

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“MIGRAÑA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA EN MUJERES: REVISIÓN SISTEMÁTICA”

Área de Investigación:
Neurología

Autor:
Br. Quispilaya Campos, Luis Alberto

Jurado Evaluador:

Presidente: Castillo Castillo, Juan Lorgio

Secretario: Jara García, Wilmer

Vocal: Martos Tenorio, Arquimedes

Asesor:
Torres Vásquez, Percy Alexander
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6999-1728>

Trujillo – Perú
2022

Fecha de sustentación: 2022/08/19

ÍNDICE

DEDICATORIA:.....	1
AGRADECIMIENTO:.....	2
RESUMEN:	3
I. INTRODUCCIÓN:.....	5
1. Enunciado del problema:.....	10
2. Objetivos:.....	10
3. Hipótesis:	11
II. MATERIAL Y MÉTODOS:	12
2.1. Diseño de estudio:	12
2.2. Población, muestra y muestreo:.....	13
2.3. Definición operacional de variables:.....	14
2.4. Procedimiento y Técnicas:	16
2.5. Plan de análisis de datos	16
2.6. Aspectos éticos	18
III. RESULTADOS:	18
IV. DISCUSIÓN:.....	28
V. CONCLUSIÓN:.....	31
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	32
VII. ANEXOS.....	36

DEDICATORIA:

A mis padres.

AGRADECIMIENTO:

A mis padres

A mi asesor

RESUMEN:

Introducción: La migraña, una patología crónica, es el segundo tipo de cefalea primaria más común en el mundo, al tener un componente neurogénico - vascular; ocasiona trastornos estructurales y funcionales en el cerebro, estos a su vez también están relacionados con el proceso de la memoria, pudiendo ocasionar demencia. El componente hormonal femenino, tiene un papel importante tanto en el proceso migrañoso y como en la demencia.

Objetivo: Establecer si la migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en las mujeres.

Métodos: Para esta Revisión Sistemática de estudios observacionales, se realizó la exploración en 4 bases de datos (COCHRANE, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, PUBMED), donde se investigó la asociación entre la migraña y la demencia en mujeres. Finalmente, se hizo un metaanálisis para analizar cuantitativamente la asociación.

Resultados: En total se incluyeron 170 783 mujeres. El metaanálisis determinó que las mujeres con migraña tienen 58% más riesgo de desarrollo demencia (RR: 1.58; IC95%: 1.44 – 1.72; p: < 0.00001; I²: 0%). Sin embargo, sólo se encontró un artículo donde Kostev et al. halló la asociación positiva entre la migraña y enfermedad de Alzheimer en mujeres (HR: 2.27; IC95%: 1.42 – 3.12; p: < 0.001). En el mismo artículo se determinó que las mujeres con migraña tienen 1.68 veces más riesgo de desarrollar demencia vascular, este resultado no fue estadísticamente significativo (HR: 1.68; IC95%: 1.01 – 2.34; p: < 0.085).

Conclusión: La migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en mujeres.

Palabras claves: Migraña, Demencia, Mujeres, Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular.

ABSTRACT:

Introduction: Migraine, a chronic pathology, is the second most common type of primary headache in the world, as it has a neurogenic-vascular component; causes structural and functional disorders in the brain, these in turn are also related to the memory process, and can cause dementia. The female hormonal component plays an important role both in the migraine process and in dementia.

Objective: To determine if migraine is a risk factor for the development of dementia in women.

Methods: Methods: For this Systematic Review of observational studies, we searched 4 databases (PUBMED, COCHRANE, WEB OF SCIENCE, SCOPUS), where the association between migraine and dementia in women was investigated. Finally, a meta-analysis was performed to quantitatively analyze the association.

Results: In total, 170,783 women were included. The meta-analysis determined that women with migraine have a 58% higher risk of developing dementia (RR: 1.58; CI95%: 1.44 – 1.72; $p < 0.00001$; I^2 : 0%). However, only one article was found where Kostev et al. found a positive association between migraine and Alzheimer's disease in women (HR: 2.27; 95% CI: 1.42 – 3.12; $p < 0.001$). In the same article it was determined that women with migraine have a 1.68 times higher risk of developing vascular dementia, this result was not statistically significant (HR: 1.68; 95% CI: 1.01 – 2.34; $p < 0.085$)

Conclusion: Migraine is a risk factor for the development of dementia in women.

Keywords: Migraine, Dementia, Women, Alzheimer's disease, Vascular Dementia.

I. INTRODUCCIÓN:

La migraña es un padecimiento del Sistema Nervioso Central, que se identifica por cefaleas de diferentes intensidades, se presenta de manera episódica (1), acompañado frecuentemente de fotofobia en el 82% de los casos, fonofobia en un 70%, náuseas en un 65%, entre otras manifestaciones (2). También se puede definir como la presencia de al menos cinco episodios de migraña sin aura o dos episodios de migraña con aura en el transcurso de la vida (3).

Después de la cefalea tensional, la migraña es la segunda causante más común de cefalea primaria (4). Se subdivide en dos tipos: La “migraña sin aura”, acreditada antiguamente como hemicránea simple; este tipo de migraña se caracteriza por cuadros de cefalea de intensidad moderada a grave, con una duración de 4 a 72 horas, de tipo pulsátil, en hemicráneo, que empeora con la actividad física y es acompañado de fotofobia, fonofobia, entre otras manifestaciones. La “migraña con aura”, acreditada antiguamente como migraña oftálmica o migraña complicada; se define por crisis de cefaleas recurrentes que pueden estar precedidas por manifestaciones focales o pródromos como: hipoactividad, depresión, destellos (5–8).

En un estudio de escala global de enfermedades realizado en 195 países entre los años 1990 – 2016, se determinó que la migraña fue la segunda causante de AVD (Años vividos con discapacidad) (9). Así mismo, en una revisión metódica y meta-análisis de 302 estudios con 6 millones de personas se determinó que: Uno de cada 10 individuos sufre de migraña globalmente. Además, la migraña tiene una prevalencia global de 11.6%. En Centro y Sudamérica la prevalencia es de 16.4% (10). Por otro lado, en los países industrializados la prevalencia es de 12 %, por ejemplo, se computa que 28 millones de individuos padecen de migraña en Estados Unidos (11,12). Los picos de prevalencia se dan entre los 30 – 40 año (2,13,14). En cuanto al tipo de migraña, el 75% de los casos representa a la migraña sin aura (14). La simetría entre damas y varones es de 3:1 (1,13).

Las manifestaciones clínicas están determinadas en cierta medida por factores genéticos hasta en un 60% y en un 40% por factores no genéticos (edad, hormonas, sexo, depresión, epilepsia, trauma en la cabeza, fatiga, entre otros) (3,15).

Actualmente, no se toma en cuenta el concepto que proponía que la vasodilatación era el principal mecanismo en la fisiopatogenia de la migraña, y que la vasoconstricción explicaba la presencia del aura. Ahora se considera que la vasodilatación es un evento secundario a otros mecanismos (14). Estos mecanismos fisiopatológicos de la migraña se generan en el tronco encéfalo (11). Empieza como una onda neuronal de despolarización, que se extiende por la corteza cerebral, en sentido anterior, desde el lóbulo occipital (14), a una velocidad de 3 milímetros/minuto, este fenómeno activa el sistema trigémino vascular (STV), formado por el nervio trigémino (Par craneal V) y la porción parasimpática del nervio facial (Par craneal VII) (5,11). Produciéndose la liberación de mediadores inflamatorios que afectan a diferentes estructuras como la duramadre, causando dolor; y en los vasos sanguíneos, causando vasodilatación (11,14).

La razón de que la migraña sea más frecuente en mujeres comparado con hombres (1,13,15), puede deberse a la caída de estrógenos en diferentes etapas como en la menstruación, la gestación y la perimenopausia (16).

Así mismo, la demencia es considerada un síndrome clínico (17), que se identifica por la disminución de lo cognitivo (memoria, aprendizajes, percepción motora, lenguaje, función ejecutiva, atención compleja y cognición social) (18). Este trastorno se desarrolla de forma progresiva y conlleva a la merma de la autonomía del individuo (19). La mayor prevalencia a nivel global se da en individuos de 65 años en adelante. Esta patología está asociada con el sexo femenino, edad, grado educativo, consumo crónico de bebidas alcohólicas (17). Dentro de los subtipos, los más frecuentes son: La enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular (DV) (20); siendo la más frecuente en países desarrollados la Enfermedad de Alzheimer (60%) continuo de la demencia vascular (20%) (21).

A grado mundial, 15 millones de individuos en el 2015 tenían demencia, y se proyecta que en el 2050 habrán 130 millones de personas afectadas con este síndrome (20,22). La prevalencia en individuos mayores de 65 años en Estados Unidos es de 6.4 %, África y Asia tienen la prevalencia más baja con 2.2% y 5.5% respectivamente, mientras que en Sudamérica la prevalencia es de 7.1% (23).

La Enfermedad de Alzheimer (EA), que es la representación más frecuente de demencia, se da por la sobreproducción y/o eliminación de la depuración del péptido beta- amiloide, en cuya síntesis participan enzimas como la beta-secretasa y la gamma- secretasa, en esta última pueden ocurrir mutaciones, específicamente en la presenilina 1 (PSEN1) o en la presenilina 2 (PSEN2), la cual puede favorecer a la producción de formas tóxicas de placas de beta-amiloide. También está implicada la proteína - tau, la cual se hiperfosforila y se agrega para formar filamentos helicoidales, componente de los ovillos neurofibrilares dentro del citoplasma neuronal (24). Todo esto sumado a la probable afectación vascular y otros mecanismos que contribuyen a la aparición de la EA (25).

Por su parte la demencia vascular (DM), es un síndrome causado por alguna enfermedad cerebrovascular o cardiovascular lo suficientemente grave para causar una alteración que se encuentre dentro del espectro del deterioro cognitivo vascular (VCI), que abarca tanto a la demencia como a formas más leves de deterioro, incluyendo el deterioro cognitivo leve (MCI) (26,27).

Chuang CS, et al, en el 2013 publicaron una cohorte retrospectiva, realizado en China, a nivel nacional. Tuvieron como objetivo precisar la asociación entre la migraña y la demencia. Se estudiaron 33 468 pacientes con migraña diagnosticados entre los años 1998- 2010. Se excluyeron pacientes con antecedentes de demencia identificados antes de los datos de diagnóstico de migraña. Pacientes sin antecedentes de migraña y/o demencia fueron elegidos al azar para formar una cohorte de comparación. Tanto la cohorte migraña como la cohorte no migraña se emparejaron por sexo, edad y usando criterios de inclusión similares para ambas cohortes. Las comorbilidades incluidas en este

estudio incluyen diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad de la arteria coronaria, lesión en la cabeza y depresión. Después de ajustar las covariables, el riesgo que tenían los pacientes con migraña para desarrollar demencia era 1.33 veces mayor en comparación con los no migrañosos [Hazard Ratio (HR): 1.33, Intervalo de Confianza (IC): 95% 1.22 – 1.46]. La incidencia de demencia con respecto al sexo fue mayor en los hombres que en las mujeres en ambas cohortes, con una HR de 1.09 (IC: 95%: 1.00 – 1.18). El análisis de Kaplan- Meier dio como resultado una incidencia acumulada de demencia de 1.48% mayor en la cohorte migraña, que en la cohorte no migraña (prueba de log- rank, $p < 0.0001$). Concluyeron que después de ajustar las comorbilidades, la migrañas se asocia con el riesgo futuro de desarrollar demencia (28).

Tzeng NS, et al, en el 2016 presentaron un estudio retrospectivo, a nivel nacional en China. Los objetivos fueron determinar la asociación entre los diferentes tipos de cefalea y demencia. El estudio se desarrolló generalmente con 3 620 pacientes con diagnóstico de cefaleas primaria, incluyeron migrañas y cefaleas de tipo tensional. El análisis de Fine y Gray reveló que los sujetos con migraña tenían más probabilidades de desarrollar demencia, después de ajustar las covariables, el resultado fue: HR: 1.995 (IC95%: 1.572- 2.533, $P < 0.001$). Además, se encontró relación entre cefaleas primarias y demencia en mujeres, con un HR: 2.508 (IC95%: 1.958- 3.211, $P < 0.001$) después de ajustar las covariables. Finalmente se concluyó que los pacientes con migraña tenían 1.995 veces más riesgo de desarrollar demencia. Así mismo las pacientes mujeres con diagnóstico de cefalea primaria incluido la migraña, tuvieron 2.508 veces más riesgo de desarrollar demencia que aquellas que no padecían de cefalea primaria (29).

Stræte AK, et al, en el 2015, presentaron un estudio retrospectivo en Noruega, el fin fue establecer lo asociado entre el dolor de cabeza y demencia. Para el estudio se obtuvieron datos de las Encuestas de Salud Nord- Trøndelag hechas en 1995- 1997 (HUNT2) y 2006- 2008 (HUNT3). El grupo de controles fueron los participantes ≥ 55 de años con dolor de cabeza que respondieron al cuestionario en HUNT2 y luego participaron en HUNT3 ($n=15\ 601$). La

asociación con el estado de dolor de cabeza en HUNT2 se investigó en una muestra de ancianos no dementes confirmados después de HUNT3 (n= 96), y los participantes de HUNT2 que luego fueron diagnosticados con demencia durante 1997- 2011 (n= 746). La asociación con dolor de cabeza se evaluó luego de ajustar la edad, sexo, nivel de educación y comorbilidades. En el resultado se encontró que había más probabilidad que se informara cualquier dolor de cabeza en HUNT2 entre los que luego se incluyeron en el registro de demencia (OR: 1.24; IC95%: 1.04- 1.49) comparado con la cohorte, pero fue menos probable que se informara cualquier dolor de cabeza entre los individuos no dementes confirmados (OR: 0.62; IC95%: 0.39- 0.98). Sin embargo no se halló relación entre el dolor de tipo migrañoso y demencia (OR: 0.44; IC95%: 0.28- 0.70). Por lo cual concluyeron que en cotejo con el conjunto cohorte, los resignados con cualquier dolor de cabeza tenían relación con la demencia. Pero no se halló asociación entre la cefalea tipo migraña y demencia (30).

Araújo CM, et al, en el 2012 presentaron una revisión sistemática realizada en Brasil, cuyo objetivo fue la evaluación cognitiva en pacientes con migraña. Los artículos se extrajeron del motor de búsqueda Medline, en la búsqueda con las palabras clave: "Migraña", "Cognición" y "Deterioro cognitivo". En la estrategia de búsqueda resultaron 23 enumeraciones que efectuaron los juicios de inclusión. En el 65.3% de todos los estudios se identificaron anomalías cognitivas en pacientes con migraña, específicamente en pruebas de memoria, atención y velocidad de procesamiento de información. La mayoría de los estudios donde se encontraron cambios cognitivos en la migraña se realizaron en centros de atención neurológica. En cambio, entre los estudios realizados en la comunidad, hubo menos probabilidad de encontrar cambios cognitivos en pacientes con migraña. Se llegó a la conclusión de que los pacientes con migraña, sobre todo en aquellos seguidos en clínicas neurológicas, tienen mayor riesgo de cambios leves en varios dominios cognitivos y que se deben realizar estudios adicionales con mayor rigor metodológico para establecer con mayor exactitud si la función cognitiva está relacionada a la migraña(31).

Lee HJ, et al. en el 2021, en su cohorte retrospectiva efectuada en Korea del Sur, a nivel nacional. Tuvo como proposito determinar lo asociado entre la migraña y el padecimiento de Alzheimer. Se estudiaron 7 360 individuos. La cohorte migraña con 1 472 participantes, la cohorte no migraña con 5 888 individuos. Se excluyeron pacientes con antecedentes de demencia, pacientes que murieron y los que tuvieron cirugía cerebral o cardíaca previa. Pacientes sin antecedentes de migraña y/o demencia fueron elegidos al azar para formar la cohorte de comparación. Ambas cohortes se emparejaron por sexo, edad, zona de residencia, ingresos del hogar, año de diagnóstico de migraña y comorbilidades. Después de ajustar las covariables, el riesgo que tenían los pacientes con migraña era 1.37 veces mayor de desarrollar enfermedad de Alzheimer (HR: 1,37; IC del 95%: 1.16 - 1.61) (32).

1. Enunciado del problema:

- ¿Es la migraña un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en mujeres?

2. Objetivos:

2.1. Objetivo general:

Determinar si la migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en mujeres.

2.2. Objetivos específicos:

- Determinar si la migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer en mujeres.
- Determinar si la migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia vascular en mujeres.
- Realizar un metaanálisis de los resultados obtenidos de los estudios observacionales identificados.

3. Hipótesis:

- **Hipótesis alterna (Ha):**

La migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en mujeres.

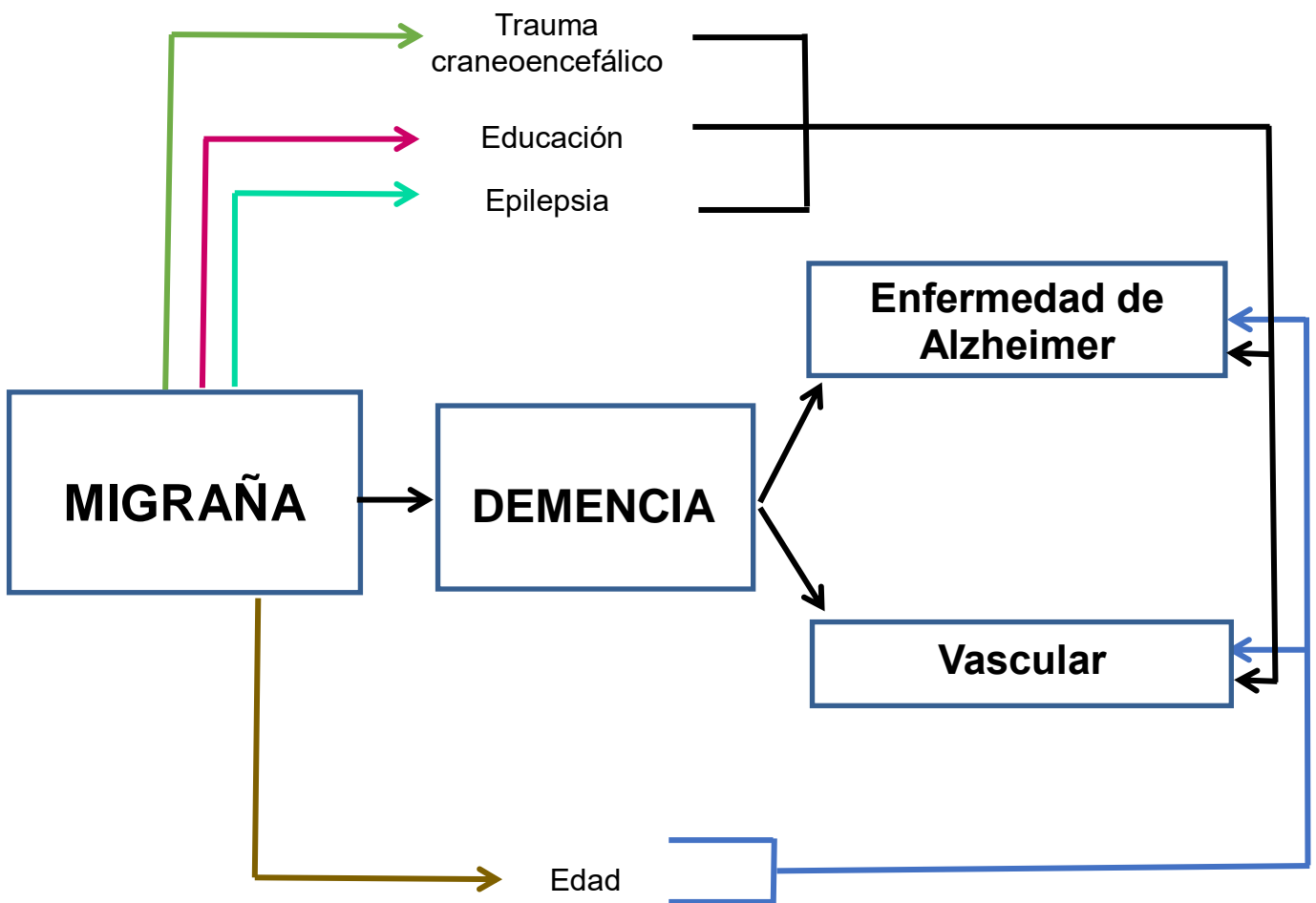
- **Hipótesis nula (H0):**

La migraña no es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en mujeres.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1. Diseño de estudio:

- **Tipo de estudio:** Revisión sistemática
- **Esquema de diseño:** Directed Acyclic Graphs (DAG):



2.2. Población, muestra y muestreo:

2.2.1. Población:

En esta revisión sistemática, se incluyeron todos los artículos primarios adecuados, en cuatro motores de búsqueda.

2.2.2. Muestra:

-Unidad de análisis: Estudios observacionales.

-Tamaño de la muestra: No es necesario un cálculo de tamaño de muestra por ser una investigación secundaria.

2.2.3. Criterios de inclusión:

- Estudios de casos y controles, estudios de cohortes.
- Estudios que determinen si la migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia.
- Población de mujeres.

2.2.4. Criterios de exclusión:

- Revisiones narrativas, cartas al editor, comunicaciones breves, editoriales, artículos de opinión, ensayos clínicos aleatorizados,
- Estudios primarios cuya población sean menores de 18 años.
- Estudios primarios cuya población no sean mujeres.
- Estudios primarios cuyos pacientes tengan diagnóstico previo de demencia.

2.3. Definición operacional de las variables:

CATEGORIA DE LA VARIABLE	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	REGISTRO	INDICADOR
INDEPENDIENTE				
Migraña: Naturaleza: Cualitativa Medición: -Nominal - Dicotómica	- SIN AURA	- Según la <i>International Headache Society</i> es un tipo de cefalea episódica, pulsátil, hemicraneal, de intensidad moderada a grave que es acompañado de fotofobia, fonofobia, entre otras manifestaciones.	- Diagnóstico de migraña sin aura extraído de estudios primarios.	(SI) (NO)
	- CON AURA	- Según la <i>International Headache Society</i> son crisis de cefalea recurrentes, que puede estar precedida de manifestaciones focales como: <i>fotopsias</i> , depresión, entre otras manifestaciones.	- Diagnóstico de migraña con aura extraído de estudios primarios.	(SI) (NO)
DEPENDIENTE				
Demencia: Naturaleza: Cualitativa Medición: - Nominal - Dicotómica	-ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	- Síndrome caracterizado por disminución progresiva de la memoria, el intelecto, el comportamiento y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria.	- Diagnóstico de enfermedad de Alzheimer extraído de estudios primarios.	(SI) (NO)
	- VASCULAR	- Síndrome causado por cualquier enfermedad cerebro vascular o cardiovascular lo suficientemente grave para causar deterioro cognitivo.	- Diagnóstico de demencia vascular extraído de estudios primarios.	(SI) (NO)

INTERVINIENTES				
Edad: Naturaleza: Cuantitativa Medición: -Razón - Continua	- ≥ 18 AÑOS	- Tiempo de vida en años.	- Edad extraído de estudios primarios.	(SI) (NO)
Trauma craneoencefálico: Naturaleza: Cualitativo Medición: -Nominal - Dicotómica	- CON TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO - SIN TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO	- <u>Lesión estructural o funcional del cráneo y/o su contenido causada por intercambio de energías mecánicas.</u>	- Se determinará si hay trauma craneoencefálico o no a partir de los estudios primarios.	(SI) (NO)
Educación: Naturaleza: Cualitativa Medición: -Nominal - Dicotómica	- Baja - Media - Alta	- Desarrollar o perfeccionar las facultades intelectuales y morales de las personas por medio de preceptos, ejercicios, ejemplos, etc. Baja: Definida por educación primaria completa. Media: Definida por educación secundaria completa. Alta: Definida por educación superior completa.	-Se determinará si las pacientes tienen educación o no la tienen, a partir de los estudios primarios.	(SI) (NO)
Epilepsia: Naturaleza: Cualitativa Medición: -Nominal - Dicotómica	-CON EPILEPSIA - SIN EPILEPSIA	- <u>Alteración de la corteza cerebral, que se manifiesta con procesos discontinuos clínicos llamados crisis epilépticas</u>	-Se determinará si las pacientes tienen epilepsia a partir de los estudios primarios.	(SI) (NO)

2.4. Procedimiento y Técnicas:

Después de haber sido admitido el proyecto de investigación, el equipo de trabajo llevó a cabo una reunión (LQC, PTV) y cada uno de ellos realizó la recolección e identificación de los estudios utilizando una estrategia de búsqueda (ANEXO N° 01) que se emplearon en cuatro buscadores (Pubmed, Scopus, Biblioteca Cochrane y The Web of Science). Todos los estudios se almacenaron en el software Rayyan qcri., donde se eliminaron los duplicados y donde cada miembro del equipo analizó el título y resumen de cada artículo. Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron investigados en textos completos. Posteriormente, se cotejó los artículos logrados entre los integrantes del grupo. Los estudios escogidos se acumularon en el programa Zotero, el cual se utilizó para la elaboración de referencias bibliográficas. Además, los datos más relevantes de cada estudio se registraron en el programa Microsoft Excel 2016. Incluyendo las variables principales: migraña, demencia, así como variables secundarias: edad, sexo, trauma craneoencefálico, educación y epilepsia, entre otras. Luego se cotejó e unió los resultados logrados. Finalmente, se ejecutó la síntesis con los datos disponibles.

2.5. Plan de análisis de datos

2.5.1 Extracción y manejo de datos:

A los estudios observacionales seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión, se les extrajeron los datos, por parte de los integrantes (LQC Y PTV) de manera independiente, utilizando formatos de extracción de datos estándares elaborados previamente. Con la finalidad de obtener artículos con características similares, la información escogida cumplió con los criterios de selección. Estos fueron: Autor y año, país, tipo de estudio, edad, años de seguimiento, objetivos del estudio, población estudiada, diseño de

investigación, tamaño de muestra, medición de desenlaces, entre otros. Los datos fueron extraídos de las siguientes partes de los estudios seleccionados: métodos, resultados, discusión y conclusiones. En la necesidad de información extra no publicada en algunos artículos, se contactó al autor corresponsal para solicitar los datos faltantes.

2.5.2 Evaluación del riesgo de sesgo de estudios:

La evaluación de la calidad de estudios observacionales a incorporar, se valoró mediante el riesgo de sesgo de cada estudio utilizando la Escala Newcastle-Ottawa (NOS). Éste consiste en un sistema de puntuación mediante estrellas y evalúa tres áreas:

- Selección (4 estrellas)
- Comparabilidad (2 estrellas)
- Desenlace (3 estrellas) para estudios tipo Cohorte. Exposición (3 estrellas) para estudios de Casos y Controles.

Se consideró bajo riesgo de sesgo si un estudio obtuvo una calificación de 7 -9 puntos. Así mismo se consideró alto riesgo de sesgo para una calificación < 6 estrellas.

2.5.3. Análisis estadístico:

Para el análisis de datos, se utilizó la medida de asociación- Riesgo Relativo (RR), para las variables dicotómicas. Se optó por un análisis con el modelo de efectos aleatorios mediante el método Mantel- Haenszel, para estudios observacionales. Este estudio tuvo un intervalo de confianza de 95%.

2.5.4. Datos faltantes:

Si es que existen datos faltantes en los estudios, se buscó conseguir estos datos. En los casos de que los datos no fueron reportados, se contactó al autor.

5.5.5. Medida de heterogeneidad:

La medida de heterogeneidad entre los estudios, se analizó utilizando el método estadístico chi cuadrado: (Chi^2). Según el Manual Cochrane se consideró la siguiente clasificación:

- 0% al 40%: la heterogeneidad podría ser no importante
- 30% al 60% heterogeneidad moderada
- 50% al 90% heterogeneidad sustancial
- 75% al 100% heterogeneidad considerable

2.6. Aspectos éticos

Al tratarse de un estudio secundario, y ya que no existió la presencia de población vulnerable, esta investigación contó con la exoneración del Comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.

III. RESULTADOS:

Se hizo una indagación en 4 bases de datos siguientes: PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science (WOS). Se utilizó el diagrama PRISMA (Figura 1). Se encontró 3 830 artículos, de los cuales se eliminaron 933 artículos duplicados. Resultaron 2 897 artículos, posteriormente se realizó una selección leyendo el título y resumen, donde se excluyeron 2 884 que no respondían a los criterios de inclusión, ni a la pregunta PICO del estudio. De los 13 artículos sobrantes, se realizó un análisis completo. Finalmente se eliminaron 10 artículos, cuyos motivos se exponen en la Tabla N°2. Se incluyeron 3 para el análisis cualitativo y cuantitativo (28,33,34).

1. Características de los estudios incluidos

Se consideraron 3 estudios observacionales incluidos en la Tabla N°1 (28,33,34). Una cohorte prospectiva y dos cohortes retrospectiva, con una

población de total de mujeres de 170 783. Edad media de 53 años. Con un periodo de seguimiento medio de hasta 11 años.

La primera cohorte retrospectiva pertenece a Chuang et al., desarrollado a nivel nacional, en 2013, en Taiwán, Donde 23 854 mujeres pertenecieron a la cohorte migraña y 95 416 mujeres en la cohorte no migraña, con distribuciones similares por edad, sexo y comorbilidades para ambas cohortes. Con un seguimiento de hasta 12 años. El diagnóstico de migraña y demencia se realizó mediante La Clasificación Internacional de Enfermedades Novena Edición, Modificación Clínica (CIE- 9- CM). Se excluyeron a pacientes que ya sufrían de demencia antes del diagnóstico de migraña. Los pacientes sin historia de migraña y/o demencia fueron elegidos al azar para formar la cohorte de comparación. Después de ajustar las covariables, se encontró que las mujeres con migraña tuvieron 1,33 más riesgo de desarrollar demencia en la población de riesgo (HR: 1.33; IC95%: 1.22 – 1.46; p: < 0.001) (28).

Islamoska et al. en la cohorte prospectiva realizada a nivel nacional, en 2020, en Dinamarca. Consideraron en la cohorte migraña a 7 975 mujeres, mientras que en la cohorte no migraña hubieron 38 104, fueron emparejados por sexo, fecha de nacimiento y comorbilidades. Se hizo un seguimiento de hasta 11 años. El diagnóstico de migraña se hizo antes de los 59 años (31 a 58 años), mediante La Clasificación Internacional de Enfermedades Octava Edición (CIE-8) y La Clasificación Internacional de Enfermedades Décima Edición (CIE- 10). Debido a su mayor validez se consideró a las pacientes con demencia a los pacientes mayores de 60 años. Se excluyeron a las pacientes que murieron, emigraron, con diagnóstico de demencia menores de 60 años. 105 mujeres de la cohorte migraña desarrollaron demencia, lo que se traduce en un aumento de un 54% de desarrollar demencia en comparación con la cohorte no migraña (HR: 1.54; IC95%: 1.28 – 1.86), después de ajustar las covariables (34).

En la cohorte retrospectiva realizada por Kostev et al. en el Reino Unido, en 2019. Se estudiaron 7 454 individuos, de los cuales fueron mujeres el 72.9%

(n= 5 434). La cohorte migraña estuvo compuesta por 2 717 mujeres, la cohorte no migraña por 2 717 mujeres, quienes se emparejaron por edad, sexo y comorbilidades. El diagnóstico de migraña se realizó a mujeres entre los 60 a 80 años, con periodo de seguimiento de hasta 10 años. Se excluyeron a mujeres con diagnóstico de demencia antes del del diagnóstico de migraña, pacientes que no estuvieron entre las edades de 60 a 80 años. Se halló, después de ajustar las covariables, que las mujeres con diagnóstico de migraña tenían 65% más riesgo de desarrollar demencia en comparación con la cohorte no migraña (HR: 1.65; IC95%: 1.19 – 2.11). En este artículo también se encontró que la migraña es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer en mujeres (HR: 2.27; IC95%: 1.42 – 3.12; p :< 0.001) (HR: 2.27; IC95%: 1.42 – 3.12; p: < 0.001). No se encontró significancia estadística en la relación entre migraña y demencia vascular en mujeres (HR: 1.68; IC95%: 1.01 – 2.34; p: < 0.085) (33).

2. Características de los estudios excluidos

Se excluyeron 10 estudios (Tabla N°2) que no respondieron a la pregunta PICO, también se excluyeron diseños distintos a los considerados en la pregunta clínica, así como la falta de datos, para eso se escribió a los autores, sin obtener respuesta. Finalmente se excluyó un estudio por presentar alto riesgo de sesgo (Anexo N° 03).

3. Evaluación de riesgo de sesgo

En la Tabla N°3 se considera de manera general el riesgo de sesgo para estudios observacionales según la Newcastle Ottawa Scale (NOS). Se observó 3 estudios tipo cohorte que presentaron bajo riesgo de sesgo: El estudio de Chuang et al. (9 estrellas), Islamoska et al. (9 estrellas), Kostev at el. (8 estrellas). Un cuarto estudio, el estudio de George et al. a pesar que respondía a la pregunta PICO, se excluyó por presentar un alto riesgo de sesgo (5 estrellas) (Anexo N° 03).

4. Relación entre migraña y demencia en mujeres

En la Figura 2 se muestra el *Forest plot*, un diagrama donde se muestra 3 estudios observacionales (28,33,34); dos cohortes retrospectivas y una cohorte prospectiva. Los tres estudios seleccionados para el metaanálisis mostraron relación entre la migraña y la demencia en mujeres con el siguiente resultado: (RR: 1.58; IC95%: 1.44 – 1.72; p:< 0.00001), cabe resaltar la nula heterogeneidad (I²: 0%), lo que este resultado sea más confiable. El resultado nos indica que las pacientes mujeres con migraña tuvieron 1,58 veces más riesgo de desarrollar demencia.

Relación entre migraña y Enfermedad de Alzheimer en mujeres

Sólo en el artículo de Kostev et al., se vio que la migraña es factor de riesgo para el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer en mujeres (HR: 2.27; IC95%: 1.42 – 3.12; p: < 0.001) (33).

Relación entre migraña y Demencia Vasculare en mujeres

Sólo en el estudio de Kostev et al., la relación de las pacientes con diagnóstico de migraña que posteriormente desarrollaron Demencia Vasculare no fue estadísticamente significativo (HR: 1.68; IC95%: 1.01– 2.34; p:< 0.085) (33).

Figura 1. Flujograma PRISMA para la selección de artículos

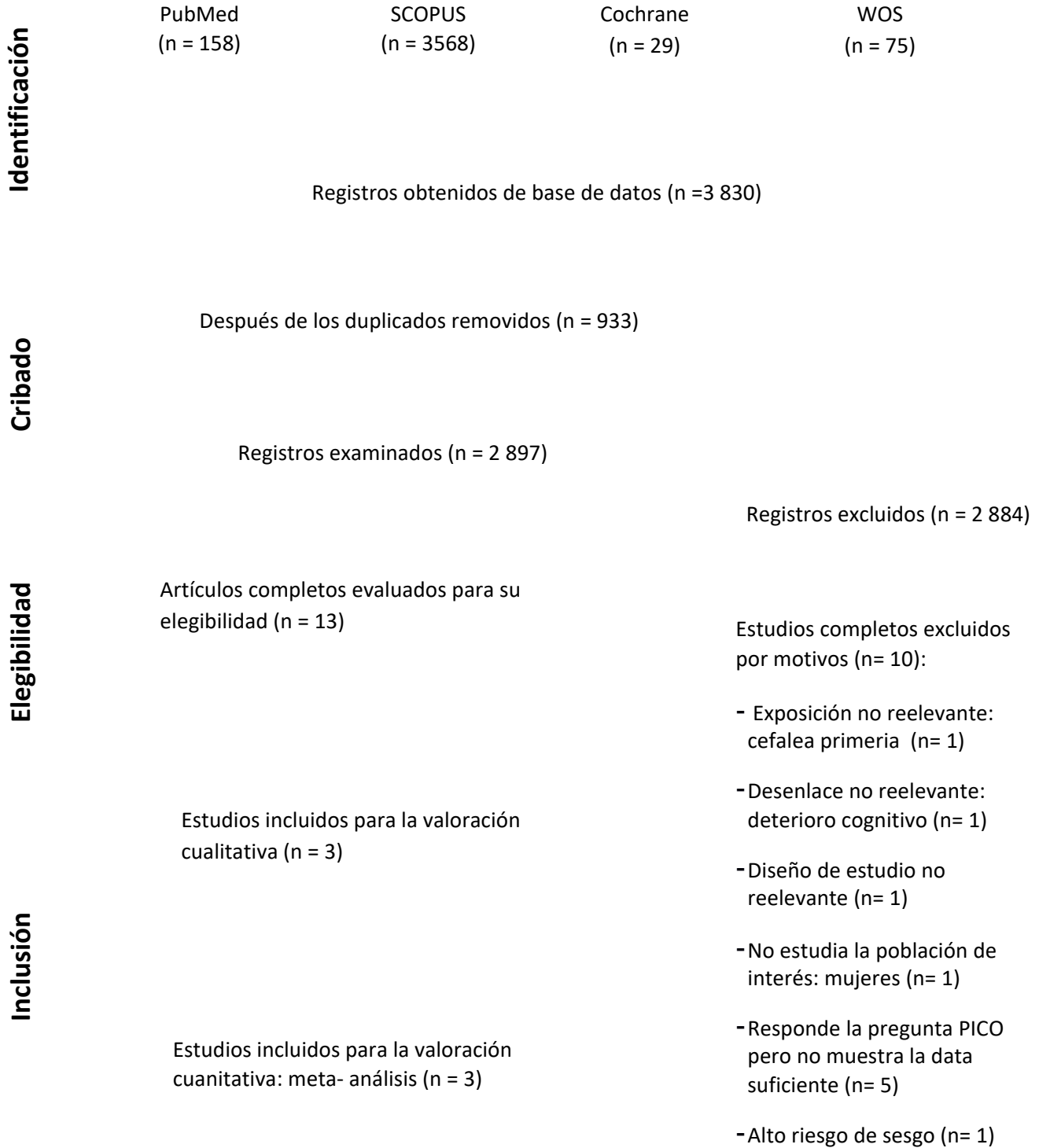


Tabla N°1. Estudios observacionales incluidos:

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	EDAD	AÑOS DE SEGUIMIENTO	TAMAÑO DE MUESTRA: C/S MIGRAÑA EN MUJERES	MIGRAÑA C/DEMENCIA EN MUJERES	NO MIGRAÑA C/DEMENCIA EN MUJERES	VARIABLES CONFUSORAS AJUSTADAS
Chuang 2013	Taiwán	Cohorte retrospectivo	<35 , >35. 42.2 (media)	Hasta 12 años	Total: 119, 270 Migraña: 23, 854 No migraña: 95, 416	Demencia: 431	Demencia: 1, 097	Edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, depresión, lesión craneal y CAD
Kostev 2019	Reino Unido	Cohorte retrospectivo	≥60. <80 67.7 (media)	Hasta 10 años	Total: 5, 434 Migraña: 2, 717 No migraña: 2, 717	Demencia: 158 EA: 79 DVa: 41 Otras: 22	Demencia: 98 EA35 DVa: 24 Otras: 22	Edad, sexo, Diabetes Mellitus, Hiperlipidemia, CAD, ACV incluido ataque transitorio isquémico, depresión, traumatismo intracraneal, desorden mentak y conductual debido a consumo de alcohol, epilepsia, enfermedad de Parkinson y osteoporosis
Islamaska 2020	Dinamarca	Cohorte prospectivo	≥44, <53 49 (media)	Hasta 11 años 6,9 (media)	Total: 46, 079 Migraña: 7, 975 No migraña: 38, 104	Demencia: 150	Demencia: 454	Edad, sexo, ciudad de origen, estado civil, nivel educativo, leucemia, cáncer, cáncer metastásico, DM, DM complicada, enfermedad renal, hemiplejía, enfermedad ulcerosa, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad pulmonar, ACV, IMA, IC, enfermedad vascular periférica, enfermedad hepática

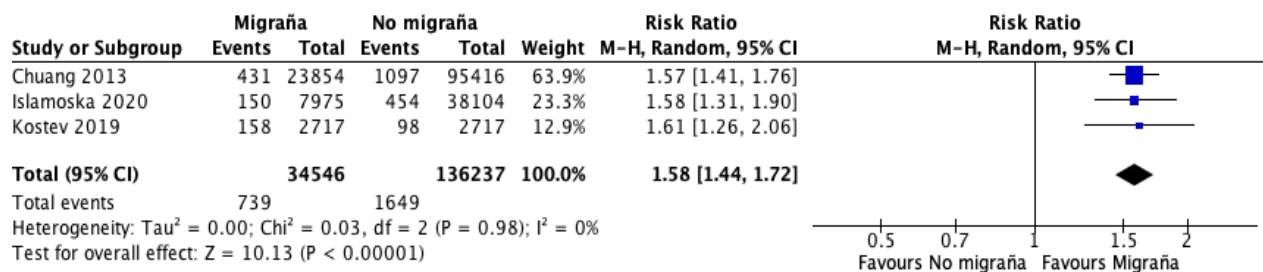
Tabla N°2. Estudios excluidos:

AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	PAÍS	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Tzeng	2016	Cohorte prospectivo	Taiwán	Responde a la pregunta PICO, pero es la primera versión del estudio. Aún no había sido sometida a corrección.
Baena	2017	Cohorte prospectivo	Brasil	Resultado no relevante. El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio.
Zhang	2016	Estudio transversal- estudio de prevalencia	China	Diseño no relevante. Evalúa solo la prevalencia de dolor de cabeza.
Wen	2015	Estudio transversal	Países Bajos	Resultado no relevante. El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio.
Yang	2016	Cohorte retrospectivo	Taiwán	Exposición no relevante. La exposición no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio.
Feleppa	2016	Estudio transversal	Italia	Exposición y desenlace no relevante. No concuerda con la pregunta PICO
Yin	2018	Cohorte prospectivo	Taiwán	Exposición no relevante: cefalea primaria en general. No responde la pregunta PICO
Breteler	1991	Casos y controles	Países Bajos	Exposición no relevante: cefalea primaria en general. No responde la pregunta PICO
Lee	2019	Casos y controles anidado en una cohorte	Corea del Sur	Responde a la pregunta PICO, pero generó elevada heterogeneidad.
Stræte	2015	Cohorte retrospectivo	Noruega	Responde a la pregunta PICO, pero generó elevada heterogeneidad.

Tabla N°3. Escala de Evaluación de Calidad Newcastle – Ottawa (NOS)

Estudios	Selección	Comparabilidad	Desenlace	Conclusión
Chuang 2013	★★★★	★★	★★★	Bajo riesgo
Islamoska 2020	★★★★	★★	★★★	Bajo riesgo
Kostev 2019	★★★★	★	★★★	Bajo riesgo

Figura 2. Migraña como factor de riesgo para el desarrollo de demencia en mujeres



IV. DISCUSIÓN:

En esta revisión sistemática y metaanálisis, basado en 3 estudios tipo cohorte, se encontró evidencia sobre la relación entre la migraña y el riesgo de desarrollo de demencia en mujeres, en una población de 170 783 mujeres (28,33,34). Así mismo de los 3 estudios, solo un estudio determinó la relación entre la migraña y enfermedad de Alzheimer en mujeres. De igual manera solo un estudio determinó la relación entre migraña y demencia vascular en mujeres, pero este último resultado no fue estadísticamente significativo (33):

El primer estudio incluido fue la cohorte retrospectiva de Chuang et al., donde se estudiaron 119 270 mujeres. Como resultados se encontró que los pacientes con migraña tuvieron 33% más riesgo de desarrollar demencia en mujeres (HR: 1.33; IC95%: 1.22 – 1.46; p: < 0.001) (28). Por su parte Islamoska et al. en su cohorte prospectiva, trabajaron con una población de mujeres: una cohorte migraña de 7 975 pacientes, mientras que en la cohorte no migraña hubieron 38 104. 105 mujeres de la cohorte migraña desarrollaron demencia, esto significó que las mujeres tienen 1,54 más riesgo de desarrollar demencia en comparación con la cohorte no migraña (HR: 1.54; IC95%: 1.28 – 1.86), después de ajustar las covariables (34). El tercer estudio, la cohorte retrospectiva realizada por Kostev et al. incluyeron 7 454 individuos, de los cuales fueron mujeres el 72.9% (n= 5 434). Se halló, después de ajustar las covariables, que las mujeres con diagnóstico de migraña tenían 65% más riesgo de desarrollar demencia en comparación con la cohorte no migraña (HR: 1.65; IC95%: 1.19 – 2.11) (33).

Se trato de incluir a estudios que tengan la mayor cantidad de similitudes para poder tener mayor validez en los resultados (Ver sección III.1. Características de estudios incluidos). Las diferencias más importantes fueron el número de la muestra, ya que el estudio de Chuang et al. tuvo la mayor proporción de pacientes con 119 270 mujeres, mientras en el artículo de Islamoska et al. 46 079 y en el estudio de Kostev et al. se estudió a 5 434

mujeres; otra diferencia importante fue la edad promedio de diagnóstico de migraña, donde Chuang et al. estudiaron a mujeres mayores de 35 años. Islamoska et al. a mayores de 60 años y Kostev estudiaron a mujeres mayores 55 años. Este tipo de diferencias son predecibles por las características de los estudios primarios (estudios observacionales) (35). En cuanto a las similitudes, el periodo de seguimiento en los tres estudios fue de hasta 10 años en el estudio de Chuang et al., 12 años en el estudio Islamoska et al., y 11 años en el estudio kostev et al; otra similitud es el tipo de estudios: 2 cohortes retrospectivas y 1 cohorte prospectiva; otras fueron: los criterios de inclusión y exclusión, los instrumentos para el diagnóstico de migraña y demencia, y que todos los estudios coincidieron en cinco covariables por lo menos.

Si bien no existe antecedentes de metaanálisis sobre este tema, nuestros resultados coinciden parcialmente con el metaanálisis realizado por Wang Jing et al. En donde se encontró relación entre el trastorno de dolor de cabeza (incluida la migraña) y la demencia (RR: 1.24; IC95%: 0.09 – 1.41; P: 0.001). No habiéndose evaluado esta relación en la población de mujeres (36).

Cabe resaltar que el estudio de cohorte prospectivo de George et al., realizado en 2020, en Estados Unidos, cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre migraña y demencia, donde el análisis incluyó a 12 495 participantes, fue excluido debido al elevado riesgo de sesgo mostrado, evaluado según la Escala de evaluación de calidad Newcastle – Ottawa (Anexo N°03). Donde se encontró que sólo participaron población de blancos y afroamericanos, además el diagnóstico de migraña se realizó mediante una encuesta, por su parte la demencia fue evaluada a través de pruebas cognitivas, exámenes neuropsicológicos y revisión médica. Se excluyeron los individuos sin síntomas de migraña, accidente cerebrovascular previo, pacientes con demencia, no ser blancos o afroamericanos, menos de 3 visitas necesarias para el diagnóstico de migraña. No se mencionó como se emparejaron ambas cohortes. A pesar de las limitaciones del estudio el resultado fue el

siguiente: no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre migraña y demencia en mujeres (HR: 1.13; IC95%: 0.96 – 1.32) (37).

Además se excluyeron otros estudios donde el resultado mostraba relación entre migraña y demencia en mujeres pero no mostró el texto completo en unos casos, ni las cifras necesarias en otros estudios, para realizar el metaanálisis (32,38–40). Entre los cuales se encuentran los siguientes estudios:

Tyas et. al. un estudio de cohorte prospectivo, con una población de 694 personas determinó que en los pacientes con historia de migraña aumentó el riesgo de enfermedad de Alzheimer (RR= 3.49; 95%; CI:1.39-11.27) y esta asociación fue más fuerte en mujeres (RR= 5.15; 95%; CI:2.36-8.77) (38).

Otra cohorte prospectiva de Hagen et al., estudió una población de 51 859 personas, determinó que la migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia vascular (RR= 2.90; 95%; CI:1.30-6.60), esta asociación también fue positiva en la población de mujeres (RR= 2.70; 95%; CI:1.00-8.10) (40).

Así mismo Lee S.Y. et al., en su estudio, en el 2019, un caso anidado a nivel nacional de Corea del Sur. Donde se recogieron datos de 11 438 participantes en el estudio, se encontró que la migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia (RR= 1.13; 95%; CI:1.05-1.23), encontrarse en el subgrupo de mujeres un resultado similar (RR= 1.35; 95%; CI:1.08-1.68) (39).

Un estudio parecido a nivel nacional del mismo país en el 2021 de Lee H.J. et al., con una población de 7 360, en cuyo resultado se halló relación entre migraña y demencia (RR= 1.37; 95%; CI:1.16-1.61). en el subgrupo de mujeres el resultado fue el siguiente: (RR= 1.44; 95%; CI:1.20-1.72). La relación en entre migraña y enfermedad de Alzheimer también se estudió en este artículo con resultados positivos (RR= 1.31; 95%; CI:1.08-1.58). Sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre migraña y demencia vascular (RR= 1.41 IC95%: 0.98-2.05) (32).

Otros estudios refuerzan el impacto de la migraña u otros dolores de cabeza sobre la probabilidad de desarrollar demencia o algún tipo de deterioro cognitivo (29,41–43). Resalta el estudio de Yang F.C. et al, un estudio de cohorte retrospectivo, con una población de 13 908, donde se evaluó la relación entre cefalea tensional y demencia en mujeres de 1.13 (IC95%: 1.01 – 1.27) (44).

Sin embargo otros estudios rechazan la relación entre cefaleas o migraña y demencia o deterioro cognitivo(30,45–48), resalta entre estos estudios el realizado por Stræte AK, et al. En 2015 realizó una cohorte prospectiva con 16 443 participantes, seleccionados de las encuestas de salud de Nord-Trøndelag, dicho estudio no encontró relación entre la migraña y demencia en mujeres (OR: 0.44; IC95%: 0.22 – 0.77) (30).

Las limitaciones que existen en esta revisión sistemática es la poca cantidad de estudios seleccionados. Otros estudios a pesar de responder a la pregunta PICO, se excluyeron por no presentar los datos necesarios para el análisis cuantitativo. Un estudio se excluyó por presentar alto riesgo de sesgo. El hecho de basar esta revisión sistemática en estudios observacionales, limitan la calidad del presente estudio, empero la heterogeneidad del 0%, muestra la confiabilidad de los resultados.

Finalmente, la hipótesis alterna es aceptada, lo cual indica que la migraña es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia en la población de mujeres. Se recomienda hacer una búsqueda en otras bases de datos, de igual manera se deberían realizar más estudios primeros en la población de mujeres y se debería poner atención en el manejo de la migraña

V. CONCLUSIONES:

- La migraña es factor de riesgo para el desarrollo de demencia en mujeres.
- La migraña es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer en mujeres.
- No se encontró significancia estadística para la relación entre migraña y demencia vascular en mujeres.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Deza Bringas L. La Migraña. *Acta Médica Peru.* abril de 2010;27(2):129-36.
2. Finocchi C, Strada L. Sex-related differences in migraine. *Neurol Sci.* mayo de 2014;35(S1):207-13.
3. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol.* enero de 2015;14(1):65-80.
4. Zhang Y, Shi Z, Hock D, Yue W, Liu S, Zhang Y, et al. Prevalence of primary headache disorders in a population aged 60 years and older in a rural area of Northern China. *J Headache Pain.* diciembre de 2016;17(1):83.
5. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraña. *Med Clínica.* enero de 2016;146(1):35-9.
6. Blumenfeld AE, Victorio MC, Berenson FR. Complicated Migraines. *Semin Pediatr Neurol.* febrero de 2016;23(1):18-22.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* enero de 2018;38(1):1-211.
8. Harmon TP. Diagnosis and Management of Migraines and Migraine Variants. *Prim Care Clin Off Pract.* junio de 2015;42(2):233-41.
9. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* septiembre de 2017;390(10100):1211-59.
10. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci.* enero de 2017;372:307-15.
11. Pascual J. Tratamiento de la migraña en el año 2020. *Med Clínica.* marzo de 2019;152(6):226-8.
12. Brandes JL. The Migraine Cycle: Patient Burden of Migraine During and Between Migraine Attacks. *Headache J Head Face Pain.* marzo de 2008;48(3):430-41.
13. Pavlovic JM, Akcali D, Bolay H, Bernstein C, Maleki N. Sex-related influences in migraine: Sex-Related Influences in Migraine. *J Neurosci Res.* 2 de enero de 2017;95(1-2):587-93.
14. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults - UpToDate [Internet]. [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults?search=migraine&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
15. Pakalnis A. Migraine and Hormones. *Semin Pediatr Neurol.* febrero de

2016;23(1):92-4.

16. MacGregor EA. Migraine Management During Menstruation and Menopause: Contin Lifelong Learn Neurol. agosto de 2015;21:990-1003.
17. Luna-Solis Y, Vargas Murga H. Factores asociados con el deterioro cognoscitivo y funcional sospechoso de demencia en el adulto mayor en Lima Metropolitana y Callao. Rev Neuropsiquiatr. 6 de abril de 2018;81(1):9.
18. Evaluación de deterioro cognitivo y demencia - UpToDate [Internet]. [citado 29 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia?search=dementia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
19. Ljubenkov P, Geschwind M. Dementia. Semin Neurol. 19 de septiembre de 2016;36(04):397-404.
20. Garre Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Rev Neurol. 2018;66(11):377.
21. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. BioMed Res Int. 2014;2014:908915.
22. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto MU, et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. JAMA Intern Med. 01 de 2017;177(1):51-8.
23. Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, Bendezú L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: estudio puerta a puerta. An Fac Med. 22 de febrero de 2013;69(4):233.
24. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease - UpToDate [Internet]. [citado 6 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease?search=Evaluation%20of%20cognitive%20impairment%20and%20dementia&topicRef=5071&source=see_link
25. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. J Cereb Blood Flow Metab. enero de 2016;36(1):172-86.
26. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia - UpToDate [Internet]. [citado 13 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vascular-dementia?search=dementia%20vascular&source=search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=default&display_rank=1
27. Wren PB, Hill D, Lockhart A. Mechanisms of vascular disease in dementia: what does industry want to know? Clin Sci. 1 de mayo de 2017;131(9):799-802.
28. Chuang CS, Lin CL, Lin MC, Sung FC, Kao CH. Migraine and risk of dementia: a nationwide retrospective cohort study. Neuroepidemiology. 2013;41(3-4):139-45.
29. Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Yeh CB, Huang SY, Lu RB, et al. Headaches

and Risk of Dementia. *Am J Med Sci.* 2017;353(3):197-206.

30. Stræte Røttereng AK, Bosnes O, Stordal E, Zwart JA, Linde M, Stovner LJ, et al. Headache as a predictor for dementia: The HUNT Study. *J Headache Pain.* 2015;16:89.
31. Araújo CM de, Barbosa IG, Lemos SMA, Domingues RB, Teixeira AL. Cognitive impairment in migraine: A systematic review. *Dement Neuropsychol.* junio de 2012;6(2):74-9.
32. Lee HJ, Yu H, Myeong SG, Park K, Kim DK. Mid-and late-life migraine is associated with an increased risk of all-cause dementia and alzheimer's disease, but not vascular dementia: A nationwide retrospective cohort study. *J Pers Med.* 2021;11(10).
33. Kostev K, Bohlken J, Jacob L. Association between Migraine Headaches and Dementia in more than 7,400 Patients Followed in General Practices in the United Kingdom. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(1):353-60.
34. Islamoska S, Hansen ÅM, Wang HX, Garde AH, Andersen PK, Garde E, et al. Mid- to late-life migraine diagnoses and risk of dementia: a national register-based follow-up study. *J Headache Pain.* diciembre de 2020;21(1):98.
35. Muñoz OM, Ruiz Morales AJ. Revisiones sistemáticas para la evaluación de intervenciones que incluyen estudios no aleatorizados: Consideraciones metodológicas. *Acta Médica Colomb.* 15 de junio de 2018;43(2):100-6.
36. Wang J, Xu W, Sun S, Yu S, Fan L. Headache disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Headache Pain.* diciembre de 2018;19(1):95.
37. George KM, Folsom AR, Sharrett AR, Mosley TH, Gottesman RF, Hamedani AG, et al. Migraine Headache and Risk of Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study: Migraine Headache and Risk of Dementia in the Atherosclerosis Risk. *Headache J Head Face Pain.* mayo de 2020;60(5):946-53.
38. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol.* junio de 2001;30(3):590-7.
39. Lee SY, Lim JS, Oh DJ, Kong IG, Choi HG. Increased risk of neurodegenerative dementia in women with migraines: A nested case-control study using a national sample cohort. *Medicine (Baltimore).* febrero de 2019;98(7):e14467.
40. Hagen K, Stordal E, Linde M, Steiner TJ, Zwart JA, Stovner LJ. Headache as a risk factor for dementia: a prospective population-based study. *Cephalalgia Int J Headache.* abril de 2014;34(5):327-35.
41. Baena CP, Goulart A, Santos I, Suemoto C, Lotufo P, Bensenor I. Migraine and Cognitive Function: baseline Findings From the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health: ELSA-Brasil. *Circulation.* 7 de marzo de 2017;135.
42. Feleppa M, Fucci S, Bigal ME. Primary Headaches in an Elderly Population Seeking Medical Care for Cognitive Decline. *Headache.* febrero de

2017;57(2):209-16.

43. Yang FC, Lin TY, Chen HJ, Lee JT, Lin CC, Kao CH. Increased Risk of Dementia in Patients with Tension-Type Headache: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study. *PloS One*. 2016;11(6):e0156097.
44. Yang FC, Lin TY, Chen HJ, Lee JT, Lin CC, Kao CH. Increased Risk of Dementia in Patients with Tension-Type Headache: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study. *Plos One*. 7 de junio de 2016;11(6):e0156097.
45. Gaist D, Pedersen L, Madsen C, Tsiropoulos I, Bak S, Sindrup S, et al. Long-term effects of migraine on cognitive function: a population-based study of Danish twins. *Neurology*. 22 de febrero de 2005;64(4):600-7.
46. Kalaydjian A, Zandi PP, Swartz KL, Eaton WW, Lyketsos C. How migraines impact cognitive function: findings from the Baltimore ECA. *Neurology*. 24 de abril de 2007;68(17):1417-24.
47. Baars MAE, van Boxtel MPJ, Jolles J. Migraine does not affect cognitive decline: results from the Maastricht aging study. *Headache*. febrero de 2010;50(2):176-84.
48. Rist PM, Kurth T. Migraine and Cognitive Decline: A Topical Review. *Headache*. abril de 2013;53(4):589-98.

VII. ANEXOS

• Anexo N°1: Estrategia de búsqueda en base de datos

VARIABLE	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
#1Women	Girls OR Girl OR Woman OR Women's Groups OR Women Groups OR Women's Group
#2Migraine Disorders	Disorder, Migraine OR Disorders, Migraine OR Migraine Disorder OR Migraine OR Migraines OR Migraine Headache OR Headache, Migraine OR Headaches, Migraine OR Migraine Headaches OR Acute Confusional Migraine OR Acute Confusional Migraines OR Migraine, Acute Confusional OR Migraines, Acute Confusional OR Status Migrainosus OR Hemisrania Migraine OR Hemisrania Migraines OR Migraine, Hemisrania OR Migraines, Hemisrania OR Migraine Variant
#3Dementia	Dementias OR Amentia OR Amentias OR Senile Paranoid Dementia OR Dementias, Senile Paranoid OR Paranoid Dementia, Senile OR Paranoid Dementias, Senile OR Senile Paranoid Dementias OR Familiar Dementia OR Dementia, Familiar OR Dementias, Familiar OR Familiar Dementias
#4Vascular dementia	"Dementias Vascular" OR "Vascular Dementias" OR "Vascular Dementia" OR "Vascular Dementia Acute Onset" OR "Acute Onset Vascular Dementia" OR "Subcortical Vascular Dementia" OR "Dementia Subcortical Vascular" OR "Dementias Subcortical Vascular" OR "Subcortical Vascular Dementias" OR "Vascular Dementia Subcortical" OR "Vascular Dementias Subcortical" OR "Arteriosclerotic Dementia" OR "Arteriosclerotic Dementias" OR "Dementia Arteriosclerotic" OR "Dementias Arteriosclerotic" OR "Binswanger Disease" OR "Disease Binswanger" OR "Chronic Progressive Subcortical Encephalopathy" OR "Binswanger Encephalopathy" OR "Leukoencephalopathy, Subcortical" OR "Leukoencephalopathies Subcortical" OR "Subcortical Leukoencephalopathies" OR "Encephalopathy Subcortical Arteriosclerotic" OR "Binswanger's Disease" OR "Binswangers Disease" OR "Disease Binswanger's" OR "Encephalopathy Subcortical Chronic Progressive" OR "Subcortical Encephalopathy Chronic Progressive" OR "Subcortical Leukoencephalopathy" OR "Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy" OR "Arteriosclerotic Encephalopathy Subcortical" OR "Arteriosclerotic Encephalopathies Subcortical" OR "Encephalopathies Subcortical Arteriosclerotic" OR "Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathies" OR "Encephalopathy Binswanger's" OR "Binswanger's Encephalopathy" OR "Encephalopathy Binswangers" OR "Encephalopathy Binswanger" OR "Encephalopathy Chronic Progressive Subcortical"
#5Alzheimer disease	Dementia Senile" OR "Senile Dementia" OR "Dementia Alzheimer Type" OR "Alzheimer Type Dementia" OR "Alzheimer-Type Dementia (ATD)" OR "Alzheimer Type Dementia (ATD)" OR "Dementia Alzheimer-Type (ATD)" OR "Alzheimer Type Senile Dementia" OR "Primary Senile Degenerative Dementia" OR "Dementia Primary Senile Degenerative" OR "Alzheimer Sclerosis" OR "Sclerosis Alzheimer" OR "Alzheimer Syndrome" OR "Alzheimer Dementia" OR "Alzheimer Dementias" OR "Dementia Alzheimer" OR "Dementias Alzheimer" OR "Senile Dementia Alzheimer Type" OR "Acute Confusional Senile Dementia" OR "Senile Dementia Acute Confusional" OR "Dementia Presenile" OR "Presenile Dementia" OR "Alzheimer Disease Late Onset" OR "Late Onset Alzheimer Disease" OR "Alzheimer's Disease Focal Onset" OR "Focal Onset Alzheimer's Disease" OR "Familial Alzheimer Disease (FAD)" OR "Alzheimer Disease Familial (FAD)" OR "Alzheimer Diseases Familial (FAD)" OR "Familial Alzheimer Diseases (FAD)" OR "Alzheimer Disease Early Onset" OR "Early Onset Alzheimer Disease" OR "Presenile Alzheimer Dementia"
#6	#1 AND #2 AND #3
#7	#1 AND #3 AND #4
#8	#1 AND #4 AND #5
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

- **Anexo N°2:** Tabla de riesgo de sesgo. Newcastle Ottawa Score (NOS). Para estudio excluido.

Estudio	Selección	Comparabilidad	Desenlace	Conclusión
George 2020	★★	★★	★	Alto riesgo