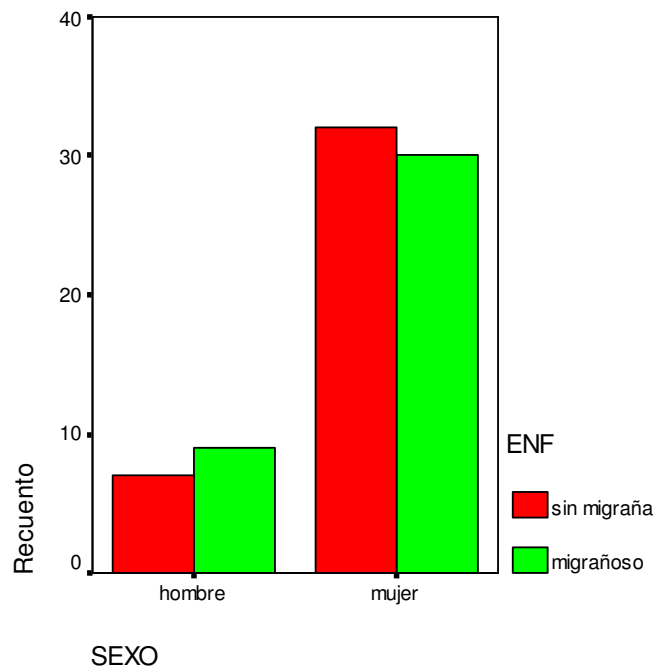
			ENF		Total
			sin migraña	migrañoso	
SEXO	hombre	Recuento	7	9	16
		% de SEXO	43,8%	56,3%	100,0%
	mujer	Recuento	32	30	62
		% de SEXO	51,6%	48,4%	100,0%
Total		Recuento	39	39	78
		% de SEXO	50,0%	50,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,315(b)	1	,575		
Corrección por continuidad(a)	,079	1	,779		
Razón de verosimilitud	,315	1	,575		
Estadístico exacto de Fisher				,780	,390
Asociación lineal por lineal	,310	1	,577		
N de casos válidos	78				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,00

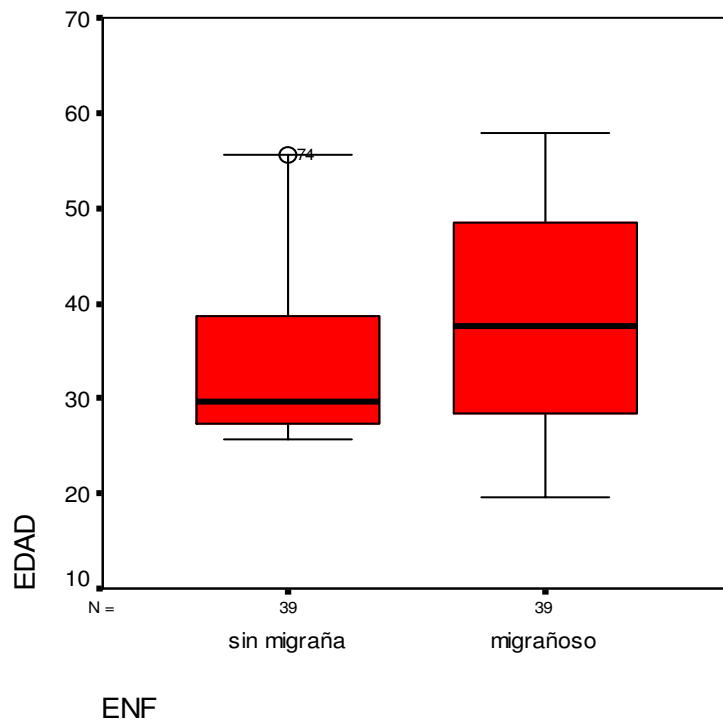


Estadísticos de grupo

	ENF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD	sin migraña	39	34,1444	9,35663	1,49826
	migrañoso	39	38,4593	11,21469	1,79579

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	3,076	,083	-1,845	76	,069	-4,3149	2,33873	-8,97290	,34305
	No se han asumido varianzas iguales			-1,845	73,636	,069	-4,3149	2,33873	-8,97532	,34547



VARIABLES ESTUDIADAS:

- **HÁBITO TABÁQUICO:**

Se clasificó según tres categorías: Fumador activo, exfumador y no fumador. Entre el grupo de migrañosos se detectaron 9 fumadores, 10 exfumadores y 20 fumadores. Entre los controles 12 fumadores activos, 2 exfumadores y 25 fumadores. Destaca mayor número de exfumadores entre el grupo de migrañosos.

Tabla de contingencia

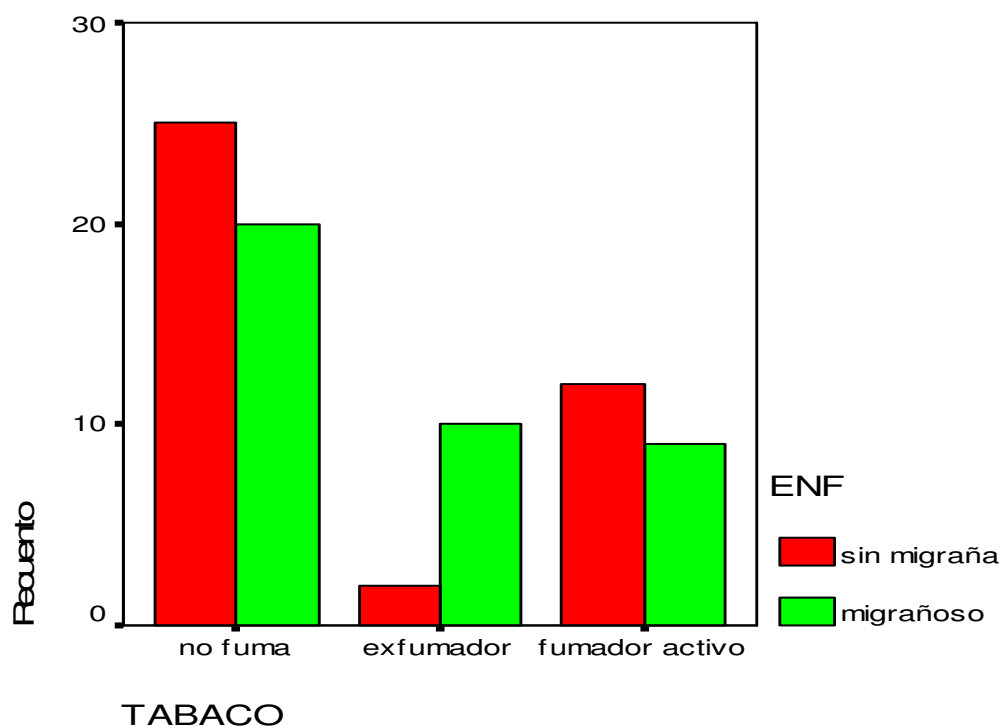
Recuento

		ENF		Total
		sin migraña	migrañoso	
TABACO	no fuma	25	20	45
	exfumador	2	10	12
	fumador activo	12	9	21
Total		39	39	78

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,317 ^a	2	,042
Razón de verosimilitud	6,809	2	,033
Asociación lineal por lineal	,067	1	,795
N de casos válidos	78		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,00.



- **TOMA DE ANTICONCEPTIVOS:**

De los 39 pacientes con migraña, 9 seguían tratamiento con anticonceptivos orales, frente a 13 sujetos sanos.

Tabla de contingencia

Recuento

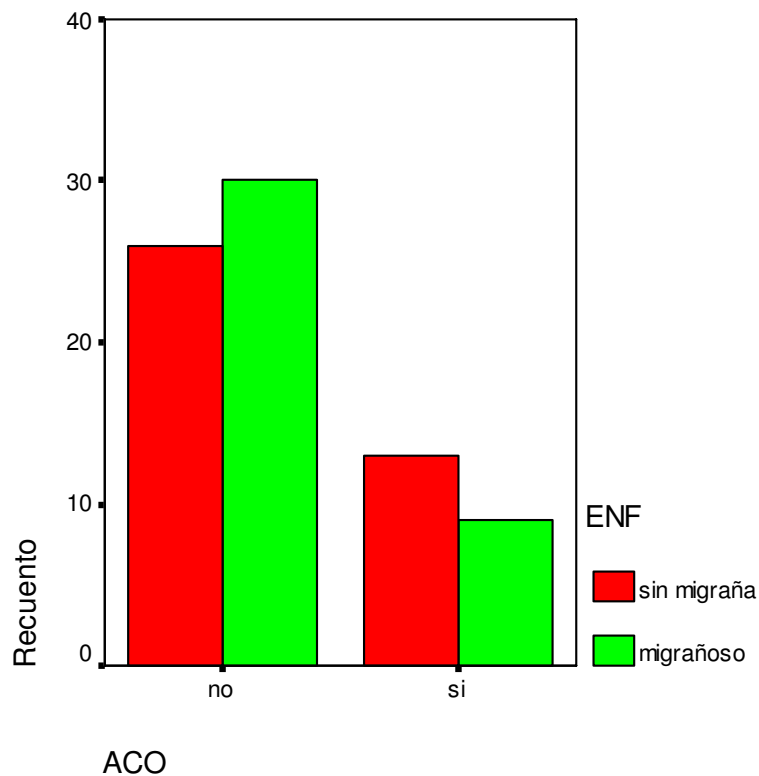
		ENF		Total
		sin migraña	migrañoso	
ACO	no	26	30	56
	si	13	9	22
Total		39	39	78

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,013(b)	1	,314		
Corrección por continuidad(a)	,570	1	,450		
Razón de verosimilitud	1,017	1	,313		
Estadístico exacto de Fisher				,451	,225
Asociación lineal por lineal	1,000	1	,317		
N de casos válidos	78				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,00.



- **VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:**

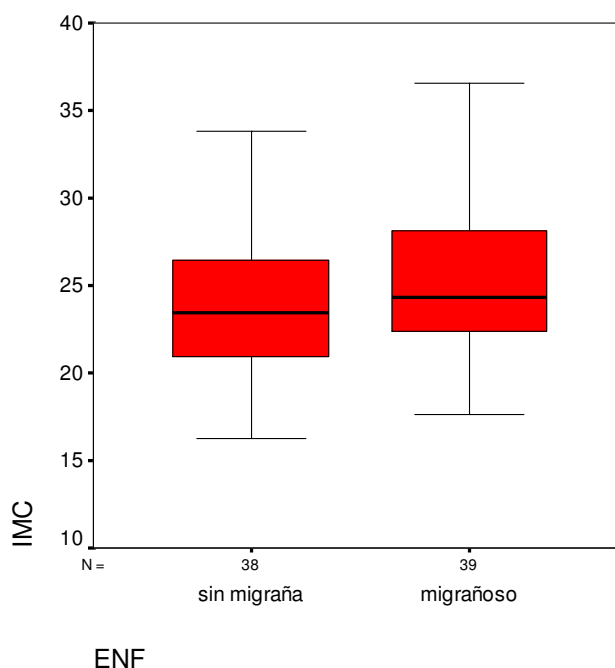
Al analizar los datos, se obtiene un índice de masa corporal medio de 25,771 en pacientes migrañosos y 23,457 en controles siendo la p 0,038.

Estadísticos de grupo

	ENF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
IMC	sin migraña	38	23,4577	3,85931	,62606
	migrañoso	39	25,7710	5,56758	,89153

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
IMC	Se han asumido varianzas iguales	1,433	,235	-2,114	75	,038	-2,3134	1,09443	-4,49358	-,13313
	No se han asumido varianzas iguales			-2,124	67,789	,037	-2,3134	1,08939	-4,48732	-,13938



- **VARIABLES ANALÍTICAS:**

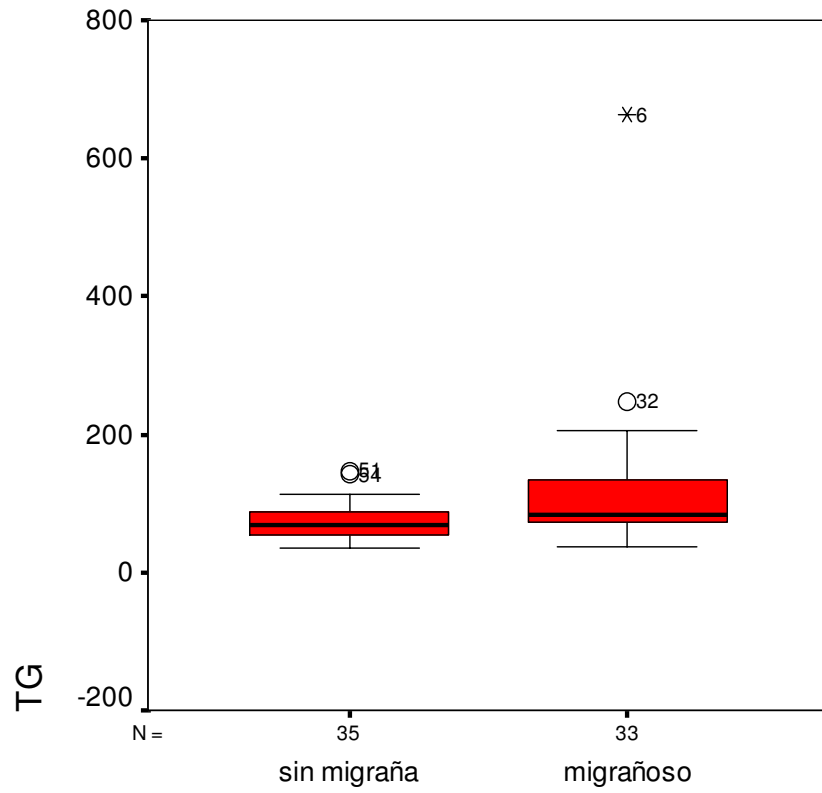
Al estudiar el perfil lipídico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al colesterol total, así como en los valores de LDL. Los pacientes migrañosos presentaron valores medios de HDL menores que los casos, 61,79 mg/dl y 70,74 mg/dl, respectivamente; siendo la diferencia estadísticamente significativa, $p=0,047$. También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de triglicéridos siendo el valor medio de 120,88 mg/dl en migrañosos y 73,29 mg/dl en el grupo control, $p=0,020$.

Estadísticos de grupo

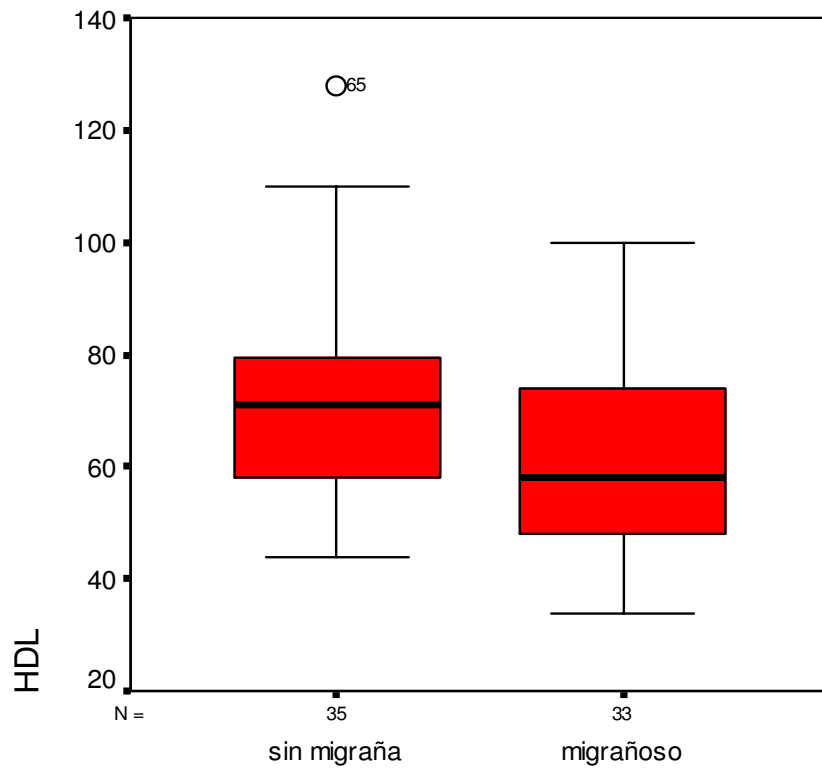
	ENF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
COLESTT	sin migraña	35	197,74	31,767	5,370
	migrañoso	33	199,18	50,644	8,816
HDL	sin migraña	35	70,74	18,022	3,046
	migrañoso	33	61,79	18,527	3,225
LDL	sin migraña	35	111,2857	32,44591	5,48436
	migrañoso	33	116,7818	38,46571	6,69602
TG	sin migraña	35	73,29	26,858	4,540
	migrañoso	33	120,88	108,846	18,948

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
COLEST T	Se han asumido varianzas iguales	2,528	,117	-1,41	66	,888	-1,44	10,189	-21,782	18,904
	No se han asumido varianzas iguales			-1,39		53,249				
HDL	Se han asumido varianzas iguales	,285	,596	2,020	66	,047	8,95	4,433	,105	17,805
	No se han asumido varianzas iguales			2,019		65,500				
LDL	Se han asumido varianzas iguales	,428	,515	-6,38	66	,526	-5,4961	8,61188	-22,69028	11,69807
	No se han asumido varianzas iguales			-6,35		62,755				
TG	Se han asumido varianzas iguales	6,036	,017	-2,508	66	,015	-47,59	18,975	-85,479	-9,707
	No se han asumido varianzas iguales			-2,443		35,669				



ENF



ENF

No se demostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los valores de homocisteína, aunque sí una tendencia a presentar valores más elevados en el grupo de los casos (12,70 micromol/l vs 11,31 micromol/l), $p= 0,052$.

Estadísticos de grupo

	ENF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
HOMOCIST	sin migraña	35	11,3183	2,83230	,47875
	migrañoso	33	12,7030	2,94889	,51334

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
HOMOCIST	Se han asumido varianzas iguales	,518	,474	-1,975	66	,052	-1,3847	,70109	-2,78451	,01503
	No se han asumido varianzas iguales			-1,973	65,347	,053	-1,3847	,70193	-2,78646	,01697

Lo mismo ocurrió con los valores de leptina siendo la media en pacientes migrañosos de 20,003 ng/ml frente a 14,703 ng/ml en los controles, $p= 0,77$.

Estadísticos de grupo

	ENF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
LEPTINA	sin migraña	26	14,7038	8,90913	1,74722
	migrañoso	30	20,0030	12,93126	2,36091

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
LEPTINA	Se han asumido varianzas iguales	4,453	,039	-1,758	54	,084	-5,2992	3,01422	-11,34230	,74400
	No se han asumido varianzas iguales			-1,804	51,534	,077	-5,2992	2,93713	-11,19420	,59589

Los pacientes migrañosos presentaron menor valor medio de lp(a) (40,82 mg/dl frente a 52,26 mg/dl en sujetos sanos), sin ser la diferencia estadísticamente significativa, p= 0,474.

Estadísticos de grupo

	ENF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
LPA	sin migraña	34	52,26	79,047	13,556
	migrañoso	33	40,82	47,431	8,257

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
LPA	Se han asumido varianzas iguales	5,997	,017	,716	65	,477	11,45	15,987	-20,481	43,374
	No se han asumido varianzas iguales			,721	54,316	,474	11,45	15,873	-20,373	43,266

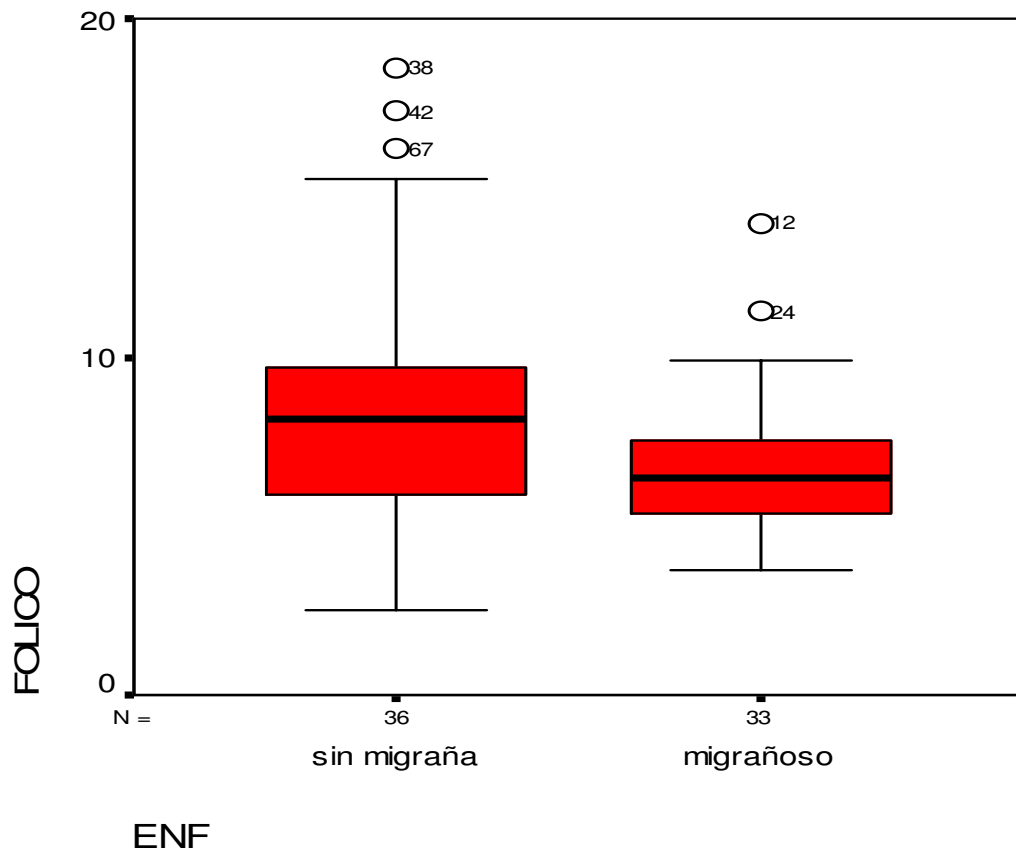
El valor medio de ácido fólico fue menor en pacientes migrañosos (6,758 ng/ml frente a 8,608 ng/ml), siendo la diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p=0,020$.

Estadísticos de grupo

	ENF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
FOLICO	sin migraña	36	8,6089	4,00685	,66781
	migrañoso	33	6,7582	2,22211	,38682

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
FOLICO	Se han asumido varianzas iguales	6,919	,011	2,343	67	,022	1,8507	,78999	,27387	3,42754
	No se han asumido varianzas iguales			2,398	55,583	,020	1,8507	,77175	,30445	3,39697



Se detectó mayor valor medio de PCR en pacientes migrañosos (0,378 mg/dl) frente a sujetos sanos (0,200 mg/dl) siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, $p = 0,048$.

Estadísticos de grupo

	ENF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PCR	sin migraña	35	,2009	,25895	,04377
	migrañoso	33	,3785	,44831	,07804

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PCR	Se han asumido varianzas iguales	3,747	,057	-2,015	66	,048	-,1776	,08815	-,35363	-,00163
	No se han asumido varianzas iguales			-1,985		50,588	,053	-,1776	,08948	-,35730

• **VARIABLES SONOLÓGICAS:**

Índice tobillo-brazo: se consideraron valores patológicos aquellos por debajo de 0,9 y mayores a 1,29. Un 17,9% de pacientes migrañosos presentaron valores patológicos frente al 7,7% de los controles, sin embargo al realizar el análisis estadístico no se encontró diferencia significativa. $p= 0,176$.

Tabla de contingencia ITBTOTAL * ENF

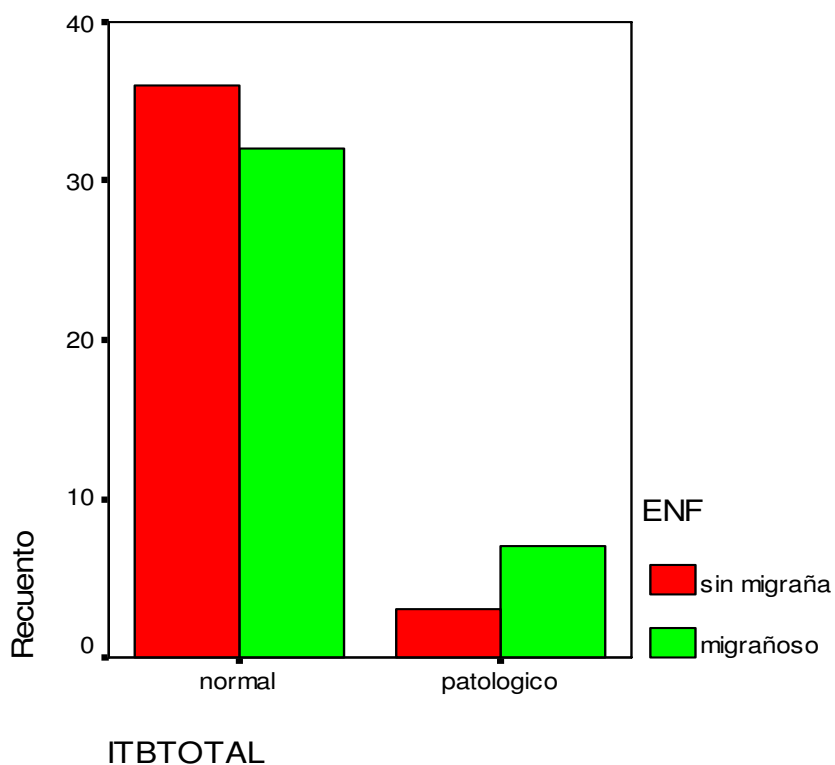
				ENF		Total
				sin migraña	migrañoso	
ITBTOTAL	normal	Recuento	36	32	68	
		% de ENF	92,3%	82,1%	87,2%	
	patológico	Recuento	3	7	10	
		% de ENF	7,7%	17,9%	12,8%	
Total		Recuento	39	39	78	
		% de ENF	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,835(b)	1	,176		
Corrección por continuidad(a)	1,032	1	,310		
Razón de verosimilitud	1,881	1	,170		
Estadístico exacto de Fisher				,310	,155
Asociación lineal por lineal	1,812	1	,178		
N de casos válidos	78				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,00.



Grosor de íntima-media: Al analizarlo por valor absoluto, presentaron valores medios más elevados el grupo de migrañosos (0,574) frente al grupo control (0,504) siendo la diferencia estadísticamente significativa, $p = 0,028$.

Estadísticos de grupo

	ENF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
GIM	sin migraña	39	,50495	,055354	,008864
	migrañoso	39	,54708	,102600	,016429

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
GIM	Se han asumido varianzas iguales	4,511	,037	-2,257	76	,027	-,04213	,018668	-,079308	-,004948
	No se han asumido varianzas iguales			-2,257	58,394	,028	-,04213	,018668	-,079490	-,004766

Sin embargo, al considerar más adecuado el análisis de dicho parámetro según percentiles ya determinados para la población española, considerando valores patológicos aquellos que superaran el percentil 75 según edad y sexo, los resultados se modificaron. Un 12,8% de controles presentó un grosor de íntima media patológico, frente al 17,9% de los casos, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa, $p=0,530$.

Tabla de contingencia gim mayor a percentil 75 * ENF

			ENF		Total
			sin migraña	migrañoso	
gim mayor a percentil 75	0	Recuento	34	32	66
		% de ENF	87,2%	82,1%	84,6%
	1	Recuento	5	7	12
		% de ENF	12,8%	17,9%	15,4%
Total		Recuento	39	39	78
		% de ENF	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,394(b)	1	,530		
Corrección por continuidad(a)	,098	1	,754		
Razón de verosimilitud	,396	1	,529		
Estadístico exacto de Fisher				,755	,377
Asociación lineal por lineal	,389	1	,533		
N de casos válidos	78				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,00.

DISCUSIÓN

Diversos estudios indican que la migraña es un factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares. Kurth et al. demuestran mediante un estudio prospectivo de cohortes en mujeres que la migraña con aura se asocia a un mayor riesgo de padecer eventos vasculares isquémicos.⁽¹⁶⁾ El estudio ARIC refiere que la migraña se asocia con un mayor riesgo de ictus y accidente isquémico transitorio independientemente de la presencia o no de aura.^{(17),(18)} Así mismo, distintos estudios indican asociación entre migraña y otros factores de riesgo vascular como son la hipertensión, alteración del perfil lipídico, aumento del índice de masa corporal y la hiperhomocisteinemia.⁽²⁾

En nuestro estudio se demuestran diferencias estadísticamente significativas respecto al índice de masa corporal entre los dos brazos del estudio, presentando mayor IMC el grupo de los migrañosos. Resultados similares obtienen Bic et al quienes observan que la migraña se asocia con un aumento de frecuencia de IMC elevado.⁽¹⁹⁾ Así mismo, también encontramos que los pacientes con migraña tienen tendencia a presentar valores más elevados de leptina lo cual concuerda con un aumento de tejido adiposo en personas con migraña.

En cuanto a los parámetros analíticos, hemos obtenido diferencias significativas en los valores de HDL y triglicéridos, presentando con mayor frecuencia un perfil lipídico desfavorable los pacientes con migraña, sin embargo, no hemos demostrado diferencias en los niveles de colesterol total y LDL. Gruber et al publican un estudio de casos y controles donde demuestran niveles elevados de LDL en pacientes migrañosos respecto a los no migrañosos, sin embargo, no objetivan diferencias en el perfil lipídico entre aquellos que presentan aura y los que no.⁽²⁰⁾ Hallazgos similares obtienen Kurth et al en su estudio donde objetivan un moderado incremento de las cifras de colesterol total en pacientes con migraña con y sin aura.⁽²¹⁾ Así mismo, Rist et al demuestran que niveles elevados de colesterol y triglicéridos se asocian con migraña con aura pero no con otras formas de cefalea.⁽²²⁾

Respecto a los valores de homocisteína, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos pero si una tendencia a presentar valores más elevados en pacientes afectados de migraña; estudios como el realizado por Lea et al concluyen que la presencia de la variante C677T del gen de la metiltetrahidrofolato reductasa se relaciona con mayor susceptibilidad a padecer migraña con aura.⁽²³⁾ Así mismo, en nuestro estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,020$) en el valor medio de ácido fólico en los pacientes migrañosos respecto a los sujetos sanos, siendo éste más elevado en los últimos, lo cual concuerda con que el valor medio de homocisteína sea más elevado en pacientes con migraña.

Varios estudios^{(24),(25)}, incluido un metaanálisis⁽²⁶⁾, indican que niveles elevados de Lp(a) se relacionan con un mayor riesgo de arteriosclerosis e ictus. Fatini et al evidencian que niveles elevados de Lp(a) representan un factor de riesgo para padecer migraña y por tanto, la migraña, asocia mayor riesgo cardiovascular.⁽²⁷⁾ Sin embargo en otros estudios⁽¹⁶⁾ no se demuestra dicha asociación como ocurre con nuestra muestra.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de PCR siendo más elevados en el grupo de los casos. Los mismos resultados se pueden apreciar en otros estudios⁽²⁸⁾, lo que indica que la inflamación podría jugar un papel importante en la patogenia de la migraña. El aumento de la PCR podría ser debido a estrés oxidativo, activación leucocitaria e inflamación vascular, lo cual favorece la aterogénesis, estados procoagulantes y enfermedades cardiovasculares e ictus.⁽²⁹⁾

En cuanto a los valores parámetros sonológicos, no hemos detectado diferencias estadísticamente significativas en los valores de ITB aunque si una mayor frecuencia de valores patológicos en personas con migraña. Jurno et al realizan un estudio de casos y controles obteniendo valores patológicos del ITB con más frecuencia en migrañosos y demostrando significación estadística en dichas diferencias aunque no causalidad.⁽³⁰⁾ Por el contrario, Ikeda et al, realizan un estudio similar con mayor tamaño muestral, donde no obtienen diferencias entre los dos grupos.⁽³¹⁾

En lo referente al valor de GIM, obtuvimos un valor absoluto medio más elevado en pacientes migrañosos, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, los valores de normalidad de dicha variable se modifican con la edad y el sexo por lo que se creemos que el análisis únicamente del valor absoluto no se debería considerar el mejor método para realizar el estudio ya que la información que aporta es limitada. En el año 2005 Junyet et al definieron los parámetros de normalidad del GIM en la población española según edad y sexo.⁽¹¹⁾ Se definen como patológicos los valores por encima del percentil 75 para la edad y sexo correspondiente. Al analizar de este modo los datos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, por tanto es posible que exista una tendencia en pacientes migrañosos a presentar mayor valor de GIM pero son necesarios más estudios para confirmarlo. En los últimos años, diversos estudios^{(2),(28),(32)} han valorado si los pacientes migrañosos presentaban mayor valor de GIM concluyendo todos ellos la existencia de asociación estadísticamente significativa, sin embargo, hay que destacar que en todos se tomaba el GIM como valor absoluto y no hemos encontrado otros artículos donde se valore según percentil de normalidad para sexo y edad.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes migrañosos tienen mayor tendencia a presentar valores más elevados de IMC, lo que podría justificar un aumento del riesgo vascular en dichos sujetos.
2. Se objetiva una tendencia a presentar valores de leptina más elevados en pacientes migrañosos. Dado que el nivel leptina se correlaciona con los depósitos de grasa corporal y obesidad, este hecho apoya la conclusión de que los pacientes migrañosos presentan mayor IMC, sin embargo las diferencias encontradas en los valores de leptina no fueron estadísticamente significativas por lo que debemos aumentar el tamaño muestral para poder confirmarlo.
3. Los pacientes con migraña presentan con mayor frecuencia perfil lipídico alterado con elevación de triglicéridos y disminución de HDL.
4. Parece haber una mayor tendencia a presentar valores elevados de homocisteína en pacientes migrañosos pero es necesario aumentar el tamaño muestral de nuestro estudio para comprobar si de este modo las diferencias encontradas son estadísticamente significativas.
5. Los pacientes migrañosos presentan menor valor medio de ácido fólico que los no migrañosos. Este hecho puede justificar, entre otras causas, la tendencia a la hiperhomocisteinemia objetivada en los pacientes con migraña.
6. Según nuestros resultados, no se puede concluir asociación entre valores elevados de lp(a) y migraña.
7. Los pacientes migrañosos presentan niveles séricos más elevados de PCR que los no migrañosos. Ésto implica un papel importante de la inflamación en la migraña y puede justificar un aumento de riesgo vascular en dichos pacientes secundario a un efecto procoagulante y aterogénico.
8. No encontramos asociación entre ITB patológico y migraña aunque parece que los pacientes migrañosos presentan con mayor frecuencia valores de ITB patológicos. Es necesario ampliar el tamaño muestral del estudio para aclarar este hecho.
9. Parece existir una tendencia a presentar valores medios de GIM más elevados en pacientes con migraña, sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre pacientes migrañosos y no al analizar el GIM de acuerdo a los estándares de normalidad según edad y sexo. Es necesario aumentar el tamaño muestral de nuestro estudio para aclarar si realmente los pacientes con migraña presentan con más frecuencia valores de GIM patológicos según los estándares de normalidad y por tanto los migrañosos presentan mayor riesgo de arteriosclerosis subclínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamed SA. The vascular risk associations with migraine: Relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis* 2009; 205:15-22
2. Besir FH, Kocer A, Dikici S, Yazgan S, Ozdem S. The evaluation of atherosclerosis in migraine patients. *Pain Pract* 2012;24:1-5
3. Córdoba A, Blanco F, González F. hiperhomocisteinemia: un nuevo marcador de riesgo cardiovascular: territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arteriosclerosis y la trombosis y tratamiento. *Med Clin* 1997;109:715-725
4. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Ágostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-291
5. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-1398
6. Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994;108:111-126
7. Abbott RD, Rodríguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 2001;54:973-8
8. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS. Coronary disease and stroke in patient with large vessel peripheral artery disease. *Drugs* 1991;42(Suppl 5):16-21
9. Roldán C, Campo C, Segura J, Fernández L, Guerrero L. Impacto del índice tobillo-brazo sobre la estratificación de riesgo cardiovascular de pacientes hipertensos. *Hipertensión* 2004;21(2):66-70
10. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86:615-8
11. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, Ros E. Ecografía carotídea en la evaluación de la aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor de íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin* 2005;125(20):770-4
12. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med* 1999;340:14-22
13. Hollander M, Bots ML, Iglesias del Sol A, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly- The Rotterdam Study. *Circulation* 2002;105:2872-7
14. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997;2:221-6
15. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society criteria. *Neurology* 1994;44 (6 Suppl 4):S6-10
16. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296:238-91
17. Etmann M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330:63-65

18. Stang PE, Carson AP, Rose KM, et al. Headache, cerebrovascular symptoms and stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Neurology* 2005;64:1573-7
19. Bic Z, Blix GC, Hopp HP, et al. The influence of a low fat-diet on incidence and severity of migraine headaches. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:623-630.
20. Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S, Lechner A, Horejsi R, Moller R, et al. Lipid profile in normal weight migraineurs- evidence for cardiovascular risk. *Eur J Neurol* 2010;17:419-425.
21. Kurth T, Ridker PM and Buring JE. Migraine and biomarkers of cardiovascular disease in women. *Cephalalgia* 2008;28:49-56.
22. Rist PA, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: cross-sectional analysis in the epidemiology of vascular ageing study. *Cephalalgia* 2012;31(14):1459-1465
23. Lea RA, Ovcacic M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMD Med* 2004;2:3-10
24. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein (a), measured with an assay independent of apolipoprotein (a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006;296:1363-70
25. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless LE, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein (a) and incident ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 2006; 37:1407-12
26. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;38:1959-66
27. Fatini C, Poli D, Sticchi E, Sofi F, Antonucci E, Fedi S, Arnetoli G, Prisco D, Abbate R. Lipoprotein (a) (Lp (a)): a possible link between migraine and stroke. *Transl Res* 2009;153(1):44-7
28. Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud M. Vascular risk factors, endothelial function and carotid thickness in patients with migraine: relationship to atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2010;19(2):92-103
29. Ryu SR, Choi IS, Bian RX, et al. The effect of C-reactive protein on functional outcome in ischemic stroke patients. *Int J Neurosci* 2009;119:336-344
30. Jurno ME, Chevtchouk L, Nunes AA, de Rezende DF, Jevoux Cda C, de Souza JA, Moreira PF. Ankle-brachial index, a screening for peripheral obstructive arterial disease and migraine- a controlled study. *Headache* 2010;50(4):626-30
31. Ikeda K, Hirayama T, Iwamoto K, Takazawa T, Kawase Y, Yoshii Y, Kano O, Kawabe K, Tamura M, Iwasaki Y. Pulse wave velocity study in middle-aged migraineurs at low cardiovascular disease risk. *Headache* 2011;51:1239-1244
32. Scwaiger J, Kiechl S, Stockner H, Knoflach M, Werner P, Rungger G, Gasperi A, Willeit J. Burden of atherosclerosis and risk of venous thromboembolism in patients with migraine. *Neurology* 2008;71(12):937-43