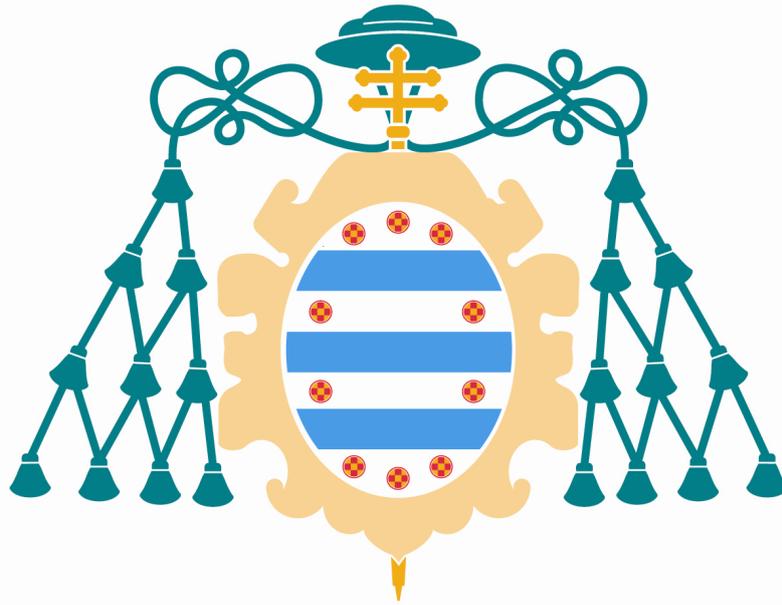


Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**Utilidad del doppler transcraneal en el estudio
de la fisiopatología y complicaciones vasculares
de la migraña crónica**

Davinia Larrosa Campo



Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

Utilidad del doppler transcraneal en el estudio de la fisiopatología y complicaciones vasculares de la migraña crónica

Davinia Larrosa Campo



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Utilidad del doppler transcraneal en el estudio de la fisiopatología y complicaciones vasculares de la migraña crónica	Inglés: Transcranial Doppler utility in the study of the pathophysiology and vascular complications of chronic migraine
2.- Autor	
Nombre: DAVINIA LARROSA CAMPO	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Medicina	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Investigación en Medicina	

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN

La migraña se caracteriza por episodios de cefalea asociada a náuseas, vómitos e hipersensibilidad a estímulos sensoriales que afecta a un 15% de la población, preferentemente mujeres jóvenes. Un tercio de los migrañosos presentan aura. Tradicionalmente se ha considerado la migraña como un evento agudo, sin consecuencias a largo plazo. Sin embargo, estudios posteriores han señalado la migraña como un factor de riesgo independiente de ictus. También se ha descrito su asociación con el hallazgo de lesiones de sustancia blanca (LSB) e infartos isquémicos en resonancia craneal (RM), proporcional al número de ataques de dolor, sin que la fisiopatología subyacente se conozca con certeza. Entre otras hipótesis se han postulado la persistencia de foramen oval permeable (FOP), la alteración de la vasorreactividad secundaria a disfunción endotelial o la presencia de microangiopatía estructural. El estudio de doppler transcraneal (DTC) es una técnica capaz de identificar signos asociados a la presencia de estos mecanismos. La migraña crónica (MC) es una entidad descrita recientemente y el paradigma de migraña con una muy elevada frecuencia de crisis, por lo que constituye un grupo ideal para el estudio de la fisiopatología y complicaciones vasculares de la migraña.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es determinar la presencia de FOP o la alteración de parámetros hemodinámicos sugestivos de alteración de la vasorreactividad -como el índice de apnea (IA)- o de la presencia de arteriopatía estructural -como el índice de pulsatilidad (IP)- en pacientes migrañosos. Se pretende además determinar la influencia del aura migrañosa y de la frecuencia de los ataques en dichas alteraciones. Finalmente se pretende correlacionar los hallazgos en el estudio de DTC con la presencia de LSB en el estudio de RM y los niveles en sangre de neuropéptidos con efecto vasoactivo -como el CGRP- en pacientes con MC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han seleccionado 2 poblaciones de pacientes migrañosas sin antecedentes de patología vascular, una compuesta por 130 pacientes con MC y otra compuesta por 53 pacientes con migraña episódica (ME) de acuerdo con los criterios actuales de la Clasificación Internacional de Cefaleas. A todas las pacientes se les realizó un estudio de DTC durante un periodo libre de dolor, con determinación de IP en las arterias cerebral media (ACM), cerebral posterior (ACP) y basilar (AB), estudio de vasorreactividad cerebral mediante test de apnea voluntaria en las mismas arterias y test de burbujas. El FOP se clasificó en función de características



morfológicas (masivo o no masivo) y funcionales (permanente o latente). En un subgrupo de 91 pacientes con MC se realizó un estudio de RM y determinación de niveles de CGRP. El análisis de los resultados se realizó mediante el test de Chi2 para variables categóricas, la prueba U de Man-Whitney para la comparación de distribuciones y el coeficiente de regresión de Pearson para correlaciones entre variables continuas.

RESULTADOS

El estudio de FOP mostró una elevada prevalencia en las pacientes con migraña. La prevalencia de FOP no objetivó diferencias significativas entre ME y MC, ni asociadas a la presencia de aura. La comparación de las características del FOP mostró una mayor prevalencia FOP masivo y permanente en ME respecto a MC. La comparación de la vasorreactividad cerebral entre territorios arteriales puso de manifiesto un descenso significativo del IA en la ACP y AB respecto a la ACM en las pacientes con MC y ME. En ME esta diferencia sólo se constató entre las pacientes con aura, mientras que en MC estas diferencias se objetivaron independientemente del aura. La comparación del IA entre arterias homólogas en pacientes con MC y ME o entre pacientes con y sin aura no alcanzó diferencias significativas. La comparación del IP no mostró diferencias significativas entre MC y ME ni asociadas al aura. No se objetivó relación entre la presencia de LSB en RM con la presencia o características del FOP, el IA, el IP o los niveles de CGRP en pacientes con MC, independientemente de la presencia de aura.

CONCLUSIONES

Existe una elevada prevalencia de FOP en la migraña, independiente de la frecuencia de los ataques y del aura, sin que los datos obtenidos sugieran su participación en la cronificación del dolor. La alteración del IA en la ACP y AB de los pacientes con MC y ME sugiere la presencia de una alteración de la vasorreactividad cerebral por disfunción endotelial en territorio posterior de aparición precoz. La normalidad del IP y la ausencia de hallazgos asociados a la frecuencia de los ataques o la presencia de aura no sugiere la presencia de alteración estructural en las arterias de pequeño calibre en la migraña.

RESUMEN (en inglés)

INTRODUCTION

Migraine is a disorder characterized by recurrent attacks of pain associated with nausea, vomiting and hypersensitivity to sensory stimuli that affects about 15% of the population, mostly young women. In one-third of patients, headache is preceded or accompanied by aura symptoms. Migraine has not been traditionally associated with long-term consequences. However, subsequent studies have shown that migraine is an independent risk factor for stroke. Several studies have found silent lesions on MRI studies -such as white matter lesions (WML) and ischemic strokes- proportionally associated to migraine frequency. Persistence of patent foramen ovale (PFO), impaired vasoreactivity secondary to endothelial dysfunction or the presence of structural microangiopathy have been proposed as the underlying pathophysiology. Transcranial Doppler (TCD) is a useful technique for identifying signs associated with these mechanisms. Chronic migraine (CM) has been recently described and represents the paradigm of migraine with a very high frequency of crisis, making it an ideal group to study the pathophysiology and vascular complications of migraine.



OBJECTIVES

The primary objective of this study is to determine the presence of PFO, impaired vasoreactivity -measured by breath holding index (BHI)- or the presence of structural changes of small vessels -measured by pulsatility index (PI)- in migraineurs. A secondary objective was to determine the role of aura and migraine frequency in these findings. Additionally, we aim to correlate TCD results with the presence of WML in cranial MR studies and with the peripheral blood levels of CGRP in CM.

MATERIAL AND METHODS

Our population study consists of migraine patients with no history of vascular disease classified in terms of frequency in CM (130 patients) and episodic migraine (EM) (53 patients), according to current International Headache Classification criteria. All participants underwent an interictal TCD study. PI was measured in the middle cerebral (MCA), posterior (PCA) and basilar (BA) arteries. Cerebral vasoreactivity was assessed by BHI in the same arteries. For the detection of PFO, TCD studies were performed using agitated saline contrast test. PFO was classified based on degree (large vs small-medium) and physiopathological (permanent or latent) characteristics. Additionally, a subgroup of 91 CM patients underwent a cranial MR study and determination of levels of CGRP. The analysis of the results was performed by Chi 2 test for categorical variables, U test Man-Whitney for comparison of distributions and the regression coefficient of Pearson correlations between continuous variables.

RESULTS

We found a high prevalence of PFO in migraine patients, with no difference between CM and EM. No differences were found according to the presence of aura. PFO size was significantly larger in the EM group compared to the CM group and the presence of permanent PFO was also significantly higher in EM compared to CM. When comparing BHI in different vascular territories, there was a significant reduced cerebral vasoreactivity in the posterior circulation (CPA, BA) both in CM and EM. This impaired vasoreactivity was found only in patients with aura in EM, while in CM it was found regardless of the presence of aura. The BHI comparison between homologous arteries in patients with CM and EM or between patients with and without aura showed no significant differences. PI was within range in all arteries examined. When comparing mean PI in the different arteries explored, there were no significant differences between CM and EM or associated with aura. In CM, no relationship was found between the presence of WML and the presence or characteristics of the PFO, BHI, PI or CGRP levels, regardless of the presence of aura.

CONCLUSIONS

There is a high prevalence of PFO in migraine, regardless of the frequency of attacks and the presence of aura, which does not suggest a role of PFO in migraine chronification. The impaired BHI in the PCA and the BA of patients with CM and EM suggests an early-onset endothelial dysfunction in the vertebrobasilar territory. The normality of PI values and the absence of findings associated with the frequency of attacks or presence of aura do not suggest the existence of structural changes of the small vessels linked to migraine.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mi director de tesis, el Dr. Julio Pascual, por su confianza en mí desde la llegada al hospital, por transmitirme su vocación investigadora y por sus palabras de ánimo.

Al personal médico, enfermeras, auxiliares y cuerpo administrativo del Servicio de Neurología y de la Unidad de Ictus del H.U.C.A, porque sin su colaboración este trabajo no hubiese sido posible.

A Eva y Pablo, por ser indispensables para la ejecución de este proyecto.

Al Servicio de Neurorradiología, en especial a Ángela, por su inestimable ayuda.

A mi familia y amigos, por sus ánimos y cariño, aun cuando tuvieron que estirar al máximo su capacidad de resiliencia.

A todos ellos, y a los que involuntariamente no haya mencionado, **GRACIAS.**

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	23-74
1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA	25
2. EPIDEMIOLOGÍA	27
3. FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA CRÓNICA	27
4. MIGRAÑA COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR	29
4.1. <u>Migraña y riesgo de accidente cerebro-vascular</u>	29
4.2. <u>Migraña y riesgo vascular no cerebral</u>	31
4.3. <u>Patología cerebral asociada a la migraña</u>	32
a) Lesiones silentes	
• Infartos cerebrales silentes	
• Lesiones de sustancia blanca	
• Microsangrados	
b) Infarto migrañoso	
4.4. <u>Fisiopatología de la patología vascular y lesiones cerebrales asociadas a migraña</u>	35
a) Foramen oval permeable	
b) Disfunción endotelial e hipercoagulabilidad	
c) Disfunción del músculo liso vascular y vasoespasmo	
d) Disección arterial	
e) Depresión propagada cortical	
f) Genética	
g) Factores de riesgo vascular	
h) Tratamiento sintomático	
5. FORAMEN OVAL PERMEABLE Y MIGRAÑA	40
5.1. <u>Introducción</u>	40
5.2. <u>Diagnóstico del foramen oval permeable</u>	40
5.3. <u>Fisiopatología del FOP en la migraña</u>	41
a) Embolismo paradójico	
b) Inactivación pulmonar de metabolitos	
c) Arritmia supraventricular	
d) Disfunción de la aurícula izquierda	
5.4. <u>Relación entre FOP y migraña</u>	43
a) Prevalencia del FOP en pacientes migrañosos	
b) Características del FOP en pacientes con migraña	
• Tamaño del FOP	
• Determinación del FOP en reposo / Valsalva	
c) Prevalencia de migraña en pacientes con FOP	
d) Cierre percutáneo de FOP y migraña	
• Estudios prospectivos	
• Estudios retrospectivos	

5.5. <u>Lesiones de sustancia blanca y FOP en migraña</u>	55
5.6. <u>Hipótesis de la participación del FOP en la fisiopatología de la migraña crónica</u>	55
6. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y MIGRAÑA	57
6.1. <u>Introducción</u>	57
6.2. <u>Marcadores bioquímicos de disfunción endotelial en migraña</u>	57
a) Marcadores de activación de función endotelial	
• Determinaciones indirectas: Biomarcadores	
• Determinaciones directas: Micropartículas endoteliales	
b) Disminución de la regeneración celular endotelial	
c) Daño endotelial inmunomediado	
6.3. <u>Reactividad vascular en migraña</u>	60
a) Vasorreactividad sistémica	
• Dilatación mediada por flujo en arteria braquial	
• Tonometría de arteria periférica	
• Pletismografía por oclusión venosa	
b) Vasorreactividad cerebral (VRC)	
• Comparación de VRC entre territorio anterior y posterior	
• Comparación de VRC en función del período	
• VRC en migraña episódica durante el periodo intercrítico	
• VRC en migraña crónica	
6.4. <u>Hipótesis de alteración de la VRC como marcador de disfunción endotelial y complicaciones vasculares asociadas a migraña crónica</u>	66
7. RIGIDEZ Y CAMBIOS ESTRUCTURALES DE LA PARED ARTERIAL EN LA MIGRAÑA	68
7.1. <u>Propiedades de las arterias sistémicas</u>	68
a) Medidas directas	
b) Velocidad de la onda de pulso	
c) Índice de potenciación	
7.2. <u>Propiedades de las arterias cerebrales: Índice de Pulsatilidad (IP)</u>	70
a) IP en periodo intercrítico	
b) Comparación del IP en periodo intercrítico y durante la crisis de migraña	
c) Comparación del IP en respuesta a estímulos vasodilatadores	
7.3. <u>Hipótesis del IP como marcador de cambios en la pared arterial cerebral y complicaciones vasculares asociadas a migraña crónica</u>	73
II. OBJETIVOS	75-78
III. MATERIAL Y MÉTODOS	79-90

1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	81
1.1. Pacientes	
1.2. Controles	
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	81
3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	82
4. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	82
4.1. Recogida de variables	
4.2. Estudio de doppler transcraneal	
4.3. Estudio de resonancia magnética cerebral	
5. DETERMINACIÓN DE SHUNT DERECHA-IZQUIERDA	85
5.1. Presencia de SDI	
5.2. Tamaño del SDI	
5.3. Fisiopatología del SDI	
6. CÁLCULO DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD	86
7. ESTUDIO DE VASORREACTIVIDAD CEREBRAL	87
8. COMITÉ DE ÉTICA	88
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	88
IV. RESULTADOS	91-116
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	93
2. DETERMINACIÓN DE SHUNT DERECHA-IZQUIERDA	95
2.1. Comparación entre MC y ME	
2.2. Comparación entre pacientes con y sin aura	
2.3. Comparación en ME con y sin aura	
2.4. Comparación en MC con y sin aura	
3. ANÁLISIS DEL ÍNDICE DE APNEA	101
3.1. Comparación entre territorios arteriales en ME	
3.2. Comparación entre ME con y sin aura	
3.3. Comparación entre MC y ME	
3.4. Comparación entre territorios arteriales en MC	
3.5. Comparación en MC con y sin aura	
3.6. Relación entre IA y niveles de CGRP	
3.7. Comparación del IA en función de la frecuencia de los ataques de migraña	
4. ANÁLISIS DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD	108
4.1. Comparación entre territorios arteriales en ME	
4.2. Comparación entre ME con y sin aura	

4.3. Comparación entre MC y ME	
4.4. Comparación entre territorios arteriales en MC	
4.5. Comparación en MC con y sin aura	
5. LESIONES DE SUSTANCIA BLANCA	113
5.1. Relación entre lesiones de sustancia blanca y aura	
5.2. Relación entre lesiones de sustancia blanca y SDI	
5.3. Relación entre lesiones de sustancia blanca e IP	
5.4. Relación entre lesiones de sustancia blanca e IA	
5.5. Relación entre lesiones de sustancia blanca y niveles de CGRP	
V. DISCUSIÓN	117-132
1. RELACIÓN ENTRE FOP Y MIGRAÑA	119
2. VASORREACTIVIDAD CEREBRAL Y MIGRAÑA	123
3. ÍNDICE DE PULSATILIDAD Y MIGRAÑA	127
4. LIMITACIONES	131
VI. CONCLUSIONES	133-136
VII. ÍNDICE DE ABREVIATURAS	137-140
VIII. BIBLIOGRAFÍA	141-158
IX. ANEXOS	159
1. PUBLICACIONES	
• Larrosa-Campo D, Ramón-Carbajo C, Para-Prieto M, Calleja-Puerta S, Cernuda-Morollón E, Pascual J. La migraña como factor de riesgo vascular. Revista de Neurología 2012; 55(6):349-58.	
• Larrosa-Campo D, Ramón-Carbajo C, Álvarez-Escudero R, Cernuda-Morollón E, García-Cabo C, Pascual J. Patología arterial en migraña: disfunción endotelial y cambios estructurales en la vasculatura cerebral y sistémica. Revista de Neurología 2015; 61(7): 313-22.	
• Larrosa D, Ramón R, Álvarez R, Martínez-Cambolor P, Cernuda-Morollón E, Pascual J. No relationship between patent foramen ovale and migraine frequency. Headache 2016 [Epub ahead of print]	
2. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	
3. MODELO DE HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	

I. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios de dolor, de 4-72 horas de duración, que se acompañan de síntomas gastrointestinales y autonómicos.

En la actualidad las cefaleas se clasifican según las recomendaciones publicadas por el Comité de Clasificación de Cefaleas de la International Headache Society. En marzo de 2013 se publicó la III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas versión beta (ICHD-III beta)¹.

Según la ICHD-III beta la migraña se subdivide en 2 tipos fundamentales:

1. Migraña sin aura (MO)

Definida por:

- A. Al menos cinco crisis que cumplan los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1. Localización unilateral.
 - 2. Carácter pulsátil.
 - 3. Dolor de intensidad moderada o severa.
 - 4. Empeora o condiciona el abandono de la actividad física habitual.
- D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:
 - 1. Náuseas y/o vómitos.
 - 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

2. Migraña con aura (MA)

Caracterizada por síntomas neurológicos focales transitorios y recurrentes que suelen preceder o, en ocasiones, acompañar a la cefalea. Definida por:

- A. Al menos dos crisis que cumplan los criterios B y C.
- B. Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles:
 - 1. Visuales.
 - 2. Sensitivos.
 - 3. De habla o del lenguaje.

4. Motores.
5. Tronco-encefálicos.
6. Retinianos.

C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:

1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente.
2. Cada síntoma de aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos.
3. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
4. El aura se acompaña, o se sigue antes de 60 minutos, de cefalea.

D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III y se ha descartado un accidente isquémico transitorio.

En función de la frecuencia de las crisis de dolor la migraña puede subclasificarse como:

1. Migraña crónica (MC)

Definida por:

- A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C.
- B. Al menos cinco crisis que cumplan los criterios B-D de migraña sin aura y/o los criterios B y C de migraña con aura.
- C. Durante un período de 8 o más días al mes, por espacio de más de 3 meses, cumple cualquiera de los siguientes:
 1. Criterios C y D de migraña sin aura.
 2. Criterios B y C de migraña con aura
 3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y alivia con un triptán o derivados ergóticos.
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

2. Migraña episódica (ME)

Cuando las crisis de migraña con o sin aura no cumplen criterios de cronicidad.

2. EPIDEMIOLOGÍA.

Numerosos estudios epidemiológicos han documentado la elevada prevalencia de la migraña y su enorme impacto socioeconómico y personal, lo que la convierte en una patología incapacitante. Conforme al estudio Global Burden of Disease Survey 2010, es el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de incapacidad en el mundo².

En los países occidentales la prevalencia de la migraña es de aproximadamente el 12%, con una mayor prevalencia entre las mujeres (mujeres 18% vs. hombres 6%) y entre la segunda y cuarta décadas de la vida, llegando a identificarse en el 24% de las mujeres con edades comprendidas entre los 30-39 años. Entre los subtipos de migraña, la MO es el más frecuente, representando aproximadamente el 75-80% de los casos³.

La prevalencia global de la MC es de aproximadamente del 1-2%. En la mayoría de los casos, la MC es el resultado del incremento progresivo de la frecuencia de los ataques de ME hasta su cronificación. Los mecanismos implicados en la cronificación de la migraña no se conocen con certeza, estimándose una tasa anual de transición desde ME hacia MC del 2,5-3%^{4,5}.

La MC se asocia con mayor discapacidad y deterioro de la calidad de vida que la ME, provocando una disminución de la productividad personal y laboral de cuatro a seis veces mayor que la ME^{4,5}.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA CRÓNICA

La migraña es considerada una cefalea de origen neurovascular. Aunque su fisiopatología no se conoce con seguridad, se cree que intervienen varios factores. Por un lado, la disfunción de estructuras localizadas en el diencéfalo y tronco del encéfalo que modulan los estímulos dolorosos y por otro lado, el fenómeno de depresión propagada cortical⁶⁻⁹.

- El aura es una consecuencia de la disfunción del córtex occipital. La progresión de los síntomas del aura migrañosa se corresponde con un fenómeno de despolarización, que se desplaza desde áreas de la corteza posterior hacia otras más anteriores a un ritmo de 2–3 mm/min, conocido como fenómeno de depresión propagada cortical. Este fenómeno ha sido identificado también en pacientes con migraña sin aura. Además de cambios en la función neuronal, la depresión propagada cortical conlleva cambios en la perfusión cerebral (hiperemia-oligoemia) y da lugar a

incrementos transitorios en los niveles de K⁺, NO y glutamato (entre otros) en el espacio extra y perivascular con capacidad activadora de las terminaciones nerviosas trigeminales⁶⁻⁸.

- El dolor puede tener su origen en los grandes vasos craneales, en la región proximal de los vasos intracraneales o en la duramadre. En regiones anteriores estos vasos están inervados por la rama oftálmica del trigémino, mientras que las estructuras de regiones posteriores están inervadas por ramas de la raíz C2. La “red neuronal del dolor” se compone de estructuras ascendentes aferentes y circuitos descendentes. Los estímulos dolorosos aferentes, procedentes de los vasos meníngeos y la duramadre, atraviesan en ganglio trigeminal hasta sinaptar en el núcleo trigeminal y posteriormente con el tálamo y la corteza cerebral. Distintos estudios sugieren una alteración en la modulación de estas señales aferentes por los núcleos del rafe y el locus ceruleus y de estructuras del sistema descendente -como la sustancia gris periacueductal, el núcleo cuneiforme o la médula ventromedial rostral- en los pacientes con migraña^{6,9}.

Ambos factores dan lugar a la activación del sistema trigeminovascular y a la liberación de sustancias vasoactivas en las terminales nerviosas presinápticas como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la neurocinina A, el polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria o la sustancia P. El CGRP produce vasodilatación independiente de endotelio, mediada por la liberación de cAMP y la activación de canales de K⁺ dependientes de ATP en la musculatura lisa arterial. La liberación de CGRP y otras sustancias provocan la inflamación y vasodilatación de las arterias leptomeníngeas y vasos extracraneales y secundariamente el dolor que caracteriza las crisis de migraña^{6,10}.

Los mecanismos implicados en la cronificación del dolor tampoco son conocidos con exactitud. En la actualidad se acepta la sensibilización de las vías del dolor como consecuencia de la activación repetida del sistema trigeminovascular. Numerosos estudios han puesto de relieve el papel del CGRP en la cronificación del dolor, ya que niveles elevados de este péptido han sido encontrados - en sangre periférica, saliva y líquido cefalorraquídeo- durante los ataques de migraña e incluso durante el periodo intercrítico en pacientes con MC. La liberación persistente de CGRP es considerada como un mecanismo de sensibilización de las neuronas implicadas en los circuitos del dolor, como el cuerno dorsal y el núcleo caudal del trigémino, mediante la expresión de receptores P2X y la liberación de glutamato a dichos niveles. A su vez, esta sensibilización de los circuitos centrales del dolor produce la activación de circuitos del dolor secundarios y favorece la perpetuación de respuestas inflamatorias y un estado de vasodilatación mantenido¹¹.

4. MIGRAÑA COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR

Los primeros datos epidemiológicos que señalan la migraña como un factor de riesgo vascular surgieron a raíz de la publicación, en 1975, de un artículo publicado por el Grupo para el Estudio de Ictus en Mujeres Jóvenes. En dicho artículo se demostró un aumento del riesgo de ictus entre las mujeres migrañosas frente a las no migrañosas¹². Desde entonces, numerosos estudios clínicos, poblacionales y meta-análisis han abordado esta cuestión, en ocasiones con resultados contradictorios o no concluyentes.

4.1. Migraña y riesgo de accidente cerebro-vascular

Según los resultados del último meta-análisis publicado, los pacientes migrañosos presentan un incremento significativo del riesgo de ictus frente a los no migrañosos (odds ratio, OR = 2,04; IC 95% = 1,72-2,43), que persiste incluso tras ajustar por otros factores de riesgo vascular¹³. Estos resultados son congruentes con los resultados de otros estudios observacionales y meta-análisis¹⁴⁻¹⁹, por lo que puede concluirse que la migraña es un factor de riesgo independiente del ictus. De igual modo, comparados con la población no migrañosa, los pacientes con migraña presentan un aumento de la incidencia de accidente isquémico transitorio (riesgo relativo, RR = 2,4; IC 95% = 1,8-3,3)¹⁵. Sin embargo, un aumento del riesgo de mortalidad por ictus no ha sido claramente demostrado²⁰.

Si este riesgo es independiente del tipo de migraña es un tema sujeto a controversia. Si bien los resultados de múltiples estudios y meta-análisis apoyan de manera casi unánime la existencia de un riesgo significativamente mayor en los pacientes con MA (OR = 2,51; IC 95% = 1,52-4,14 según datos del último meta-análisis)¹³, los datos referentes a pacientes con MO son contradictorios. Entre la literatura médica de los últimos años, sólo dos estudios apoyan la existencia de un aumento significativo del riesgo entre los pacientes con MO^{14,15}. En términos generales, y de acuerdo con los resultados de los estudios más recientes, puede decirse que la MO se asocia con un aumento del riesgo de ictus modesto y no significativo cuando se compara con la población no migrañosa^{13,16-18}.

Estos estudios demuestran además, que la asociación migraña-ictus es de mayor intensidad para el género femenino. En las mujeres migrañosas, el riesgo de ictus es aproximadamente el doble que en la población no migrañosa (OR = 2,89; IC 95% = 2,42-3,45, según resultados del último

metaanálisis)^{13,15,16} y es aún mayor entre las mujeres con MA frente a las que tienen MO²¹⁻²⁴. Respecto a la asociación entre migraña e ictus en el género masculino, dos estudios apoyan su existencia mientras que otros no establecen asociación alguna. Un estudio realizado con población enteramente masculina sólo demostró una asociación significativa en los pacientes migrañosos menores de 55 años (hazard ratio, HR = 1,84; IC 95% = 1,1-3,08) y una asociación no significativa con la migraña en general²⁵.

Aunque el efecto de la migraña se mantiene con la edad, éste se diluye con el paso del tiempo¹⁵⁻²³, siendo los menores de 45 años los que presentan un mayor riesgo de ictus (RR = 2,65; IC 95% = 1,41- 4,97)¹⁶. Sin embargo un estudio llevado a cabo en pacientes >50 años demostró una mayor prevalencia de migraña entre los pacientes con ictus isquémico en comparación con controles, lo que sugiere que el riesgo de ictus asociado a migraña persiste en pacientes de edad avanzada, aunque este hallazgo no ha sido consistente en los diferentes estudios²⁶.

La frecuencia de los ataques de migraña también influye en el riesgo de ictus, siendo mayor en los pacientes con ataques más frecuentes (HR = 2,77; IC 95% = 1,03-7,46 en mujeres con más de un episodio semanal)^{22,24} y próximos temporalmente al evento ictal (RR en pacientes con crisis en los últimos 30 días = 11,1; IC 95% = 5,69-21,5)¹⁵. Sin embargo, la intensidad de los episodios no parece relacionarse con el riesgo de ictus (OR = 1,1; IC 95% = 0,7-1,8)²².

El riesgo es mayor entre los migrañosos sin otros factores de riesgo vascular tradicionales, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia o diabetes^{21,22}. Sin embargo, el riesgo de ictus aumenta con el consumo de tabaco, en mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales (RR = 7,02; IC 95% = 1,51-32,68) y es todavía mayor entre las migrañosas fumadoras que toman anticonceptivos orales (RR = 9,03; IC 95% = 4,22-19,34)¹⁶.

La migraña se relaciona fundamentalmente con ictus de etiología indeterminada (OR = 1,5; IC 95% = 1-2,2) incluso en pacientes >65 años, y en menor medida con ictus lacunares, no habiéndose establecido asociación alguna con ictus de etiología aterotrombótica o cardioembólica²².

A pesar de la asociación existente entre migraña e ictus, el riesgo absoluto sigue siendo bajo y se traduce en aproximadamente 4 casos adicionales anuales por cada 100.000 mujeres.

Debido a que la mayoría de las publicaciones tratan acerca de la asociación entre migraña e ictus isquémico, los datos relativos a la relación entre migraña y hemorragia cerebral son escasos. El

único meta-análisis publicado al respecto describe un aumento del riesgo de hemorragia (incluyendo hemorragias intraparenquimatosas y subaracnoideas) asociado a la migraña (OR = 1,48; IC 95% = 1,16–1,88). Sin embargo, a diferencia de algunos estudios observacionales previos, no se identificó un aumento del riesgo asociado a la presencia o ausencia de aura. Adicionalmente este estudio reveló un ligero aumento del riesgo hemorrágico asociado al sexo femenino y a mujeres con edad <45 años²⁷.

4.2. Migraña y riesgo vascular no cerebral

Numerosos estudios poblacionales apoyan la existencia de una relación entre migraña y patología vascular no cerebral, como enfermedad cardiovascular, claudicación intermitente, retinopatía y muerte de causa vascular, incluso tras ajustar por otros factores de riesgo vascular. Como consecuencia, las tendencias actuales consideran la migraña como un factor de riesgo vascular sistémico y no sólo cerebral, como se creía en un inicio.

En su conjunto, los resultados de los distintos estudios publicados sugieren un papel de la migraña como factor de riesgo de infarto de miocardio. Los resultados de los meta-análisis publicados al respecto establecen una asociación significativa entre ambos (PAEE = 1,33; IC 95% = 1,08-1,64) sólo significativa con la MA (PAEE = 2,61; IC 95% = 1,86-3,65), no resultando significativa para la MO cuando se compara con pacientes no migrañosos. Si bien los datos son consistentes con un aumento del riesgo en mujeres (PAEE = 1,67; IC 95% = 1,36-2,06)²⁸ que es aún mayor para mujeres con MA (OR = 3,5; IC 95% = 2,4-5,2)¹⁷, en hombres los resultados son contradictorios. Los resultados del último meta-análisis no muestra un aumento del riesgo en varones migrañosos, si bien los resultados de un meta-análisis anterior si mostraron un aumento del riesgo entre los varones con MA (OR = 3,7; IC 95% = 2,4-5,7), siendo la patología vascular asociada de manera más consistente con la migraña en los varones²⁵.

Los datos de los últimos estudios orientan hacia la existencia de una relación entre migraña y angina (RR = 1,29; IC 95% = 1,12-1,47)¹⁶. Estos últimos resultados han modificado un paradigma en el que inicialmente se consideró que sólo se existía asociación con la MA (RR = 1,71; IC 95% = 1,16-2,53) -sin diferencias en función de la frecuencia de los ataques²¹- hacia una nueva situación en la que los datos muestran asociación igualmente significativa con la MO aunque de menor intensidad (PAEE = 1,45; IC 95% = 1,06-2,00)²⁸. A diferencia del riesgo de ictus, el riesgo de

eventos coronarios aumenta entre los pacientes con mayor presencia de factores de riesgo vascular tradicionales.

Al comparar pacientes con y sin migraña, la arteriopatía periférica también se ha asociado de manera significativa con la migraña (OR = 2,69; IC 95% = 1,98-3,23), con la MO (OR = 3,11; IC 95% = 1,75-6,23), pero sobre todo con la MA (OR = 4,61, IC 95% = 3,1-6,12). En la MA, este incremento de riesgo se constató en ambos sexos, mientras que entre los que padecían MO este aumento de riesgo solamente se constató en varones¹⁷.

La muerte por causa vascular también se ha relacionado de manera significativa con la MA (RR = 2,33; IC 95% = 1,21-4,51), especialmente en las mujeres (RR = 1,6; IC 95% = 1,06-2,42)¹⁶ aunque esto no ha podido ser confirmado en análisis posteriores. Los pacientes con MA, comparados con los pacientes sin cefalea, tienen un exceso de riesgo de mortalidad a los 10 años que aumenta con la edad, siendo a los 70 años del 5,5% para los varones y del 3,8% para las mujeres²⁹.

4.3. Patología cerebral asociada a migraña

a) Lesiones silentes

- Infartos cerebrales silentes

Comparados con la población no migrañosa, los pacientes migrañosos tienen una mayor presencia de infartos silentes en los estudios de neuroimagen³⁰.

Aunque han sido descritos en múltiples territorios, la localización más frecuente de estos infartos es el territorio posterior. El riesgo de presentar infartos en el territorio posterior entre los migrañosos es siete veces mayor que entre la población no migrañosa (OR = 7,1; IC 95% = 0,9-55). Esto es especialmente significativo en los pacientes con MA (OR = 13,7; IC 95% 1,7-112) y aún más relevante en los que además tienen crisis frecuentes (OR = 15,8; IC 95% = 1,8-140)³¹. El grupo de MA es también el que cuenta con mayor número de pacientes con infartos múltiples³². Aunque el riesgo asociado es mayor en pacientes jóvenes, éste perdura en pacientes incluso por encima de los 55 años. No hay datos suficientes para relacionar la presencia de infartos subclínicos con el tratamiento antimigrañoso³⁰.

A diferencia de estudios anteriores, donde la mayoría de las lesiones se identificaron en los lóbulos occipitales y en la sustancia gris profunda, los resultados del estudio CAMERA y un subestudio del AGES-RS sitúan estas lesiones, de manera predominante, en el cerebelo. La prevalencia de infartos cerebelosos es significativamente mayor en la MA comparada con otras poblaciones (0,7% en los no migrañosos, 2,2% para la MO y 8,1% en la MA; $p < 0,05$), de modo que hasta el 80% de los infartos subclínicos se localiza infratentorialmente. También se han asociado de manera especial con el género femenino y con la presencia de aura con síntomas visuales (OR = 2,2; IC 95% = 1,5-3,1). Estos infartos cerebelosos se describen como lesiones de pequeño tamaño (media: 7,1 mm), redondeadas y localizadas fundamentalmente en territorios frontera, sobre todo de la arteria cerebelosa superior. No obstante, cabe destacar que existe controversia ya que estudios posteriores no han corroborado dichos hallazgos^{33,34}.

La presencia de infartos silentes no se asocia con un riesgo posterior de progresión de las lesiones en los pacientes migrañosos respecto a los controles. Tampoco hay evidencia de que estas lesiones predispongan a padecer ictus clínicamente relevantes^{30,35}.

- Lesiones de sustancia blanca

Las lesiones de la sustancia blanca (LSB) han sido descritas en pacientes con migraña con una prevalencia del 4-59% según las distintas series, en otras patologías neurológicas e incluso en pacientes sanos. Tradicionalmente se han interpretado como un marcador indirecto de daño microvascular que da lugar a gliosis y desmielinización local, aunque no se conoce con certeza su naturaleza ni sus causas³⁰.

Los resultados de un meta-análisis publicado acerca de la relación entre migraña y LSB, establecen un riesgo casi cuatro veces mayor en la población migrañosa frente a la no migrañosa (OR = 3,9; IC 95% = 2,26-6,72), tras ajustar por otros factores de riesgo vascular e incluso entre la población más joven (< 55 años) sin otros factores de riesgo concomitantes³⁶. Sin embargo, los resultados del último meta-análisis implican que este riesgo parece estar presente únicamente entre aquellos con MA (OR = 1,68; IC 95% = 1,07-2,65)³⁰ y parece ser mayor entre aquellos pacientes con una frecuencia mínima de ataques mensual (OR = 2,0; IC 95% = 1,0-4,1)³⁷. Este riesgo se asocia fundamentalmente con lesiones de localización profunda frente a lesiones de localización periventricular^{32,35}.

También existen diferencias notables por sexo. Mientras que en las mujeres existe una asociación entre migraña (MO y MA) y estas lesiones (OR = 2,1; IC 95% = 1-4,7), en los varones no hay diferencias significativas respecto a los controles (OR = 0,7; IC 95% = 0,3-1,8), independientemente del tipo y frecuencia de la migraña³¹. Estas lesiones no parecen asociarse con la presencia de síndrome antifosfolípido ni hay un exceso de riesgo asociado al uso de tratamiento con triptanes³⁰.

Aunque no existen datos sólidos que apoyen el papel de la migraña en la progresión de estas las LSB, esta progresión se produce fundamentalmente entre mujeres con MO y a nivel de la sustancia blanca profunda, sin encontrarse asociación entre la progresión radiológica de las lesiones y la duración, intensidad o frecuencia de los ataques^{35,38}.

- **Microsangrados**

El único estudio publicado acerca de la relación entre migraña y la presencia de microsangrados en los estudios de resonancia magnética (RM), sugiere la existencia de una relación entre migraña y microsangrados localizados en la fosa posterior (no para microsangrados de manera global ni de localización lobar o en ganglios basales). Aunque esta asociación está presente entre los pacientes con MO, es máxima entre los pacientes con MA. Además la presencia de microsangrados en pacientes con migraña se asocia con la presencia concomitante de infartos, sobre todo cerebelosos, en los estudios de RM³⁹.

- b) Infarto migrañoso

Las primeras referencias al infarto migrañoso se publicaron a finales del siglo XIX por Charcot y su discípulo Féré, en pacientes con antecedentes de migraña oftalmopléjica⁴⁰. Se entiende por infarto migrañoso aquél que se presenta durante un ataque de migraña, con síntomas similares al aura migrañosa habitual del paciente, tiene una duración mínima de 60 minutos y da lugar a la aparición de una lesión isquémica visible en los estudios de neuroimagen congruente con la clínica, siempre que se hayan descartado otras posibles causas. Sin embargo, conviene tener en cuenta que la exclusión de otras causas no implica necesariamente que la migraña sea la causa del ictus. En el caso de pacientes con MO o en los que otra posible etiología sea identificada, se denominará ‘ictus

coexistente con migraña'. Aunque los estrictos criterios diagnósticos de esta entidad dificultan su diagnóstico y la obtención de datos fiables, en la actualidad los infartos migrañosos son considerados como una entidad rara, representando aproximadamente el 0,5-1,5% del total de ictus y el 10-14% del total de ictus en menores de 45 años⁴¹.

Afectan fundamentalmente a mujeres jóvenes (menores de 45 años) con antecedentes de MA de larga evolución. El consumo de tabaco y anticonceptivos orales se ha relacionado con un aumento del riesgo, sin que se haya establecido una clara relación con la frecuencia de las crisis o con el tratamiento sintomático de la migraña⁴².

En su mayoría son lesiones localizadas en el territorio posterior, que comienzan con síntomas visuales (defecto visual homónimo), aunque se han descrito otros territorios y síntomas, incluyendo clínica lacunar y retiniana. Generalmente se trata de lesiones únicas y de pequeño tamaño, aunque se han descrito lesiones múltiples de distintos tamaños. En general, cursan con buen pronóstico y tienen una baja tasa de recurrencia^{41,42}.

4.4. Fisiopatología de la patología vascular y lesiones cerebrales asociadas a la migraña

Los mecanismos por los que la migraña actúa como factor de riesgo vascular y conduce al desarrollo de un ictus no se conocen del todo, posiblemente porque sean múltiples, complejos e interactúan entre sí.

a) Foramen oval permeable

La relación entre foramen oval permeable (FOP), migraña e ictus es controvertida. A favor de la teoría del FOP como causa de migraña e ictus se esgrimen datos acerca de la elevada prevalencia de migraña entre los pacientes con ictus, sobre todo en pacientes jóvenes, y el aumento de carga lesional entre los pacientes migrañosos con FOP⁴³, tal y como se describe más detalladamente en el apartado 5. "FORAMEN OVAL PERMEABLE Y MIGRAÑA".

b) Disfunción endotelial e hipercoagulabilidad

Numerosos estudios proponen la existencia de una disfunción endotelial asociada a la migraña. El endotelio vascular tiene diversas funciones y en situación de normalidad es antitrombótico, controla el flujo sanguíneo y modula la permeabilidad e inflamación vascular. La disfunción endotelial se caracteriza por una disminución de la biodisponibilidad de factores vasodilatadores, un aumento de factores vasoconstrictores y un aumento del estrés oxidativo, que condicionan un aumento de la hipercoagulabilidad, de la agregabilidad plaquetaria y un estado proinflamatorio⁴⁴.

Así pues, la disfunción endotelial es considerada por algunos autores como el eslabón perdido entre la migraña y la patología vascular según se describe más detalladamente en el apartado 6. “DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y MIGRAÑA”.

De igual modo, se ha establecido que entre los pacientes con MA e ictus existe una mayor incidencia de la mutación G1691A del factor V, mutación G2021A de la protrombina, déficit de proteínas C y S y presencia de anticuerpos antifosfolípidos cuando se comparan con los pacientes no migrañosos^{45,46}.

Finalmente se ha descrito una relación entre la MA y enfermedades hematológicas como la trombocitosis y la policitemia vera, así como una mejoría de la clínica migrañosa con el uso de fármacos antiagregantes en la primera y la realización flebotomías periódicas en la segunda, lo cual indicaría un papel de la alteración de la función plaquetaria en la fisiopatología de la migraña⁴⁷.

c) Disfunción del músculo liso vascular y vasoespasmo

La vasoconstricción de los vasos intracraneales como nexo de unión entre migraña e ictus se basa, por un lado, en la evidencia de constricción arterial documentada angiográficamente durante los ataques de migraña y la propensión de estos pacientes para desarrollar enfermedades como angina de Prinzmetal y síndrome de Raynaud⁴⁸.

Por otro lado, algunos otros estudios han demostrado una tensión arterial media y diastólica más alta y una reducción del calibre de las arterias musculares entre los pacientes migrañosos al compararlos con pacientes sanos, sugestivos de un estado de constricción arterial. Un estudio demostró la presencia de disfunción del músculo liso vascular, determinada por una menor liberación de GMPc por las células musculares lisas arteriales en respuesta a la estimulación con distintas sustancias vasodilatadoras, como la acetilcolina y el óxido nítrico, entre los pacientes

migrañosos. Como consecuencia, la capacidad de vasodilatación arterial en estos pacientes estaría disminuida, lo que podría justificar los hallazgos previos⁴⁹.

d) Disección arterial

Según los resultados de un metaanálisis publicado recientemente, los pacientes con migraña tienen más riesgo que la población general de sufrir disecciones arteriales (OR = 2,06; IC 95% = 1,33-3,19), sobre todo en mujeres y cuando las disecciones son múltiples y localizadas en la arteria vertebral. No se ha demostrado una mayor asociación con la MA⁵⁰.

El mecanismo de unión entre migraña y disección arterial no se conoce con certeza. Se postula la existencia de una predisposición mediada por un aumento de la actividad de una metalopeptidasa, la elastasa sérica y un aumento de los niveles séricos de metaloproteinasa. El aumento de la actividad de estas enzimas daría lugar a la degradación de la sustancia extracelular y, consecuentemente, a una mayor fragilidad vascular, que bajo la influencia de factores ambientales o pequeños traumatismos favorecería la aparición de disecciones arteriales⁵¹.

e) Depresión propagada cortical

La depresión propagada cortical es una despolarización neuronal de corta duración -con origen en la corteza del lóbulo occipital y posterior propagación a lo largo del córtex cerebral- considerada como el sustrato fisiopatológico del aura migrañosa (aunque algunos estudios funcionales sugieren la posibilidad de que también ocurra en la MO)^{47,52}. La depresión propagada cortical conlleva cambios en la perfusión cerebral y en la función neuronal.

Los cambios en la perfusión cerebral son de carácter trifásico. Inicialmente hay una hiperemia transitoria de corta duración (aproximadamente 3 minutos), seguida una situación de oligoemia de mayor duración (desde varios minutos a horas), para finalmente acabar con un nuevo estado transitorio de hiperemia (alrededor de 10 minutos) antes de volver a la situación de normalidad⁴⁷. Aunque los estudios funcionales con tomografía por emisión de positrones y RM sugieren que en la mayoría de casos la hipoperfusión permanece por encima del umbral asociado con la isquemia cerebral, puede ocurrir que una oligoemia demasiado intensa o prolongada, favorecida además por el estado de estrés metabólico neuronal asociado a la depresión propagada cortical, sea insuficiente para cubrir las necesidades energéticas de estas células y de lugar a isquemia y muerte neuronal⁵².

A nivel neuronal la depresión propagada cortical produce una disminución de la actividad de las membranas celulares. Como consecuencia se produce una pérdida de gradientes iónicos, de modo que se acumula potasio extracelular y calcio intracelular dando lugar a la liberación de MMP-9. La liberación de esta enzima produce una disrupción de la barrera hematoencefálica y la activación de la cascada inflamatoria. Secundariamente a este estado de stress se produciría un daño del tejido cerebral y la muerte neuronal^{6-9,52}.

f) Genética

Se ha especulado con la existencia de una base genética que explique la relación entre migraña e ictus, aunque esta no está definida en la mayoría de los pacientes migrañosos.

Por un lado se postula un componente genético monogénico, en el que migraña e ictus serían dos expresiones fenotípicas de una misma enfermedad producida por un defecto genético en un único gen. Sería el caso de enfermedades que tienen como denominador común una alteración de la pared vascular de las arterias de pequeño y mediano calibre, como el CADASIL por mutación del gen Notch 3, el MELAS secundario mutaciones en el gen MT-TL1 del ADN mitocondrial o la vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (también conocida como vasculopatía cerebroretiniana o HERNS -endotelopatía hereditaria con retinopatía, nefropatía e ictus-) por mutación del gen TREX1. Sin embargo, sólo la mutación de los genes de la migraña hemipléjica familiar (MHF), con un patrón de herencia autosómica dominante, son una causa reconocida de migraña en la actualidad. La consecuencia final de las distintas mutaciones en los genes *MHFI*, *MHFII* y *MHFIII* es un aumento de los niveles de potasio y glutamato en las terminaciones sinápticas que facilitarían la depresión propagada cortical. Sin embargo, si este hecho se traduce y cómo se traduce en un aumento del riesgo cerebrovascular se desconoce, ya que tan sólo el 5% de estos pacientes presenta historia concomitante de ictus^{47,48,53}.

Por otro lado, se han propuesto la migraña y el ictus isquémico como manifestaciones de trastornos poligénicos que reflejan el efecto de distintos *loci* que modulan procesos fisiopatológicos y el resultado de la combinación de cientos de variantes genéticas, las cuales favorecerían la aparición tanto de migraña como de eventos isquémicos cerebrovasculares de manera simultánea⁵⁴. En este sentido, se ha propuesto el papel de polimorfismos en genes implicados en las vías de neurotransmisión (*DRD2*, *HSERT*, *COMT*, *DHB*), genes implicados en la función vascular (*MTHFR*, *ECA*, *ETA*) y genes implicados en la función hormonal (*ESRI*, *PGR*, *AR*). De entre todos ellos, el genotipo 677TT del gen de la *MTHFR* y los genotipos DD/DI del gen de la *ECA* se

relacionan con un aumento del riesgo de ataques cerebrovasculares entre los sujetos con MA⁵⁵⁻⁵⁷. A diferencia de los estudios clínicos, un análisis reciente de la asociación genética de ictus y migraña mediante estudio de secuenciación del genoma ha demostrado la existencia de una base genética común entre migraña e ictus especialmente relevante entre los pacientes con MO y en especial con el subtipo de ictus de etiología aterotrombótica⁵⁸.

Finalmente, existen indicios acerca de la existencia de diferentes polimorfismos de nucleótidos simples en distintos genes (como el rs7698623, rs4975709), que podrían estar implicados en la aparición de ictus isquémicos entre los pacientes con MA⁵⁹.

g) Factores de riesgo vascular

Los sujetos con migraña, y sobre todo aquellos con MA, tienen un perfil más desfavorable de riesgo vascular que los controles. El riesgo cardiovascular es mayor entre los pacientes con una mayor frecuencia de crisis y en aquellos sujetos comprendidos entre los 30 y los 59 años de edad. Los pacientes migrañosos son más propensos a padecer diabetes, hipertensión arterial, dislipemia (especialmente niveles bajos de lipoproteínas de alta intensidad), fumar y practicar menos deporte. Por contra, los pacientes migrañosos consumen menos alcohol que los no migrañosos. Las pacientes migrañosas tienen una mayor prevalencia de hipertensión arterial gestacional y el consumo de anticonceptivos orales es más frecuente entre las pacientes que padecen MA^{60,61}.

Sin embargo, parece improbable que la asociación entre migraña e ictus pueda explicarse únicamente por la acción de los factores de riesgo vascular tradicionales, ya que el efecto de la migraña como factor de riesgo de ictus permanece incluso tras ajustar por dichos factores.

h) Tratamiento sintomático

El aumento del riesgo asociado al tratamiento antimigrañoso, especialmente a las sustancias vasoconstrictoras, se basa en el incremento de lesiones de la sustancia blanca y la mortalidad entre los pacientes tratados con ergóticos. Sin embargo, en la actualidad no hay datos que apoyen la existencia de un aumento del riesgo de sufrir un ictus isquémico u otra enfermedad cardiovascular asociada al uso de triptanes^{62,63}.

5. FORAMEN OVAL PERMEABLE Y MIGRAÑA.

5.1. Introducción

La presencia del FOP forma parte de la circulación fetal normal. Durante la transición de la circulación fetal a la circulación neonatal el flujo sanguíneo pulmonar aumenta, provocando un aumento de presión en la aurícula izquierda que comprime el septum primum contra el septum secundum, cerrando funcionalmente el FOP. El cierre anatómico definitivo ocurre durante la infancia, generalmente en los 2 primeros años de vida^{64,65}. Sin embargo, estudios anatomopatológicos en cadáveres y estudios in vivo han demostrado un cierre anatómico incompleto en 1 de cada 4 adultos sin patología cardíaca (25% de la población), considerando por tanto la presencia de FOP como una variante de la normalidad⁶⁶.

La prevalencia de FOP disminuye con la edad, calculándose de aproximadamente el 35% entre los 0-30 años y del 20% entre los 80-99 años⁶⁶⁻⁶⁸. También la anatomía y el tamaño del FOP son dinámicos. El diámetro del FOP en corazones normales varía entre los 1-19 mm (la mayoría <10mm) con un promedio de 4,9 mm, habiéndose constatado un mayor tamaño entre los adultos de más edad⁶⁶. En situaciones como la maniobra de Valsalva, la presión en la aurícula derecha aumenta invirtiendo el gradiente de presiones entre ambas aurículas. Esto genera un desplazamiento el septum primum que aumenta el tamaño del FOP⁶⁴⁻⁷⁰. En la población general se ha establecido una prevalencia de FOP masivo en reposo o durante la maniobra de Valsalva del 7% y 20% respectivamente⁷¹.

5.2. Diagnóstico del FOP

Con una sensibilidad del 68-100% y una especificidad del 70-100%, la técnica considerada de referencia para el diagnóstico y caracterización anatómica del FOP es el ecocardiograma transesofágico (ETE) con contraste de suero salino agitado. El uso del doppler transcraneal (DTC) permite identificar la presencia de shunt derecha-izquierda (SDI), no siendo posible diferenciar con certeza absoluta si se trata de un SDI de origen cardíaco o pulmonar⁷²⁻⁷⁶, aunque se estima que el 95% de los SDI detectados por DTC se corresponden con un FOP⁷⁷.

Numerosos estudios han demostrado no sólo resultados equiparables al ETE, sino una mayor sensibilidad para la identificación (94-100%) y caracterización SDI/FOP mediante el empleo del

DTC, sobre todo durante el reposo. Estos datos sitúan el DTC como el procedimiento de elección para el cribaje del FOP⁷⁸⁻⁸².

5.3. Fisiopatología del FOP en la migraña

El papel de FOP en la fisiopatología de la migraña no se conoce con certeza, existiendo diversas hipótesis:

a) Embolismo paradójico

Una de las teorías existentes especula con la posibilidad de que el FOP sirva como paso de émbolos con origen en la circulación venosa. Estos embolismos paradójicos actuarían como irritantes a nivel de la vasculatura o estructuras trigeminales, desencadenantes del fenómeno de depresión propagada cortical o como causantes de isquemia cerebral mediada por hipoxia^{74,83}.

Existen determinadas características que se correlacionan con un mayor riesgo de embolismo paradójico⁸⁴⁻⁸⁸:

- shunt de tamaño medio-grande
- shunt permanente
- tunelización larga
- aneurisma del septo interauricular concomitante
- presencia de otros hallazgos ecocardiográficos en aurícula derecha como la red de Chiari, fosa oval multiperforada y válvula de Eustaquio prominente.

A favor de esta hipótesis se postulan los siguientes hallazgos:

- La presencia de FOP latente se asocia con una mayor prevalencia de lesiones isquémicas en el territorio vértebro-basilar, lugar de inicio de la depresión propagada cortical y territorio con mayor carga lesional en los estudios de RM de pacientes migrañosos. Este hallazgo se cree debido a un aumento del flujo en el territorio posterior durante la maniobra de Valsalva y a la menor inervación simpática de dicho territorio con la que hacer frente al hiperflujo sanguíneo⁸⁹.
- Dolor y aura migrañosa desencadenados en las primeras horas tras el cierre del FOP, relacionados con un estado protrombótico derivado de la implantación de un cuerpo extraño que favorece la formación de embolismos y/o de la sensibilidad a alguno de los componentes del dispositivo como el níquel⁹⁰.

- Dolor y aura migrañosos tras la administración endovenosa de burbujas en el estudio de DTC (sobre todo entre los pacientes con SDI permanente)⁹¹⁻⁹².
- La verificación de cambios electroencefalográficos compatibles con depresión propagada cortical en pacientes con MA y SDI de gran tamaño al administrar burbujas por vía venosa durante el estudio de DTC⁹³.

b) Inactivación pulmonar de metabolitos

Según esta teoría la presencia de un shunt pulmonar o cardiaco permitiría el paso de sustancias químicas a la circulación cerebral, que normalmente se degradarían en los pulmones, y que actuarían como irritantes o desencadenantes del fenómeno de depresión propagada cortical en pacientes susceptibles. Sería el caso de la serotonina, liberada como consecuencia de la activación plaquetaria y metabolizada por la monoamina oxidasa pulmonar, o la norepinefrina. Algunos autores proponen además la existencia de un valor umbral por encima del cual estas sustancias actuarían como agentes causales de migraña, así como una relación directa entre el tamaño del shunt y la concentración de estas sustancias en la circulación cerebral. Esto explicaría la predisposición a padecer migraña entre aquellos pacientes con FOP de mayor tamaño y la mejoría clínica experimentada en pacientes sometidos a cierre del FOP pese a la persistencia de shunts de pequeño tamaño residuales⁹⁴⁻⁹⁷.

c) Arritmia supraventricular

La presencia de defectos en el tabique interauricular predispone a la aparición de arritmias supraventriculares como la fibrilación auricular⁹⁸.

d) Disfunción de la aurícula izquierda (AI)

Rigatelli et al. encontraron parámetros ecocardiográficos de disfunción de la AI, similares a los descritos en pacientes con fibrilación auricular, entre los pacientes con FOP de tamaño moderado-grande con aneurisma del septo interauricular de gran tamaño asociado. Estos autores comprobaron además que estas anomalías que se normalizaban tras el cierre percutáneo del FOP. Se trataría por tanto de embolismos no paradójicos, producidos en la AI por un mal funcionamiento de la misma secundaria a defecto del septo interauricular⁹⁹.

5.4. Relación entre SDI y migraña

a) Prevalencia de FOP en pacientes migrañosos

- Migraña con y sin aura

En 1998 Del Sette y colaboradores fueron los primeros en describir una elevada prevalencia de SDI (determinada por DTC) entre los pacientes con migraña. Esta prevalencia fue similar a la objetivada en pacientes <50 años no migrañosos con antecedentes de ictus y significativamente superior a la observada entre los pacientes no migrañosos¹⁰⁰. Desde entonces numerosos estudios han estudiado la prevalencia de FOP en los pacientes con migraña.

-Algunos autores como Ferrarini et al.¹⁰¹, Liboni et al.¹⁰², Caputi et al.¹⁰³ y Marchione et al.¹⁰⁴ se han limitado a determinar la prevalencia de FOP en una serie de pacientes con MA (72%, 55%, 51% y 58.5% respectivamente). Otros trabajos como el llevado a cabo por Del Sette et al.¹⁰⁰, Schwerzmann et al.¹⁰⁵ y Khessali et al.⁹⁴. compararon la prevalencia de FOP entre MA y pacientes no migrañosos, obteniendo prevalencias de FOP que oscilan entre el 41%-96% para la MA, del 67% en los pacientes con aura sin cefalea y del 16-18% en los no migrañosos. Por su parte, Chambers et al.¹⁰⁶ compararon la prevalencia de FOP entre MA y MO, siendo ésta mayor entre los pacientes con aura (52% vs 35% respectivamente)

-En algunos estudios se ha analizado la prevalencia de FOP en pacientes migrañosos con grupos control distintos a la población sana no migrañosa. Es el caso de Dalla Volta et al.¹⁰⁷, que comparó pacientes con MA, MO y cefalea en racimos (CR). La prevalencia de SDI determinado por DTC fue significativamente mayor entre los pacientes con MA (61.9%) respecto al resto grupos (MO 16.2%, CR 36,8%). Otro estudio es el realizado Carod-Artal et al.¹⁰⁸ Estos autores compararon la prevalencia de FOP en pacientes migrañosos frente a pacientes con ictus. Sus resultados mostraron una prevalencia de FOP entre los migrañosos del 41% (38% MO, 52% MA), superior a la encontrada en pacientes con ictus (32% entre los <45 años y 20% entre los >45 años), incluso al analizar sólo aquellos pacientes con ictus de etiología criptogénica.

-El grueso de estudios está compuesto por estudios en los que se compara la prevalencia de FOP entre población no migrañosa y pacientes migrañosos en función de la presencia de aura. La mayoría de estos estudios muestran una elevada prevalencia de FOP entre los pacientes migrañosos, especialmente entre los pacientes con MA, que muestran diferencias significativas respecto a los

pacientes con MO y los controles, mientras que no hay diferencias significativas entre MO y los controles. Es el caso de los trabajos llevados a cabo por Anzola et al.¹⁰⁹, Yang et al.¹¹⁰ y Domitrz et al.¹¹¹⁻¹¹² en los que se obtiene una prevalencia de FOP en la población general del 20-25%, del 23-36% en los pacientes con MO y en los pacientes con MA del 48-66% ($p < 0,05$).

-Un meta-análisis publicado en el año 2008 estableció una probabilidad de FOP entre los pacientes migrañosos 2,5 veces superior a la de un paciente no migrañoso. Esto es debido a la alta prevalencia de FOP en los pacientes migrañosos (40%), que oscila entre un 15-53% según la serie y técnica empleada. Estas diferencias derivan de la elevada prevalencia de FOP en los pacientes con MA, que se estima que en aproximadamente del 55%. Por contra, no existen claros datos de una mayor prevalencia de FOP entre los MO¹¹³.

-Sin embargo existen datos más recientes que parecen contradecir los resultados previos. El estudio poblacional NOMA no mostró diferencias en la prevalencia de FOP entre pacientes con y sin migraña (14,6% vs 15%), incluso tras analizar separadamente los pacientes en función de la presencia de aura¹¹⁴. A idéntica conclusión llegaron Garg et al.¹¹⁵ y Kaya Eren et al.¹¹⁶

A la luz de estos resultados puede inferirse que la controversia respecto a la prevalencia de SDI prevalece, ya que las diferencias en la prevalencia de FOP entre MA, MO y no migrañosos no son tan marcadas ni evidentes como se supuso en un principio^{117,118}. No obstante, si en algo coinciden los distintos autores es que no parece existir una relación entre la frecuencia de los ataques, la intensidad del dolor ni la clínica del aura migrañosa con la prevalencia de FOP.

- Migraña crónica

Nahas et al.¹¹⁹ estudiaron la prevalencia de SDI determinada por DTC entre un grupo de pacientes con migraña crónica (MC). Entre sus conclusiones destacan una elevada prevalencia de SDI (66%) en la MC, significativamente más elevada que la descrita en la literatura para la población general (25%) y migraña episódica (MO 25 % y MA 50%), pero sin encontrar diferencias en cuanto a prevalencia o tamaño del shunt en función de la presencia de aura (MC con aura 64% vs MC sin aura 67%). Las únicas características clínicas asociadas al SDI fueron una frecuencia del dolor en el momento del estudio < 15 días/mes y una mayor presencia de vómitos y alteración del lenguaje, sin encontrar diferencias en relación con la edad de inicio o la duración de la enfermedad

En contraposición con los hallazgos del estudio previo Guo et al.¹²⁰ determinaron la prevalencia de SDI utilizando el DTC en pacientes con migraña crónica y cefalea por abuso de analgésicos. De sus

resultados se infiere que no existen diferencias en términos de prevalencia ni tamaño del SDI entre MC (37%, 11% masivos), cefalea por abuso de analgésicos (31%, 13% masivos) y lo referido por la literatura para la población general (15-35%, 19,5%)

En el estudio de Kahya Eren et al.¹¹⁶, el subgrupo de pacientes con MC presentó una prevalencia de FOP 32%, lo que no supone diferencias significativas respecto a ME o pacientes no migrañosos.

Tabla 1. Relación de estudios con determinación de FOP en migraña

	Año	Migraña	MA	MO	MC	No migrañosos
Del Sette et al.¹⁰⁰	1998		41 %			16 %
Anzola et al.¹⁰⁹	1999		48 %	23 %		20 %
Ferrarini et al.¹⁰¹	2005		88% (DTC) 72% (ETE)			30,5%*
Dalla Volta et al.¹⁰⁷	2005		61,9 %	16,2 %		36,8%**
Schwerzmann et al.¹⁰⁵	2005		47 %			17 %
Carod-Artal et al.¹⁰⁸	2006	41 %	52 %	38 %		32% ***
Tatlidede et al.¹⁶¹	2007	52,8 %	66,7 %	47,4 %		22,2 %
Domitrz et al.¹¹¹	2007	40 %	54 %	25 %		25 %
Marchioni et al.¹⁰⁴	2008		58,5%			
Liboni et al.¹⁰²	2008		55 %			
Rundek et al.¹¹⁴	2008	14,6 %	19 %	11 %		15 %
Dowson et al.¹²¹	2008		60,2 %			
Caputi et al.¹⁰³	2009		51 %			
Garg et al.¹¹⁵	2010	26,4 %	26,8 %	26,1 %		25,7 %
Nahas et al.¹¹⁹	2010				66 %	
Woods et al.¹²²	2010	73 % (SDI)	66,6 % (SDI)	76,6 % (SDI)		72 % (SDI)
Khessali et al.⁹⁴	2012		96-67%			18 %
Yang et al.¹¹⁰	2012	44,2 %	66,1 %	36,1 %		23,5 %
Chambers et al.¹⁰⁶	2013	41-50%	52 %	35 %		
Domitrz et al.¹¹²	2014	35 %	43,5 %	30 %		21 %
Guo et al.¹²⁰	2014				37 %	
Kahya Eren et al.¹¹⁶	2015	42 %	41 %	42 %	32 %	44 %
Koppen et al.¹¹⁸	2016		60 %	40 %		42 %

* controles según estudio poblacional previo ** controles con cefalea Horton *** controles con ictus juvenil
SDI: shunt derecha-izquierda (incluye FOP, PAVM, FOP+PAVM)

b. Características del FOP en pacientes con migraña

- Tamaño del FOP

El estudio MIST¹²¹ establece una prevalencia de FOP de tamaño moderado-severo del 38% en los pacientes con MA. Esta proporción es congruente con los resultados de un estudio observacional realizado en pacientes con MA en el que se objetivó una proporción de FOP de moderado-gran tamaño del 42%¹⁰³.

Respecto al FOP de gran tamaño, los distintos estudios muestran prevalencias de FOP masivo en pacientes migrañosos que oscilan entre el 23-32%, más elevadas entre aquellos pacientes con MA (10-52%) que entre los pacientes con MO (8-30%), y superior a la descrita para los pacientes no migrañosos (5-25%).

- Anzola et al.¹⁰⁹, Yang et al.¹¹⁰ y Koppen et al.¹¹⁸ demostraron diferencias significativas relativas al tamaño del FOP en MA comparados con MO y no migrañosos. Schwerzmann et al.¹⁰⁵ determinaron además que la presencia de FOP de gran tamaño multiplica casi por 8 veces la probabilidad de padecer MA.
- Marchione et al.¹⁰⁴ no encontraron diferencias relativas al tamaño del FOP en relación con la sintomatología (tipo, duración, frecuencia) del aura
- Woods et al.¹²², Chambers et al.¹⁰⁶, Carod-Artal et al.¹⁰⁸ y Kaya Eren et al.¹¹⁶ no encontraron diferencias significativas en el tamaño del shunt asociadas a la presencia de aura o a la frecuencia de los ataques.
- Jesurum et al.¹²³, en un estudio realizado en pacientes con antecedentes de isquemia cerebral y FOP, describen una prevalencia de FOP masivo -tanto permanente como latente- significativamente mayor en el grupo de pacientes migrañosos frente a los no migrañosos. En concreto, el FOP masivo-permanente fue significativamente más prevalente entre los pacientes con MO. Por su parte Wilmshurst et al.¹²⁴, en un estudio realizado en paciente con historia de ictus, describen una prevalencia de FOP masivo máxima en pacientes con MA pero sin diferencias entre MA y MO y superior a la de pacientes no migrañosos. Koppen et al.¹²⁵ establecen la máxima prevalencia de FOP masivo-permanente entre los pacientes con MA, claramente superior a la prevalencia encontrada para los pacientes con MO pero sin diferencias respecto a los no migrañosos.

- En pacientes con migraña crónica, la prevalencia de FOP masivo oscila entre el 11% descrito por Guo et al.¹²⁰ y el 23% descrito por Nahas et al.¹¹⁹

- Determinación del FOP en reposo / en Valsalva

Los distintos estudios muestran una prevalencia de FOP permanente en pacientes migrañosos que oscila entre el 10-25%, más elevada entre aquellos pacientes con MA (10-70%) que entre los pacientes con MO (2-20%), y superior a la descrita para los pacientes no migrañosos (0-17%).

- Anzola et al.¹⁰⁹ observaron diferencias significativas en la proporción de FOP permanente entre migrañosos y no migrañosos, especialmente relevante entre los MA (7% MA, 1.8% MO, 0% no migrañosos)
- Koppen et al.¹¹⁸ observaron una mayor prevalencia de FOP permanente entre los pacientes con MA respecto a los pacientes con MO, sin observar diferencias al comparar MA con pacientes no migrañosos o pacientes con MO frente a no migrañosos.
- Del Sette et al.¹⁰⁰ no encontraron diferencias en las características del SDI entre pacientes con MA y no migrañosos, siendo la proporción de SDI permanente menor que entre los pacientes con historia de ictus juvenil. Yang et al.¹¹⁰ objetivaron una mayor prevalencia de SDI permanente en la población migrañosa, sobre todo entre los pacientes con MA, pero sin diferencias significativas en función de la presencia de aura. Similares resultados obtuvieron Carod-Artal et al.¹⁰⁸ y Kaya Eren et al.¹¹⁶
- La prevalencia de FOP permanente en migraña crónica, descrita por Guo et al.¹²⁰, se ha calculado del 12%, similar a la descrita para la migraña en general.

Entre los pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular, aquellos con migraña tienen una mayor proporción de FOP masivo y permanente que los sujetos con ictus no migrañosos y los no migrañosos. Sin embargo, entre los pacientes migrañosos sin historia de patología cerebrovascular, la existencia de diferencias relativas al tamaño y la funcionalidad del FOP en función de la presencia de migraña, aura o frecuencia de los ataques no ha sido confirmada.

Tabla 2. Relación de estudios con descripción de las características del FOP en migraña

	Masivo	Permanente	Masivo + Permanente
Del Sette et al. ¹⁰⁰		MA: 20,5% C: 8%	
Anzola et al. ¹⁰⁹	MA: 21,4% (44% de FOP) MO: 7,5% (34% de FOP) C: 12% (60% de FOP)	MA: 7% (15% de FOP) MO: 1,8% (4% de FOP) C: 0%	
Schwerzmann et al. ¹⁰⁵	MA: 27% C: 3%		
Carod-Artal et al. ¹⁰⁸	M: 29% MA: 30% MO: 28,6%	M: 25,9% (65,5% de FOP) MA: 37,9% (73,3% de FOP) MO: 14,1% (57,1% de FOP)	
Tembl-Ferrairó ¹⁶²	MA: 38,9%	MA: 54,2%	MA: 23,6%
Jesurum et al. ¹²³	MA: 98% de FOP MO: 100% de FOP C: 89% de FOP		MA: 54% de FOP MO: 79% de FOP C: 46% de FOP
Wilmshurst et al. ¹⁰⁵	MA: 84% de los FOP MO: 75% de los FOP C: 55,6% de los FOP		
Marchione et al. ¹⁰⁴	MA: 9,2% (15,8% de FOP)	MA: 46,15% (78,9% de FOP)	
Dowson et al. ¹²¹	MA: 37,7%		
Caputi et al. ¹⁰³	MA: 51,9%	MA: 70,9%	
Nahas et al. ¹¹⁹	MC: 22,9% (25,6% de FOP)		
Woods et al. ¹²²	M: 14,2% (19,3% de SDI) MA: 8,3% (12,5% de SDI) MO: 16,6% (21,7% de SDI)		
Yang et al. ¹¹⁰	M: 23,5% (53,12% de SDI) MA: 37,3% (56,41% de SDI) MO: 18,4% (50,87% de SDI) C: 5% (17,85% de SDI)	M: 24,42% (55,2% de SDI) MA: 37,28% (56,4% de SDI) MO: 19,62% (54,4% de SDI) C: 17% (60,7% de SDI)	
Chambers et al. ¹⁰⁶	MA: 29% MO: 16%		
Guo et al. ¹²⁰	MC: 11%	MC: 12%	
Kahya Eren et al. ¹¹⁶	M: 21% MA: 24% MO: 19% C: 24%	M: 10% MA: 11% MO: 10% C: 12%	
Koppen at al. ¹¹⁸	MA: 45% MO: 20% C: 28%	MA: 35% MO: 17% C: 26%	MA: 19% MO: 1% C: 16%

MA: migraña con aura MO: migraña sin aura MC: migraña crónica C: controles

c) Prevalencia de migraña en pacientes con FOP

Los estudios epidemiológicos estiman una prevalencia de migraña en la población general del 10-16%, siendo la MO la forma de presentación más frecuente (MO 9%, MA 6%). La mayoría de los estudios de prevalencia de migraña en pacientes con FOP han sido realizado en pacientes con antecedentes de ictus isquémico con sospecha de mecanismo embólico. Estos estudios muestran un aumento de la prevalencia de migraña en estos pacientes y especialmente de MA, invirtiendo la proporción habitual de pacientes con y sin aura.

- El aumento de la prevalencia de migraña entre los pacientes con FOP está avalado por estudios como el de Lamy et al.¹²⁶, en el que se identificó un aumento de la prevalencia de migraña independiente del tamaño del FOP, y de Post et al.¹²⁷, en el que se observó un aumento de la frecuencia de migraña en general, tanto de MA como de MO.
- Wilmshurst et al.^{128,129}, en un grupo de pacientes con FOP y sospecha de enfermedad por descompresión, describieron un aumento de la prevalencia de MA hasta el 42% (máxima entre aquellos pacientes con SDI permanente de gran tamaño) sin un aumento significativo de la prevalencia de MO independientemente del tamaño del SDI. A idéntica conclusión llegaron Sztajzel et al.¹³⁰, Dubiel et al.¹³¹, Schwerzmann et al.¹³² y Reisman et al.¹³³, que objetivaron un aumento en la prevalencia de MA de 2-10 veces respecto a la descrita en la población general, en pacientes con historia previa de embolismo cerebral y FOP.

El análisis de los estudios publicados muestra que la probabilidad de que una persona con FOP padezca migrañas es 5,1 veces mayor que la de una persona sin FOP. La prevalencia de migraña entre los sujetos con FOP es del 20-65%, superior a la prevalencia descrita para la población general. Este exceso de migraña entre las personas con FOP es debido al aumento de la prevalencia de MA (13-50%) ya que no parece existir una mayor prevalencia de MO en esta población. De esto se deriva que en pacientes con FOP, el riesgo de padecer MA sea 3,2 veces mayor que el riesgo de presentar MO¹¹³.

Tabla 3. Relación de estudios con descripción de la prevalencia de migraña en pacientes con FOP

	Año	Migraña	Migraña sin aura	Migraña con aura
Wilmshurst et al. ^{128 †}	2001	43%	7,5%	35 %
Lamy et al. ^{126 *}	2002	FOP+: 27,3 % FOP-: 14%		
Sztajzel et al. ^{130 *}	2002		FOP+: 25% FOP-: 33%	FOP+: 36 % FOP-: 13%
Morandi et al. ¹³⁵	2003	27,5%	14,5%	13%

	Año	Migraña	Migraña sin aura	Migraña con aura
Schwerzmann et al. ¹³² *	2004	22 %	5%	17%
Post et al. ¹²⁷ *	2004	40 %	22 %	18 %
Wilmshurst et al. ¹²⁹ †	2005	53%	3,5%	50 %
Reisman et al. ¹³³	2005	35%	11%	24%
Anzola et al. ¹³⁷	2006	56%	20%	36%
Wilmshurst et al. ¹²⁴ †	2006	45%	13,3%	41,7%
Dubiel et al. ¹³¹ *	2007	24%	11,5%	12,6%
Kimelsteil et al. ¹⁴⁹	2007	46,7%	2,8%	43,9%

* pacientes con antecedentes de ictus isquémico
† pacientes con antecedentes de enfermedad por descompresión

d) Cierre percutáneo de FOP y migraña

Si efectivamente el FOP está implicado en la fisiopatología de la migraña, entonces es esperable una mejoría clínica tras su cierre. La primera descripción de una buena respuesta clínica asociada al cierre percutáneo del FOP en la migraña se publicó en el año 2000 por Wilmshurst et al.¹³⁴ Desde entonces numerosos estudios observacionales se han publicado acerca del efecto del cierre del FOP en la patología migrañosa.

• Estudios prospectivos:

- Morandi et al.¹³⁵, en un estudio realizado en pacientes migrañosos con historia de AIT/ictus sometidos al cierre percutáneo de FOP, objetivaron una mejoría clínica significativa en términos de resolución de la migraña, desaparición del aura y disminución de la frecuencia o intensidad de los ataques, sin encontrar diferencias entre MA y MO. Similares resultados obtuvieron Slavin et al.¹³⁶, quienes constataron además una reducción de la discapacidad asociada a la migraña. Anzola et al.¹³⁷ y Chessa et al.¹³⁸ analizaron la eficacia del cierre percutáneo del FOP en pacientes migrañosos, constando una mejoría de la clínica migrañosa (reducción de la frecuencia, intensidad, duración de los ataques y resolución del aura) igualmente independiente de la presencia de aura y otros factores como edad, sexo y comorbilidades asociadas (incluyendo antecedente de ictus). Finalmente, Vigna et al.¹³⁹ en su estudio de casos y controles, (realizado en pacientes migrañosos con alta frecuencia de ataques, FOP de gran tamaño y lesiones de sustancia

blanca en la RM no atribuibles a causa isquémica) constataron una mejoría clínica significativa asociada al cierre del FOP independientemente de la presencia de aura.

- Papa et al.¹⁴⁰ en un estudio realizado en pacientes con FOP de tamaño medio-grande, lesiones en el estudio de RM craneal sugestivas de isquemia de perfil embólico y antecedentes de AIT ictus o migraña refractaria, constataron una mejoría clínica significativa del cuadro migrañoso tras el cierre del FOP. Los autores proponen que el cierre percutáneo del FOP sería un tratamiento a considerar subgrupos seleccionados.
- Luermans et al.¹⁴¹ constataron una reducción de la prevalencia de migraña entre los tratados con cierre percutáneo del FOP tanto para pacientes sin y con aura migrañosa, siendo el efecto mayor entre estos últimos. A diferencia de otros estudios no observaron efecto alguno en la duración ni intensidad de los ataques de migraña. Un trabajo posterior llevado a cabo por Rigatelli et al.¹⁴²⁻¹⁴³, realizado en un grupo de pacientes considerados como de alto riesgo embólico, obtuvo resultados favorables en términos de reducción del número de crisis y discapacidad asociada a la migraña en la gran mayoría de los pacientes. Adicionalmente objetivaron un mayor efecto entre los pacientes con MA respecto a los pacientes con MO (con una desaparición prácticamente completa de la clínica de aura). Estos resultados se mantuvieron a lo largo de un seguimiento prolongado de 6 años¹⁴⁴. Wahl et al.¹⁴⁵, en una serie de pacientes con migraña refractaria sin antecedentes de embolismo, observaron una mejoría clínica mantenida a medio y largo plazo en términos resolución y reducción de la frecuencia de los ataques, sin constatar cambios relativos a la duración o incapacidad derivada de los mismos. Estos mismos autores, en una serie de pacientes con historia de embolismo paradójico y migraña, compararon los resultados a largo plazo del cierre del FOP frente al tratamiento médico con idénticos resultados. Esta mejoría se produjo tanto en MO y MA, aunque la presencia de aura se asoció con una respuesta más favorable, y se mantuvo a medio-largo plazo independientemente de la persistencia de FOP residual¹⁴⁶.
- Giardini et al.¹⁴⁷, estudiaron el efecto del cierre del FOP en una población de pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular y MA. Estos autores constataron elevada tasa de resolución de las migrañas, mantenida un año después del procedimiento, y una mejoría notable de la frecuencia de los episodios y de la discapacidad asociada a la migraña en la mayoría del resto de pacientes. Khessali et al.⁹⁴ en un estudio llevado a cabo en pacientes con aura visual de etiología migrañosa, objetivaron una elevada tasa de resolución de la clínica visual tras el cierre de FOP que aumentó con el paso de los meses (independientemente de la presencia de cefalea concomitante) y una mejoría clínica significativa a los 3 meses que disminuyó un año después del procedimiento.

- A diferencia del resto de estudios prospectivos, una pequeña serie de pacientes con defecto del cierre auricular que incluía pacientes no sólo con FOP, no detectó mejoría clínica en términos de reducción de intensidad, frecuencia o duración o intensidad de los ataques de migraña¹⁴⁸.
- Estudios retrospectivos:
 - Kimmelstein et al.¹⁴⁹ describen una mejoría significativa, en términos de reducción de frecuencia de los ataques de migraña, entre los pacientes tratados con cierre percutáneo del FOP respecto a un grupo control formado con pacientes con FOP no tratado y controles sin FOP.
 - Reisman et al.¹³³, en un estudio de pacientes migrañosos con historia de patología isquémica cerebral, objetivaron una reducción significativa de la frecuencia de las crisis de migraña sin diferencias en función del tipo de migraña (MA vs MO), el grado de shunt residual ni en seguimiento a corto o largo plazo. Similares resultados obtuvieron Slavin et al¹³⁶. en una serie de pacientes con antecedentes de embolismo o episodios de desaturación arterial. Biasco et al.¹⁵⁰ compararon el efecto del cierre percutáneo del FOP con el tratamiento médico convencional en un grupo de pacientes migrañosos con y sin historia de embolismo paradójico. El cierre percutáneo no supuso diferencia en términos de gravedad y dishabilidad asociada a la migraña entre ambos grupos, pero la tasa de resolución de cefalea, de mejoría subjetiva y el consumo de fármacos fue menor entre los pacientes sometidos al cierre del FOP. Estos resultados fueron independientes de la persistencia o el tamaño del shunt residual y la presencia de aura.
 - Azarbal et al.⁹⁵ constataron una mejoría de la migraña, en términos de resolución o reducción de la frecuencia e intensidad de las crisis, sometidos a cierre percutáneo del defecto interauricular. Aunque la mejoría se produjo tanto en pacientes con y sin aura, esta fue más importante en el grupo de pacientes con MA. Dubiel et al.¹³¹ estudiaron la eficacia del cierre de FOP en pacientes con sospecha de embolismo paradójico. Entre los migrañosos, la evolución fue favorable en el largo plazo, con mejoría de la intensidad, duración y frecuencia de los ataques tras el procedimiento. Como en el caso previo, esta mejoría se produjo tanto en pacientes sin y con aura, siendo más acusada en el grupo de pacientes con MA. Similares resultados obtuvieron también Jesurum et al.¹⁵¹, independientemente del grado de shunt residual.
 - Post et al.¹²⁷ objetivaron una reducción significativa de la prevalencia de migraña y frecuencia de la cefalea en pacientes con historia de ictus, siendo la reducción de la prevalencia sólo significativa para migraña con aura.

- En contraposición con los resultados favorables descritos previamente, Mortelmans et al.¹⁵², no objetivaron una reducción de la prevalencia de migraña (con o sin aura), derivado de la aparición de nuevos casos tras el cierre.

Sin embargo estos prometedores resultados no se han replicado en otros tipos de cefalea:

- Schwerzmann et al.¹³², en un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con cefalea tensional y migraña, objetivaron una reducción significativa de la cefalea tras el cierre percutáneo del FOP en pacientes migraña (independientemente de la presencia de aura). Esta mejoría no se objetivó entre los pacientes con cefalea no migrañosa.

Un metaanálisis que incluyó estudios con un número de pacientes mayor de 10 y un seguimiento de al menos 6 meses tras el cierre percutáneo del FOP, concluye que en términos generales puede considerarse que una mejoría (83%) o curación (46%) ocurre en la mayor parte de los pacientes, sobre todo entre los pacientes con MA (84% MA vs 77% MO; $p=0,03$). Estos resultados son independientes del grado del shunt residual y de otros factores como edad, sexo, historia de enfermedad cerebrovascular o duración de la migraña¹⁵³.

No obstante, pese a los prometedores resultados registrados en los estudios observacionales, estos resultados no se han replicado en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. Los resultados preliminares de una pequeña muestra (9 pacientes con MA) del estudio FORMAT¹⁵⁴, en el que se comparó la eficacia del cierre percutáneo del FOP frente a tratamiento médico que incluía tratamiento antiagregante de manera similar a la indicada en los pacientes sometidos al cierre, mostró una reducción del número de episodios en ambos brazos que resultó significativa solamente en el grupo sometido al cierre del FOP. Sin embargo este estudio fue suspendido debido a la dificultad para reclutar pacientes. El único ensayo clínico prospectivo y randomizado finalizado hasta la fecha en pacientes con MA, el estudio MIST¹²¹, no demostró diferencias en términos de resolución de los ataques o mejoría de frecuencia o intensidad de los ataques entre los sometidos a cierre del FOP y los no tratados.

Tabla 4. Relación de estudios con descripción la respuesta al cierre del FOP en migraña

	Año	Migraña	Migraña sin aura	Migraña con aura
Wilmshurst et al. ¹³⁴	2000			
Morandi et al. ¹³⁵	2003	M: 58,8% R: 29,5%		

INTRODUCCIÓN

	Año	Migraña	Migraña sin aura	Migraña con aura
Schwerzmann et al. ¹³²	2004		M: 62%	M: 54%
Post et al. ¹²⁷	2004		R: 57,1%	R: 75%
Mortelmans et al.	2005		M: 35,7% N: 50%	E: 37,5% N: 63,6%
Reisman et al. ¹³³	2005		M: 76,9% R: 61,5%	M: 67,6% R: 54,1%
Azarbal et al. ⁹⁵	2005	M: 80% R: 63%	M: 80% R: 40%	M: 80% R: 75%
Anzola et al. ¹³⁷	2006	R: 40% M: 50%	R: 41% M: 47%	R: 34% M: 53%
Giardini et al. ¹⁴⁷	2006			R: 83% M: 91%
Slavin et al. ¹³⁶	2007	M: 85,1% R: 63,8%	M: 90% R: 50%	M: 83,8% R: 67,6%
Dubiel et al. ¹³¹	2007	M: 87% R: 24%	M: 81,8% R: 13,6%	M: 91,7% R: 33,3%
Kimmelsteil et al. ¹⁴⁹	2007	M: 83%		
Dowson et al. ¹²¹	2008			R: 4,05%
Luermans et al. ¹⁴¹	2008	R: 63%	R: 50%	R: 80%
Jesurum et al. ¹⁵¹	2008	R: 54% M: 79% E: 5%	M: 86%	M: 59%
Chessa et al. ¹³⁸	2008	M: 78% R: 26%	M: 86% R: 29%	M: 75% R: 25%
Rigatelli et al. ¹⁴²	2009			M: 100%
Sarens et al. ¹⁵⁴	2009			M: 56%
Vigna et al. ¹³⁹	2009	M: 87% R: 34%		
Wahl et al. ¹⁴⁵	2009	M: 59% R: 24%	M: 67% R: 0,3%	M: 57,1% R: 29%
Papa et al. ¹⁴⁰	2009	M: 82% R: 46%		
Rigatelli et al. ¹⁴³	2010		M: 75% R: 25%	M: 84,3% R: 46,8% (aura 100%)
Wahl et al. ¹⁴⁶	2010	M: 78% R: 34% E: 6%	M: 68% R: 26% E: 4%	M: 85% R: 39% E: 7%
Butera et al. ¹⁵³	2010	M: 83% R: 46% E: 3%	M: 77%	M: 84%
Trabattoni et al.	2011			
Rigatelli et al. ¹⁴⁴	2012	M: 87,5%	R: 0%	R: 65%

	Año	Migraña	Migraña sin aura	Migraña con aura
Khessali et al. ⁹⁴	2012			M: 76,1% R: 52,2% E: 4,5%
Biasco et al. ¹⁵⁰	2014	M: 83,1% E: 5,7%	M: 90,9% R: 45,4% E: 9,1%	M: 80,5% R: 53,7% E: 4,6%
M: mejoría + resolución R: Resolución E: Empeoramiento N: nuevos casos				

5.5. Lesiones silentes en RM y FOP en pacientes con migraña

Kang et al.¹⁵⁵ describieron un caso de hiperintensidad cortical transitoria coincidente con un episodio de migraña con aura que interpretaron como secundaria a embolismo paradójico a través del FOP del paciente. Sin embargo, hasta la fecha, los estudios publicados (Bosca y Blanco et al.¹⁵⁶, del Sette et al.¹⁵⁷, Adami et al.¹⁵⁸ y Koppen et al.¹¹⁸) no han identificado una asociación entre la presencia de SDI y LSB en cualquier localización (territorio anterior vs. posterior ó localización periventricular vs profunda vs cerebelosa) en los estudios de RM en pacientes migrañosos, independientemente de la presencia de aura, de la frecuencia de los ataques, de la magnitud de SDI y de su detección o no durante el reposo. Los únicos hallazgos sugestivos participación del SDI en la fisiopatología de las LSB es con aquellas situadas en regiones yuxtacorticales, en las que se ha demostrado además una relación directa entre el número de lesiones y el tamaño del shunt, siendo además significativamente más frecuentes entre los pacientes con MA y SDI¹⁵⁹.

Tampoco se ha demostrado asociación entre FOP e infartos cerebrales silentes (independientemente de su localización cortical, en la sustancia blanca o en la fosa posterior) en pacientes jóvenes con antecedentes de ictus criptogénico y migraña con aura¹⁶⁰.

5.6. Hipótesis de la participación del FOP en la fisiopatología de la migraña crónica

Como queda reflejado en el apartado dedicado a la prevalencia del FOP en migraña, mientras los primeros estudios en relación al tema mostraron una mayor prevalencia de FOP entre la población migrañosa (a expensas de un incremento de la prevalencia de FOP entre los pacientes con MA) existen datos más recientes que contradicen esta asociación. Por otro lado, aunque hay publicados

numerosos estudios que sostienen la eficacia del cierre percutáneo del FOP en el tratamiento de la migraña, son en su mayoría estudios observacionales. A la luz de estas premisas puede inferirse que la controversia respecto al papel del SDI en la migraña continúa. Este hecho es especialmente significativo en la migraña crónica, una patología no reconocida como entidad diferenciada de la migraña episódica o de la cefalea por abusos de analgésicos hasta fechas recientes, de la que se dispone de pocos datos.

Entre los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la asociación entre migraña y FOP destaca el embolismo paradójico y el paso de sustancias vasoactivas “no inactivadas a nivel pulmonar”. Determinadas características del FOP, como un gran tamaño y un paso permanente, se correlacionan con un mayor riesgo de embolismo paradójico.

En el supuesto de que el FOP desempeñe algún papel causal en la migraña, los pacientes con FOP - y sobre todo aquellos con FOP de mayor magnitud o permanente- es probable que padezcan un mayor número de crisis. Por lo tanto es esperable una mayor prevalencia de FOP, FOP masivo y FOP permanente entre los pacientes con MC respecto a ME y la población general. Si en paralelismo con la ME el FOP sólo se asocia con la presencia de aura, entonces la prevalencia de FOP en MC será mayor entre los pacientes migrañosos con aura respecto a los que no tengan aura.

Finalmente una mayor proporción FOP, sobre todo de gran tamaño y permanentes, entre los pacientes con lesiones de sustancia blanca apoyaría la participación del FOP en la fisiopatología, mediante mecanismo embólico, de la migraña.

6. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y MIGRAÑA.

6.1. Introducción

El endotelio vascular es un órgano con funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas que produce una amplia variedad de sustancias que intervienen en el mantenimiento del tono vascular y la homeostasis^{163,164}. En condiciones normales el endotelio sano ejerce numerosas funciones. Por un lado, promueve la vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión de leucocitos a la superficie vascular y la proliferación de células musculares lisas. Ejerce además un efecto antioxidante, antiinflamatorio, anticoagulante y profibrinolítico. Así pues, el normal funcionamiento del endotelio garantiza el equilibrio entre vasodilatación-vasoconstricción, proliferación celular-apoptosis y actividad protrombótica-antitrombótica¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

El estrés oxidativo, junto con el daño celular y la menor biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) - con efecto vasodilatador arterial y antitrombótico- que ello conlleva, se considera como el principal mecanismo implicado en la disfunción endotelial. Esta disfunción se conoce como ‘el último de los factores de riesgo’ y actúa como nexo común de factores de riesgo vascular clásicos, factores locales y predisposición genética. Se caracteriza por un estado de activación de las células endoteliales y alteración de la reactividad vascular que da lugar a cambios estructurales en los vasos (vasoconstricción y remodelación de la pared arterial) y a un estado protrombótico que anteceden al desarrollo de microangiopatía, macroangiopatía y, finalmente, a la aparición de cambios ateroscleróticos¹⁶⁵⁻¹⁶⁸.

La disfunción endotelial puede abordarse mediante la determinación de parámetros analíticos o mediante el estudio de la vasorreactividad vascular.

6.2. Marcadores bioquímicos de disfunción endotelial en migraña

a) Marcadores de activación de función endotelial

- Determinaciones indirectas: biomarcadores

Diversos estudios sugieren un estado de activación endotelial en los pacientes con migraña^{163,165,168-172}. Comparados con controles sin migraña, tanto en los períodos intercríticos

como durante los ataques de migraña, en los pacientes migrañosos se han encontrado patrones sugestivos de:

- Estado de estrés oxidativo: determinado por una baja relación nitratos/nitritos y elevación de los niveles de homocisteína, de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y de dimetilarginina asimétrica.
- Estado protrombótico: caracterizado por un aumento de la coagulación (determinado por un incremento de la actividad del factor de von Willebrand y de los niveles del fragmento protrombina F1+2 y fibrinógeno) y por una disminución de la fibrinólisis (caracterizada por un aumento de los niveles del factor tisular activador del plasminógeno).
- Estado proinflamatorio: constatado por un aumento de los niveles de proteína C reactiva y citocinas (interleucina 6, factor de necrosis tumoral α).
- Estado proliferativo: caracterizado por un aumento del factor de crecimiento transformante β 1.

Para algunos de estos marcadores, como la actividad del factor de von Willebrand, los niveles de proteína C reactiva y la relación nitratos/nitritos, se ha establecido una asociación más fuerte con el subgrupo de pacientes con MA. La proteína C reactiva también se ha relacionado de manera directa con la frecuencia de la cefalea¹⁷⁰.

- Determinaciones directas: micropartículas endoteliales

Las micropartículas endoteliales son liberadas por el endotelio al torrente sanguíneo en respuesta a la activación por distintos estímulos, como las citocinas inflamatorias. Estas micropartículas promueven la liberación sustancias con actividad proinflamatoria y protrombótica. Las micropartículas endoteliales también inhiben la producción de NO, favoreciendo la vasoconstricción y la rigidez arterial. Los niveles de micropartículas endoteliales se correlacionan con el grado y extensión de disfunción endotelial y se consideran marcadores de daño vascular^{165,173,174}.

Liman et al.¹⁷⁴ compararon los niveles de micropartículas endoteliales en mujeres con MA y controles, y objetivaron un aumento significativo de los niveles de micropartículas en el grupo de pacientes migrañosas y que este nivel se correlacionaba con el grado de rigidez arterial. El análisis por subtipos de micropartículas mostró además un aumento de los niveles de micropartículas

derivadas de monocitos y plaquetas entre las pacientes con MA, lo que sugiere un estado proinflamatorio y procoagulante asociado a la MA.

b) Disminución de la regeneración celular endotelial

Las células precursoras de endotelio forman una reserva de células circulantes en el torrente sanguíneo encargadas del mantenimiento del endotelio mediante la sustitución de aquellas células envejecidas o dañadas. Su determinación sirve como medida de la capacidad de reparación del endotelio y como marcador de disfunción endotelial. Su disminución implica un consumo excesivo en un intento de reparar un endotelio disfuncionante y dañado^{167-169,175}.

Dos estudios publicados al respecto coinciden en la disminución de los niveles de células precursoras de endotelio en la sangre periférica de pacientes migrañosos respecto a controles sanos. Lee et al.¹⁷⁵ describen una significativa disminución, alteración de la capacidad migratoria y envejecimiento de las células precursoras de endotelio en pacientes con MA respecto a pacientes con MO, mientras que Rodríguez-Osorio et al.¹⁷⁶ describen una disminución de células precursoras de endotelio proporcional al tiempo de evolución de la migraña. Sin embargo, Oterino et al.¹⁷⁷ no encontraron diferencias en el número absoluto de células precursoras de endotelio entre pacientes con migraña episódica, migraña crónica y controles, pero sí constataron un aumento del número de células precursoras de endotelio activadas o tardías en el grupo de pacientes migrañosos (independientemente de la cronicidad o no de la cefalea), que interpretan como un marcador de daño endotelial.

c) Daño endotelial inmunomediado

Gabrielli et al.¹⁷⁸, en un pequeño estudio de casos y controles, compararon la prevalencia de anticuerpos dirigidos contra células endoteliales en pacientes no migrañosos y migrañosos, como grupo y subdivididos en función de la presencia de aura. En sus resultados describen un porcentaje significativamente mayor de pacientes con anticuerpos dirigidos contra células endoteliales tipo IgG entre los migrañosos, independientemente de la frecuencia, intensidad y duración de los ataques de migraña, y sin diferencias en función del aura. A la luz de sus resultados, los autores postulan que el daño endotelial asociado a la migraña podría ser, en parte, secundario a la acción de dichos anticuerpos.

6.3. Reactividad vascular en migraña

El tono muscular de la pared arterial depende del equilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Los mediadores fundamentales en el mantenimiento del tono muscular de las células musculares lisas de la pared arterial son el NO, con efecto vasodilatador, y la endotelina-1 (ET1), con efecto vasoconstrictor, ambos liberados por el endotelio. Otras sustancias, como la angiotensina II y el factor hiperpolarizante derivado de endotelio, tienen efecto vasoconstrictor y vasodilatador respectivamente. La disfunción endotelial se caracteriza por una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio. Se produce así una reducción en la biodisponibilidad de NO (secundaria a una disminución de la síntesis de NO endotelial mediada por bradicinina), junto con un incremento de factores vasoconstrictores derivados del endotelio, como la ET1, y una pérdida de la capacidad de inactivación de otras sustancias vasoactivas, como la serotonina y la bradicinina^{163,167,169}.

Producido por la familia de las NO-sintetasas a partir de L-arginina, el NO activa la guanilatoclasa y genera GMPc, que induce la relajación del músculo liso vascular. Se trata de una molécula ampliamente distribuida en el organismo que desempeña un papel fundamental no sólo como regulador del tono vascular, sino también como antiagregante y antiaterógeno. Interviene, además, en la modulación del dolor a través de sus efectos en los sistemas simpático y colinérgico^{170,179,180}.

La ET1 es un péptido vasoactivo producido por el endotelio, y en menor medida por las células musculares lisas de la pared vascular, que produce vasoconstricción en respuesta a distintos estímulos como la angiotensina II, la insulina, la hipoxia y las elevaciones de presión arterial. Se le atribuyen además otras funciones, como la estimulación de la producción de fibroblastos, la hipertrofia del músculo liso vascular y la remodelación vascular^{164,168,169}. Se han descrito niveles elevados de ET1 en la MA, en la migraña transformada y, sobre todo, en la MO. Los niveles de ET1 se correlacionaron con la duración de la enfermedad y otros factores, como el grosor íntima-media y la dilatación mediada por flujo¹⁶⁴.

a) Vasorreactividad sistémica

La vasorreactividad sistémica ha sido estudiada por numerosos autores, empleando diversas técnicas y con resultados no concluyentes.

- Dilatación mediada por flujo (DMF) en la arteria braquial

Los vasos sanguíneos tienen la capacidad de responder a distintos estímulos físicos y químicos regulando el tono vascular. En respuesta a un aumento de flujo y presión –tensión tangencial (shear stress)–, se libera NO por el endotelio que actúa sobre las células musculares lisas produciendo la dilatación del vaso. La determinación de la DMF es una técnica no invasiva descrita inicialmente por Celermajer et al.¹⁸¹ en 1992. Se calcula como el coeficiente entre el diámetro máximo de la arteria braquial en la fase de hiperemia reactiva a isquemia provocada previamente y el diámetro basal de dicha arteria $\times 100$. La DMF en respuesta a la hiperemia mide la capacidad de liberación de NO por el endotelio vascular y es un marcador de vasorreactividad endotelial¹⁸².

En relación con la migraña, los resultados de los estudios son contradictorios:

- Por un lado existen trabajos en los que se ha constatado un menor diámetro y una menor vasodilatación en términos absolutos de la arteria braquial en pacientes migrañosos respecto al grupo control¹⁸³. Existen además estudios en los que de manera paralela se ha constatado un aumento de la respuesta vasodilatadora tras la administración de nitratos respecto a los controles, lo que refrenda la presencia de disfunción endotelial en la población migrañosa y la participación del NO en la fisiopatología de la migraña¹⁸⁰.
- En una posición intermedia, Hamed et al.¹⁶⁴ constataron una disminución de la DMF únicamente en pacientes con migraña transformada que se correlacionó con los niveles de ET1.
- Por otro lado, otros autores no han encontrado diferencias en la DMF entre pacientes con y sin migraña, independientemente de la presencia de aura, del tiempo de evolución de la cefalea, de la frecuencia de los ataques o del momento de la realización del estudio (período intercrítico o durante los ataques). También se han evaluado posibles diferencias entre distintos tipos de cefalea primaria (tensional y migraña con/sin aura) sin encontrar diferencias^{176,179,184-187}.
- En otro extremo, hay autores que describen un aumento de la DMF en el período intercrítico de pacientes con MA episódica¹⁸⁸.
- En una comparativa en pacientes con MC, ME y controles, González-Quintanilla et al.¹⁸⁹ describen una disminución de la DMF entre los pacientes con MC, no objetivando diferencias entre ME y controles ni variaciones en función de la presencia de aura o tratamiento preventivo.

- Tonometría de la arteria periférica

Esta técnica consiste en la realización de una pletismografía en los dedos de las manos comparando la amplitud de la onda de pulso antes y después de la isquemia producida por la oclusión de la arteria braquial. Los cambios en la amplitud de pulso registrados dependen de la síntesis de NO por el endotelio^{169,190}.

Son pocos, realizados en distintas poblaciones y con resultados contradictorios, los estudios realizados en pacientes migrañosos con esta técnica, por lo que no es posible establecer conclusiones definitivas.

Liman et al.¹⁹⁰ no hallaron diferencias en la respuesta a la isquemia entre mujeres con MA y mujeres no migrañosas. En contraposición, Jiménez et al.¹⁹⁰ en un estudio comparativo entre pacientes con migraña crónica y controles sanos, establecieron una menor respuesta a la hiperemia en el grupo de pacientes migrañosos, independiente del sexo, edad o frecuencia de los ataques.

- Pletismografía por oclusión venosa

Se trata de una técnica semi-invasiva en la que se determinan los cambios de flujo en el antebrazo antes y después de la infusión de sustancias vasoactivas (nitroprusiato sódico, sustancia P y NG-mono-metil-L-arginina) a través de un catéter colocado en la arteria braquial. Esta técnica permite diferenciar y cuantificar la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio y establecer la respuesta a distintas dosis^{166,169,192}.

Vanmolkot et al.¹⁹² describieron un aumento de flujo dosis-dependiente en respuesta a la administración de nitroprusiato sódico y sustancia P, así como una disminución de flujo dosis-dependiente en respuesta a la administración de L-arginina. Estos cambios ocurrieron tanto en el grupo de pacientes migrañosos como en el grupo control, sin encontrar diferencias en función de la presencia de aura, por lo que no hay datos que apoyen la presencia de disfunción endotelial (determinada por esta técnica) asociada a la migraña.

b) Vasorreactividad cerebral (VRC)

La VRC refleja el aumento de diámetro de las arteriolas cerebrales en respuesta a distintos estímulos vasodilatadores como el CO₂¹⁹³. El estudio de la VRC puede realizarse mediante el

empleo de distintas técnicas, siendo el DTC con test de apnea, acetazolamida o inhalación de CO₂ una de las más empleadas. El DTC ofrece, mediante la determinación de la velocidad del flujo sanguíneo en las principales arterias cerebrales, una medida indirecta del flujo sanguíneo cerebral¹⁹⁴. Permite calcular distintos parámetros como el incremento relativo (o porcentual) de la velocidad de flujo $[(VM \text{ final} - VM \text{ basal}) \times 100 / VM \text{ basal}]$, el índice de apnea (IA) $[VM \text{ al final de la apnea} - VM \text{ basal} / VM \text{ basal} \times \text{tiempo de apnea (s)}]$ o el índice de reactividad $[(VM \text{ final} - VM \text{ basal} / VM \text{ basal}) \times 100 / (PCO_2 \text{ final} - PCO_2 \text{ basal})]$.

En el caso de presencia de estenosis de alto grado en las arterias proximales, la disminución de la VRC es un reflejo de la vasodilatación crónica de los vasos de resistencia como consecuencia de la hipoperfusión mantenida durante largo tiempo. En ausencia de estenosis de las arterias principales, la disminución de la VRC traduce un aumento de la rigidez de la pared de las arteriolas, secundario a cambios estructurales de tipo aterosclerótico, o una limitación de la vasodilatación relacionada con disfunción endotelial. La VRC producida en respuesta al aumento del CO₂ sanguíneo o a la administración de L-arginina es una medida de la función endotelial. Puesto que en los estudios realizados en pacientes migrañosos se excluyen aquellos con factores de riesgo o patología vascular, la alteración de la VRC sería atribuible a la presencia de disfunción endotelial^{195,196}.

La disminución de la VRC se asocia de manera independiente con un aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular, tanto de nuevos eventos isquémicos como con la presencia de signos de enfermedad vascular crónica en los estudios de RM (presencia y grado de extensión de LSB y presencia y número de infartos lacunares). La descripción de estos hallazgos, incluso en poblaciones relativamente jóvenes (≤ 60 años), asintomáticas y con escasa afectación de la sustancia blanca, indica una participación precoz de la VRC en la fisiopatología de las LSB^{193,197}.

- Comparación de la VRC en el territorio anterior y posterior

El estudio de la VRC en respuesta al aumento de presión de CO₂ en pacientes sanos no muestra diferencias entre la arteria cerebral media (ACM) y la arteria basilar (AB)^{198,199}. En contraposición con estos resultados, otros trabajos han constatado diferencias en la VRC del territorio anterior y posterior en pacientes con migraña.

Perko et al.¹⁹⁴ compararon la VRC de la ACM y la arteria cerebral posterior (ACP) tras la administración de L-arginina endovenosa en un grupo de pacientes migrañosos y en un grupo control sin cefalea. Los resultados no mostraron diferencias en el territorio anterior, mientras que el

aumento porcentual de la velocidad de flujo en el territorio de la ACP fue menor en el grupo de migrañosos (independientemente de la presencia o no de aura), lo que indica una menor VRC a dicho nivel. Silvestrini et al.²⁰⁰ compararon la VRC en la ACM y en la AB, expresada como IA tras un período de apnea voluntaria de 30 s, de un grupo de pacientes migrañosas con y sin aura con un grupo de pacientes controles. Estos autores no encontraron diferencias en el IA de la ACM entre ninguno de los grupos, mientras que el IA en la AB era significativamente menor en el grupo de la MA comparado con el obtenido en la ACM y el obtenido en la AB en el grupo control y MO. Finalmente, Rajan et al.¹⁸⁵ compararon la respuesta a la hipercapnia inducida por apnea voluntaria de 30 segundos -en ambas ACM, ambas ACP y AB- de pacientes con migraña episódica (con y sin aura) en el período intercrítico y controles sin cefalea. El análisis de los resultados mostró una reducción del IA en las arterias del territorio posterior y signos de disfunción endotelial en dicho territorio arterial del 62-78% de los pacientes con migraña, sin diferencias en función de la presencia o no de aura.

- Comparación de la VRC en función del período de estudio

La comparación de la VRC en período intercrítico o durante un ataque de migraña parece indicar una reducción de la VRC durante los ataques de dolor, con resultados contradictorios en el período intercrítico.

- Silvestrini et al.²⁰¹ compararon la VRC, utilizando la apnea voluntaria como estímulo y el IA para el cálculo, de pacientes con migraña episódica sin aura frente a controles no migrañosos en el período intercrítico y durante la fase de dolor. Estos autores encontraron una reducción de la VRC en todas las arterias exploradas (ambas arterias cerebrales anteriores, ACM y ACP) únicamente durante el ataque de migraña, independientemente de lado afectado por el dolor, sin objetivar diferencias durante el período intercrítico.
- Harer y von Kummer²⁰² compararon el índice de reactividad tras la inhalación de CO₂ de pacientes migrañosos, durante y fuera de un ataque de migraña, con un grupo de pacientes sin cefalea. Durante el período intercrítico, los autores observaron un aumento del índice de reactividad en la ACM, sobre todo en el lado afectado por el dolor. Sin embargo, los autores describieron una disminución de la reactividad en la ACM durante el ataque de migraña que atribuyeron a una dilatación arteriolar provocada por la liberación de sustancias vasodilatadoras o por los cambios intrínsecos a la depresión propagada cortical.

- VRC en migraña episódica durante el periodo intercrítico

En línea con los datos del apartado anterior, los estudios realizados en el período intercrítico muestran una amplia variedad de resultados, lo que dificulta la extracción de resultados concluyentes.

- Chan et al.²⁰³ compararon la VRC de pacientes con migraña en período intercrítico con sujetos sin cefalea, utilizando un registro continuo de la velocidad de flujo en la ACM durante períodos alternos de apnea voluntaria y respiración normal. Las variaciones de velocidades de flujo entre ambos grupos, fundamentalmente en el período intermedio de la fase de apnea e inicio de la respiración normal, sugirieron a estos autores una alteración de la VRC con una menor adaptabilidad a los cambios en el grupo de pacientes migrañosos. Totaro et al.²⁰⁴ compararon la VRC en el período intercrítico de pacientes migrañosos (MA y MO) frente a no migrañosos en respuesta a la hipercapnia inducida por inhalación de gas enriquecido con CO₂ e hipocapnia inducida por hiperventilación. Mientras que no encontraron diferencias en el índice de reactividad en respuesta a la hipocapnia, estos autores constataron menor reactividad a la hipercapnia en la MO frente a los controles. Tampoco objetivaron diferencias en función de la edad, sexo, frecuencia de ataques, duración de los episodios o tiempo desde el último episodio. Dada la mayor (aunque no significativa) velocidad de flujo basal en el grupo de MO, los autores atribuyeron estos resultados a una mayor vasodilatación basal de las arteriolas en estos pacientes con menor capacidad/margen de dilatación en lugar de a un aumento del tono arterial.
- Valikovics et al.²⁰⁵ emplearon el test de la acetazolamida para comparar la VRC en la ACM de pacientes con y sin migraña. Pese al aumento de las velocidades en el subgrupo de pacientes con migraña, el aumento relativo de velocidades no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Silvestrini et al.²⁰⁶, en un estudio comparativo de la VRC en la ACM inducida por apnea voluntaria de 30 segundos y tareas cognitivas/motoras en pacientes con migraña (MA y MO) en un período libre de dolor y controles sin cefalea, no encontraron diferencias, independientemente de la presencia de aura o de la lateralización de la cefalea.
- Mediante el empleo del DTC y de la espectroscopia de infrarrojos, Vernieri et al.²⁰⁷ demostraron un aumento de la VRC, en respuesta a la inhalación de CO₂, en la ACM de pacientes con MA en período intercrítico (sobre todo en aquellos con cefalea unilateral), comparados con controles sin cefalea. Kastrup et al.²⁰⁸, en un estudio comparativo entre migrañosos en el período intercrítico y no migrañosos, detectaron un aumento de la VRC inducida por inhalación de CO₂ entre los pacientes migrañosos que se distribuyó de manera inconstante entre las diferentes arterias del

polígono de Willis (arteria cerebral anterior izquierda, ACM y ACP derechas), sin aparente relación con la lateralización del dolor. Thomas et al.²⁰⁹ observaron un aumento de la VRC con la exposición a CO₂ en un grupo de migrañosos jóvenes (<45 años) en período intercrítico comparado con la respuesta en un grupo control. A la misma conclusión llegaron Dora et al.²¹⁰ en un estudio en el que se utilizó el IA (tras apnea voluntaria de 30 s) como parámetro de medida de la VRC en la ACM en un grupo de MO en período intercrítico al compararlo con un grupo control sin cefalea.

- VRC en migraña crónica

El estudio realizado en pacientes con migraña crónica (sin aura, sin dolor y sin fármacos profilácticos pertenecientes al grupo de los betabloqueantes y antagonistas del calcio) llevado a cabo por Akgün et al.²¹¹, mostró una reducción de la VRC en respuesta a la apnea voluntaria medida por el IA tanto en la ACM como en la ACP.

Por su parte, González- Quintanilla et al.¹⁸⁹ documentan una disminución significativa del IA, tanto en territorio anterior anterior (ACM bilateral) como posterior (AB), entre los pacientes con MC respecto a pacientes con ME y controles (independientemente de la presencia de aura y del tratamiento preventivo empleado)

6.4. Hipótesis de alteración de la VRC como marcador de disfunción endotelial y complicaciones vasculares asociadas a migraña crónica

Hasta la fecha numerosos estudios han objetivado datos sugestivos de una alteración de la función endotelial de las arterias sistémicas y cerebrales asociada a la migraña. Sin embargo, debido a la falta de consistencia entre los distintos trabajos, no se conoce con certeza si esta disfunción presenta un carácter transitorio, coincidente con los ataques de migraña, o se trata de un proceso que guarda relación con la frecuencia de los ataques, pudiendo llegar a establecerse de manera permanente si esta frecuencia es elevada.

Por otro lado la disfunción endotelial podría ser el nexo de unión entre la migraña y las lesiones isquémicas y de sustancia blanca asociadas a la misma. Estas lesiones, objetivadas en estudios de RMN, son más prevalentes en el territorio vértebro-basilar. Algunos autores apuntan además el

hecho de que estas lesiones son más prevalentes entre aquellos migrañosos con una mayor frecuencia de ataques.

En este contexto sería esperable objetivar en los pacientes migrañosos una disminución de la vasorreactividad cerebral mediada por endotelio, con una mayor afectación de las arterias del territorio posterior respecto al anterior, más acusado entre los pacientes con alta frecuencia de ataques e independientemente del periodo de estudio (identificable en periodo intercrítico) en comparación con la población no migrañosa. Del mismo modo sería de esperar que estas alteraciones fuesen más acusadas en pacientes con MC respecto a pacientes con ME. Estas premisas serían además congruentes con una alteración de la VRC más acusada entre los pacientes con lesiones isquémicas y de sustancia blanca en los estudios de RM en apoyo de la disfunción endotelial como causa de las mismas.

7. RIGIDEZ Y CAMBIOS ESTRUCTURALES DE LA PARED ARTERIAL EN LA MIGRAÑA

La rigidez arterial es un reflejo de la composición de la pared arterial y del tono del músculo liso vascular. Las propiedades arteriales mecánicas se determinan mediante la comparación del diámetro arterial mínimo (diástole) y máximo (sístole) respecto a la presión del pulso¹⁶⁹. Las principales medidas son:

- Distensibilidad arterial: es una medida directa de la elasticidad arterial: $DC = (\Delta A/A) / \Delta P$.
- Complianza: es una medida indirecta de la elasticidad arterial a través de la determinación de la capacidad de almacenamiento arterial: $CC = \Delta A / \Delta P$.

7.1. Propiedades de las arterias sistémicas en migraña

a) Medidas directas

De Hoon et al.²¹² describieron una reducción de la complianza en la arteria braquial de los pacientes migrañosos, sin diferencias en términos de distensibilidad en las arterias exploradas. Vanmolkot et al.¹⁸³, en un estudio realizado en pacientes menores de 35 años con migraña episódica de reciente comienzo (< 6 años), describieron un menor diámetro de las arterias periféricas musculares y una reducción de la complianza con preservación de la distensibilidad de dichas arterias en el grupo de pacientes migrañosos al compararlos con pacientes sin migraña. Estos autores atribuyen sus hallazgos a un aumento del tono simpático y consecuentemente del aumento del tono muscular, que favorecería el espasmo arterial. Concluyen además que este fenómeno no sería atribuible al efecto de fármacos u otros factores como el aura, si no secundario a la propia migraña.

b) Velocidad de la onda de pulso (VOP)

La determinación de la VOP es una medida indirecta de la distensibilidad arterial y un predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular. Se define como la velocidad con la que la presión sanguínea se transmite desde la aorta hacia el árbol vascular, y se calcula como el cociente entre la

distancia recorrida por una onda de pulso y el tiempo invertido en dicho recorrido. Asumiendo el principio de que la presión de flujo se transmite más rápido cuanto menos distensibles sean las arterias, se deduce que, a mayor rigidez arterial mayor será la VOP^{166,169,213,214}.

- Ikeda et al.²¹³ y Schillaci et al.²¹⁴ compararon la VOP en pacientes migrañosos (MA y MO) en período intercrítico y controles constatando un aumento de la VOP en el grupo de pacientes migrañosos, independiente de la presencia de aura, la frecuencia de los ataques o la duración de la enfermedad.
- A diferencia de los autores anteriores, Stam et al.²¹⁵ y Vanmolkot et al.¹⁸³ estudiaron la VOP en controles sin migraña y pacientes migrañosos (primero como grupo y después en función de la presencia de aura) sin encontrar diferencias entre ambos.

c) Índice de potenciación

El índice de potenciación es una medida de la rigidez arterial que se define como la diferencia entre el segundo y el primero de los picos sistólicos de la onda del pulso arterial expresado como porcentaje respecto a la presión del pulso central. Valores más altos se corresponden con una mayor rigidez y constituyen un predictor de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular^{166,169,214,216}.

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios reflejan un aumento de este índice entre la población migrañosa, sobre todo en el grupo de pacientes con MA e independientemente de la frecuencia de los ataques.

- En un estudio comparativo del índice de potenciación en pacientes con y sin migraña, Vanmolkot et al.¹⁸³ y Nagai et al.²¹⁶ describieron un aumento de este índice entre los pacientes migrañosos. Similares conclusiones alcanzaron Jiménez et al.¹⁹¹ en un estudio comparativo de pacientes con migraña crónica y controles sanos, y Schillaci et al.²¹⁴ en un estudio comparativo entre pacientes con migraña episódica y controles sin cefalea. Estos últimos autores señalan además que este aumento es significativamente mayor en pacientes con MA respecto a MO, y en MO respecto a los controles. Finalmente, Liman et al.¹⁹⁰ compararon el índice de potenciación de un grupo de mujeres con MA y un grupo de mujeres no migrañosas, y encontraron un valor significativamente más alto en el grupo de mujeres migrañosas.

7.2. Propiedades de las arterias cerebrales en migraña: Índice de Pulsatilidad (IP)

El estudio de DTC aporta información de la hemodinámica intracraneal mediante el estudio directo de las arterias más proximales y el estudio indirecto del estado de la microcirculación cerebral a través de medidas que establecen la relación entre la velocidad del flujo sanguíneo en la fase de sístole y diástole²¹⁷. El índice de pulsatilidad (IP), descrito por primera vez por Gosling and King, refleja indirectamente el grado de resistencia al flujo y representa una medida combinada de la distensibilidad/compliancia de las arterias más proximales y fundamentalmente de las resistencias vasculares en la microcirculación cerebral (arteriolas) según el siguiente modelo^{218,219}:

disminución del IP + aumento de velocidad de flujo—> disminución resistencia arteriolar
aumento del IP + disminución de velocidad—> aumento de resistencia arteriolar

El IP caracteriza la forma de la onda espectral de flujo. Los territorios arteriales de baja resistencia, como el cerebro, se caracterizan por ondas redondeadas con flujo diastólico elevado y menor IP. Por contra, los territorios arteriales de alta resistencia como las extremidades, presentan ondas picudas con flujo diastólico pobre y mayor IP²²⁰.

El IP presenta como ventaja, frente a otros índices de medida de resistencias vasculares cerebrales como el índice de resistencia, que su cálculo puede realizarse independientemente de las cifras de TA y que no se modifica en función del ángulo de insonación arterial²²¹. Sin embargo el IP se ve influenciado por otros factores tales como edad, HTA, hiperventilación/hipocapnia, deshidratación, hipertensión intracraneal, rigidez de arterias proximales (arteria aorta) y gasto cardiaco (frecuencia cardiaca x fracción de eyección) elevado que pueden aumentar su valor u otros factores como la anemia o estenosis proximales que pueden disminuirlo^{219,222,223}. Los valores de normalidad del IP de las arterias cerebrales en pacientes sanos, no hipertensos y respirando aire normal, se encuentran entre 0,6-1,1. Estos valores de normalidad del IP varían con la edad, siendo este valor más elevado entre los pacientes de mayor edad, y presenta diferencias según el sexo, siendo menor entre las mujeres²²⁴.

Las primeras referencias al IP en pacientes migrañosos datan del año 1990 en un estudio llevado a cabo por Thie et al.^{225,226} Sin embargo, los datos relativos a este índice en la patología migrañosa

son escasos y en ocasiones contradictorios, lo que dificulta su interpretación y la extracción de conclusiones definitivas.

a) IP en periodo intercrítico

- Thie et al.²²⁵ analizaron los hallazgos en el estudio de DTC y compararon el IP de pacientes con migraña común o clásica en periodo intercrítico y controles no migrañosos. Los autores no encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes con migraña, mientras que describen un IP significativamente menor en el grupo control respecto a los pacientes migrañosos. Los autores atribuyen el hallazgo a alteraciones en el tono arterial que predisponen a una reducción de la luz vascular arterial en los pacientes migrañosos.
- Chernyshev et al.²²⁷ analizaron los IP de la ACM y de la AB de pacientes con migraña sin aura durante un periodo libre dolor, diferenciando pacientes con cefalea de predominio izquierdo y pacientes en los que el dolor es más frecuente en el lado derecho, con controles no migrañosos. Los resultados de su estudio mostraron un aumento del IP en la ACM derecha de pacientes con cefalea de predominio derecho frente al resto de pacientes, no encontrando diferencias en la ACM izquierda ni en la AB. Los autores concluyen que este hallazgo puede correlacionarse con la unilateralidad que caracteriza la migraña, considerándolo como un marcador de déficit simpático cervical y alteración del tono muscular.
- Arjona et al.²²⁸ en el año 2002 compararon los IP en ACM de pacientes con migraña episódica en periodo intercrítico con los IP de controles no migrañosos y pacientes con cefalea tensional sin encontrar diferencias entre los distintos grupos. Años más tarde estos autores compararon los IP en periodo intercrítico, de pacientes con 1-15 episodios al mes de migraña sin aura, pacientes migrañosos con una frecuencia de ataques menor de un episodio mensual, cefalea tensional y controles sin cefalea sin hallar diferencias.
- Dora et al.²¹⁰ en un estudio comparativo del IP en ACM de pacientes con migraña sin aura en un periodo libre dolor y controles sin cefalea no objetivaron diferencia alguna entre ambos grupos.

b) Comparación del IP en periodo intercrítico y durante la crisis de migraña

- Thie et al.²²⁶ compararon los parámetros hemodinámicos del DTC en pacientes con migraña común y clásica, antes y durante un episodio de cefalea. Los autores describen un aumento

generalizado y no significativo del IP junto con una disminución de la velocidad de flujo en los pacientes con migraña común y una disminución difusa y no significativa del IP junto con aumento de la velocidad del flujo en los pacientes con migraña clásica. Atribuyen estos hallazgos a una vasodilatación y vasoconstricción de las arterias proximales respectivamente.

- Totaro et al.²²⁹ compararon el IP de controles sin cefalea y pacientes con migraña con aura en periodo intercrítico y durante un ataque de migraña. La gran variabilidad de resultados puede resumirse en un aumento generalizado del IP, pero sólo significativo en la ACM, en pacientes migrañosos frente a los controles en los periodos libres de dolor y en un aumento no significativo del IP acompañado de una disminución generalizada de la velocidad de flujo durante los episodios de dolor pero sólo significativo en las arterias del territorio anterior (ACM y ACA). Los autores atribuyen estos hallazgos a una inestabilidad del tono vascular en el primer caso y a una vasodilatación de arterias de mayor tamaño o vasoconstricción de las arteriolas en el segundo.
- Zanette et al.²³⁰ compararon los hallazgos en el DTC de controles y pacientes con migraña sin y con dolor. Los autores no encontraron diferencia alguna entre controles y migrañosos en durante el periodo intercrítico. Sin embargo, durante el episodio de dolor los autores describen un aumento del IP en el grupo de pacientes con migraña con aura y una disminución de este índice en el grupo de pacientes con migraña sin aura, alcanzando significación en la ACM ipsilateral al dolor. Sin embargo, y a diferencia de Thie et al., estos autores consideran estos hallazgos como el reflejo de cambios no localizados en las grandes arterias, si no a nivel de las arteriolas (fenómeno de vasoconstricción en el grupo de pacientes con migraña con aura y de vasodilatación en el grupo de pacientes con migraña sin aura). Paralelamente atribuyen estas diferencias a un menor periodo latencia entre el inicio del episodio y la realización del estudio en los pacientes con migraña sin aura, de modo que ambos tipos de cefalea formarían dos fases de una única entidad.
- Kassab et al.²³¹ compararon los IP en las ACM, AB y AV de pacientes con migraña episódica durante un periodo intercrítico y posteriormente durante un ataque de migraña, objetivando un aumento de la velocidad de flujo en las AV sólo significativo en el lado izquierdo y un descenso generalizado del IP sólo significativo en la AV derecha. Salvando las variantes anatómicas entre ambas AV, los autores interpretan los hallazgos como un signo que confirmaría la dilatación de las pequeñas arterias, sobre todo en la circulación posterior, en la fisiopatología de la migraña. Sin embargo también reconocen que no existe una explicación exacta de estos hallazgos, especulando con la alternativa de una vasoconstricción de las AV, con aumento de velocidad de

flujo pero sin repercusión en el IP, que justificaría los síntomas de aura y el aumento de lesiones de sustancia blanca (sobre todo en el territorio posterior) de estos pacientes.

c) Comparación del IP en respuesta a estímulos vasodiladores

- Zanette et al.²³² compararon, mediante estudio de DTC, los cambios hemodinámicos en periodo intercrítico producidos por la administración de nitroglicerina sublingual en pacientes con migraña sin aura y controles no migrañosos. Los autores describieron una disminución significativa y generalizada de la VPS, VM e IP entre los pacientes migrañosos no identificado en los controles y que atribuyen una mayor vasodilatación arterial de las arterias de mayor tamaño en respuesta estímulos vasodiladores.
- Piccini et al.²³³ al compararon los cambios hemodinámicos producidos en pacientes con migraña sin aura, pacientes con cefalea tensional y controles antes y tras la administración subcutánea de apomorfina. Mientras que en situación basal no encontraron diferencias significativas entre los grupos, tras la administración del agonista dopaminérgico los autores observaron disminución significativa del IP en los pacientes migrañosos respecto al resto de pacientes y respecto a la situación basal. Los autores atribuyen el hallazgo a una mayor inestabilidad del tono vasomotor por una hipersensibilidad a agentes dopaminérgicos que conduciría a una vasodilatación de las resistencias periféricas.
- Fiermonte et al.²³⁴ analizaron el IP en controles sin migraña y en pacientes migrañosos episódicos con y sin aura en periodo intercrítico antes y después de un periodo de hipocapnia. En situación basal el IP de pacientes migrañosos fue menor que el de los pacientes sin cefalea, alcanzando significación únicamente en el subgrupo de pacientes con migraña sin aura. En situación de hipocapnia no se objetivaron diferencias entre los distintos grupos.

7.3. Hipótesis del IP como marcador de cambios en la pared arterial cerebral y complicaciones vasculares asociadas a migraña crónica

La mayoría de los primeros estudios del IP en pacientes migrañosos basan sus conclusiones en la existencia de fenómenos de vasoespasmo y disfunción del músculo liso vascular de las arterias proximales asociados a los ataques de migraña. Sin embargo la diferencias identificadas entre pacientes migrañosos y controles en periodo intercrítico, podrían justificarse por la presencia de

cambios estructurales permanentes. En la actualidad se considera la migraña como un factor de riesgo vascular independiente, asociada con infartos cerebrales y la presencia de LSB en los estudios de RM. Hace más de un siglo, Otto Binswanger introdujo por vez primera la idea de que las lesiones difusas de sustancia blanca podrían ser consecuencia de isquemia por afectación de pequeño vaso. Estudios anatomopatológicos realizados con posterioridad confirmaron esta hipótesis al demostrar que la afectación de la sustancia blanca pontina, periventricular y subcortical profunda tenía como sustrato la isquemia producida por la oclusión de las arterias perforantes²²⁰. Desde entonces numerosos estudios han demostrado que el IP es un marcador de la presencia y gravedad de enfermedad difusa de pequeño vaso cerebral²³⁵. La enfermedad de pequeño vaso está asociada con un aumento de la rigidez y estrechamiento de las arterias, causada por lipohialinosis, degeneración fibrinoide, arteriosclerosis y disfunción endotelial, que a su vez conlleva un aumento de las resistencias arteriales y por tanto del IP. Así pues el aumento de resistencias, que tiene su reflejo en la elevación del IP, es el resultado del cambio de las propiedades mecanoelásticas de las arterias y de la disminución de su compliancia²³⁶.

A la vista de estos argumentos no es descartable la presencia de cambios estructurales permanentes en las arteriolas de los pacientes migrañosos, teóricamente reconocibles por un aumento del IP en el periodo intercrítico, que justifiquen la asociación migraña-enfermedad cerebrovascular. Si estos cambios se producen, y si lo hacen de manera precoz o son el resultado de una disfunción transitoria pero que mantenida durante largos periodos con dolor (como es el caso de la MC) evoluciona hacia cambios irreversibles no se conoce con certeza. En este sentido, diferencias en el IP entre pacientes con ME y MC, con elevación del IP entre éstos últimos sería sugestivo de un cambios estructurales asociados a una alta frecuencia de ataques de migraña. Por otro lado el hallazgo de una correlación entre lesiones cerebrales en estudio de RM y elevación del IP sugeriría una arteriopatía subyacente entre los pacientes migrañosos similar a la encontrada entre los pacientes con factores de riesgo vascular tradicionales.

II. OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Investigar el papel del SDI en la fisiopatología de la migraña crónica determinando si la prevalencia y características del SDI varían en función de la frecuencia de los ataques de migraña.
2. Analizar si el SDI interviene en la fisiopatología del aura migrañosa determinando si la prevalencia y características del SDI varían en función de la presencia de aura.
3. Determinar si existe una relación entre la presencia de SDI y sus características (permanente, latente) con la existencia de lesiones de sustancia blanca en el estudio de RM cerebral.
4. Determinar la existencia de signos de disfunción endotelial en la vasculatura cerebral asociada a la migraña, a la frecuencia de los ataques y/o la presencia de aura mediante el estudio de vasorreactividad cerebral con el test de apnea voluntaria.
5. Determinar la existencia de signos de patología estructural en las arteriolas cerebrales asociada a la frecuencia de los ataques de migraña y/o a la presencia de aura mediante el cálculo del IP.
6. Comprobar si diferencias de parámetros hemodinámicos cerebrales, como el IP y el IA, pueden ser utilizados como medida objetiva de la naturaleza isquémica de las lesiones de sustancia blanca halladas en los estudios de RM craneal de los pacientes con MC.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

1.1. Pacientes

Se evaluaron de forma consecutiva todos los pacientes con criterios de MC según criterios de la ICHD-III (beta)¹ que acudieron a la Consulta de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Central de Asturias (HUCA) entre octubre de 2012 y junio de 2014.

1.2. Controles

Se evaluaron de forma prospectiva aquellos pacientes con criterios de ME, con y sin aura, según criterios de la ICHD-III beta¹ que acudieron a la Consulta de Cefaleas del Servicio de Neurología del HUCA entre octubre de 2012 y junio de 2014.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres con criterios de MC según criterios de la ICHD-III (beta)¹ en el grupo de pacientes y mujeres con criterios de migraña con y sin aura según criterios de la ICHD en el grupo control.
- Edad igual o mayor a 16 años.
- Presencia de ventana acústica a nivel transtemporal y suboccipital que permitan una adecuada monitorización de las arterias del Polígono de Willis y del eje vertebro-basilar por DTC.
- Ausencia de patología arterial en los troncos supraórticos o a nivel intracraneal (estenosis, aneurisma, malformación arteriovenosa, fístula) conocida o diagnosticada durante el estudio por DTC.
- Ausencia de otros antecedentes de patología del sistema nervioso central más allá de cefalea primaria.
- Aceptación del consentimiento informado por el paciente o tutor en el caso de pacientes menores de edad.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ventana acústica a nivel transtemporal y/o suboccipital insuficiente que impidan una adecuada monitorización de las arterias del Polígono de Willis y del eje vértebro-basilar por DTC.
- Patología arterial intra o extracraneal conocida o diagnosticada durante el estudio.
- Antecedentes de patología del sistema nervioso central.
- Embarazo.
- Rechazo del consentimiento informado.

4. PROTOCOLO DE ESTUDIO

4.1. Recogida de variables

Se recogieron de forma prospectiva los datos correspondientes a las pacientes incluidas en los grupos control y de pacientes.

Se incluyeron datos demográficos (edad, sexo), factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo), antecedentes médicos (patología respiratoria, cardiopatía), características de la cefalea (frecuencia de las crisis, presencia de aura), tratamiento en el momento de inclusión (abuso de analgesia, anti-inflamatorios no esteroides, triptanes, opiáceos, ergóticos, betabloqueantes, flunarizina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, topiramato, zonisamida, valproato u otros tratamientos), hallazgos en el estudio de RM cerebral (presencia, número, localización y tipo de LSB), hallazgos en el estudio de DTC (velocidades de flujo, índice de pulsatilidad, índice de apnea, presencia, tamaño y fisiología de shunt derecha-izquierda) y marcadores biológicos de migraña (CGRP)

4.2. Estudio de doppler transcraneal

Todos los estudios ecográficos fueron realizados por un mismo explorador, con experiencia en el estudio neurovascular por ultrasonidos, y con un mismo equipo de ecografía duplex (Aplio XG Model SSA-790A, Toshiba) utilizando una sonda de barrido sectorial de 2,5 MHz.

El estudio de DTC utiliza ultrasonidos de baja frecuencia (que facilitan la penetración del haz de ultrasonidos a través del cráneo) en modo pulsado (permitiendo realizar mediciones a la profundidad y con el volumen muestral deseados). El estudio analiza el cambio de frecuencia entre el ultrasonido emitido por la sonda y el eco recibido. Esta diferencia entre ambas frecuencias depende de la velocidad de la sangre (y en concreto de los hematíes que circulan en el interior de los vasos) y el coseno del ángulo que forman el haz de ultrasonidos con el vaso explorado. Esta diferencia es convertida posteriormente a una representación audiovisual, mediante la aplicación del algoritmo de transformación de Fourier, que aporta información acerca de:

- dirección de flujo
- velocidad de flujo (VPS, VFD, VM)
- morfología de la onda de flujo (IP)

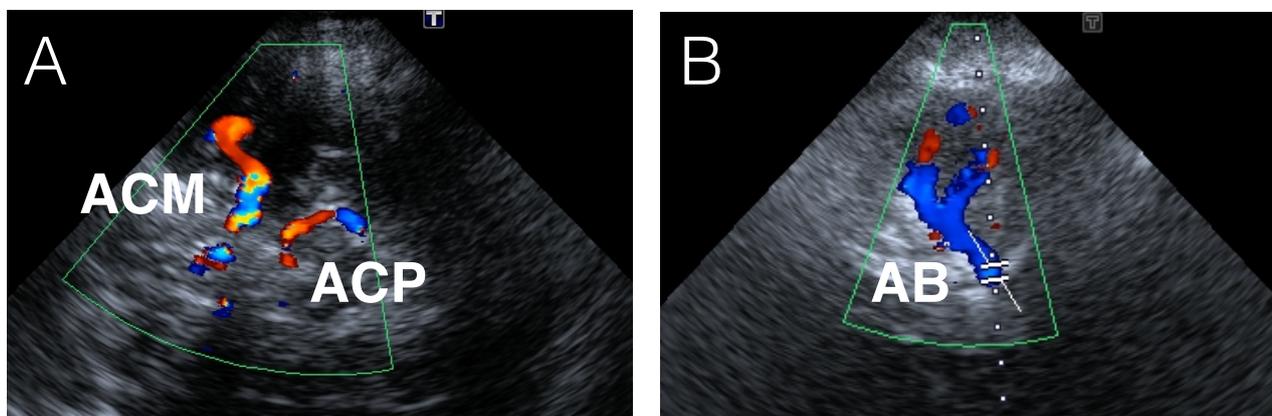
Con el objetivo de detectar diferencias significativas en la presión arterial media se procedió a la medida de la tensión arterial antes y después de la finalización del estudio de DTC. Durante el procedimiento las pacientes permanecieron en decúbito supino con una elevación cefálica máxima de 30°, en un ambiente tranquilo y con temperatura constante. El estudio se realizó durante un periodo libre de dolor, y por lo tanto sin consumo de tratamiento sintomático, mantenido durante al menos 24 horas. Sin embargo, y por razones éticas, no se procedió a la retirada de tratamientos preventivos, procediéndose a su registro.

Para el estudio de las arterias del Polígono de Willis se empleó la ventana transtemporal en plano axial mesencefálico y la ventana suboccipital para el abordaje de las arterias del eje vértebro-basilar.

Inicialmente se realizó un rastreo sistemático de las arterias de la base del cráneo (arterias carótidas internas intracraneales, arterias cerebrales anteriores, arterias cerebrales medias, arterias cerebrales posteriores) así como de las arterias de la circulación posterior (arterias vertebrales y arteria basilar) con el objeto de descartar patología arterial intracraneal o datos de repercusión de estenosis proximal.

Descartada patología arterial significativa, se procedió a la captura de imágenes con el registro doppler del flujo arterial en las arterias del Polígono de Willis y eje vértebro-basilar para su posterior análisis.

Figura 1. Estudio de DTC



A. Polígono de Willis.

B. Eje vértebro-basilar.

4.3. Estudio de RM cerebral

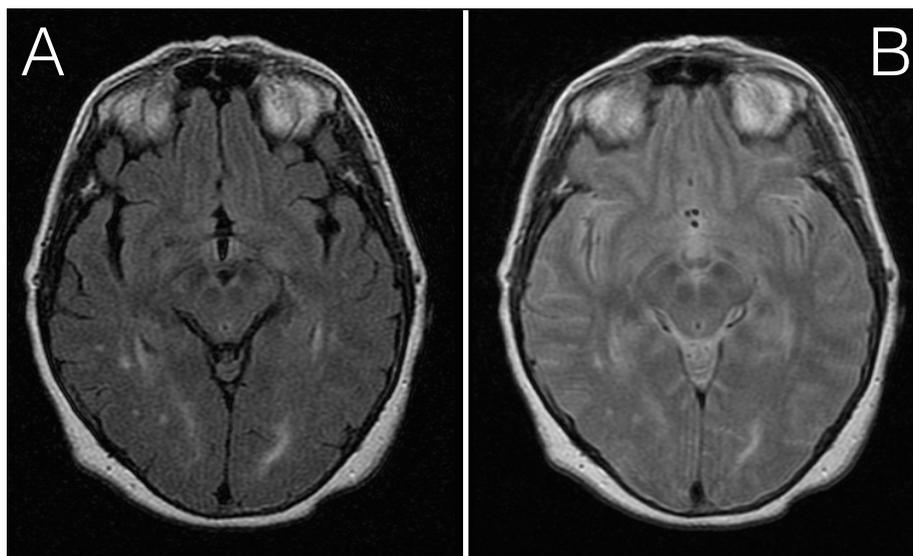
El estudio de RM cerebral se realizó en un equipo de 1,5 T (Signa LX 9.1; General Electric Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) empleando una cuadratura estándar de la cabeza y de acuerdo con el protocolo del estudio CAMERA³³.

En todos los pacientes se procedió a la adquisición de 40 imágenes correspondientes con cortes axiales contiguos de 3 mm de grosor (campo de visión 24 cm, matrix 256 × 192) que incluían la totalidad del parénquima cerebral en secuencia combinada de densidad protónica y fast spin echo T2 (repetition time / echo time / excitations / echo-train length, 2100/12,5-76/2/6) así como en secuencia FLAIR-T2 (repetition time / echo time / inversion time / excitations, 8000/120/2000/1).

Adicionalmente en todos los estudios se realizó además un estudio del parénquima cerebral con secuencia ponderada en FLAIR-T2 y FLAIR-T1 (repetition time / echo time / inversion time / excitations, 1800/7,7/750/2) en proyección sagital con cortes de 5 mm.

Las LSB se definieron como alteraciones de señal en la sustancia blanca, de aspecto hiperintenso en secuencias ponderadas en T2, sin ocasionar alteración de señal en T1. Las imágenes fueron estudiadas por dos neurorradiólogos expertos que desconocían el diagnóstico, en cuanto a variedad de migraña, de los pacientes estudiados.

Figura 2. Estudio de RM cerebral



A. LSB en secuencia FLAIR.

B. LSB en secuencia T2

5. DETERMINACIÓN DE SHUNT DERECHA-IZQUIERDA

El estudio se realizó mediante test de burbujas según el protocolo usado por el Laboratorio de Hemodinámica Cerebral del HUCA basado a su vez en el método empleado en el estudio CODICIA²³⁷. La presencia de SDI se determinó mediante la monitorización de la ACM a través de la ventana temporal con la sonda de DTC durante la realización de dicho test.

Para la preparación del contraste salino se introducen en una jeringa 1 ml de aire y 9 ml de suero salino isotónico estéril. El contenido de la jeringa se agita y mezcla enérgicamente (al menos 10 veces) pasando entre dos jeringas 10 mL, conectadas por una llave de 3 pasos, para constituir el contraste ecográfico. Este contraste se inyecta inmediatamente en la vena antecubital a través de una vía periférica 18 gauge a modo de bolo de microburbujas. Este proceso se realizó al menos 2 veces en reposo y 2 veces durante una maniobra de Valsalva efectiva.

Previo al estudio durante la maniobra de Valsalva se realiza un ensayo para comprobar su eficacia, considerando la maniobra como eficaz si se produce una disminución de la velocidad de flujo \Rightarrow 25%. La inyección del contraste ya mezclado, según descripción previa, se realiza en los últimos 2 segundos de un total de 10 segundos de Valsalva efectivo.

El registro se realiza durante los 7 segundos posteriores a la inyección del contraste, procediendo a la clasificación (tamaño y fisiopatología) del SDI en función del número y momento de aparición de los hits según se expone a continuación.

5.1. Presencia de SDI

- Negativo: no se identifican hits en ninguno de los registros
- Positivo: se identifican 1 o más hits en alguno de los registros

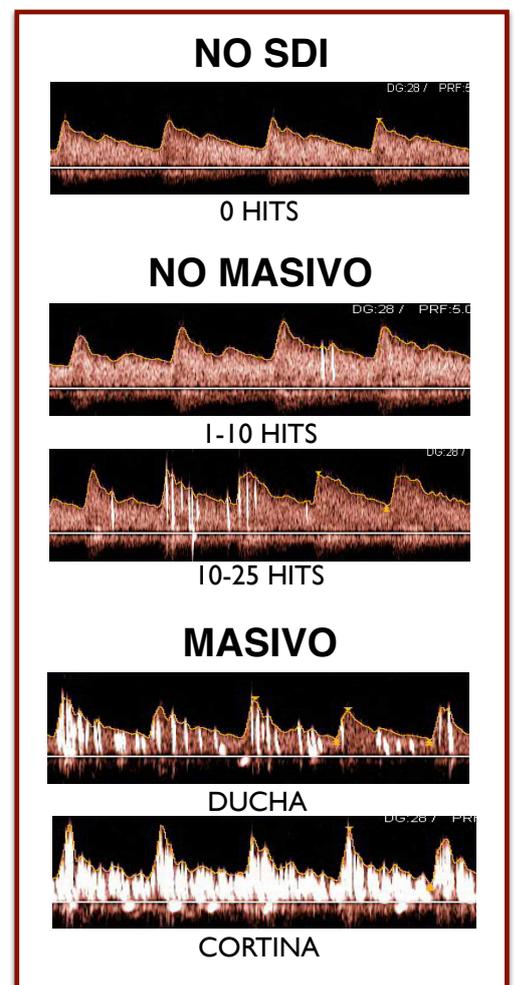
5.2. Tamaño del SDI:

- No masivo: se registra un máximo de 25 hits
 - pequeño: registro máximo de 1-10 hits
 - mediano: registro máximo de 10-25 hits
- Masivo: registro mayor de 25 o incontables hits
 - patrón ducha: recuento posible >25 hits
 - patrón cortina: recuento de hits no posible

5.3. Fisiopatología del SDI:

- SDI permanente: positivo en reposo
- SDI latente: positivo sólo al realizar maniobra de Valsalva

Figura 3. Clasificación SDI

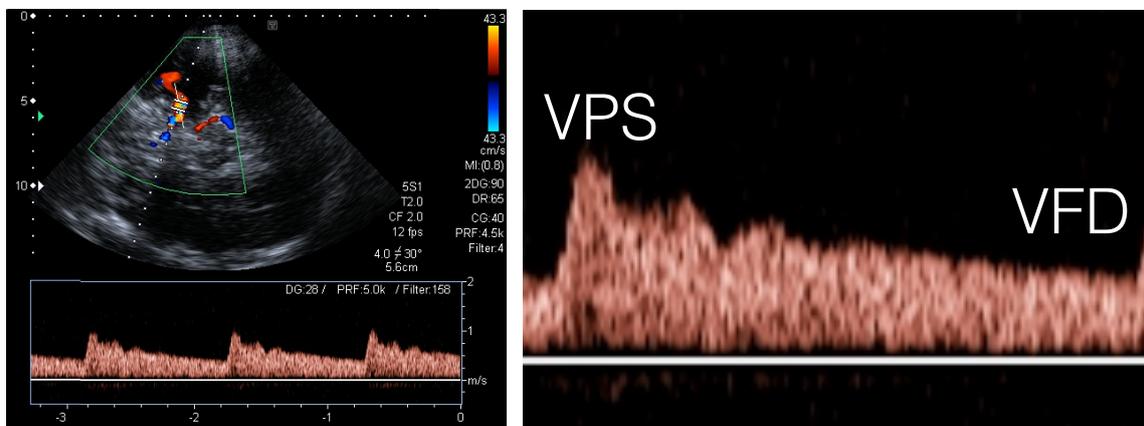


6. CÁLCULO DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD

Se realizaron medidas del IP en ambas ACM, ACA, ACP y en la AB. Para ello se obtuvo un registro de flujo en un sector arterial recto con un ángulo de insonación entre vaso explorado y haz de ultrasonidos lo más paralelo posible y siempre menor de 30°.

El cálculo de la VPS y la VFD se realizó de manera manual sobre imagen congelada en todas las arterias. Se desecharon aquellos registros con una calidad insuficiente para la obtención de medidas fiables.

Figura 4. Registro doppler de la onda de flujo y valores empleados en cálculo del IP



El IP se calculó mediante la fórmula de Gosling²¹⁸:

$$IP = (VPS - VFD) / VM$$

donde VPS es la velocidad picosistólica o máxima velocidad en sístole, VFD es la velocidad de fin de diástole o mínima velocidad diastólica y VM es la velocidad media. A su vez la VM se calculó según la siguiente fórmula:

$$VM = (VPS + 2 \times VFD) / 3.$$

Para cada arteria (ACM, ACP, ACA) el IP se consideró como el valor medio de los IP de las arterias homólogas, en el caso de disponer de dos valores, o igual al valor disponible en el caso de disponer de una única determinación.

7. ESTUDIO DE VASORREACTIVIDAD CEREBRAL

El estudio de vasorreactividad cerebral se realizó mediante test de apnea voluntaria tras inspiración normal con monitorización en la ACM a través de ventana temporal según el protocolo empleado por el Laboratorio de Hemodinámica Cerebral del HUCA^{238,239}.

Previo a la apnea se procede al registro de la velocidad media en reposo (VM basal). Posteriormente el paciente debe contener la respiración, tras una inspiración normal y evitando maniobras de

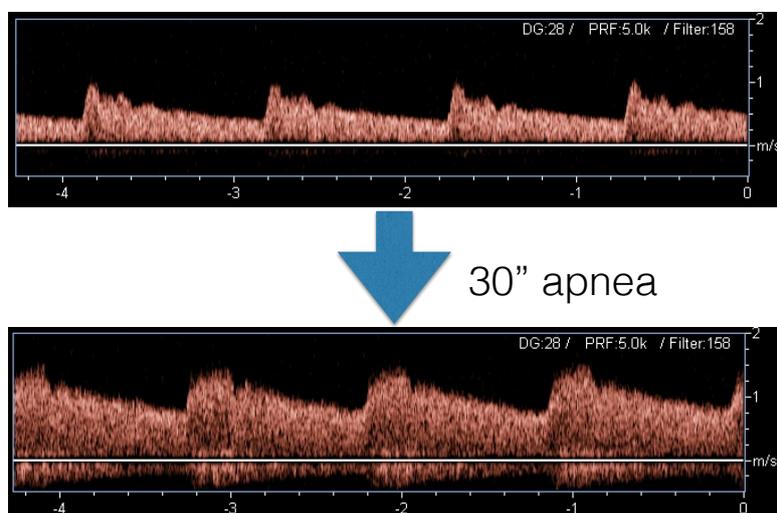
Valsalva, durante un periodo de 30". Una vez terminado el periodo de apnea se registra la máxima velocidad media alcanzada (VM apnea), generalmente en los primeros 10-15" tras finalización de la apnea. Tras un descanso de al menos 2 minutos se repite el proceso.

Desechadas medidas defectuosas o de dudosa validez, se considera la VM apnea como equivalente a la media de las 2 mediciones o igual al valor obtenido en el caso de disponer de una única medida fiable.

Posteriormente se procedió al cálculo del Índice de Apnea (IA) según la siguiente fórmula:

$$IA = [(VM \text{ apnea} - VM \text{ basal}) / VM \text{ basal} \times \text{tiempo de apnea en segundos}] \times 100$$

Figura 5. Ejemplo de incremento de flujo tras apnea voluntaria de 30"



9. COMITÉ DE ÉTICA

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HUCA y todos los participantes o sus representantes legales firmaron el consentimiento informado.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se han analizado con el programa gratuito Rx64.3.1.1 (www.r-project.org). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas si su p-valor fue inferior al 5%, $p < 0,05$ (nivel de significación, $\alpha = 5\%$)

10.1. Estadística descriptiva

Se procede en primer lugar a la descripción de la muestra:

- Las variables categóricas (sexo, factores de riesgo vascular, características de la cefalea, y tratamiento) se describen mediante frecuencias relativas y absolutas.
- Tras realizar el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnoff y dada la simetría observada de la variable numérica edad, se describe mediante la media y la desviación estándar.

Además y dado que se pudo asumir normalidad en la edad, se utilizó la prueba robusta de Welch para la comparación de esta variable en los pacientes con ME y MC, así como entre los pacientes con MC con y sin aura y los pacientes con y sin lesiones de sustancia blanca. El resto de variables descriptivas se compararon mediante test de proporción exacta (prueba exacta de Fisher) entre los mismos grupos de pacientes.

10.2. Relación entre variables

Finalizada la descripción de la muestra se procede posteriormente a la comparación de los resultados mediante la realización de un análisis bivalente:

- La independencia entre variables categóricas se comprobó mediante la prueba Chi-2 de Pearson. Las proporciones más relevantes se describen además mediante los intervalos de confianza al 95% y se compararon mediante la prueba exacta.
- La comparación de distribuciones -IP, IA- entre los distintos grupos se realizó mediante la prueba no paramétrica U de Man-Whitney.
- La relación entre variables continuas (IA y niveles de CGRP) se calculó mediante el coeficiente de regresión de Pearson.

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Durante el periodo de reclutamiento se identificaron 240 pacientes con migraña, incluyéndose en el análisis un total de 183 pacientes, 130 pacientes con criterios de MC y 53 con criterios de ME.

La edad media de las pacientes con MC fue más elevada que la edad media de las pacientes con ME (43,81±11,43 vs 39,02±12,84; p=0,002). Existen diferencias significativas entre ambos grupos en:

- prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (MC 13,8% vs ME 3,8%; p=0,048) y dislipemia (MC 18,5% vs ME 3,8%; p=0,010)
- abuso de analgésicos (MC 30,8% vs ME 3,8%; p<0,001)
- tratamiento sintomático con triptanes (MC 70,0% vs ME 41,5%; p<0,001)
- tratamiento preventivo de migraña con betabloqueantes (MC 25,4% vs ME 7,5%; p=0,008), amitriptilina (MC 29,2% vs ME 7,5%; p=0,006), inhibidores de la anhidrasa carbónica (MC 54,6% vs ME 11,3%; p<0,001) e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (MC 17,7% vs ME 0%; p<0,001). (Tabla 5)

Tabla 5. Descripción de las pacientes con MC y ME

	MC (n=130)	ME (n=53)	p
Edad	43,81±11,43	39,02±12,84	0,020
HTA	18 (13,8%)	2 (3,8%)	0,062
Diabetes	0 (0%)	1 (1,9%)	0,290
Dislipemia	24 (18,5%)	2 (3,8%)	0,009
Tabaquismo	18 (13,8%)	7 (13,2%)	1,000
Aura	63 (48,5%)	30 (56,6%)	0,333
Abuso de analgésicos	40 (30,8%)	2 (3,8%)	<0,001
AINES	96 (73,8%)	35 (66%)	0,366
Triptanes	91 (70%)	22 (41,5%)	<0,001
Beta-bloqueantes	33 (25,4%)	4 (7,5%)	0,008
Flunarizina	1 (0,8%)	0 (0%)	1,000
Amitriptilina	38 (29,2%)	4 (7,5%)	0,002
IAC	71 (54,6%)	6 (11,3%)	<0,001
Valproato	10 (7,7%)	3 (5,7%)	0,759
IECA	23 (17,7%)	0 (0%)	<0,001
ISRS	14 (10,8%)	4 (7,5%)	0,595

HTA: Hipertensión arterial, AINES: anti-inflamatorios no esteroideos, IAC: Inhibidores de la anhidrasa carbónica, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

No existen diferencias entre ambos grupos en la prevalencia de aura (MC 47,7% vs ME 56,6%; $p=0,33$) ni en el resto de variables estudiadas. (Tabla 5)

Si comparamos las características de las pacientes pertenecientes al grupo de MC en función de la presencia de aura entonces obtenemos que no existen diferencias significativas entre las pacientes incluidas en ambos grupos para ninguna de las variables recogidas. (Tabla 6)

Tabla 6. Descripción de las pacientes con MC en función de la presencia de aura

	MC sin aura (n= 67)	ME con aura (n=63)	<i>p</i>
Edad	44,43±12,08	43,14±10,74	0,521
HTA	12 (17,9%)	6 (9,5%)	0,208
Dislipemia	12 (17,9%)	12 (19%)	1,000
Tabaquismo	6 (9%)	12 (19%)	0,128
Abuso de analgésicos	18 (26,9)%	22 (34,9%)	0,347
AINES	49 (73,1%)	47 (74,6%)	1,000
Triptanes	50 (74,6%)	41 (65,1%)	0,235
Beta-bloqueantes	16 (23,9%)	17 (27%)	0,693
Flunarizina	0 (0%)	1 (1,6%)	0,485
Amitriptilina	17 (25,4%)	21 (33,3%)	0,341
IAC	37 (55,2%)	34 (54%)	1,000
Valproato	5 (7,5%)	5 (7,9%)	1,000
IECA	13 (19,4%)	10 (15,9%)	0,651
ISRS	10 (14,9%)	4 (6,3%)	0,158

HTA: Hipertensión arterial, AINES: anti-inflamatorios no esteroideos, IAC: Inhibidores de la anhidrasa carbónica, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

2. DETERMINACIÓN DE SHUNT DERECHA-IZQUIERDA

Se han realizado un total de 183 estudios de SDI mediante DTC con test de burbujas, de los que 181 se incluyeron en el análisis. La ausencia de ventana acústica adecuada en 1 paciente y la imposibilidad para la realización de una maniobra de Valsalva efectiva en 1 caso fueron la causa de exclusión del análisis de un total de 2 pacientes.

2.1. Comparación entre migraña crónica y migraña episódica

Se realizó estudio de SDI mediante estudio de DTC con test de burbujas de acuerdo con el método descrito con anterioridad en un total de 181 pacientes, de los cuales 128 estudios se realizaron en pacientes con MC y 53 en pacientes con ME.

En el grupo de pacientes con MC el estudio fue positivo en un total de 68 pacientes [53,1% (44.1–62.2)] mientras que la prevalencia entre las pacientes con ME fue de 29 estudios positivos [(54,7% (40.3–69.1)], no encontrando por tanto diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,871$) (Tabla 7)

Tabla 7. Prevalencia de SDI en MC y ME

	MC	ME
SDI positivo	68 (53,1%)	29 (54,7%)
SDI negativo	60 (46,9%)	24 (45,3%)

En cuando a las características del SDI, la distribución por tamaños del FOP entre las pacientes con y sin migraña fue la siguiente: 1-10 hits: 27 en MC vs 8 en ME, 10-25 hits: 15 en MC vs 2 en ME, patrón ducha: 11 en MC vs 4 en ME, patrón cortina: 15 en MC vs 15 en ME. Según estos resultados el tamaño del FOP fue masivo en 26 (20,3%) de las pacientes con MC y en 19 (35,8%) de las pacientes con ME ($p=0,037$), lo que implica la presencia de un FOP significativamente más grande en el grupo de ME. (Tabla 8)

Tabla 8. Tamaño del SDI en MC y ME

	MC	ME
SDI masivo	26 (20,3%)	19 (35,8%)
SDI no masivo	102 (79,7%)	34 (64,2%)

El SDI se detectó durante el reposo en 29 (22,7%) de las pacientes con MC y en 20 (37,7%) de las pacientes con ME ($p=0,044$), por lo que la presencia de FOP permanente es significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con ME. (Tabla 9)

Tabla 9. Fisiopatología del SDI en MC y ME

	MC	ME
SDI permanente	29 (22,7%)	20 (37,7%)
SDI latente	99 (77,34%)	33 (62,31%)

Tabla 10. Resumen de hallazgos relativos al SDI en MC y ME

	MC	ME	p
FOP positivo	68/128 (53,1%)	29/53 (54,7%)	0,871
- masivo	26/128 (20,3%)	19/53 (35,8%)	0,037
- permanente	29/128 (22,7%)	20/53 (37,7%)	0,044

2.2. Comparación entre pacientes con y sin aura

Se realizó estudio de SDI mediante estudio de DTC con test de burbujas de acuerdo con el método descrito con anterioridad a un total de 88 pacientes sin aura (incluyendo pacientes con ME y MC sin clínica de aura) y 93 pacientes con aura (incluyendo pacientes con MC y ME con historia sugestiva de aura)

En el grupo de pacientes sin aura el estudio fue positivo en un total de 43 pacientes (48,8%) mientras que la prevalencia entre las pacientes con aura fue de 54 estudios positivos (58%), no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,215$) (Tabla 11)

Tabla 11. Prevalencia de SDI en pacientes con y sin aura

	Pacientes sin aura	Pacientes con aura
SDI positivo	43 (48,8%)	54 (58,0%)
SDI negativo	45 (51,2%)	39 (42,0%)

La distribución por tamaños del FOP entre las pacientes con y sin aura fue la siguiente: 1-10 hits: 15 en pacientes sin aura vs 20 en pacientes con aura, 10-25 hits: 8 en pacientes sin aura vs 9 en pacientes con aura, patrón ducha: 7 en pacientes sin aura vs 8 en pacientes con aura, patrón cortina:

13 en pacientes sin aura vs 17 en pacientes con aura. Según estos resultados el tamaño del FOP fue masivo en 20 (22,7%) de las pacientes sin aura y en 25 (26,8%) de las pacientes con MA (p=0,887) por lo que no se identifican diferencias en el tamaño del FOP entre ambos grupos. (Tabla 12)

Tabla 12. Tamaño del SDI en pacientes con y sin aura

	Pacientes sin aura	Pacientes con aura
SDI masivo	20 (22,7%)	25 (26,8%)
SDI no masivo	68 (77,3%)	68 (73,2%)

El FOP se detectó durante el reposo en 19 (21,6%) de las pacientes sin aura y en 30 (32,2%) de las pacientes con aura (p=0,106) por lo que no existen diferencias significativas en la prevalencia de FOP permanente entre ambos grupos. (Tabla 13)

Tabla 13. Fisiopatología del SDI en pacientes con y sin aura

	Pacientes sin aura	Pacientes con aura
SDI permanente	19 (21,6%)	30 (32,2%)
SDI latente	69 (78,4%)	63 (67,8%)

Tabla 14. Resumen de hallazgos relativos al SDI en pacientes con y sin aura

	Pacientes sin aura	Pacientes con aura	p
FOP positivo	43/88 (48,8%)	54/93 (58,0%)	0,215
- masivo	20/88 (22,7%)	25/93 (26,8%)	0,518
- permanente	19/88 (21,6%)	30/93 (32,2%)	0,106

2.3. Comparación en migraña episódica con y sin aura

Se realizó estudio de SDI mediante estudio de DTC con test de burbujas de acuerdo con el método descrito con anterioridad en un total de 53 pacientes con ME, de los cuales 30 estudios se realizaron en pacientes con MA y 23 en pacientes con MO.

En el grupo de pacientes con MO el estudio fue positivo en un total de 12 pacientes (52,1%) mientras que la prevalencia entre las pacientes con MA fue de estudios 17 positivos (56,6%), no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos (p=0,745) (Tabla 15)

RESULTADOS

Tabla 15. Prevalencia de SDI en pacientes con ME en función del aura

	MA	MO
SDI positivo	12 (52,1%)	17 (56,6%)
SDI negativo	11 (47,9%)	13 (43,4%)

La distribución por tamaños del FOP entre las pacientes con ME con y sin aura fue la siguiente: 1-10 hits: 4 en MO vs 4 en MA, 10-25 hits: 0 en MO vs 2 en MA, patrón ducha: 2 en MO vs 2 en MA, patrón cortina: 6 en MO vs 9 en MA. Según estos resultados el tamaño del FOP fue masivo en 8 (34,7%) de las pacientes con MO y en 11 (36,6%) de las pacientes con MA ($p=0,887$) por lo que no se identifican diferencias en el tamaño del FOP entre ambos grupos. (Tabla 16)

Tabla 16. Tamaño del SDI en pacientes con ME en función del aura

	MA	MO
SDI masivo	8 (34,7%)	11 (36,6%)
SDI no masivo	15 (65,3%)	19 (63,4%)

El FOP se detectó durante el reposo en 7 (30,4%) de las pacientes con MO y en 13 (43,3%) de las pacientes con MA ($p=0,337$), por lo que no existen diferencias significativas en la prevalencia de FOP permanente entre ambos grupo. (Tabla 17)

Tabla 17. Fisiopatología del SDI en pacientes con ME en función del aura

	MA	MO
SDI permanente	7 (30,4%)	13 (43,3%)
SDI latente	16 (65,6%)	17 (56,7%)

Tabla 18. Resumen de hallazgos relativos al SDI en pacientes con ME en función del aura

	MA	MO	p
FOP positivo	12/23 (52.1%)	17/30 (56.6%)	.745
- masivo	8/23 (34.7%)	11/30 (36.6%)	.887
- permanente	7/23 (30.4%)	13/30 (43.3%)	.337

2.4. Comparación en MC con y sin aura

Se realizó estudio de SDI mediante estudio de DTC con test de burbujas de acuerdo con el método descrito con anterioridad a un total de 65 pacientes con MC sin aura y 63 pacientes con MC con aura.

En el grupo de pacientes con MC sin aura el estudio fue positivo en un total de 31 pacientes (47,7%) mientras que la prevalencia entre las pacientes con MC con aura fue de 37 estudios positivos (58,7%), si bien estas diferencias no fueron significativas ($p=0,221$) (Tabla 19)

Tabla 19. Prevalencia de SDI en pacientes con MC en función del aura

	MC sin aura	MC con aura
SDI positivo	31 (47,7%)	37 (58,7%)
SDI negativo	34 (52,3%)	26 (41,3%)

En cuanto a las características del SDI, la distribución por tamaños del FOP entre las pacientes con MC con y sin aura fue: 1-10 hits: 11 en MC sin aura vs 16 en MC con aura, 10-25 hits: 8 en MC sin aura vs 7 en MC con aura, patrón ducha: 5 en MC sin aura vs 6 en MC con aura, patrón cortina: 7 en MC sin aura vs 8 en MC con aura. Según estos resultados el tamaño del FOP fue masivo en 12 (18,5%) de las pacientes con MC sin aura y en 14 (22,2%) de las pacientes con MC con aura ($p=0,664$), no identificando diferencias en el tamaño del FOP entre ambos grupos. (Tabla 20)

Tabla 20. Tamaño del SDI en pacientes con ME en función del aura

	MC sin aura	MC con aura
SDI masivo	12 (18,5%)	14 (22,2%)
SDI no masivo	53 (81,5%)	49 (77,8%)

El SDI se detectó durante el reposo en 12 (18,5%) de las pacientes con MC sin aura y en 17 (27%) de las pacientes con MC con aura, por lo que tampoco existen diferencias significativas en cuanto a la fisiopatología del SDI entre los grupos ($p=0,294$) (Tabla 21)

Tabla 21. Fisiopatología del SDI en pacientes con ME en función del aura

	MC sin aura	MC con aura
SDI permanente	12 (18,5%)	17 (27,0%)
SDI latente	53 (81,5%)	46 (73,0%)

RESULTADOS

Tabla 22. Resumen de hallazgos relativos al SDI en pacientes con MC en función del aura

	MC sin aura	MC con aura	p
FOP positivo	31/65 (47,7%)	37/63 (58,7%)	0,221
- masivo	12/65 (18,5%)	14/63 (22,2%)	0,664
- permanente	12/65 (18,5%)	17/63 (27,0%)	0,294

3. ANÁLISIS DEL ÍNDICE DE APNEA

Se realizó estudio de DTC y estudio de vasorreactividad cerebral mediante test de apnea con cálculo del índice de apnea, según método descrito con anterioridad, al total de pacientes incluidas en el estudio. La ausencia de una ventana acústica adecuada y la intolerancia a la apnea prolongada no permitió un registro adecuado en 53 pacientes, quedando un total de 130 pacientes incluidas en el análisis, 97 pertenecientes al grupo de MC y 33 al grupo de ME (Tabla 23).

Tabla 23. Distribución de pacientes y arterias con estudio de IA

ARTERIA	MC (n=97)	ME (n=33)
ACM	97	33
ACP	92	26
AB	47	27

ACM: Arteria Cerebral Media ACP: Arteria Cerebral Posterior AB: Arteria Basilar

3.1. Comparación entre territorios arteriales en migraña episódica

Entre las pacientes con ME, el IA en la ACM fue de $1,623 \pm 0,496$ mientras que el IA en la ACP fue de $1,431 \pm 0,431$ y el IA en la AB fue de $1,420 \pm 0,453$.

La comparación entre los distintos territorios arteriales muestra diferencias significativas en el IA entre el territorio anterior (representado por la ACM) y el territorio posterior (representado por la AB y ACP). En concreto, el IA es significativamente menor en el territorio arterial posterior comparado con el IA del territorio arterial anterior. (Tabla 24)

Tabla 24. Comparación del IA entre territorios arteriales en ME

Índice de Apnea	Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	0,20423	0,36830	0,05547	0,35299	0,009
ACM - AB	0,19280	0,31183	0,06408	0,32152	0,005
ACP - AB	-0,08842	0,36939	-0,26646	0,08962	0,311

3.2. Comparación entre migraña episódica con y sin aura

a) La comparación del IA de arterias homólogas en las pacientes con ME, en función de la presencia de aura, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos: (Tabla 25)

- El IA de la ACM en las pacientes con MO fue de $1,657 \pm 0,532$, mientras que el IA de la ACM en las pacientes con MA con aura fue de $1,607 \pm 0,490$ ($p=0,790$).
- Entre las pacientes con MO, el IA de la ACP fue de $1,413 \pm 0,354$, mientras que entre las pacientes con MA el IA de la ACP fue de $1,438 \pm 0,465$ ($p=0,902$).
- En la AB de las pacientes pertenecientes al grupo de MO el IA fue de $1,504 \pm 0,507$, mientras que en la AB de las pacientes incluidas en el grupo de MA el IA fue de $1,361 \pm 0,419$ ($p=0,433$).

Tabla 25. Comparación del IA en pacientes con ME en función del aura

IA	MO	MA	<i>p</i>
ACM	$1,657 \pm 0,532$	$1,607 \pm 0,490$	0,790
ACP	$1,413 \pm 0,354$	$1,438 \pm 0,465$	0,902
AB	$1,504 \pm 0,507$	$1,361 \pm 0,419$	0,433

b) La comparación del IA entre de los distintos territorios arteriales en pacientes con ME en función de la presencia de aura muestra los siguientes resultados.

- Migraña episódica sin aura

En las pacientes con MO, la comparación del IA entre los distintos territorios arteriales no muestra diferencias significativas entre los territorios anterior y posterior. (Tabla 26)

Tabla 26. Comparación del IA entre territorios arteriales en ME sin aura

Índice de Apnea	Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	0,19286	0,22706	-0,01714	0,40285	0,066
ACM - AB	0,10700	0,26034	-0,07924	0,29324	0,226
ACP - AB	-0,10714	0,23634	-0,32572	0,11144	0,276

- Migraña episódica con aura

En las pacientes con MA, la comparación del IA entre los distintos territorios arteriales muestra diferencias significativas entre los territorios anterior y posterior, siendo significativamente menor en el territorio posterior. (Tabla 27)

Tabla 27. Comparación del IA entre territorios arteriales en ME con aura

Índice de Apnea	Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	0,20842	0,41369	0,00903	0,40781	0,041
ACM - AB	0,25000	0,33817	0,06273	0,43727	0,013
ACP - AB	-0,07750	0,43870	-0,35624	0,20124	0,553

3.3. Comparación entre migraña crónica y migraña episódica

El IA de la ACM en las pacientes con MC fue de $1,528 \pm 0,408$, mientras que el IA en la ACM en las pacientes con ME fue de $1,623 \pm 0,496$ ($p=0,323$).

Entre las pacientes con MC, el IA de la ACP fue de $1,420 \pm 0,406$, mientras que entre las pacientes con ME el IA de la ACP fue de $1,431 \pm 0,431$ ($p=0,908$).

En la AB de las pacientes pertenecientes al grupo de MC el IA fue de $1,450 \pm 0,352$, mientras que en la AB de las pacientes incluidas en el grupo de ME el IA fue de $1,420 \pm 0,453$ ($p=0,769$). (Tabla 28)

Tabla 28. Comparación del IA en pacientes con MC y ME

IA	MC	ME	<i>p</i>
ACM	$1,528 \pm 0,408$	$1,623 \pm 0,496$	0,323
ACP	$1,420 \pm 0,406$	$1,431 \pm 0,431$	0,908
AB	$1,450 \pm 0,352$	$1,420 \pm 0,453$	0,769

3.4. Comparación entre territorios arteriales en migraña crónica

Entre las pacientes con MC, el IA en la ACM fue de $1,528 \pm 0,408$ mientras que el IA en la ACP fue de $1,420 \pm 0,406$ y el IA en la AB fue de $1,450 \pm 0,352$.

La comparación entre los distintos territorios arteriales muestra diferencias significativas en el IA entre el territorio arterial anterior y el territorio posterior. En concreto, el IA es significativamente menor en el territorio posterior comparado con el IA del territorio arterial anterior. (Tabla 29)

Tabla 29. Comparación del IA entre territorios arteriales en MC

Índice de Apnea	Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	0,12344	0,34263	0,05288	0,19400	0,001
ACM - AB	0,15867	0,33341	0,05850	0,25883	0,003
ACP - AB	-0,03773	0,22887	-0,10731	0,03186	0,280

3.5. Comparativa entre migraña crónica con y sin aura

a) La comparación del IA de arterias homólogas en las pacientes con MC, en función de la presencia de aura, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos: (Tabla 30)

- El IA de la ACM en las pacientes con MC sin aura fue de $1,559 \pm 0,441$, mientras que el IA de la ACM en las pacientes con MC con aura fue de $1,493 \pm 0,370$ ($p=0,425$).
- Entre las pacientes con MC sin aura, el IA de la ACP fue de $1,413 \pm 0,406$, mientras que entre las pacientes con MC con aura el IA de la ACP fue de $1,428 \pm 0,411$ ($p=0,854$).
- En la AB de las pacientes pertenecientes al grupo de MC sin aura el IA fue de $1,380 \pm 0,397$, mientras que en la AB de las pacientes incluidas en el grupo de MC con aura el IA fue de $1,506 \pm 0,307$ ($p=0,242$).

Tabla 30. Comparación del IA en pacientes con MC en función del aura

IA	MC sin aura	MC con aura	<i>p</i>
ACM	$1,559 \pm 0,441$	$1,493 \pm 0,370$	0,425
ACP	$1,413 \pm 0,406$	$1,428 \pm 0,411$	0,854
AB	$1,380 \pm 0,397$	$1,506 \pm 0,307$	0,242

b) La comparación del IA de los distintos territorios arteriales en las pacientes con MC, en función de la presencia de aura, muestra diferencias más significativas entre los pacientes con MC sin aura.

- Migraña crónica sin aura

En las pacientes con MC sin aura, la comparación del IA entre los distintos territorios arteriales muestra diferencias significativas entre los territorios anterior y posterior, siendo significativamente menor en el territorio posterior. (Tabla 31)

Tabla 31. Comparación del IA entre territorios arteriales en MC sin aura

Índice de Apnea	Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	0,17542	0,37229	0,06731	0,28352	0,002
ACM - AB	0,20476	0,41828	0,01436	0,39516	0,036
ACP - AB	-0,00700	0,22110	-0,11048	0,09648	0,889

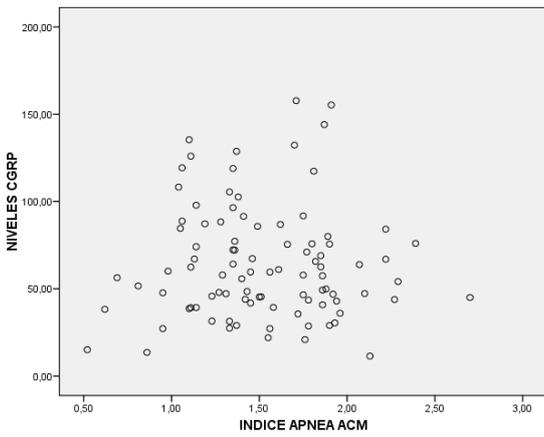
- Migraña crónica con aura

En las pacientes con MC con aura, la comparación entre los distintos territorios arteriales muestra un IA significativamente menor en la AB respecto a la ACM, sin diferencias significativas en el resto de comparaciones. (Tabla 32)

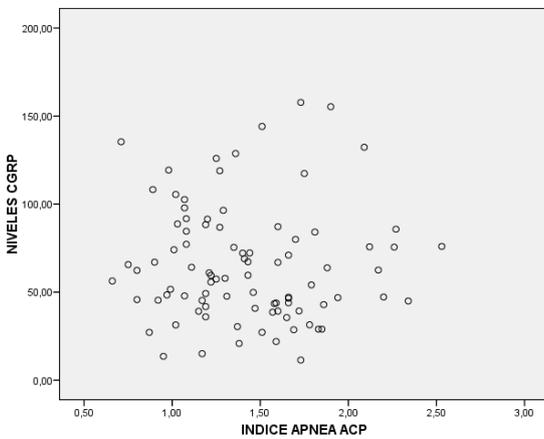
Tabla 32. Comparación del IA entre territorios arteriales en MC con aura

Índice de Apnea	Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	0,06800	0,30219	-0,02279	0,15879	0,138
ACM - AB	0,11833	0,23850	0,01762	0,21904	0,023
ACP - AB	-0,06333	0,23673	-0,16330	0,03663	0,203

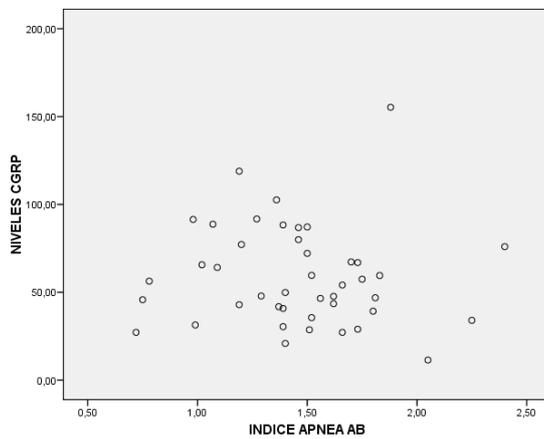
3.6. Relación entre IA y niveles de CGRP



Correlación entre los niveles de CGRP y el IA en la ACM



Correlación entre los niveles de CGRP y el IA en la ACP



Correlación entre los niveles de CGRP y el IA en la AB

No existe correlación entre los niveles de CGRP y el IA en los distintos territorios arteriales

3.7. Comparación del IA en función de la frecuencia de los ataques migraña

La clasificación de las pacientes en función del número de ataques mensual de migraña en el momento de inclusión en el estudio, permite dividir a las pacientes entre aquellas con menos de 15 días de dolor al mes o aquellas con 15 o más días de dolor al mes. En el primero de estos grupos quedarían incluidas un total de 48 pacientes y en segundo un total de 107. En 2 pacientes dada la dificultad para la obtención de información no fue posible la asignación en ninguno de los grupos referidos.

La comparación del IA tras re-clasificar a las pacientes según lo especificado anteriormente no mostró diferencias significativas en ninguno de los territorios arteriales comparados. (Tabla 33)

- El IA de la ACM en las pacientes con ≥ 15 crisis/mes fue de $1,540 \pm 0,423$, mientras que el IA en la ACM de las pacientes con < 15 crisis/mes fue de $1,473 \pm 0,429$ ($p=0,453$).
- Entre las pacientes con ≥ 15 crisis/mes, el IA de la ACP fue de $1,422 \pm 0,430$, mientras que entre las pacientes con < 15 crisis/mes el IA de la ACP fue de $1,419 \pm 0,413$ ($p=0,978$).
- En la AB de las pacientes pertenecientes al grupo de ≥ 15 crisis/mes el IA fue de $1,406 \pm 0,377$, mientras que en la AB de las pacientes incluidas en el grupo de < 15 crisis/mes el IA fue de $1,363 \pm 0,335$ ($p=0,657$) no mostrando diferencias entre ambos grupos.

Tabla 33. Comparación del IA en función de la frecuencia de las crisis en el momento del reclutamiento

IA	≥ 15 crisis / mes	< 15 crisis / mes	p
ACM	$1,540 \pm 0,423$	$1,473 \pm 0,429$	0,453
ACP	$1,422 \pm 0,430$	$1,419 \pm 0,413$	0,978
AB	$1,406 \pm 0,377$	$1,363 \pm 0,335$	0,657

4. ANÁLISIS DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD

Se realizó estudio de DTC y cálculo del IP según método descrito con anterioridad al total de pacientes incluidas en el estudio. La ausencia de una ventana acústica adecuada no permitió un registro adecuado en un total de 12 pacientes, quedando un total de 171 estudios de DTC incluidos en el análisis, 51 pertenecientes a pacientes con ME y 120 de pacientes con MC.

La variabilidad anatómica de las pacientes permitió la obtención del IP en las distintas arterias objeto de estudio según se indica en la siguiente tabla. (Tabla 34)

Tabla 34. Distribución de pacientes y arterias con estudio de IP

ARTERIA	MC (n=120)	ME (n=51)
ACM1	120	51
ACM1 izquierda	117	50
ACM1 derecha	120	50
ACP1	112	43
ACP1 izquierda	97	34
ACP1 derecha	101	38
AB	54	41

ACM: Arteria Cerebral Media ACP: Arteria Cerebral Posterior AB: Arteria Basilar

4.1. Comparación entre territorios arteriales en migraña episódica

Entre las pacientes con ME, el IP en la ACM fue de $0,908 \pm 0,109$ mientras que el IP en la ACP fue de $0,916 \pm 0,101$ y el IP en la AB fue de $0,920 \pm 0,100$. La comparación entre los distintos territorios arteriales no muestra diferencias significativas ($p > 0,1$). (Tabla 35)

Tabla 35. Comparación del IP entre territorios arteriales en ME

Índice de Pulsatilidad	Media	Desviación ttp.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	-0,00628	0,10699	-0,03921	0,02665	0,702
ACM - AB	-0,01171	0,08718	-0,03922	0,01581	0,395
ACP - AB	0,00056	0,09841	-0,03274	0,03385	0,973

4.2. Comparación en migraña episódica con y sin aura

a) La comparación del IP de arterias homólogas en las pacientes con ME, en función de la presencia de aura, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos: (Tabla 36)

- El IP de la ACM en las pacientes con MO fue $0,908 \pm 0,099$, mientras que el IP de la ACM en las pacientes con MA fue de $0,909 \pm 0,117$ ($p=0,992$).
- Entre las pacientes con MO, el IP de la ACP fue de $0,910 \pm 0,114$, mientras que entre las pacientes con MA el IP de la ACP fue de $0,920 \pm 0,092$ ($p=0,758$).
- En la AB de las pacientes pertenecientes al grupo de MO el IP fue de $0,932 \pm 0,099$, mientras que en la AB de las pacientes incluidas en el grupo de MA el IP fue de $0,910 \pm 0,102$ ($p=0,490$).

Tabla 36. Comparación del IP en pacientes con ME en función del aura

IP	MO	MA	<i>p</i>
ACM	$0,908 \pm 0,099$	$0,909 \pm 0,117$	0,992
ACP	$0,910 \pm 0,114$	$0,920 \pm 0,092$	0,758
AB	$0,932 \pm 0,099$	$0,910 \pm 0,102$	0,490

b) La comparación del IP entre de los distintos territorios arteriales en las pacientes con ME en función de la presencia de aura no muestra diferencias significativas ($p>0,1$)

- Migraña episódica sin aura (Tabla 37)

Tabla 37. Comparación del IP entre territorios arteriales en ME sin aura

Índice de Pulsatilidad	Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	0,00500	0,11299	-0,05119	0,06119	0,853
ACM - AB	-0,00947	0,08501	-0,05045	0,03150	0,633
ACP - AB	-0,01176	0,11007	-0,06836	0,04483	0,665

- Migraña episódica con aura (Tabla 38)

Tabla 38. Comparación del IP entre territorios arteriales en ME con aura

Índice de Pulsatilidad	Media	Desviación tít.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	-0,01440	0,10405	-0,05735	0,02855	0,496
ACM - AB	-0,01364	0,09095	-0,05396	0,02669	0,490
ACP - AB	0,01158	0,08827	-0,03097	0,05412	0,575

4.3. Comparación entre migraña crónica y episódica

La comparación del IP de arterias homólogas entre las pacientes con MC y ME no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. (Tabla 39)

- El IP de la ACM en las pacientes con MC fue de $0,889 \pm 0,131$, mientras que el IP de la ACM en las pacientes con ME fue de $0,908 \pm 0,109$ ($p=0,309$).
- Entre las pacientes con MC, el IP de la ACP fue de $0,910 \pm 0,151$, mientras que entre las pacientes con ME el IP de la ACP fue de $0,916 \pm 0,101$ ($p=0,770$).
- En la AB de las pacientes pertenecientes al grupo de MC el IP fue de $0,882 \pm 0,146$, mientras que en la AB de las pacientes incluidas en el grupo de ME el IP fue de $0,920 \pm 0,100$ ($p=0,136$).

Tabla 39. Comparación del IP en pacientes con MC y ME

IP	MC	ME	<i>p</i>
ACM	$0,889 \pm 0,131$	$0,908 \pm 0,109$	0,309
ACP	$0,910 \pm 0,151$	$0,916 \pm 0,101$	0,770
AB	$0,882 \pm 0,146$	$0,920 \pm 0,100$	0,136

4.4. Comparación entre territorios arteriales en migraña crónica

El IP en la ACM fue de $0,889 \pm 0,131$ mientras que el IP en la ACP fue de $0,910 \pm 0,151$ y el IP en la AB fue de $0,882 \pm 0,146$. No se objetivan diferencias significativas entre los distintos territorios arteriales ($p > 0,05$). (Tabla 40)

Tabla 40. Comparación del IP entre territorios arteriales en MC

Indice de Pulsatilidad	Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	-0,01857	0,11084	-0,03932	0,00218	0,079
ACM - AB	-0,01907	0,12099	-0,05210	0,01395	0,252
ACP - AB	0,01571	0,13062	-0,02181	0,05323	0,404

4.5. Comparación en migraña crónica con y sin aura

a) La comparación del IP de arterias homólogas en las pacientes con MC, en función de la presencia de aura, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos: (Tabla 41)

- El IP de la ACM en las pacientes con MC sin aura fue de $0,906 \pm 0,132$, mientras que el IP de la ACM en las pacientes con MC con aura fue de $0,870 \pm 0,127$ ($p=0,143$).
- Entre las pacientes con MC sin aura, el IP de la ACP fue de $0,930 \pm 0,158$, mientras que entre las pacientes con MC con aura el IP de la ACP fue de $0,890 \pm 0,142$ ($p=0,162$).
- En la AB de las pacientes pertenecientes al grupo de MC sin aura el IP fue de $0,875 \pm 0,117$, mientras que en la AB de las pacientes incluidas en el grupo de MC con aura el IP fue de $0,887 \pm 0,169$ ($p=0,762$).

Tabla 41. Comparación del IP en pacientes con MC en función del aura

IP	MC sin aura	MC con aura	<i>p</i>
ACM	$0,906 \pm 0,132$	$0,870 \pm 0,127$	0,143
ACP	$0,930 \pm 0,158$	$0,890 \pm 0,142$	0,162
AB	$0,875 \pm 0,117$	$0,887 \pm 0,169$	0,762

b) La comparación del IP entre de los distintos territorios arteriales en las pacientes con MC en función de la presencia de aura no muestra diferencias significativas ($p>0,05$)

- Migraña crónica sin aura (Tabla 42)

Tabla 42. Comparación del IA entre territorios arteriales en MC sin aura

Indice de Pulsatilidad	Media	Desviación tıp.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	-0,02268	0,13046	-0,05762	0,01226	0,199
ACM - AB	0,00520	0,11594	-0,04266	0,05306	0,824
ACP - AB	0,05273	0,10669	0,00542	0,10003	0,061

- Migraña crónica con aura (Tabla 43)

Tabla 43. Comparación del IA entre territorios arteriales en MC con aura

Indice de Pulsatilidad	Media	Desviación tıp.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		Sig. (bilateral)
			Inferior	Superior	
ACM - ACP	-0,01446	0,08797	-0,03802	0,00090	0,224
ACM - AB	0,04000	0,12332	-0,08691	0,00691	0,092
ACP - AB	0,01444	0,14214	-0,07067	0,04178	0,602

5. LESIONES DE SUSTANCIA BLANCA EN MIGRAÑA CRÓNICA

Se realizaron un total de 91 estudios de RM craneal en pacientes pertenecientes al grupo de MC según el protocolo descrito con anterioridad.

Un total de 33 pacientes (36%) presentaba LSB en el estudio, mientras que en 56 de las pacientes (64%) no se objetivaron dichas lesiones.

La edad de las pacientes con lesiones de sustancia blanca fue significativamente más elevada entre las pacientes con lesiones de sustancia blanca (SI 35,64±11,98 vs NO 46,76±10,11; p<0,001) No se encontraron otras diferencias significativas entre las pacientes con y sin lesiones en el estudio de RM para el resto de las variables recogidas. (Tabla 44)

Tabla 44. Descripción de las pacientes con y sin LSB

	LSB NO (n=33)	LSB SI (n=58)	<i>p</i>
Edad	35,64 ± 11,98	46,76 ± 10,11	<0,001
HTA	2 (6,1%)	9 (15,5%)	0,183
Dislipemia	6 (18,2%)	12 (20,7%)	0,773
Tabaquismo	2 (6,1 %)	9 (15,5%)	0,183
Abuso de analgésicos	10 (30,3%)	21 (36,2%)	0,568
AINES	25 (75,8%)	41 (70,7%)	0,603
Triptanes	20 (60,6%)	43 (74,1%)	0,179
Beta-bloqueantes	8 (24,2%)	16 (27,6%)	0,728
Amitriptilina	10 (30,3%)	14 (24,1%)	0,521
IAC	23 (69,7%)	36 (62,1%)	0,464
Valproato	2 (6,1%)	3 (5,2%)	0,858
IECA	3 (9,1%)	12 (20,7%)	0,152
ISRS	2 (6,1%)	8 (13,8%)	0,257

HTA: Hipertensión arterial, AINES: anti-inflamatorios no esteroideos, IAC: Inhibidores de la anhidrasa carbónica, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

5.1. Relación entre lesiones de sustancia blanca y aura

No se encontraron diferencias significativas relativas a la prevalencia de aura entre las pacientes con y sin lesiones de sustancia blanca ($p=0,829$). La presencia de aura no se asocia con un aumento del riesgo de lesiones de sustancia blanca ($OR=0,878$; $IC\ 95\% = 0,374-2,066$) (Tabla 45)

Tabla 45. Relación entre LSB y aura en MC

	LSB NO	LSB SI
MC sin aura	16/33 (48,5%)	30/58 (51,8%)
MC con aura	17/33 (51,5%)	28/58 (48,2%)

5.2. Relación entre lesiones de sustancia blanca y shunt derecha-izquierda

No se encontraron diferencias significativas relativas a prevalencia, tamaño o fisiopatología del SDI entre las pacientes migrañosas con y sin LSB en el estudio de RM ($p>0,05$). (Tabla 46)

Tabla 46. Relación entre LSB y SDI en MC

	LSB NO	LSB SI *	<i>p</i>
SDI	16/33 (48,5%)	30/56 (53,6%)	0,807
SDI masivo	4/33 (12,1%)	13/56 (23,2%)	0,314
SDI permanente	6/33 (18,2%)	13/56 (23,2%)	0,770

* 2 pacientes con LSB en el estudio de RMN fueron excluidas del análisis por imposibilidad para estudio de SDI (n=56).

5.3. Relación entre lesiones de sustancia blanca e índice de pulsatilidad

El análisis del IP no ha mostrado diferencias significativas entre las pacientes con y sin LSB para ninguno de los territorios arteriales estudiados ($p>0,05$). (Tabla 47)

Tabla 47. Relación entre LSB e IP en MC

	LSB NO	LSB SI	<i>p</i>
IP ACM	0,921 ± 0,126	0,888 ± 0,141	0,265
IP ACP	0,938 ± 0,162	0,886 ± 0,143	0,155
IP AB	0,876 ± 0,116	0,852 ± 0,144	0,636

5.4. Relación entre lesiones de sustancia blanca e índice de apnea

El IA no mostró diferencias para ninguno de los territorios explorados al comparar el grupo de pacientes con LSB y el grupo de pacientes sin LSB en el estudio de RM ($p>0,05$). (Tabla 48)

Tabla 48. Relación entre LSB e IA en MC

	LSB NO	LSB SI	p
IA ACM	1,597 ± 0,450	1,512 ± 0,371	0,423
IA ACP	1,440 ± 0,391	1,402 ± 0,382	0,697
IA AB	1,541 ± 0,240	1,450 ± 0,322	0,447

5.5. Relación entre lesiones de sustancia blanca y niveles de CGRP

No existe una relación entre los niveles de CGRP y la presencia de LSB en el estudio de RM en el grupo de pacientes con MC ($p>0,05$). (Tabla 49)

Tabla 49. Relación entre LSB y niveles de CGRP en MC

LSB	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Sig. (bilateral)
			Límite inferior	Límite superior	
No	63,9591	32,94700	52,2766	75,6416	0,716
Si	66,6061	33,24112	57,7040	75,5081	

V. DISCUSIÓN

1. RELACIÓN ENTRE FOP Y MIGRAÑA

Los resultados de este estudio muestran una prevalencia de FOP entre los pacientes con MC del 53%, superior a la descrita para la población general (25%). Comparados con la prevalencia de FOP en MC descrita en estudios previos, estos datos se sitúan en una posición intermedia entre la prevalencia descrita para por Nahas et al.¹¹⁹ (66%) y Kaya Eren et al.¹¹⁶ (32%). Sin embargo los resultados de este estudio no muestran diferencias en la prevalencia de FOP entre los pacientes con ME y MC, por lo que no parece existir una relación entre la presencia de FOP y la frecuencia de los ataques de migraña. La ausencia de diferencias en términos de prevalencia de FOP entre MC y ME concuerda con lo descrito por Dalla Volta et al.¹⁰⁷, Chambers et al.¹⁰⁶, Domitrz et al.¹¹², Garg et al.¹¹⁵ y Kaya Eren et al.¹¹⁶, en cuyos trabajos no se demostró la existencia de una relación entre la frecuencia de los ataques de migraña y la presencia de FOP entre los pacientes con migraña. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio había comparado de manera directa la prevalencia de FOP entre MC, como grupo representativo de pacientes migrañosos una frecuencia máxima de ataques, y ME.

En este estudio tampoco hemos encontrado diferencias significativas en la prevalencia y características del FOP entre las pacientes migrañosas con y sin clínica de aura, incluso tras analizar por separado las pacientes con y sin aura pertenecientes al grupo de MC y ME. En 1998 Del Sette y colaboradores¹⁰⁰ fueron los primeros en describir la relación entre migraña y FOP. Estos autores describieron una alta prevalencia de SDI entre los pacientes migrañosos (41%), similar a la objetivada en pacientes <50 años no migrañosos con ictus (35%) y significativamente superior a la observada entre los pacientes no migrañosos (16%). Desde entonces numerosos estudios han estudiado la prevalencia de FOP en los pacientes con migraña. Un meta-análisis publicado en el año 2008¹¹² estableció una probabilidad de tener FOP entre los migrañosos 2,5 veces superior respecto a los no migrañosos. La elevada prevalencia de FOP en los pacientes migrañosos (entre un 15-53% según la serie y técnica empleada) derivaba de la elevada prevalencia de FOP entre los pacientes con MA (55%), ya que no existen datos que avalen una mayor prevalencia de FOP entre los pacientes con MO.

Sin embargo existen datos más recientes que rebaten estos resultados. Nuestros resultados concuerdan con los publicados por Rundek et al.¹¹⁴, Garg et al.¹¹⁵ y Kahya Eren et al.¹¹⁶, en los que no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de FOP asociadas a la presencia de aura entre los pacientes migrañosos. Sólo un estudio, el publicado por Nahas et al.¹¹⁹, compara la

prevalencia de FOP en MC en función de la presencia de aura. Como en nuestro caso, estos autores no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que la alta prevalencia de FOP entre los pacientes con MC parece independiente de la presencia de aura. Sin embargo cabe destacar el hecho de que en los resultados de nuestro estudio -tanto en el total de pacientes migrañosas, como entre aquellas con ME o con MC- la prevalencia de FOP es mayor entre el subgrupo de pacientes con aura, por lo que no es descartable que un aumento del tamaño muestral hubiera arrojado resultados significativos. Por otro lado existen diferencias metodológicas entre los distintos estudios publicados que podrían justificar las diferencias observadas e interferir en la comparación de resultados entre los mismos. Mientras que en nuestro estudio el diagnóstico de migraña y aura se basa en la anamnesis directa de las pacientes por un neurólogo especialista en cefaleas, en otros trabajos el diagnóstico de migraña y del aura se realiza en base a un cuestionario relleno por los propios enfermos. Si emitir un correcto diagnóstico y clasificación de los pacientes es en ocasiones difícil hasta para aquellos más especializados en el tema, parece lógico argumentar que un diagnóstico basado en las preguntas de un test podría dar lugar a errores en la clasificación de los pacientes con mayor frecuencia. Al margen de la correcta clasificación de los pacientes en función del aura, factores como la actividad del aura podrían igualmente interferir en los resultados. Si bien en nuestro estudio se incluyeron pacientes con historia previa de aura y no necesariamente activa o reciente, en otros trabajos los pacientes necesariamente presentaban aura reciente y son muchos los estudios en los que no se especifica este punto, lo que de igual manera podría dificultar la extrapolación de resultados.

A diferencia de los pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular y migraña -en los que se ha descrito una mayor proporción de FOP masivo y permanente- entre los pacientes migrañosos sin historia de patología cerebrovascular activa, la existencia de diferencias relativas al tamaño y la funcionalidad del FOP en función de la presencia de migraña, aura o frecuencia de los ataques no ha sido confirmada. En cuanto a las características del FOP, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en la prevalencia de FOP masivo o permanente asociado a la presencia de aura en ninguno de los grupos analizados. No obstante, si bien la proporción de FOP masivo es prácticamente superponible entre las pacientes con y sin aura en todos los grupos, la presencia de FOP permanente es mayor entre las pacientes con aura en todos los grupos, por lo que quizás -y en analogía con la prevalencia del FOP- un aumento del número de pacientes incluidas en el estudio hubiese obtenido resultados sugestivos de la participación del FOP permanente en la fisiopatología del aura.

La prevalencia de FOP masivo y permanente en nuestro estudio coincide con lo descrito previamente en la literatura para la migraña en general y la MC en particular. Entre los pacientes migrañosos, los distintos estudios muestran prevalencias de FOP masivo del 21-30% y de FOP permanente del 10-25%. Entre los pacientes con MC la prevalencia de FOP masivo ha sido descrito entre el 11-23% mientras que la prevalencia de FOP permanente en MC -descrita por Guo et al.¹²⁰ se ha calculado del 12%, datos similares a los descritos para la migraña en general. Sin embargo los resultados de este estudio no muestran datos sugestivos de la existencia de relación alguna entre la frecuencia de las crisis de migraña y la severidad del FOP. Al comparar las pacientes con MC y ME, la proporción de FOP masivo y permanente es significativamente más elevada entre éstas últimas siendo superior incluso a la descrita previamente en la literatura para la población migrañosa. Este hallazgo no había sido descrito con anterioridad, y puesto que no existen otros referentes en la literatura médica en los que se comparen de manera directa las características del FOP entre pacientes con MC y ME, tampoco es posible confrontar nuestros resultados con los publicados con anterioridad. Aunque este hallazgo puede ser debido simplemente el número, relativamente reducido, de pacientes con ME incluidos en el estudio y la dificultad que supone la diferenciación entre pacientes con ME de elevada frecuencia y MC (como es el caso de pacientes derivados a una consulta especializada de cefaleas), este resultado es congruente con lo descrito por aquellos autores como Jesurum et al.¹²³ y Wilmshurst et al.¹²⁴ En similitud con nuestros resultados, estos autores identificaron una elevada proporción de FOP permanente y masivo en los pacientes migrañosos independientemente de la presencia de aura.

Los datos de este estudio no muestran una mayor prevalencia de FOP, FOP masivo o FOP permanente en nuestra muestra de pacientes con MC y LSB en el estudio de RM. Como en el caso del hallazgo previo, tampoco en este caso existen estudios previos similares con los que establecer comparaciones óptimas. En su defecto, la comparación puede establecerse con estudios en los que se analizó la prevalencia de FOP en una población de pacientes migrañosos (no necesariamente con MC como en nuestro estudio) en función de la presencia de LSB. Como en nuestro caso, la mayoría de los estudios (publicados por Bosca y Banco et al.¹⁵⁶, del Sette al.¹⁵⁷, Adami et al.¹⁵⁸ y Koppe et al.¹¹⁸) coinciden con nuestros resultados al no identificar diferencias en la prevalencia o características del FOP en función de la presencia o de la localización de las LSB. A su vez, esta aparente falta de relación entre el hallazgo de LSB y la detección de FOP pone en entredicho el papel del FOP como nexo de unión entre migraña y patología isquémica cerebrovascular. Por otro lado también pone en duda la participación del FOP en la fisiopatología de la migraña mediante el mecanismo de embolismo paradójico en favor de teorías fisiopatológicas alternativas como la “no inactivación” de metabolitos a nivel pulmonar.

La elevada prevalencia de FOP en esta muestra de pacientes, y especialmente entre aquellas con ME, sugiere la participación del mismo en los mecanismos desencadenantes del dolor. Esta hipótesis quedaría reforzada por el elevado porcentaje de pacientes con FOP masivo y permanente. Por otro lado y como se ha referido con anterioridad, la falta de correlación entre presencia de FOP y lesiones en el estudio de RM orienta hacia la existencia de un mecanismo alternativo al embolismo paradójico. Sin embargo, los resultados del estudio no sugieren la participación del FOP en la cronificación del dolor migrañoso. Estos hallazgos son compatibles con los resultados del único ensayo clínico prospectivo, randomizado y aleatorizado en el que se ha determinado la eficacia del cierre percutáneo del FOP en la migraña, el estudio MIST¹²¹. Este estudio no demostró diferencias en términos de resolución o disminución de la frecuencia o intensidad de los ataques entre los sometidos a cierre del FOP y los no tratados, lo que contrasta con estudios recientes -como el de Koppen et al.¹¹⁸- en el que la presencia de shunt permanente en pacientes con MA se asocia con una mayor recurrencia de crisis. Nuestros resultados, por tanto, no apoyan la indicación del cierre del FOP como tratamiento preventivo de la migraña crónica o de elevada frecuencia.

En conjunto los resultados de este estudio no avalan la participación del FOP en la fisiopatología de la MC. La explicación a la alta prevalencia de FOP entre las pacientes con MC puede basarse en el hecho de que MC y ME no compartan las mismas bases fisiopatológicas, tratándose de dos estadios diferentes de una misma entidad en el que los mecanismos de inicio y cronificación del dolor sean distintos. Finalmente los datos obtenidos tampoco avalan la presencia de FOP, independientemente de sus características, como responsable o mediador en la aparición de LSB en los estudios de RM.

2. VASORREACTIVIDAD CEREBRAL Y MIGRAÑA

Teniendo en cuenta la edad de nuestras pacientes, y de acuerdo con los valores de normalidad de la VRC -determinada por DTC mediante test de apnea- descritos en nuestro medio²⁴⁰, los resultados de este estudio muestran unos valores de IA en el rango de la normalidad para la ACM y la AB. Como contrapartida, no existen valores de normalidad claramente definidos en la literatura para la ACP con los que establecer comparaciones. En todas las pacientes incluidas en el estudio el IA obtenido fue superior a 0.69, considerado como valor límite por debajo del cual existe un alto riesgo de isquemia. Esto se cumple, durante el periodo intercrítico, tanto para las pacientes pertenecientes al grupo de ME como en el grupo formado por pacientes con MC e independientemente de la presencia o no de aura.

Los resultados de este estudio no muestran diferencias en la VRC entre las pacientes con ME y MC en ninguna de las arterias exploradas (ACM, ACP y AB), incluso tras analizar estos resultados en función de la frecuencia real de las crisis en el momento del reclutamiento. Estos datos sugieren que la frecuencia de las crisis de migraña no es un factor determinante en la aparición de disfunción endotelial manifiesta como alteración de la vasorreactividad cerebral. Aunque no enteramente comparable por realizarse el estudio en población migrañosa y utilizar pacientes no migrañosos como control, nuestros resultados son congruentes con el trabajo de Totaro et al.²⁰⁴ En dicho trabajo los autores no identificaron cambios en la VRC de los pacientes migrañosos asociada a la frecuencia de los episodios de dolor. Hasta la fecha sólo otros 2 estudios han analizado la VRC en pacientes con MC, los publicados por González-Quintanilla et al.¹⁸⁹ y Akgün et al.²¹¹ En contraposición con los resultados de este estudio, estos autores detectaron una alteración de la vasorreactividad asociada a una mayor frecuencia de crisis migrañosas. En ambos trabajos, el estudio del IA en las arterias cerebrales mostró una reducción de la VRC en las arterias del territorio anterior (ACM) y posterior (ACP-AB) en pacientes con MC respecto a pacientes con ME o controles no migrañosos. Además estas diferencias se mostraron independientes de la presencia o no de aura y de la administración o tipo de tratamiento preventivo. Si bien en todos los trabajos el estudio de VRC se realizó durante periodo intercrítico y la clasificación de los pacientes como ME o MC se realizó de acuerdo con la clasificación de la ICHD-III (beta), existen diferencias metodológicas entre ellos que podrían justificar las diferencias observadas. Las diferencias en la selección de pacientes (con exclusión de pacientes con aura) y en el grupo control (pacientes sanos no migrañosos) en el estudio de Akgün et al. respecto a este estudio hacen que los resultados no sean enteramente comparables. Respecto al trabajo realizado por González-Quintanilla las principales diferencias se basan por un

lado en la exclusión de pacientes con factores de riesgo cardiovascular en dicho estudio y por otro en la continuación de tratamiento preventivo (con potencial efecto vasoactivo) en nuestro grupo de pacientes con MC.

Tampoco en nuestro estudio se objetivan diferencias en la vasorreactividad cerebral en las distintas arterias exploradas en función de la presencia o no de aura. Este se cumple tanto al comparar las pacientes con y sin aura pertenecientes al grupo de ME como al comparar las pacientes pertenecientes al grupo de MC. Por lo tanto, de nuestro resultado puede inferirse que el aura migrañosa no es un factor clave en la aparición de alteración de la VRC. Los estudios publicados con anterioridad muestran resultados contradictorios en relación a los cambios en la VRC en los pacientes migrañosos con y sin aura durante el periodo intercrítico. También son distintos los resultados obtenidos en los escasos estudios en los que se compara de manera directa la respuesta a la hipercapnia en las arterias cerebrales en pacientes migrañosos con y sin migraña. Sin embargo, en similitud con nuestros resultados, en ninguno de estos estudios se ha objetivado una alteración de la VRC asociada a la presencia de aura. Comparados con controles sanos, Totaro et al.²⁰⁴ objetivaron una disminución de la VRC en únicamente pacientes con MO, sin objetivar cambios en los pacientes con MA. Silvestrini et al.²⁰⁶ tampoco objetivaron alteraciones en la VRC vinculadas a la presencia de aura al comparar pacientes migrañosos con controles sanos. Finalmente, en el único estudio realizado en pacientes con MC en el que se compara la VRC en función de la presencia de aura (publicado por González-Quintanilla et al.¹⁸⁹) tampoco se observaron diferencias en la VRC de los pacientes basadas en la presencia de aura.

A diferencia de pacientes sanos, en los que no se han constado diferencias significativas en la vasorreactividad cerebral de los territorios arteriales anterior y posterior^{198,199}, la comparación del IA entre dichos territorios en este estudio muestra una menor vasorreactividad en las arterias ACP y AB respecto a la ACM, tanto entre las pacientes con ME como entre las pacientes con MC. Estos resultados apoyan las conclusiones de estudios previos en los que estas diferencias ya habían sido constatadas. Comparadas con la ACM, Perko et al.¹⁹⁴ constataron una menor vasorreactividad en la ACP, Silvestrini et al.²⁰⁰ en la AB y Rajan et al.¹⁸⁵ en ambas arterias. Tradicionalmente se ha esgrimido una alteración de origen neurógeno en la autorregulación autonómica vascular de las arterias cerebrales limitada al territorio posterior como justificante de estas diferencias. Sin embargo, y en base a los hallazgos descritos en la población migrañosa, no es descartable la alteración en los mecanismos vasodiladores dependientes de NO secundaria a una disfunción endotelial de predominio en las arterias del territorio posterior asociada a la migraña.

Los resultados del presente estudio muestran además algunas diferencias en función de la frecuencia de los episodios y la presencia o no de aura. Mientras que entre las pacientes con ME las diferencias en la VRC entre territorio anterior y posterior sólo son identificables entre las pacientes con aura, en el grupo de pacientes con MC estas diferencias se producen tanto en pacientes con aura como en pacientes sin aura. Salvando diferencias metodológicas, los hallazgos de este estudio concuerdan con las observaciones de Silvestrini et al., en las que las diferencias entre ambos territorios sólo fueron constatadas entre las pacientes con aura, y contrastan con los hallazgos de Perko et al. y Rajan et al., quienes constataron esta diferencia en pacientes con y sin aura. Sin embargo, debido a la ausencia de referentes, no es posible comparar los resultados obtenidos relativos a la influencia del aura en la VRC en nuestra muestra de pacientes con MC o las diferencias entre MC-ME con estudios previos, por lo que se trata de una descripción novel. La explicación a las diferencias objetivas relativas al aura en nuestro estudio podrían basarse fundamentalmente en 2 hechos. Por un lado la inflamación asociada a la activación crónica del sistema trigemino-vascular y la liberación mantenida de sustancias con efecto vasoactivas en los pacientes con MC que sobrepasaría un potencial efecto deletéreo del aura en la VRC. De este modo el efecto del aura en la VRC sería identificable únicamente en los pacientes con ME, mientras quedaría contrarrestado en los pacientes con MC. Sin embargo, esta teoría contrasta con la falta de correlación objetivada entre los niveles de CGRP y el IA para cualquiera de las arterias exploradas en el grupo de pacientes con MC, aunque descarta el papel de otras sustancias no analizadas en este trabajo. El incremento de los niveles de CGRP produciría un efecto vasodilatador en las arterias. En el caso de la población con MC, en la que los niveles de CGRP se han descrito como superiores a los encontrados en ME y entre la población sana¹⁰, el aumento de CGRP daría lugar a una vasodilatación mantenida y por tanto a una reducción de la capacidad de respuesta a estímulos vasodilatadores. Sin embargo esto no se ha observado en nuestras pacientes. Por otro lado tampoco es descartable la interacción de fármacos con efecto vasoactivo demostrado, utilizados en el tratamiento preventivo de la migraña y significativamente más frecuentes entre las pacientes pertenecientes al grupo de MC.

Si bien la alteración de la vasorreactividad se asocia de manera independiente con un aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular y con la presencia de lesiones vasculares en los estudios de RM^{193,197}, la comparación del IA entre las pacientes con MC en función de la presencia o no de LSB en el estudio de RMN no muestra diferencias en ninguna de las arterias exploradas. A priori estos hallazgos no sugieren la participación de la alteración de la vasorreactividad en la fisiopatología de las LSB en los pacientes con migraña, al menos como causa aislada. Sin embargo, y dado que no se conoce con certeza la naturaleza de LSB en pacientes migrañosos, cabe la posibilidad de que esta

ausencia de relación sea debido que las LSB descritas en pacientes migrañosos y pacientes con patología vascular presenten una etiología diferente o una misma etiología con diferente comportamiento. Sin embargo, aunque sin alcanzar la significación, la comparación del IA entre las MC con y sin LSB muestra valores de IA menores entre aquellas con lesiones. Dado el escaso número de pacientes con LSB, no es descartable que un aumento del número de pacientes arrojará resultados significativos.

De estos resultados puede inferirse que existe una alteración en la vasorreactividad cerebral del territorio posterior frente al territorio anterior asociado a la migraña. Si asumimos la alteración del IA como un marcador de disfunción endotelial, entonces parece confirmarse una disfunción endotelial en el territorio cerebral arterial posterior inherente a la migraña, independiente de la frecuencia de los ataques. La edad media de las pacientes incluidas en el estudio (<45 años en ambos grupos) sugiere una aparición precoz de este fenómeno en pacientes migrañosos, por lo que si consideramos la MC como una evolución de la ME esta podría ser la justificación a la falta de correlación entre alteración de la VRC y frecuencia de los ataques. Por otro lado, y en contraposición con los estudios de Silvestrini et al.²⁰¹, la detección durante el periodo intercrítico sugiere una alteración de carácter permanente y no transitoria en relación con los episodios de dolor. De acuerdo con los resultados de este estudio no puede afirmarse que la alteración de la VRC sea el único factor implicado en la aparición de LSB en los pacientes migrañosos, aunque no puede descartarse su contribución en la fisiopatología de la patología vascular asociada a la migraña, teniendo en cuenta sobre todo la predilección de ictus isquémicos e infartos migrañosos por el territorio posterior descrita en estos pacientes por algunos autores.

3. INDICE DE PULSATILIDAD Y MIGRAÑA

De acuerdo con los valores descritos en nuestro medio²²⁴, y teniendo en cuenta las características de nuestra muestra de pacientes (edad y sexo), los valores de IP obtenidos en el presente estudio se encuentran dentro del rango de normalidad en todas las arterias exploradas (ACM, ACP y AB). Esto se cumple tanto en el grupo de pacientes pertenecientes al grupo de ME como en el caso de las pacientes incluidas en el grupo de MC.

Tampoco la comparación del IP obtenido en las pacientes con MC y en las pacientes con ME, en función de la presencia de aura, muestra diferencias significativas para ninguna de las arterias y territorios arteriales explorados.

Si como se ha expuesto con anterioridad el incremento del IP es un reflejo indirecto de cambios estructurales en la microcirculación cerebral²³⁵, los valores normales del IP en nuestra muestra de pacientes migrañosas en todas las arterias exploradas y la ausencia de hallazgos significativos al comparar arterias y territorios arteriales entre los distintos grupos, no sugiere un papel de la migraña como agente causante de migroangiopatía. Todo ello independientemente de la frecuencia de los ataques o de la presencia de aura.

Así mismo, el hecho de que los estudios de DTC se hayan realizado en periodo intercrítico hace muy improbable la existencia de un daño vascular estructural permanente o crónico. Sin embargo no es posible descartar cambios funcionales transitorios (como por ejemplo el vasoespasmio o la vasoconstricción) identificables únicamente durante los ataques de migraña.

La comparación de nuestro resultados relativos al IP en pacientes con migraña con lo descrito previamente en la literatura médica resulta difícil por, entre otras, varias razones:

- Por un lado, el número de estudios relativos a esta cuestión es pequeño
- Por otro lado, la mayoría de estudios previos incluyeron pacientes con migraña sin aura o bien pacientes migrañosos, sin diferenciar entre aquellos con y sin aura.
- Finalmente, aún más escasos son los estudios en los que se analiza el IP en función de la frecuencia de los ataques.

En relación al efecto de la migraña sobre el IP, la principal comparación puede establecerse con los estudios de Arjona et al.²²⁸, Zanette et al.²³⁰ y Thie et al.²²⁵ En similitud con nuestros resultados, en los trabajos de los 2 primeros no se encontraron diferencias significativas tras el análisis del IP de

pacientes no migrañosos y pacientes migrañosos en periodo intercrítico. Sin embargo, en contraposición con nuestros hallazgos, Thie et al.²²⁵ describen un IP significativamente menor en el grupo control respecto a los pacientes migrañosos. Debido a que la edad de los pacientes es mayor en nuestro estudio, no es posible justificar las diferencias observadas entre ambos trabajos como consecuencia de los cambios fisiológicos del IP asociados al envejecimiento. No obstante, con la excepción del tabaquismo, en la muestra de Thie et al.²²⁵ desconocemos la prevalencia de otros factores de riesgo vascular que pudiesen interferir en los resultados. Por otro lado, puesto que ambos estudios se realizaron en periodo intercrítico, podría argumentarse la existencia un fenómeno vascular transitorio pero aún “en fase en resolución” en los pacientes de la muestra de Thie et al.²²⁵ y “ya resuelto” en nuestras pacientes que justificase las diferencias observadas. Esta teoría podría tener un sustento en la evidencia de fenómenos de vasoespasmio arterial en las arterias cerebrales durante los episodios de migraña descritos por algunos autores.

Los datos publicados y relativos al efecto de la frecuencia de los ataques de migraña no avalan una elevada frecuencia de crisis de migraña como un factor determinante en la aparición de patología arterial microangiopática permanente. Los resultados de este trabajo concuerdan con lo publicado por Arjona et al.²²⁸ En su estudio, los autores compararon el IP de pacientes migrañosos con 15 o más episodios de cefalea al mes con pacientes con baja frecuencia de crisis y controles sin migraña, sin encontrar diferencias entre los distintos grupos. Sin embargo no existen otros referentes en la literatura médica, en los que se analice el IP en función de la frecuencia de los ataques de migraña o en pacientes con MC, con los que poder establecer otras comparaciones.

No es posible extraer una conclusión definitiva acerca de la influencia del aura en el IP y desarrollo de vasculopatía cerebral asociada a la migraña. Como en el caso de la vasorreactividad cerebral y el aumento del riesgo de ictus, los resultados son contradictorios y además escasos. Si comparamos con trabajos con una metodología similar a la empleada en el nuestro, las principales comparaciones pueden establecerse con los estudios de Thie et al.²²⁵ y Zanette et al.²³⁰ En similitud con nuestros resultados, en ambos trabajos no se encontraron diferencias significativas en el IP de pacientes migrañosos con y sin aura durante el periodo intercrítico. No obstante existen trabajos que cuestionan la solidez de estos resultados. Es el caso de los trabajos de Chernyshev et al.²²⁷, Dora et al.²¹⁰ y Totaro et al.²²⁹ En los 2 primeros la comparación del IP se realizó en la ACM de pacientes con migraña sin aura y de controles sin cefalea, objetivándose un aumento del IP el trabajo de Chernyshev et al.²²⁷ y no encontrándose diferencias significativas en el trabajo de Dora et al. En el caso del trabajo de Totaro et al.²²⁹ la comparación se estableció entre pacientes sin cefalea y pacientes con MO, objetivándose una elevación del IP en la ACM de los pacientes migrañosos. Sin

embargo, puesto que en estos trabajos no existe una comparación directa entre pacientes con y sin aura, las diferencias metodológicas podrían explicar en parte la variabilidad de resultados y las diferencias encontradas respecto a nuestro estudio.

Los resultados de este estudio son congruentes con los obtenidos al analizar el IP de las pacientes en función de la presencia de lesiones de sustancia blanca en el estudio de RM. La comparación del IP en nuestra muestra de pacientes con MC con y sin lesiones de sustancia blanca en el estudio de RM, no muestra diferencias para ninguna de las arterias ni territorios exploradas. Esto se cumple independientemente de la presencia de aura. No existente referentes en la literatura médica de estudios similares, por lo que no es posible comparar los resultados de estudio con lo descrito con anterioridad. Se trata pues de un hallazgo novel que debería ser contrastado en futuros trabajos.

En todo caso, la falta de correlación entre IP y LSB es congruente con los hallazgos de este estudio sugestivos de ausencia de correlación entre frecuencia y aura migrañosa con elevación del IP. Esta observación contrasta con las de otros autores, en cuyos trabajos de constató una relación entre la presencia de LSB en los estudios de RM con la presencia de aura y una mayor frecuencia de crisis de migraña^{30,37}.

La ausencia de correlación entre el aumento del IP con la presencia de lesiones de sustancia blanca en nuestra muestra de pacientes con MC contrasta con lo descrito en otros estudios poblacionales. En la actualidad, entre la comunidad científica existe un consenso acerca de la existencia de un incremento del IP asociado a la presencia de lesiones isquémicas de sustancia blanca y enfermedad de pequeño vaso descrito en los pacientes con factores de riesgo vascular tradicionales, fundamentalmente la hipertensión arterial²³⁵.

Los hallazgos de este estudio también contrastan con los datos publicados en relación a los cambios estructurales en la vasculatura extracerebral en pacientes migrañosos. En resumen, el análisis de los datos publicados a nivel de las arterias sistémicas sugiere la existencia de cambios en la pared arterial que conlleva un aumento de la rigidez arterial (determinado por el incremento de la velocidad de onda de pulso o el índice de potenciación), sin clara correlación macroscópica (determinada por aumento del grosor íntima-media o placas de ateroma). Una posible explicación de los hallazgos de este estudio en relación al IP y que sin embargo justifique la mayor prevalencia de lesiones isquémicas y de sustancia blanca blanca en los estudios de neuroimagen en los pacientes migrañosos, así como los hallazgos a nivel de la circulación sistémica, sería la existencia de cambios vasculares distintos a los descritos en la encefalopatía de Binswanger y por lo tanto no identificables mediante el análisis del IP en el estudio de DTC. En este sentido, futuros estudios

anatomopatológicos en pacientes con migraña y LSB serían necesarios para confirmar la etiología vascular de dichas lesiones y su naturaleza.

En conjunto, los datos relativos al IP en este estudio no sugieren la existencia de patología arterial estructural permanente a nivel de la microvasculatura cerebral entre los pacientes migrañosos ni la existencia de una predisposición a la misma entre los pacientes migrañosos con aura o con una elevada frecuencia de ataques. Sin embargo, en base a lo descrito con anterioridad en la literatura médica, no es posible descartar con nuestros resultados la existencia de fenómenos vasculares transitorios o la asociación con patología vascular permanente no identificable mediante cambios en el IP de los pacientes migrañosos.

4. LIMITACIONES

La principal limitación de este trabajo deriva de la muestra seleccionada. Por una lado la selección de pacientes desde una consulta especializada en cefaleas, donde se derivan aquellos casos más refractarios, y en los que en ocasiones resulta difícil la clasificación y diferenciación entre ME de alta o muy alta frecuencia y MC. Por otro lado la inclusión únicamente de pacientes migrañosas, en lugar de una muestra compuesta por hombres y mujeres con migraña, implica que nuestros resultados son extrapolables únicamente a la población femenina. Sin embargo la selección de pacientes migrañosas es un reflejo de las diferencias en la prevalencia de migraña entre ambos sexos. Esto es especialmente llamativo en la MC, donde la prevalencia en mujeres (1,7-4%) es entre 2,5 y 6,5 veces mayor que en hombres (0,6%-0,7%), por lo que en este caso una muestra con un reparto equitativo entre ambos sexos tampoco serviría como modelo representativo de la población migrañosa. A favor de nuestra muestra de pacientes destaca la exclusión de pacientes con patología neurológica y arterial previa o identificada durante el estudio, así como la similitud entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, lo que limita posibles inferencias en los resultados.

Una limitación importante de este estudio es la ausencia de un grupo control compuesto por población no migrañosa. En la literatura médica publicada con anterioridad existen referencias documentadas y admitidas por la comunidad científica relativas a todas las variables analizadas en el presente estudio que avalan el empleo de estos datos como comparativa. En relación al FOP están descritos resultados consistentes relativos a la prevalencia y las características de FOP en la población normal, tanto en estudios anatomopatológicos como en estudios realizados mediante técnicas ecocardiográficas o de DTC. Por otro lado no se han descrito diferencias en la prevalencia de FOP en función del sexo, por lo que el estudio en poblaciones enteramente femeninas a priori no interfiere en los resultados. Existen además valores de normalidad ya definidos y consensuados tanto para el IA como el IP de las arterias cerebrales.

Otra limitación de este estudio a tener en cuenta, se basa en el hecho de que la práctica totalidad de las pacientes pertenecientes al grupo de MC recibía tratamiento preventivo, incluyendo fármacos con potencial efecto vasoactivo, en el momento de la realización del estudio de DTC. Sin embargo, dada la importante repercusión de la migraña en la calidad de vida de las pacientes se decidió mantener dicho tratamiento. Como contrapunto, en un intento por minimizar posibles inferencias derivadas de los ataques de dolor, todos los estudios se realizaron durante un periodo libre de dolor de al menos 24 horas de duración.

Entre las limitaciones del estudio también se encuentra el empleo del DTC como técnica para el diagnóstico del FOP. Con una sensibilidad del 68-100% y una especificidad del 70-100%, la técnica considerada de referencia en el diagnóstico y caracterización anatómica del FOP es el ETE con contraste de suero salino agitado. El uso del DTC permite identificar la presencia de SDI. Numerosos estudios han demostrado no sólo resultados equiparables al ETE en la detección de FOP, sino una mayor sensibilidad para la identificación (94-100%) y caracterización del mismo mediante el empleo del DTC, sobre todo durante el reposo. Estos datos sitúan el DTC como el procedimiento de elección para el cribaje del FOP. Por otro lado se estima que el 95% de los shunt detectados por DTC se corresponden con FOP.

Finalmente, existe una variabilidad operador-dependiente inherente al estudio de DTC. Sin embargo la realización de todos los estudios por un único explorador entrenado contribuye a la reducción de posibles sesgos asociados a diferencias en la metodología, análisis e interpretación de resultados. Por otro lado existen una amplia variedad de tests para el estudio de la vasorreactividad cerebral. Aunque el estudio de vasorreactividad mediante DTC con test de apnea requiere de la adecuada colaboración del paciente, se ha demostrado la validez de este test en comparación con técnicas que requieren la inhalación de CO₂.

VI. CONCLUSIONES

1. Existe una elevada prevalencia de FOP asociado a la migraña, tanto episódica como crónica.
2. Ni la presencia de FOP, ni las características del mismo, parecen ser factores determinantes en la cronificación del dolor en los pacientes migrañosos.
3. La presencia de FOP no se asocia con la clínica de aura en pacientes migrañosos episódicos o crónicos.
4. No hay datos en este estudio que sugieran la participación del FOP, independientemente de sus características, en la fisiopatología de las lesiones de sustancia blanca asociadas a la patología migrañosa crónica.
5. La alteración de la vasorreactividad en las arterias del territorio posterior en pacientes con migraña crónica y episódica con y sin clínica de aura, sugiere la presencia de una disfunción endotelial en dicho territorio inherente a la patología migrañosa e independiente de la frecuencia del número de crisis de migraña.
6. No se ha demostrado una relación que sugiera la alteración de la vasorreactividad cerebral como mecanismo único subyacente a la presencia de lesiones de sustancia blanca en los pacientes con migraña crónica.
7. No se han encontrado datos en este estudio sugestivos de la presencia de arteriopatía estructural en la microcirculación cerebral asociados a la presencia de aura o a la frecuencia de los ataques de migraña.
8. No se ha demostrado una relación que sugiera la existencia de patología estructural microangiopática subyacente a las lesiones de sustancia blanca encontradas en los estudios de RM craneal en los pacientes con migraña crónica

VII. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AB: Arteria Basilar
 AI: Aurícula Izquierda
 ACM: Arteria Cerebral Media
 ACP: Arteria Cerebral Posterior
 CGRP: Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (Calcitonin Gene-Related Peptide)
 CR: Cefalea en Racimos
 DTC: Doppler Transcraneal
 ET1: Endotelina 1
 ETE: Ecocardiograma Transesofágico
 ETT: Ecocardiograma Transtorácico
 FLAIR: Recuperación de inversión atenuada de fluido (Fluid-Attenuated Inversion-Recovery)
 FOP: Foramen Oval Permeable
 HR: Hazard Ratio
 HTA: Hipertensión Arterial
 HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias
 IA: Índice de Apnea
 IAC: Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica
 IC: Intervalo de Confianza
 ICHD: Clasificación Internacional de Cefaleas (International Classification of Headache Disorders)
 IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
 IP: Índice de Pulsatilidad
 ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
 LSB: Lesiones de Sustancia Blanca
 MA: Migraña con Aura
 MC: Migraña Crónica
 ME: Migraña Episódica
 MHF: Migraña Hemipléjica Familiar
 MO: Migraña sin aura
 NO: Oxido Nítrico
 OR: Odds Ratio
 PAEE: Efecto estimado ajustado al grupo (Pooled Adjusted Effect Estimate)
 RM: Resonancia Magnética
 RR: Riesgo Relativo
 SDI: Shunt Derecha-Izquierda
 VFD: Velocidad Fin de Diástole
 VM: Velocidad Media
 VOP: Velocidad de la Onda de Pulso
 VPS: Velocidad Pico Sistólica
 VR: Vasorreactividad
 VRC: Vasorreactividad Cerebral

VIII. BILIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2197-223.
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF on behalf the AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68:343-9.
4. Pozo-Rosich P. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Rev Neurol* 2012; 54:S3-11.
5. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 54:629-37.
6. Medrano-Martínez V, Pozo-Rosich P, Ruiz-Álvarez L, Torres-Ferrús M, Sánchez del Río M. Fisiopatología. Métodos diagnósticos, criterios de derivación y criterios de hospitalización. En: Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, editores. *Guía oficial de práctica clínica en cefaleas de la Sociedad Española de Neurología*. 1ª ed. Madrid: Luzán 5; 2015. p. 35-58.
7. Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004; 363: 381-91.
8. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8:136-42.
9. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrair MD. Migraine - current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346:257-70.
10. Cernuda-Morollón E, Larrosa-Campo D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; 81:1-6
11. Sánchez del Río-González M. Migraña crónica: fisiopatología. *Rev Neurol* 2012; 54: S13-9.
12. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA* 1975; 231:718-22.
13. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk:an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123:612-24.
14. Etminan 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.
15. Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Migraine and the risk of stroke, TIA or death in the UK. *Headache* 2007; 47:1374-84.
16. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:3914.
17. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease. A population-based study. *Neurology* 2010; 74:628-35.

18. Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2005; 64: 1573-7.
19. Peng KP, Chen YT, Fuh JL, Tang CH, Wang SJ. Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2016. [Epub ahead of print]
20. Schürks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011; 31:1301-14.
21. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano M, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337:636.
22. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2007; 38:2438-45.
23. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296:283-91.
24. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009; 73:581-8
25. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino G, Diener HC, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 2007; 167:795-801.
26. Li H, Yu Y. Association between ischemic stroke and migraine in elderly Chinese: a case-control study. *BMC Geriatr* 2013; 13:126.
27. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2013; 44:3032-8.
28. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol* 2015; 22:1001-11.
29. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johannsson M, orgeirsson G, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341:3966.
30. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81:1260-8.
31. Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427-34.
32. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based epidemiology of vascular ageing-MRI study. *BMJ* 2011; 342:7357.
33. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128:2068-77.
34. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009; 301: 2563-70.

35. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA* 2012; 308:1889-97.
36. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities. A meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61:1366-8.
37. Monteith T, Gardener H, Rundek T, Dong C, Yoshita M, Elkind MS, DeCarli C, Sacco RL, Wright CB. Migraine, white matter hyperintensities, and subclinical brain infarction in a diverse community: the northern Manhattan study. *Stroke* 2014; 45:1830-2.
38. Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR et al. Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. *Neurology* 2013; 81:1308-13.
39. Arkink EB, Terwindt GM, de Craen AJ, Konishi J, van der Grond J, van Buchem MA et al. Infratentorial Microbleeds: Another Sign of Microangiopathy in Migraine. *Stroke* 2015; 46:1987-9.
40. Féré C. Contribution à l'étude de la migraine ophtalmique. *Rev Med* 1881; 1: 625-49.
41. Lantz M, Kostulas K, Sjöstrand C. Migraine-related ischemic stroke? *Acta Neurol Scand* 2013; 127:e18-23.
42. Wolf ME, Szabo K, Griebel M, Förster A, Gass A, Hennerici MG et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76:1911-7.
43. Finocchi C, Del Sette M. Migraine with aura and patent foramen ovale: myth or reality? *Neurol Sci* 2015; 36 Suppl 1:61-6.
44. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia* 2015; 35:95-117.
45. Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M, Fuentes B, Cuesta MV, Cuéllar-Gamboa L, Idrovo-Freire L et al. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia* 2011; 31: 1609-17.
46. Shuaib A, Barklay L, Lee MA, Suchowersky O. Migraine and anti-phospholipidic antibodies. *Arch Neurol* 1987, 44:876-83.
47. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Grassi M, Padovani A. e migraine-ischemic stroke connection: potential pathogenic mechanisms. *Curr Mol Med* 2009; 9:215-26.
48. Del Zotto E, Pezzini A, Giossi A, Volonghi I, Padovani A. Migraine and ischemic stroke: a debated question. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28:1399-421.
49. Napoli R, Guardasole V, Zarra E, Matarazzo M, D'Anna C, Saccà F, et al. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2009; 72: 2111-4.
50. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schürks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011; 31:886-96.
51. Artto V, Metso TM, Metso AJ, Putaala J, Haapaniemi E, Wessman M, et al. Migraine with aura is a risk factor for cervical artery dissection: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30:36-40.
52. Kurth T, Chabriat H, Boussier MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012; 11:92-100.
53. Stam AH, Kothari PH, Shaikh A, Gschwendter A, Jen JC, Hodgkinson S et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. *Brain* 2016. [Epub ahead of print]

54. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Dalla Volta G, et al. e migraine-ischemic stroke relation in young adults. *Stroke Res Treat* 2010; 2011: 304921.
55. Schürks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. ACE D/I polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009; 72:650-6.
56. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Giossi A, Monastero R, Volta GD, et al. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke* 2007; 38:3145-51.
57. Schürks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. Interrelationships between the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology* 2008; 7:50513.
58. Malik R, Freilinger T, Winsvold BS, Anttila V, Vander Heiden J, Traylor M et al. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: A genome-wide analysis of common variants. *Neurology* 2015; 84:2132-45
59. Schürks M, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Kurth T. Genetic determinants of cardiovascular events among women with migraine: a genome-wide association study. *PLoS One* 2011; 6:22106.
60. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine. The GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64:614-20.
61. Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol* 2011; 18:504-11.
62. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine. e risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62:563-8.
63. Wammes-Van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006; 67:1128-34.
64. Kutty S, Sengupta PP, Khandheria BK. Patent Foramen Ovale: To Known and the To Be Known. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1665-71.
65. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:148-60.
66. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17-20.
67. Sathasivam S, Sathasivam S. Patent foramen ovale and migraine: what is the relationship between the two? *J Cardiol* 2013; 61:256-9.
68. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. Mayo Clin Proc* 1999;7 4:862-9.
69. Wilmsmurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004; 90:1315-20.

70. Davison P, Clift PF, Steeds RP. The role of echocardiography in diagnosis, monitoring closure and post-procedural assessment of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:27-34.
71. Monte I, Grasso S, Licciardi S, Badano LP. Head-to-head comparison of real-time three- dimensional transthoracic echocardiography with transthoracic and transesophageal two- dimensional contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:245–9.
72. Tobis J, Shenoda M. Percutaneous Treatment of Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Defects. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1722-32.
73. Kanaganayagam GS, Malik IS. Modern management of a patent foramen ovale. *J R Soc Med Cardiovasc Dis* 2012;1:19.
74. Ailani J. Migraine and Patent Foramen Ovale. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14:426.
75. Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, Nemes A, Kamp O, Nihoyannopoulos P et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8:S2-12.
76. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:66-72.
77. Weber F, Goriup A. Prevalence of right to-left shunts in active fighter pilots. *Aviation Space Environ Med* 2007; 78:135–6.
78. Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, Romero J, Goodman-Meza D, Gevorgyan R, Tobis JM. Accuracy of Transcranial Doppler for the Diagnosis of Intracardiac Right-to-Left Shunt A Bivariate Meta-Analysis of Prospective Studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7:236-50.
79. Van H, Poommipanit P, Shalaby M, Gevorgyan R, Tseng CH, Tobis J. Sensitivity of Transcranial Doppler Versus Intracardiac Echocardiography in the Detection of Right-to-Left Shunt. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 343–8.
80. Stendel R, Gramm HJ, Schroder K, Lober C, Brock M. Transcranial Doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. *Anesthesiology* 2000; 93:971–5.
81. Buchholz S, Shakil A, Figtree GA, Hansen PS, Bhindi R. Diagnosis and management of patent foramen ovale. *Postgrad Med J* 2012; 88:217-25.
82. Caputi L, Carriero MR, Falcone C, Parati E, Piotti P, Materazzo C, Anzola GP. Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18:343-8.
83. Sharma A, Gheewala N, Silver P. Role of patent foramen ovale in migraine etiology and treatment: a review. *Echocardiography* 2011; 28:913-7.
84. Fazio G, Ferro G, Caritá P, Lunetta M, Gullotti A, Trapani R et al. The PFO anatomy evaluation as possible tool to stratify the associated risks and the benefits arising from the closure. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:488–91.

85. Rigatelli G, Cardaioli P, Dell'Avvocata F, Giordan M, Braggion G, Aggio S, Chinaglia M, Roncon L. The association of different right atrium anatomical-functional characteristics correlates with the risk of paradoxical stroke: an intracardiac echocardiographic study. *J Interv Cardiol* 2008; 21:357-62.
86. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Braggion G, Giordan M, Chinaglia M, Cardaioli P. Persistent venous valves correlate with increased shunt and multiple preceding cryptogenic embolic events in patients with patent foramen ovale: an intracardiac echocardiographic study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72:973-6.
87. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, Aggio S, Roncon L, Chinaglia M. Migraine-patent foramen ovale connection: role of prominent eustachian valve and large Chiari network in migrainous patients. *Am J Med Sci* 2008; 336:458-61.
88. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Giordan M, Braggion G, Aggio S, Chinaglia M, et al. Embolic Implications of Combined Risk Factors in Patients with Patent Foramen Ovale (the CARPE Criteria): Consideration for Primary Prevention Closure? *Int J Cardiol* 2007 3; 120:357-62.
89. Kim BJ, Kim NY, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Provoked right-to-left shunt in patent foramen ovale associates with ischemic stroke in posterior circulation. *Stroke* 2014; 45:3707-10.
90. Rigatelli G, Cardaioli P, Dell'Avvocata F, Giordan M, Nanjundappa A, Mandapaka S. May migraine post-patent foramen ovale closure sustain the microembolic genesis of cortical spread depression? *Cardiovasc Revasc Med* 2011; 12:217-9.
91. Zaletel M, Zvan B, Kozelj M, Prokselj K, Podnar T, Berden P, Mishaly D. Migraine with aura induced by artificial microbubbles. *Cephalalgia* 2009; 29:480-3.
92. Caputi L, Usai S, Carriero MR, Grazi L, D'Amico D, Falcone C, Anzola GP, Del Sette M, Parati E, Bussone G. Microembolic air load during contrast-transcranial Doppler: a trigger for migraine with aura? *Headache* 2010; 50:1320-7.
93. Sevgi EB, Erdener SE, Demirci M, Topcuoglu MA, Dalkara T. Paradoxical air microembolism induces cerebral bioelectrical abnormalities and occasionally headache in patent foramen ovale patients with migraine. *J Am Heart Assoc.* 2012; 1:e001735.
94. Khessali H, Mojadidi MK, Gevorgyan R, Levinson R, Jonathan Tobis J. The Effect of Patent Foramen Ovale Closure on Visual Aura Without Headache or Typical Aura With Migraine Headache. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5:682-7.
95. Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of Interatrial Shunts and Migraine Headaches. Impact of Transcatheter Closure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:489-92.
96. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent Foramen Ovale and Migraine. *Current Pain and Headache Reports* 2007, 11:236-40.
97. Mareedu RK, Shah MS, Mesa JE, McCauley CS. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale: A Case Series and Literature Review. *Clin Med Res* 2007; 5:218-26.
98. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Meier B. Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69:277-84.

99. Rigatelli G, Aggio S, Cardaioli P, Braggion G, Giordan M, Dell'avvocata F. Left Atrial Dysfunction in Patients With Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm An Alternative Concurrent Mechanism for Arterial Embolism? *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:655-62.
100. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzone GL, Finocchi C et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:327-30.
101. Ferrarini G, Malferrari G, Zucco R, Gaddi O, Norina M, Pini LA. High prevalence of patent foramen ovale in migraine with aura. *J Headache Pain* 2005; 6:71-6.
102. Liboni W, Molinari F, Allais GB, Mana O, Negri E, D'Andrea G et al. Patent foramen ovale detected by near-infrared spectroscopy in patients suffering from migraine with aura. *Neurol Sci* 2008; 29:S182-S185.
103. Caputi L, D'Amico D, Usai S, Grazzi L, Parati EA, Bussone G. Prevalence and characteristics of right-to-left shunt in migraine with aura: a survey on 120 Italian patients. *Neurol Sci* 2009; 30:S109-S111.
104. Marchione P, Ghiotto N, Sances G, Guaschino E, Bosone D, Nappi G et al. Clinical implications of patent foramen ovale in migraine with aura. *Funct Neurol* 2008; 23:201-5.
105. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, Mattle HP, Windecker S, Meier B et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005; 65:1415-8.
106. Chambers J, Seed PT, Ridsdale L. Association of migraine aura with patent foramen ovale and atrial septal aneurysms. *Int J Cardiol* 2013; 168:3949-53.
107. Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, Griffini S, Pezzini A, Padovani A. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. *J Headache Pain* 2005; 6:328-30.
108. Carod-Artal FJ, da Silveira Ribeiro L, Braga H, Kummer W, Mesquita HM, Vargas AP. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. *Cephalalgia* 2006; 26:934-9.
109. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999; 52:1622-5.
110. Yang Y, Guo ZN, Wu J, Jin H, Wang X, Xu J et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: a survey of 217 Chinese patients. *Eur J Neurol* 2012; 19:1367-72.
111. Domitrz I, Mieszkowski J, Kamińska A. Relationship between migraine and patent foramen ovale: a study of 121 patients with migraine. *Headache* 2007; 47:1311-8.
112. Domitrz I, Styczynski G, Wilczko J, Marczewska MM, Domitrz W, Kaminska A. An association between migraines and heart anomalies-true or false? A heart ultrasound study using cTTE in migraine patients and control participants. *Pain Med* 2014; 15:2156-60.
113. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008; 28:531-40.
114. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, Homma S. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2008; 118:1419-24.

115. Garg P, Servoss SJ, Wu JC, Bajwa ZH, Selim MH, Dineen A et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation* 2010; 121:1406-12.
116. Kahya Eren N, Bülbül NG, Yakar Tülüce S, Nazlı C, Beckmann Y. To Be or Not to Be Patent: The Relationship Between Migraine and Patent Foramen Ovale. *Headache* 2015; 55:934-42.
117. Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* 2013; 40:56-67.
118. Koppen H, Palm-Meinders IH, Ferrari MD. Right-to-left shunts and micro-embolization in migraine. *Curr Opin Neurol* 2012; 25:263-8.
119. Nahas SJ, Young WB, Terry R, Kim A, van Dell T, Guarino AJ et al. Right-to-left shunt is common in chronic migraine. *Cephalalgia* 2010; 30:535-42.
120. Guo S, Shalchian S, Gérard P, Küper M, Katsarava Z, Ashina M et al.. Prevalence of right-to-left shunts on transcranial Doppler in chronic migraine and medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2014; 34:37-41.
121. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C et al.. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) Trial: A Prospective, multicenter, double-Blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117:1397-404.
122. Woods TD, Harmann L, Purath T, Ramamurthy S, Subramanian S, Jackson S et al. Small- and moderate-size right-to-left shunts identified by saline contrast echocardiography are normal and unrelated to migraine headache. *Chest* 2010; 138:264-9.
123. Jesurum JT, Fuller CJ, Velez CA, Spencer MP, Krabill KA, Likosky WH, et al. Migraineurs with patent foramen ovale have larger right-to-left shunt despite similar atrial septal characteristics. *J Headache Pain* 2007; 8:209-16.
124. Wilmschurst P, Nightingale S, Pearson M, Morrison L, Walsh K. Relation of atrial shunts to migraine in patients with ischemic stroke and peripheral emboli. *Am J Cardiol* 2006; 98:831-3.
125. Koppen H, Palm-Meinders IH, Mess WH, Keunen RW, Terwindt GM, Launer LJ et al. Systemic right-to-left shunts, ischemic brain lesions, and persistent migraine activity. *Neurology* 2016; 86:1668-75.
126. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Stroke* 2002; 33:706-11.
127. Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WI. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004; 62:1439-40.
128. Wilmschurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100:215-20.
129. Wilmschurst P, Pearson M, Nightingale S. Re-evaluation of the relationship between migraine and persistent foramen ovale and other right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108:365-7.

- 130.Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, Le Floch-Rohr J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13:102-6.
- 131.Dubiel M, Bruch L, Schmehl I, Liebner M, Winkelmann A, Stretz A et al. Migraine headache relief after percutaneous transcatheter closure of interatrial communications. *J Interv Cardiol* 2008; 21:32-7.
- 132.Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004; 62:1399-401.
- 133.Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, Olsen JV, Spencer MP, Krabill KA et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:493-5.
- 134.Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356:1648-51.
- 135.Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003; 16:39-42.
- 136.Slavin L, Tobis JM, Rangarajan K, Dao C, Krivokapich J, Liebeskind DS. Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2007; 99:1316-20.
- 137.Anzola GP, Frisoni GB, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study. *Stroke* 2006; 37:430-4.
- 138.Chessa M, Colombo C, Butera G, Negura D, Piazza L, Varotto L et al. Is it too early to recommend patent foramen ovale closure for all patients who suffer from migraine? A single-centre study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009; 10:401-5.
- 139.Vigna C, Marchese N, Inchingolo V, Giannatempo GM, Pacilli MA, Di Viesti P et al. Improvement of migraine after patent foramen ovale percutaneous closure in patients with subclinical brain lesions: a case-control study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:107-13.
- 140.Papa M, Gasparone A, Fragasso G, Ajello S, Gioffrè G, Iamele M et al. Usefulness of transcatheter patent foramen ovale closure in migraineurs with moderate to large right-to-left shunt and instrumental evidence of cerebrovascular damage. *Am J Cardiol* 2009; 104:434-9.
- 141.Luermans JG, Post MC, Temmerman F, Thijs V, Schonewille WJ, Plokker HW et al. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine: a prospective observational study. *Acta Cardiol* 2008; 63:571-7.
- 142.Rigatelli G, Cardaioli P, Giordan M, Dell'Avvocata F, Braggion G, Chianaglia M et al. Transcatheter interatrial shunt closure as a cure for migraine: can it be justified by paradoxical embolism-risk-driven criteria? *Am J Med Sci* 2009; 337:179-81.
- 143.Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Ronco F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G et al. Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high-risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:282-7.

144. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, Aggio S et al. Improving migraine by means of primary transcatheter patent foramen ovale closure: long-term follow-up. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2:89-95.
145. Wahl A, Praz F, Findling O, Nedeltchev K, Schwerzmann M, Tai T et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale for Migraine Headaches Refractory to Medical Treatment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74:124-9.
146. Wahl A, Praz F, Findling O, Nedeltchev K, Schwerzmann M, Tai T, Windecker S, Mattle HP, Meier B. Wahl A, Praz F, Tai T, Findling O, Walpoth N, Nedeltchev K et al. Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. *Heart* 2010; 96:967-73.
147. Giardini A, Donti A, Formigari R, Salomone L, Prandstraller D, Bonvicini M et al. Transcatheter patent foramen ovale closure mitigates aura migraine headaches abolishing spontaneous right-to-left shunting. *Am Heart J* 2006; 151:922.e1-5.
148. Riederer F, Baumgartner H, Sándor PS, Wessely P, Wöber C. Headache in 25 consecutive patients with atrial septal defects before and after percutaneous closure--a prospective case series. *Headache* 2011; 51:1297-304.
149. Kimmelstiel C, Gange C, Thaler D. Is patent foramen ovale closure effective in reducing migraine symptoms? A controlled study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69:740-6.
150. Biasco L, Infantino V, Orzan F, Vicentini S, Rovera C, Longo G et al. Impact of transcatheter closure of patent foramen ovale in the evolution of migraine and role of residual shunt. *J Cardiol* 2014; 64:390-4.
151. Jesurum JT, Fuller CJ, Kim CJ, Krabill KA, Spencer MP, Olsen JV et al. Frequency of migraine headache relief following patent foramen ovale "closure" despite residual right-to-left shunt. *Am J Cardiol* 2008; 102:916-20.
152. Mortelmans K, Post M, Thijs V, Herroelen L, Budts W. The influence of percutaneous atrial septal defect closure on the occurrence of migraine. *Eur Heart J* 2005; 26:1533-7.
153. Butera G, Biondi-Zoccai GG, Carminati M, Caputi L, Usai S, Bussone G et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2010 Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing? *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75:494-504.
154. Sarens T, Herroelen L, Van Deyk K, Budts W. Patent foramen ovale closure and migraine: are we following the wrong pathway? *J Neurol* 2009; 256:143-4.
155. Kang KW, Kim JT, Chang J, Choi WH, Lim D, Bang DH, Choi YJ. Transient sulcal hyperintensities on fluid-attenuated inversion recovery in migraine with aura: transient sulcal hyperintensities in migraine. *Headache* 2012; 52:1430-3.
156. Bosca M, Tembl J, Bosca I, Lago A. Estudio de la relación entre lesiones de sustancia blanca en la resonancia magnética y foramen oval permeable en pacientes con migraña. *Neurología* 2008; 23:499-502.

157. Del Sette M, Dinia L, Bonzano L, Roccatagliata L, Finocchi C, Parodi RC et al. White matter lesions in migraine and right-to-left shunt: a conventional and diffusion MRI study. *Cephalalgia* 2008; 28:376-82.
158. Adami A, Rossato G, Cerini R, Thijs VN, Pozzi-Mucelli R, Anzola GP et al. Right-to-left shunt does not increase white matter lesion load in migraine with aura patients. *Neurology* 2008; 71:101-7.
159. Yoon GJ, Kim JT, Chang J, Kim DE, Cho BH, Lee JH et al. Right-to-left shunts as a cause of juxtacortical spots in patients with migraine. *Eur J Neurol* 2012; 19:1086-92.
160. Calviere L, Tall P, Massabuau P, Bonneville F, Larrue V. Migraine with aura and silent brain infarcts lack of mediation of patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2013; 20:1560-5.
161. Tatlıdede AD, Oflazoğlu B, Celik SE, Anadol U, Forta H. Prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *Agri* 2007; 19:39-42.
162. Tembl-Ferrairó JI, Lago-Martín A, Sevilla T, Boscá-Blasco I, Fages EM, Vílchez-Padilla JJ. Migraña con aura, shunt derecha-izquierda y frecuencia de crisis. *Rev Neurol* 2007; 45:144-6.
163. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler romb Vasc Biol* 2003; 23:168-75.
164. Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud NM. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: relationship to atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19:92-103.
165. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia* 2015; 35:95-117.
166. Sacco S, Ripa P, Grassi D, Pistoia F, Ornello R, Carolei A, et al. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review. *J Headache Pain* 2013; 14: 80.
167. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia* 2009; 29:989-96.
168. Tietjen GE. The role of the endothelium in migraine. *Cephalalgia* 2011; 3: 645-7.
169. Butt JH, Franzmann U, Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura –a systematic review. *Headache* 2015; 55: 35-54.
170. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyrna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40:2977-82.
171. Uzar E, Evliyaoglu O, Toprak G, Acar A, Yucel Y, Calisir T, et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. *J Headache Pain* 2011; 12:239-43.
172. Neri M, Frustaci A, Milic M, Valdiglesias V, Fini M, Bonassi S, et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia* 2015; 35:931-7.
173. Tietjen GE. Circulating microparticles in migraine with aura: cause or consequence, a link to stroke. *Cephalalgia* 2015; 35:85-7.
174. Liman TG, Bachelier-Walenta K, Neeb L, Rosinski J, Reuter U, Böhm M et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura. *Cephalalgia* 2015; 35:88-94.
175. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim DH, Kim EH, Choe VN et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 2008; 70:1510-7.

176. Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martínez F, Castillo J, Leira R. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology* 2012; 79:474-9.
177. Oterino A, Toriello M, Palacio E, Quintanilla VG, Ruiz-Lavilla N, Montes S, et al. Analysis of endothelial precursor cells in chronic migraine: a case-control study. *Cephalalgia* 2013; 33:236-44.
178. Gabrielli M, Santarelli L, Addolorato G, Foschi G, Di Gampli C, Gasbarrini A, et al. High prevalence of antiendothelial cell antibodies in migraine. *Headache* 2002; 42:385-6.
179. Silva FA, Rueda-Clausen CF, Silva SY, Zarruk JG, Guzmán JC, Morillo CA et al. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. *Headache* 2007; 47:45-51.
180. Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs. *Headache* 2007; 47:104-10.
181. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
182. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-65.
183. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, De Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* 2007; 68:1563-70.
184. De Hoon JN, Smits P, Troost J, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. Forearm vascular response to nitric oxide and calcitonin gene-related peptide: comparison between migraine patients and control subjects. *Cephalalgia* 2006; 26:56-63.
185. Rajan R, Khurana D, Lal V. Interictal cerebral and systemic endothelial dysfunction in patients with migraine: a case- control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:1253-7.
186. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Endothelium-dependent vasodilatation in migraine patients. *Cephalalgia* 2011; 31:654-60.
187. Larsen JS, Skaug EA, Wisløff U, Ellingsen Ø, Stovner LJ, Linde M et al. Migraine and endothelial function: The HUNT3 Study. *Cephalalgia* 2016 Feb 10. [Epub ahead of print]
188. Vernieri F, Moro L, Altamura C, Palazzo P, Incalzi RA, et al. Patients with migraine with aura have increased flow mediated dilation. *BMC Neurol* 2010; 10:18.
189. González-Quintanilla V, Toriello M, Palacio E, González-Gay MA, Castillo J, Montes S et al. Systemic and cerebral endothelial dysfunction in chronic migraine. A case-control study with an active comparator. *Cephalalgia* 2016; 36:552-60.
190. Liman TG, Neeb L, Rosinski J, Wellwood I, Reuter U, Doehner W, et al. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in women with migraine with aura: a case-control study. *Cephalalgia* 2012; 32:459-66.

191. Jiménez-Caballero PE, Muñoz-Escudero F. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic migraine: a case-control study. *J Headache Pain* 2013; 14:8.
192. Vanmolkot FH, De Hoon JN. Endothelial function in migraine: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2010; 10:119.
193. Molina C, Sabín JA, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: a case-control study. *Stroke* 1999; 30:2296-301.
194. Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Cerebrovascular reactivity to l-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation in migraine patients. *Acta Neurol Scand* 2011; 124:269-74.
195. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 29:1856-61.
196. Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine. *Biomed Res Int* 2014; 2014:601515.
197. Kozera GM, Dubaniewicz M, Zdrojewski T, Madej-Dmochowska A, Mielczarek M, Wojczal J, et al. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study. *Am J Hypertens* 2010; 23:1198-203.
198. Park CW, Sturzenegger M, Douville CM, Aaslid R, Newell DW. Autoregulatory response and CO₂ reactivity of the basilar artery. *Stroke* 2003; 34:34-9.
199. Barrett KM, Ackerman RH, Gahn G, Romero JM, Candia M. Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using transcranial Doppler and breath-holding techniques. *Stroke* 2001; 32:2793-6.
200. Silvestrini M, Baruffaldi R, Bartolini M, Vernieri F, Lanciotti C, Matteis M, et al. Basilar and middle cerebral artery reactivity in patients with migraine. *Headache* 2004; 44:29-34.
201. Silvestrini M, Cupini LM, Troisi E, Matteis M, Bernardi G. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. *Stroke* 1995; 26:81-3.
202. Harer C, von Kummer R. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine: assessment by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurol* 1991; 238:23-6.
203. Chan ST, Tam Y, Lai CY, Wu HY, Lam YK, Wong PN, et al. Transcranial Doppler study of cerebrovascular reactivity: are migraineurs more sensitive to breath-hold challenge? *Brain Res* 2009; 1291:53-9.
204. Totaro R, Marini C, De Matteis G, Di Napoli M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. *Cephalalgia* 1997; 17:191-4.
205. Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Káposzta Z, Ficzer A, Bereczki D, et al. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache* 1996; 36:323-8.
206. Silvestrini M, Matteis M, Troisi E, Cupini LM, Bernardi G. Cerebrovascular reactivity in migraine with and without aura. *Headache* 1996; 36:37-40.
207. Vernieri F, Tibuzzi F, Pasqualetti P, Altamura C, Palazzo P, Rossini PM, et al. Increased cerebral vasomotor reactivity in migraine with aura: an autoregulation disorder? A transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy study. *Cephalalgia* 2008; 28:689-95.

- 208.Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Cerebral blood flow and CO₂ reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study. *Headache* 1998; 38:608-13.
- 209.Thomas TD, Harpold GJ, Troost BT. Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial Doppler. *Cephalalgia* 1990; 10:95-9.
- 210.Dora B, Balkan S. Exaggerated interictal cerebrovascular reactivity but normal blood flow velocities in migraine without aura. *Cephalalgia* 2002; 22:288-90.
- 211.Akgün H, Tasdemir S, Ulas UH, Alay S, Cetiz A, Yücel M et al. Reduced breath holding index in patients with chronic migraine. *Acta Neurol Belg* 2015; 115:323-7.
- 212.De Hoon JN, Willigers JM, Troost J, Struijker-Boudier HA, van Bortel LM. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. *Cephalalgia* 2003; 23:96-104.
- 213.Ikeda K, Hirayama T, Iwamoto K, Takazawa T, Kawase Y, Yoshii Y et al. Pulse wave velocity study in middle-aged migraineurs at low cardiovascular disease risk. *Headache* 2011; 5:1239-44.
- 214.Schillaci G, Sarchielli P, Corbelli I, Pucci G, Settini L, Mannarino MR, et al. Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: a case-control study. *Neurology* 2010; 75:960-6.
215. Stam AH, Weller CM, Janssens AC, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia* 2013; 33:228-35.
- 216.Nagai T, Tabara Y, Igase M, Nakura J, Miki T, Kohara K. Migraine is associated with enhanced arterial stiffness. *Hypertens Res* 2007; 30:577-83.
- 217.Heliopoulos I, Artemis D, Vadikolias K, Tripsianis G, Piperidou C, Tsvigoulis G. Association of ultrasonographic parameters with subclinical white-matter hyperintensities in hypertensive patients. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012:616572.
- 218.Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc Roy Soc Med* 1974;67:447-9.
- 219.Wojner AW. Integrated assessment of systemic and intracranial hemodynamics. En: Alexandrov AV ed. *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. 1^a ed. New York: Blackwell Publishing, Futura Division; 2004. p. 41-61
- 220.Kidwell CS, Wl-Saden S, Livshits Z, Martin NA, Glenn TC, Saver JL. Transcranial doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging* 2001; 11:229-35.
- 221.Fujishima S, Ohya Y, Sugimori H, Kitayama J, Kagiya S, Ibayashi S et al. Transcranial doppler sonography and ambulatory blood pressure monitoring in patients with hypertension. *Hypertens Res* 2001; 24:345-51.
- 222.Han SE, Lee SS, Kim SH, Lee JH, Kim GS, Kim OJ et al. Effect of cilostazol in acute lacunar infarction based on pulsatility index of transcranial doppler (ECLIPse): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neurol* 2013; 69:33-40.
- 223.Park KY, Chung PW, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Yoon WT. Increased Pulsatility Index Is Associated with Intracranial Arterial Calcification. *Eur Neurol* 2013; 69:83-8.

- 224.Segura T, Serena J, Plaza I, Monforte C, Figuerola A, Dávalos A. Valores de normalidad del estudio Doppler transcraneal en nuestro medio. *Neurología* 1999; 14:437-43.
- 225.Thie A, Fuhendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache-free period. *Headache* 1990; 30:201-8.
- 226.Thie A, Fuhendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990; 30:209-15.
- 227.Chernyshev OY, Vein AM, Mathew NI, Kolosova OA, Kailasam J, Frolov A et al. Blood flow velocity and pulsatility index differences in patients with unilateral migraine. *Headache* 2001; 41:704-9.
- 228.Arjona A, Perula de Torres LA, Espino R. Velocidad media e índice de pulsabilidad en las cefaleas primarias. *Rev Neurol* 2002; 34:314-6.
- 229.Totaro R, De Matteis G, Marini C, Prencipe M. Cerebral blood flow in migraine with aura: A transcranial doppler sonography study. *Headache* 1992; 32:446-51.
- 230.Zanette EM, Agnoli A, Roberti C, Chiarotti F, Cerbo R, Fieschi C. Transcranial doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke* 1992; 3:680-5.
- 231.Kassab MY, Majid A, Bakhtar O, Farooq MU, Patel K, Bednarczyk EM. Transcranial doppler measurements in migraine and nitroglycerin headache. *J Headache Pain* 2007; 8:289-93.
- 232.Zanette EM, Agnoli A, Cerbo R, Chiarotti F, Roberti C, Buzzi G et al. Transcranial doppler after nitroglycerin in migraine without aura. *Headache* 1991; 31:596-8.
- 233.Piccini P, Pavese N, Palombo C, Pittella G, Distante A, Bonuccelli U. Transcranial doppler ultrasound in migraine and tension-type headache after apomorphine administration: double-blind crossover versus placebo study. *Cephalalgia* 1995; 15:399-403.
- 234.Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, Cosentino FII, Soccorsi R, Giacomini P. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine with and without aura. A transcranial doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995; 92:166-9.
- 235.Mok V, Ding D, Fu J, Xiong Y, Chu WWC, Wang D et al. Transcranial doppler ultrasound for screening cerebral small vessel disease: A community study. *Stroke* 2012; 43:2791-3.
- 236.Ghorbani A, Ahmadi MJ, Shemshaki H. The value of transcranial doppler derived pulsatility index for diagnosing cerebral small-vessel disease. *Adv Biomed Res* 2015; 4:54.
- 237.Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez, JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: Results from the prospective spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008; 39: 3131-6.
- 238.Ratnatunga C, Adiseshiah. Increase in middle cerebral artery velocity on breath holding: A simplified test of cerebral perfusion reserve. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4:519-23.
- 239.Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992; 23:668-73.
- 240.Jiménez-Caballero PE, Segura T. Valores de normalidad de la reactividad vasomotora cerebral mediante el test de apnea voluntaria. *Rev Neurol* 2006; 43:598-602.

IX. ANEXOS

1. PUBLICACIONES

REVISIÓN

La migraña como factor de riesgo vascular

Davinia Larrosa-Campo, César Ramón-Carbajo, Marta Para-Prieto, Sergio Calleja-Puerta, Eva Cernuda-Morollón, Julio Pascual

Introducción. Migraña e ictus se asocian con una frecuencia superior a lo esperable. Aunque controvertida, múltiples estudios demuestran una asociación significativa entre migraña y patología vascular no sólo cerebral, sino también en otros lechos arteriales. El espectro de la relación entre migraña e ictus comprende relaciones de coexistencia, semejanza y causalidad. Los mecanismos por los que la migraña llega a ser un factor de riesgo vascular y conduce al desarrollo de un ictus no son del todo conocidos, posiblemente porque sean múltiples, complejos e interrelacionados entre sí.

Objetivo. Poniendo énfasis en los artículos más recientes, se revisa críticamente el estado actual acerca de la relación de causalidad entre migraña y enfermedad vascular, y se discute su fisiopatología.

Desarrollo. La migraña es un factor de riesgo independiente de ictus, especialmente en el subgrupo de población comprendido por mujeres jóvenes, con migraña con aura, crisis frecuentes, fumadoras y en tratamiento con anticonceptivos orales. Además, se asocia con lesiones de la sustancia blanca y patología vascular en otros territorios arteriales. Disfunción del endotelio y musculatura vascular, hipercoagulabilidad, depresión propagada cortical, factores genéticos, foramen oval permeable, perfil desfavorable de riesgo vascular, disección arterial y el tratamiento específico de migraña se postulan como mecanismos patogénicos.

Conclusiones. Si la enfermedad cerebrovascular es una importante causa de invalidez y mortalidad, y la migraña es un factor de riesgo de enfermedad vascular, comprender la relación entre migraña y enfermedad vascular es necesario para reducir riesgos y optimizar su manejo y tratamiento.

Palabras clave. Enfermedad cardiovascular. Ictus. Lesiones de la sustancia blanca. Migraña.

Introducción

La migraña es una cefalea neurovascular caracterizada por episodios de dolor de cabeza, en ocasiones de carácter invalidante, asociada a náuseas, vómitos e hipersensibilidad a estímulos sonoros, luminosos e incluso olfatorios. Un tercio de los pacientes con migraña presentan síntomas neurológicos concomitantes, que se conocen como aura migrañosa. Afecta aproximadamente a un 15% de la población en los países desarrollados, preferentemente en edades jóvenes, y es tres veces más prevalente en las mujeres. La Sociedad Internacional de Cefaleas ha propuesto los criterios diagnósticos de ambos tipos de migraña, estableciendo el diagnóstico de migraña con aura (MA) en aquellos pacientes que han presentado al menos dos ataques de migraña con clínica de aura migrañosa, y migraña sin aura (MO) en el resto de pacientes migrañosos [1]. Se cree que el dolor es producido por la disfunción de los núcleos troncoencefálicos y diencefálicos implicados en la modulación nociceptiva de las aferencias trigeminales craneales vasculares. Por otro

lado, el aura migrañosa se considera la consecuencia del fenómeno de depresión propagada cortical.

Tradicionalmente, se ha considerado la migraña como un evento agudo, potencialmente invalidante, pero sin consecuencias a largo plazo. Sin embargo, hallazgos como la alta prevalencia de migraña entre los jóvenes e incluso ictus, la evidencia de disfunción arterial y cambios en el flujo sanguíneo cerebral durante los ataques, el estado protrombótico asociado a la migraña y la presencia de lesiones cerebrales silentes entre los migrañosos hacen que en la actualidad se acepte ampliamente la existencia de una relación entre migraña y enfermedad vascular. Esta relación es compleja y bidireccional, incluyendo la migraña como factor de riesgo vascular, como causa directa de ictus, como consecuencia de un evento isquémico cerebral o compartiendo causa común con el ictus. Por ello, algunos autores han descrito esta relación de forma genérica como 'comórbida'.

Los primeros datos epidemiológicos que establecieron la migraña como un factor de riesgo vascular surgieron a raíz de la publicación, en 1975, de un artículo publicado por el Grupo para el Estudio

Servicio de Neurología (D. Larrosa-Campo, C. Ramón-Carbajo, M. Para-Prieto, S. Calleja-Puerta, J. Pascual). Facultad de Medicina (E. Cernuda-Morollón, J. Pascual). Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias, España).

Correspondencia:
Dra. Davinia Larrosa Campo.
Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. E-33006 Oviedo (Asturias).

E-mail:
daviniac@hotmail.com

Financiación:
Proyecto P111/00889 del ISCIII. E.C.M. es investigadora del Programa Clarín (FICYT, Consejería de Educación y Ciencia, Asturias).

Aceptado tras revisión externa:
11.04.12.

Cómo citar este artículo:
Larrosa-Campo D, Ramón-Carbajo C, Para-Prieto M, Calleja-Puerta S, Cernuda-Morollón E, Pascual J. La migraña como factor de riesgo vascular. Rev Neurol 2012; 55: 349-58.

© 2012 Revista de Neurología

de Ictus en Mujeres Jóvenes. En dicho artículo se demostró un aumento del riesgo de ictus entre las mujeres migrañosas frente a las no migrañosas [2]. Desde entonces, numerosos estudios clínicos, poblacionales y metaanálisis han abordado esta cuestión, en ocasiones con resultados contradictorios o no concluyentes, que generan confusión y nuevos interrogantes. En esta revisión se describe el estado de conocimiento actual, basándose en los resultados de las últimas publicaciones, acerca de la relación de causalidad entre migraña y enfermedad vascular, cerebral y no cerebral, y se discute su probable fisiopatología.

Migraña como factor de riesgo de enfermedad vascular

Accidente cerebrovascular

Según los resultados del último metaanálisis publicado, los pacientes migrañosos presentan un incremento significativo del riesgo de ictus frente a los no migrañosos (*odds ratio*, OR = 2,04; intervalo de confianza al 95%, IC 95% = 1,72-2,43), que persiste incluso cuando se excluye la influencia de otros factores de riesgo vascular [3]. Estos resultados son congruentes con los resultados de estudios observacionales y metaanálisis previos [4-8], por lo que puede concluirse que la migraña es un factor de riesgo independiente del ictus. De igual modo, comparados con la población no migrañosa, los pacientes con migraña presentan un aumento de la incidencia de accidente isquémico transitorio (riesgo relativo, RR = 2,4; IC 95% = 1,8-3,3) [5] y del riesgo de mortalidad por ictus (*hazard ratio*, HR = 1,3; IC 95% = 1,05-1,61) [9]. Los pacientes con MA, además, tienen un mayor riesgo de muerte por cualquier etiología, por enfermedad vascular en general y por causa cardiovascular [10].

Sin embargo, si este riesgo es independiente del tipo de migraña es un tema que genera, aún en la actualidad, controversia. Si bien los resultados de múltiples estudios y metaanálisis apoyan de manera unánime la existencia de un riesgo significativamente mayor en los pacientes con MA (OR = 2,51; IC 95% = 1,52-4,14, según datos del último metaanálisis) [3-8], los datos referentes a pacientes con MO son contradictorios. Entre la literatura médica de los últimos años, sólo dos estudios confirman la existencia de un aumento significativo del riesgo entre los pacientes con MO [4,5]. En términos generales, y de acuerdo con los resultados de los estudios más recientes, puede decirse que la MO se aso-

cia con un aumento del riesgo de ictus modesto y no significativo cuando se compara con la población no migrañosa [3,6-8]. Estos estudios demuestran, además, que esta asociación es de mayor intensidad para el género femenino. En las mujeres migrañosas, el riesgo de ictus es significativo respecto a la población no migrañosa, estimándose aproximadamente en el doble en la mayoría de estudios (OR = 2,89; IC 95% = 2,42-3,45, según resultados del último metaanálisis) [3,5,6,11], y es aún mayor entre las mujeres con MA frente a las que tienen MO [12-14]. Respecto a la asociación entre migraña e ictus en el género masculino, dos estudios apoyan su existencia [5,7] y otros no establecen asociación alguna [6,11]. Finalmente, un estudio realizado con población enteramente masculina sólo demostró una asociación significativa en los pacientes migrañosos menores de 55 años (HR = 1,84; IC 95% = 1,1-3,08) y una asociación no significativa con la migraña en general [15]. Aunque el efecto de la migraña se mantiene con la edad, éste se diluye con el paso del tiempo [5,7,8,11-14], siendo los menores de 45 años los que presentan un mayor riesgo de ictus (RR = 2,65; IC 95% = 1,41-4,97) [6] (Tabla).

La frecuencia de los ataques de migraña también influye en el riesgo de ictus, siendo mayor en los pacientes con ataques más frecuentes (HR = 2,77; IC 95% = 1,03-7,46 en mujeres con más de un episodio semanal) [13,16] y próximos temporalmente al evento ictal (RR en pacientes con crisis en los últimos 30 días = 11,1; IC 95% = 5,69-21,5) [5]. Sin embargo, la intensidad de los episodios no parece relacionarse con el riesgo de ictus (OR = 1,1; IC 95% = 0,7-1,8) [13]. El riesgo es mayor entre los migrañosos sin otros factores de riesgo vascular tradicionales, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia o diabetes [12,13]. Sin embargo, el riesgo de ictus aumenta con el consumo de tabaco (RR = 9,03; IC 95% = 4,22-19,34), en mujeres migrañosas en tratamiento con anticonceptivos orales (RR = 7,02; IC 95% = 1,51-32,68) y es todavía mayor entre las migrañosas fumadoras que toman anticonceptivos orales [6]. La migraña se relaciona fundamentalmente con ictus de etiología indeterminada (OR = 1,5; IC 95% = 1-2,2) y, en menor medida, con ictus lacunares, no habiéndose establecido asociación alguna con los ictus de etiología aterotrombótica o cardioembólica [13].

A pesar de la asociación existente entre migraña e ictus, el riesgo absoluto sigue siendo bajo y se traduce aproximadamente en 3,8 casos adicionales anuales por cada 100.000 mujeres.

Debido a que la mayoría de las publicaciones tratan acerca de la asociación entre migraña e ictus is-

Tabla. Principales variables demográficas asociadas significativamente a complicaciones vasculares en pacientes migrañosos.

Ictus	AIT	IAM	Arteriopatía periférica	Muerte vascular
Migraña con aura OR = 2,51 IC 95% = 1,52-4,14	Migraña OR = 2,4 IC 95% = 1,8-3,3	Migraña con aura RR = 2,08 IC 95% = 1,30-3,31	Migraña con aura OR = 4,61 IC 95% = 3,10-6,12	Migraña con aura RR = 2,33 IC 95% = 1,21-4,51
Mujeres OR = 2,89 IC 95% = 2,42-3,45	Hombres OR = 4,0 IC 95% = 2,5-6,5	Hombres OR = 3,7 IC 95% = 2,4-5,7	Hombres OR = 4,20 IC 95% = 2,41-7,32	Mujeres RR = 1,60 IC 95% = 1,06-2,42
< 45 años RR = 2,65 IC 95% = 1,41-4,97	> 60 años RR = 2,94 IC 95% = 1,79-4,82	40-49 años OR = 4,25 IC 95% = 1,76-10,25	50-59 años OR = 3,43 IC 95% = 1,75-6,70	

AIT: accidente isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo.

quémico, los datos relativos a la relación entre migraña y hemorragia cerebral son escasos. Sin embargo, existen estudios recientes que demuestran un aumento significativo del riesgo de hemorragia cerebral entre los migrañosos [5,17]. Un estudio realizado en mujeres mostró un aumento del riesgo dos veces superior en las migrañosas con aura activa al compararlas con la población no migrañosa (HR ajustada = 2,25, IC 95% = 1,11-4,54), no siendo significativo entre las MO o migrañas no activas. Este riesgo aumenta entre las migrañosas de mayor edad, a diferencia del ictus isquémico, y sin otros factores de riesgo cardiovascular asociados. Por subtipos de hemorragia, fueron las parenquimatosas y las hemorragias fatales las más prevalentes [17].

Enfermedad vascular no cerebral

Numerosos estudios poblacionales apoyan la existencia de una relación entre migraña y patología vascular no cerebral, como enfermedad cardiovascular, claudicación intermitente, retinopatía y muerte de causa vascular, incluso tras ajustar por otros factores de riesgo vascular. Como consecuencia, las tendencias actuales consideran la migraña como un factor de riesgo vascular sistémico y no sólo cerebral, como se creía en un inicio.

Aunque algunos estudios establecen una asociación significativa entre infarto de miocardio con migraña en general y MO [7], los resultados del único metaanálisis que analiza esta relación sólo establecieron una asociación significativa con la MA (RR = 2,08; IC 95% = 1,3-3,31), no siendo significativa con la migraña en general y con la MO cuando se comparan con los pacientes no migrañosos [6].

Este aumento de riesgo se produce en mujeres (OR para MA = 3,5; IC 95% = 2,4-5,2) y en hombres (OR para MA = 3,7; IC 95% = 2,4-5,7), siendo la patología vascular asociada de manera más consistente con la migraña en los varones [7,15]. Pese a que los datos de los últimos estudios orientan hacia la existencia de una relación significativa entre migraña y angina (RR = 1,29; IC 95% = 1,12-1,47) [6], los resultados del único estudio acerca de la asociación entre migraña y ángor coronario estratificado por subtipos de migraña sólo establecieron una relación significativa en las pacientes con MA (RR = 1,71; IC 95% = 1,16-2,53) [12]. El riesgo de eventos cardiovasculares, a diferencia de la isquemia cerebral, aumenta entre los pacientes con mayor riesgo vascular [11] y sin que exista una relación significativa con una mayor frecuencia de ataques [16].

Al comparar pacientes con y sin migrañas, la arteriopatía periférica también se ha asociado de manera significativa con la migraña (OR = 2,69; IC 95% = 1,98-3,23), con la MO (OR = 3,11; IC 95% = 1,75-6,23), pero sobre todo con la MA (OR = 4,61, IC 95% = 3,1-6,12). En la MA, este incremento de riesgo se constató en ambos sexos, mientras que solamente se constató en varones entre los que padecían MO [7].

La muerte por causa vascular también se ha relacionado de manera significativa con la migraña en las mujeres (RR = 1,6; IC 95% = 1,06-2,42) y con la migraña con aura (RR = 2,33; IC 95% = 1,21-4,51) [6]. Los pacientes con migraña con aura, comparados con los pacientes sin cefalea, tienen un exceso de riesgo de mortalidad a los 10 años que aumenta con la edad, siendo a los 70 años del 5,5% para los varones y del 3,8% para las mujeres [9].

Migraña como causa de isquemia cerebral

Infarto migrañoso

Las primeras referencias al infarto migrañoso se publicaron a finales del siglo XIX por Charcot y su discípulo Féré en pacientes con antecedentes de migraña oftalmopléjica [18]. Se entiende por infarto migrañoso aquél que se presenta durante un ataque de migraña, con síntomas similares al aura migrañosa habitual del paciente de una duración mínima de 60 minutos, dando lugar a la aparición de una lesión isquémica visible en los estudios de neuroimagen y congruente con la clínica, siempre que se hayan descartado otras posibles causas [1]. Sin embargo, conviene tener en cuenta que la exclusión de otras causas no implica necesariamente que la migraña sea la causa del ictus. En el caso de pacientes con MO o en los que otra posible etiología sea identificada, se denominará 'ictus coexistente con migraña'. Aunque los estrictos criterios diagnósticos de esta entidad dificultan su diagnóstico y la obtención de datos fiables, en la actualidad los infartos migrañosos son considerados como una entidad rara, representando aproximadamente el 0,5-1,5% del total de ictus y el 10-14% del total de ictus en menores de 45 años [19].

Afectan fundamentalmente a mujeres jóvenes (menores de 45 años), con antecedentes de MA de larga evolución. El consumo de tabaco y anticonceptivos orales se ha relacionado con un aumento del riesgo, sin que se haya establecido una clara relación con la frecuencia de las crisis o con el tratamiento de la migraña [20].

En su mayoría son lesiones del territorio posterior, que comienzan con síntomas visuales (defecto visual homónimo), aunque se han descrito otros territorios y síntomas, incluyendo clínica lacunar y retiniana. Generalmente, se trata de lesiones únicas de pequeño tamaño, pero también se han descrito lesiones múltiples de distintos tamaños. En general, cursan con buen pronóstico y tienen una baja tasa de recurrencia [19,20].

Lesiones silentes

De manera simultánea a los infartos migrañosos, que cursan con clínica neurológica, se han descrito otros hallazgos estructurales radiológicos clínicamente silentes en los pacientes con migraña. Se trata de infartos subclínicos y lesiones inespecíficas de la sustancia blanca.

Infartos silentes

Comparados con la población no migrañosa, los pa-

cientes migrañosos tienen una mayor presencia de infartos silentes en los estudios de neuroimagen.

Aunque han sido descritos en múltiples territorios [21,22], la localización más frecuente de estos infartos es el territorio posterior. El riesgo de presentar infartos en el territorio posterior entre los migrañosos es siete veces mayor que entre la población no migrañosa (OR = 7,1; IC 95% = 0,9-55). Esto es especialmente significativo en los pacientes con MA (OR = 13,7; IC 95% 1,7-112) y aún más relevante en los que además tienen crisis frecuentes (OR = 15,8; IC 95% = 1,8-14) [23]. El grupo de MA es también el que cuenta con mayor número de pacientes con infartos múltiples [21]. No hay datos suficientes para relacionar la presencia de infartos subclínicos con el tratamiento antimigrañoso.

Sin embargo, y a diferencia de estudios anteriores, donde la mayoría de las lesiones se identificaron en los lóbulos occipitales, los resultados del estudio CAMERA y un subestudio del AGES-RS sitúan estas lesiones, de manera predominante, en el cerebelo [22-24]. La prevalencia de infartos cerebelosos es significativamente mayor en la MA comparada con otras poblaciones (0,7% en los no migrañosos, 2,2% en los que tienen MO y 8,1% en los de MA; $p < 0,05$), de modo que hasta el 80% de los infartos subclínicos se localiza infratentorialmente. También se han asociado, en especial, con el género femenino y entre los pacientes con aura con síntomas visuales (OR = 2,2; IC 95% = 1,5-3,1) [22]. Estos infartos cerebelosos se describen como lesiones de pequeño tamaño (media: 7,1 mm), redondeadas y que se localizan fundamentalmente en territorios fronto-occipitales, sobre todo de la arteria cerebelosa superior [24].

Lesiones de la sustancia blanca

Las lesiones de la sustancia blanca han sido descritas tanto en la población sana como en pacientes con migraña o pacientes con otros trastornos neurológicos de tipo motor y cognitivo. Tradicionalmente, se han interpretado como un marcador indirecto de daño microvascular que da lugar a gliosis y desmielinización local, aunque no se conoce con certeza su naturaleza ni sus causas.

Los resultados del único metaanálisis publicado acerca de la relación entre migraña y lesiones de la sustancia blanca establecen un riesgo casi cuatro veces mayor en la población migrañosa respecto a la no migrañosa (OR = 3,9; IC 95% = 2,26-672) tras ajustar por otros factores de riesgo vascular e incluso entre la población más joven (< 55 años) sin otros factores de riesgo concomitantes [25]. Posteriormente, se han publicado estudios, no incluidos en el metaanálisis, que matizan sus resultados [21,23].

El riesgo de presentar lesiones de la sustancia blanca entre los migrañosos es mayor para la MA y entre aquellos pacientes con una frecuencia mínima de ataques mensual. También existen diferencias notables por sexo. Mientras que en las mujeres existe una asociación entre migraña (MO y MA) y lesiones de la sustancia blanca (OR = 2,1; IC 95% = 1-4,7), en los varones no hay diferencias significativas respecto a los controles (OR = 0,7; IC 95% = 0,3-1,8), independientemente del tipo y frecuencia de la migraña. Tampoco hay un exceso de riesgo asociado al uso de tratamiento con triptanes [23]. Este riesgo se asocia fundamentalmente con las lesiones de sustancia blanca de localización profunda frente a las lesiones de localización periventricular. Al estratificar cuantitativamente la carga lesional se ha observado que los pacientes migrañosos tienen cargas lesionales más altas que los no migrañosos. Además, entre los migrañosos, el riesgo de cargas lesionales altas es mayor que el de tener una carga lesional baja [21].

Fisiopatología

Los mecanismos por los que la migraña actúa como factor de riesgo vascular y conduce al desarrollo de un ictus no se conocen del todo, posiblemente porque sean múltiples, complejos e interactúen entre sí.

Disfunción del endotelio vascular

El endotelio vascular tiene diversas funciones y en situación de normalidad es antitrombótico (ya que inhibe la agregación plaquetaria y la coagulación), controla el flujo sanguíneo (al secretar vasodilatadores como el óxido nítrico y la prostaciclina, y producir vasoconstricción mediante la endotelina y el factor activador de plaquetas) y modula la permeabilidad e inflamación vascular [26]. Numerosos estudios proponen la existencia de una disfunción endotelial asociada a la migraña.

La migraña, y especialmente la MA, se asocia con una disminución de los niveles de células progenitoras endoteliales circulantes en la sangre periférica, una alteración de la capacidad migratoria de estas células y un envejecimiento celular de las células progenitoras endoteliales. Estas células intervienen en la reparación endotelial y previenen la formación de placas ateroscleróticas. El número de células progenitoras endoteliales circulantes se considera un marcador biológico del funcionamiento endotelial. Su disminución implica su consumo para reparar un endotelio disfuncionante [27-30].

La disfunción endotelial se caracteriza por una disminución de la biodisponibilidad de factores vasodilatadores, como el óxido nítrico, y un aumento de factores vasoconstrictores de origen endotelial, que, a su vez, produce una alteración de la microvascularización que repercute sobre la reactividad vascular. Se ha demostrado una disminución de la vasoreactividad entre los migrañosos comparados con los no migrañosos [26,31,32]. El óxido nítrico es considerado como otro de los marcadores biológicos de función endotelial, y su disminución implica una disfunción del endotelio. El factor de von Willebrand, y en concreto su aumento, es otro de los marcadores reconocidos de disfunción endotelial. Se ha demostrado un aumento de los niveles del factor de von Willebrand durante y entre los ataques de migraña [26,30].

La disfunción endotelial está mediada por un aumento del estrés oxidativo, identificable por un incremento de los niveles de homocisteína y una disminución de la concentración en orina de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico en la población migrañosa frente a la no migrañosa, incluso en los períodos intercríticos [26,30]. El estrés oxidativo y la disfunción endotelial derivada de él produce un estado protrombótico, con un aumento de la hipercoagulabilidad y de la agregabilidad plaquetaria identificable por un aumento de los niveles del factor de von Willebrand, protrombina e inhibidor del activador del plasminógeno, entre otros [26,30,32]. También se asocia con un estado proinflamatorio, reconocible por un aumento de los niveles de la proteína C reactiva ultrasensible. Finalmente, se relaciona con un estado de aumento de la proliferación celular local [30].

Así pues, la disfunción endotelial es considerada por algunos autores como el eslabón perdido entre la migraña y la patología vascular.

Hipercoagulabilidad

Migraña e ictus se han relacionado por la existencia de un estado de hipercoagulabilidad en los pacientes migrañosos. Este estado de hipercoagulabilidad es identificable por elevación de varios marcadores biológicos, tanto en los episodios migrañosos como en los períodos intercríticos, como el factor de von Willebrand, que actúa mediante la estimulación de los receptores GP IIb/IIIa, la elevación de los niveles de factor de activación plaquetaria (ambos estimulan la activación y agregación plaquetarias, y con ello la hemostasia primaria), la elevación de los niveles de los fragmentos 1 y 2 de protrombina (considerado un marcador de activi-

dad de la hemostasia secundaria) y la elevación de los niveles del activador tisular del plasminógeno (como reflejo de la disminución de la actividad fibrinolítica) [26,30-33].

De igual modo, se ha establecido que entre los pacientes con MA e ictus existe una mayor incidencia de la mutación G1691A del factor V, mutación G2021A de la protrombina y déficit de proteínas C y S cuando se comparan con los pacientes no migrañosos [34].

Finalmente, se ha descrito una relación entre la MA y enfermedades hematológicas, como la trombocitosis y la policitemia vera, que, además, mejoran con el uso de fármacos antiagregantes en la primera y con flebotomías periódicas en la segunda, lo cual indicaría un papel de la alteración de la función plaquetaria en la fisiopatología de la migraña [32].

Depresión propagada cortical

La depresión propagada cortical es una despolarización neuronal de corta duración que se origina en la corteza del lóbulo occipital, propagándose a lo largo del córtex cerebral, y se considera el sustrato fisiopatológico del aura migrañosa [35], aunque algunos estudios funcionales sugieren la posibilidad de que también ocurra en la MO [32].

La depresión propagada cortical produce una disminución de la actividad de las membranas neuronales. Como consecuencia, se produce una pérdida de gradientes iónicos, de modo que se acumula potasio extracelular y calcio intracelular y se produce la liberación de MMP-9. La liberación de esta enzima produce una disrupción de la barrera hematoencefálica y la activación de la cascada inflamatoria. Secundariamente a este estado inflamatorio, se produciría un daño del tejido cerebral y la muerte neuronal [11].

La depresión propagada cortical da lugar a cambios en la perfusión cerebral de carácter trifásico. Inicialmente hay una hiperemia transitoria de corta duración (aproximadamente 3 minutos), seguidamente se produce una situación de oligoemia de mayor duración (desde varios minutos a horas), para finalmente acabar con un nuevo estado transitorio de hiperemia (alrededor de 10 minutos) antes de volver a la situación de normalidad [32]. Aunque los estudios funcionales con tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética sugieren que en la mayoría de casos la hipoperfusión permanece por encima del umbral asociado con la isquemia cerebral, puede ocurrir que una oligoemia demasiado intensa o prolongada, favorecida, además, por el estado de estrés metabólico neuro-

nal asociado a la depresión propagada cortical, sea insuficiente para cubrir las necesidades energéticas de estas células y dé lugar a isquemia y muerte neuronal [36].

Disfunción del músculo liso vascular y vasoespasmo

La vasoconstricción de la vasculatura intracraneal como nexo de unión entre migraña e ictus se basa, en parte, en la evidencia de constricción arterial documentada arteriográficamente durante los ataques y la propensión de estos pacientes para desarrollar enfermedades como angina de Prinzmetal y síndrome de Raynaud [37]. Por otro lado, otros estudios han demostrado una tensión arterial media y diastólica más alta y una reducción del calibre de las arterias musculares entre los pacientes migrañosos al compararlos con pacientes sanos [29].

Un estudio demostró la presencia de disfunción del músculo liso vascular, determinada por una menor liberación de GMPc por las células musculares lisas arteriales en respuesta a la estimulación con distintas sustancias vasodilatadoras, como la acetilcolina y el óxido nítrico, entre los pacientes migrañosos. Como consecuencia, la capacidad de vasodilatación arterial en estos pacientes estaría disminuida, lo que podría justificar los hallazgos previos [38].

Genética

Se ha especulado con la existencia de una probable base genética que explique la relación entre la migraña y el ictus, aunque ésta no está definida en la mayoría de los pacientes migrañosos.

Por un lado, se postula un componente genético monogénico, en el que migraña e ictus serían dos expresiones fenotípicas de una misma enfermedad producida por un defecto genético en un único gen. Sería el caso de enfermedades que tienen como denominador común una alteración de la pared vascular de las arterias de pequeño tamaño, como CADASIL, MELAS, vasculopatía cerebroretiniana y HERNs (endotelio patía hereditaria con retinopatía, nefropatía e ictus) [32,37]. Sin embargo, sólo las mutaciones en los genes de la migraña hemipléjica familiar, con un patrón de herencia autosómica dominante, son una causa reconocida de migraña en la actualidad. La consecuencia final de las distintas mutaciones en los genes *MHFI*, *MHFII* y *MHFIII* es un aumento de los niveles de potasio y glutamato en las terminaciones sinápticas que facilitarían la depresión propagada cortical. Sin embargo, si este hecho se traduce y cómo se traduce en un aumento del riesgo cerebrovascular se desconoce, ya que tan

sólo el 5% de estos pacientes presenta historia concomitante de ictus [32,37].

Por otro lado, se han propuesto la migraña y el ictus isquémico como manifestaciones de trastornos poligénicos que reflejan el efecto de distintos *loci* que modulan distintos procesos fisiopatológicos y el resultado de la combinación de cientos de variantes genéticas [39], las cuales favorecerían la aparición tanto de migraña como de eventos isquémicos cerebrovasculares de manera simultánea. En este sentido, se han propuesto genes implicados en las vías neurotransmisoras (*DRD2*, *HSERT*, *COMT*, *DHB*), genes implicados en la función vascular (*MTHFR*, *ACE*, *ETA*) y genes implicados en la función hormonal (*ESR1*, *PGR*, *AR*) [39]. De entre todos ellos, el genotipo 677TT del gen de la *MTHFR* y los genotipos DD/DI del gen de la *ECA* se relacionan con un aumento del riesgo de ataques cerebrovasculares entre los sujetos con MA [40-42].

Finalmente, existen indicios acerca de la existencia de diferentes polimorfismos de nucleótidos simples en distintos genes (como el rs7698623, rs4975709), que podrían estar implicados en la aparición de ictus isquémicos entre los pacientes con MA [43].

Foramen oval permeable

La relación entre foramen oval permeable, migraña e ictus es controvertida. A favor de la teoría del foramen oval permeable como causa de migraña e ictus se esgrimen datos acerca de la asociación entre foramen oval permeable, ictus y migraña, y la mejoría clínica tras el cierre del foramen oval permeable.

Un reciente metaanálisis estableció la existencia de una relación entre migraña y foramen oval permeable (OR = 5,13; IC 95% = 4,67-5,59), especialmente significativa en la MA (OR = 3,21; IC 95% = 2,38-4,17) [44]. Simplificando los conocimientos actuales, puede establecerse que la prevalencia de foramen oval permeable es del 54% en MA, una prevalencia significativamente mayor que en la MO y en la población no migrañosa (el 16 y el 25%, respectivamente) [45]. También existe una mayor prevalencia de migraña entre los pacientes con foramen oval permeable (OR = 2,54; IC 95% = 2,01-3,08) [44], especialmente en los pacientes que han padecido un ictus (36% entre los pacientes con ictus y foramen oval frente a 16% entre los pacientes con ictus sin foramen oval) [46,47]. Además, los pacientes migrañosos (MA y MO) tienen foramen oval permeable de mayor tamaño que la población no migrañosa, presentándolos de mayor tamaño aquellos pacientes con antecedentes de migraña e ictus [48].

Una hipótesis que explique estos hallazgos es que la existencia de un *shunt* derecha-izquierda permitiría el paso de factores humorales como la serotonina, que evitaría, de este modo, su metabolismo pulmonar, o embolias paradójicas, compuestas de plaquetas activadas o coágulos de fibrina, que, a su vez, a su llegada al cerebro desencadenarían los ataques de migraña y la isquemia cerebral [45,48,49].

Basándonos en estas especulaciones, también cabría esperar que el cierre del *shunt* derecha-izquierda disminuya la clínica migrañosa y el riesgo de ictus. En este sentido, varios estudios y un reciente metaanálisis han demostrado una desaparición de las migrañas o una reducción significativa de la frecuencia de las crisis de migraña tanto en la MO (77%) como en la MA (84%), aunque el beneficio resulta mayor en esta última [47,50-52]. Sin embargo, los datos actuales no pueden considerarse como concluyentes, al basarse, en su mayoría, en estudios observacionales, retrospectivos y no aleatorizados, con los sesgos que ello implica. En este sentido, un estudio prospectivo de casos y controles publicado recientemente no encontró relación entre migraña, independientemente del subtipo, y foramen oval permeable [53]. Aún más, el estudio MIST, el único ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego publicado hasta la fecha, no demostró un efecto significativo en términos de cese o disminución de la frecuencia o intensidad de las crisis tras el cierre percutáneo del foramen oval permeable [49].

Factores de riesgo vascular

Los sujetos con migraña, y sobre todo aquellos con MA, tienen un perfil más desfavorable de riesgo vascular que los controles [7,54,55]. El riesgo cardiovascular es mayor entre los pacientes con una mayor frecuencia de crisis [55] y en aquellos sujetos comprendidos entre los 30 y los 59 años de edad [7]. Los pacientes migrañosos son más propensos a padecer diabetes, hipertensión arterial, dislipemia (especialmente niveles bajos de lipoproteínas de alta intensidad), fumar y practicar menos deporte. Por contra, los pacientes migrañosos consumen menos alcohol que los no migrañosos [7,54,55]. Los pacientes migrañosos tienen una mayor prevalencia de hipertensión arterial gestacional y el consumo de anticonceptivos orales es más frecuente entre las pacientes que padecen MA [54,55].

Sin embargo, parece improbable que la asociación entre migraña e ictus pueda explicarse únicamente por la acción de los factores de riesgo vascular tradicionales, ya que el efecto de la migraña

como factor de riesgo de ictus permanece incluso tras ajustar por dichos factores.

Diseción arterial

Según los resultados de un metaanálisis publicado recientemente, los pacientes con migraña tienen un riesgo mayor que el de la población general de sufrir disecciones arteriales (OR = 2,06; IC 95% = 1,33-3,19), sobre todo en mujeres y cuando las disecciones son múltiples y localizadas en la arteria vertebral [56-58].

El mecanismo de unión entre migraña y disección arterial no se conoce con certeza. Se postula la existencia de una predisposición mediada por un aumento de la actividad de una metalopeptidasa, la elastasa sérica. El aumento de la actividad de esta enzima daría lugar a la degradación de la sustancia extracelular y, consecuentemente, a una mayor fragilidad vascular, que bajo la influencia de factores ambientales o pequeños traumatismos favorecería la aparición de disecciones arteriales [32,39].

Tratamiento sintomático

El aumento del riesgo asociado al tratamiento antimigrañoso, especialmente a las sustancias vasoconstrictoras, se basa en el incremento de lesiones de la sustancia blanca y la mortalidad entre los pacientes tratados con ergóticos.

Sin embargo, en la práctica diaria no hay datos que apoyen la existencia de un aumento del riesgo de sufrir un ictus isquémico u otra enfermedad cardiovascular asociada al uso de triptanes [59-61].

Conclusiones y recomendaciones

Si la enfermedad cerebrovascular es la principal causa de invalidez y la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados, y la migraña se postula como un factor de riesgo independiente de enfermedad vascular, entonces, comprender la relación entre migraña y enfermedad vascular es importante para reducir riesgos y optimizar su manejo y tratamiento:

- La migraña es un factor de riesgo independiente de ictus, sobre todo en mujeres jóvenes con migraña con aura y en presencia de otros factores de riesgo asociados, como anticonceptivos orales y tabaquismo.
- Cada vez es mayor la evidencia de que la migraña es un factor de riesgo de accidentes vasculares en otros lechos arteriales.

- Los pacientes con MA tienen un riesgo mayor de desarrollar lesiones isquémicas y de la sustancia blanca.
- Debe vigilarse la aparición de otros factores de riesgo vascular y actuar sobre ellos.
- El uso rutinario de ácido acetilsalicílico como prevención primaria de ictus en pacientes migrañosos no está indicado. Debe indicarse como prevención secundaria, como en los ictus de cualquier otra etiología.

Bibliografía

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, second edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 9-160.
2. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA* 1975; 231: 718-22.
3. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123: 612-24.
4. 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.
5. Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Migraine and the risk of stroke, TIA or death in the UK. *Headache* 2007; 47: 1374-84.
6. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: 3914.
7. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease. A population-based study. *Neurology* 2010; 74: 628-35.
8. Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2005; 64: 1573-7.
9. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johannsson M, Thorgeirsson G, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: 3966.
10. Schürks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011; 31: 1301-14.
11. Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 122-9.
12. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano M, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: 636.
13. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2007; 38: 2438-45.
14. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-91.
15. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino G, Diener HC, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 795-801.
16. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009; 73:581-588.
17. Kurth T, Kase CS, Schürks M, Tzourio C, Buring JE. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: 3659.
18. Féré C. Contribution à l'étude de la migraine ophtalmique. *Rev Med* 1881; 1: 625-49.

19. Boussier MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005; 4: 533-42.
20. Wolf ME, Szabo K, Griebel M, Förster A, Gass A, Hennerici MG, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76: 1911-7.
21. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based epidemiology of vascular ageing-MRI study. *BMJ* 2011; 342: 7357.
22. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009; 301: 2563-70.
23. Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427-34.
24. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, Van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068-77.
25. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities. A meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366-8.
26. Partida-Medina LR, Hernández-Cruz EM. La función del endotelio en la migraña. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11: 212-7.
27. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim DH, Kim EH, Choe VN, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 2008; 70: 1510-7.
28. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease. Possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2009; 72: 1864-71.
29. Vargas BB, Dodick DW, Wingerchuk DM, Demaerschalk BM. Migraine with and without aura and risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 427-33.
30. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40: 2977-82.
31. Tietjen GE. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia* 2007; 27: 981-7.
32. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Grassi M, Padovani A. The migraine-ischemic stroke connection: potential pathogenic mechanisms. *Curr Mol Med* 2009; 9: 215-26.
33. Tietjen GE. The risk of stroke in patients with migraine and implications for migraine management. *CNS Drugs* 2005; 19: 683-92.
34. Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M, Fuentes B, Cuesta MV, Cuéllar-Gamboa L, Idrovo-Freire L, et al. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia* 2011; 31: 1609-17.
35. Kurth T, Chabriat H, Boussier MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012; 11: 92-100.
36. Ming X, Yacoub H, Khanna A, Wagner GC. Two young patients with stroke in conjunction with migrainous headache. *Open Neurol J* 2010; 4: 111-6.
37. Del Zotto E, Pezzini A, Giossi A, Volonghi I, Padovani A. Migraine and ischemic stroke: a debated question. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 1399-421.
38. Napoli R, Guardasole V, Zarra E, Matarazzo M, D'Anna C, Saccà F, et al. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2009; 72: 2111-4.
39. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Dalla Volta G, et al. The migraine-ischemic stroke relation in young adults. *Stroke Res Treat* 2010; 2011: 304921.
40. Schürks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. ACE D/I polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009; 72: 650-6.
41. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Giossi A, Monastero R, Volta GD, et al. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke* 2007; 38: 3145-51.
42. Schürks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. Interrelationships between the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology* 2008; 7: 505-13.
43. Schürks M, Buring JE, Ridker PM, Chasman DJ, Kurth T. Genetic determinants of cardiovascular events among women with migraine: a genome-wide association study. *PLoS One* 2011; 6: 22106.
44. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008; 28: 531-40.
45. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 310-9.
46. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA study. *Stroke* 2002; 33: 706-11.
47. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, Le Floch-Rohr J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 102-6.
48. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: data from 420 patients. *Neurology* 2006; 66: 765-7.
49. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) Trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008; 117: 1397-404.
50. Scherzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004; 62: 1399-401.
51. Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WI. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004; 62: 1439-40.
52. Butera G, Biondi-Zoccai GG, Carminati M, Caputi L, Usai S, Bussone G, et al. Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing? *Catheter Cardiovascular Interv* 2010; 75: 494-504.
53. Garg P, Servoss SJ, Wu JC, Bajwa ZH, Selim MH, Dineen A, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale. Results of a case-control study. *Circulation* 2010; 121: 1406-12.
54. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine. The GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614-20.
55. Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 504-11.
56. Rubinstein SM, Peerdeman SM, Van Tulder MW, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke* 2005; 36: 1575-80.
57. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schürks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011; 31: 886-96.
58. Artto V, Metso TM, Metso AJ, Putaala J, Haapaniemi E, Wessman M, et al. Migraine with aura is a risk factor for cervical artery dissection: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 36-40.
59. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine. The risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004; 62: 563-8.
60. Wammes-Van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006; 67: 1128-34.
61. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004; 44: 642-51.

Migraine as a vascular risk factor

Introduction. Migraine and stroke are associated with a higher frequency than expected. Numerous studies have shown a significant, but controversial, association between migraine and vascular disease, not only in cerebral but also in other arterial beds. The full spectrum of this relationship includes coexisting stroke and migraine, stroke with clinical features of migraine and migraine-induced stroke. Why migraine is a risk factor and how it leads to stroke is not entirely understood, possibly because the mechanisms involved are multiple, complex and interrelated.

Aim. Emphasizing the most recent papers, we review critically the current knowledge about the causal relationship between migraine and vascular disease and discuss its pathophysiology.

Development. Migraine is an independent risk factor for stroke, especially for young women with frequent migraine with aura attacks, who smoke and use oral contraceptives. Migraine has also been associated with lesions in the white matter and in other vascular territories. Potential pathogenic mechanisms include endothelium and vascular smooth muscle dysfunction, hypercoagulability, cortical spreading depression, genetic factors, patent foramen ovale, unfavourable vascular risk profile, arterial dissection and migraine-specific treatment.

Conclusion. Considering that cerebrovascular disease is a major cause of disability and mortality and that migraine is a risk factor for vascular disease, understanding the relationship between migraine and vascular disease is necessary to reduce risks and optimize management and treatment.

Key words. Cardiovascular disease. Migraine. Stroke. White matter lesions.

Patología arterial en la migraña: disfunción endotelial y cambios estructurales en la vasculatura cerebral y sistémica

Davinia Larrosa-Campo, César Ramón-Carabajo, Rocío Álvarez-Escudero, Eva Cernuda-Morollón, Carmen García-Cabo, Julio Pascual

Introducción. La fisiopatología subyacente a la asociación entre migraña y otras enfermedades vasculares sistémicas no aterotrombóticas no se conoce con certeza. La disfunción endotelial se ha propuesto como nexo común. A su vez, la disfunción endotelial se considera una precursora de cambios estructurales en las paredes arteriales.

Objetivo. Revisar el conocimiento actual acerca de las alteraciones funcionales (disfunción endotelial) y estructurales (rigidez arterial y cambios ateroscleróticos) del lecho arterial asociadas a la migraña.

Desarrollo. Estudios de marcadores biológicos de disfunción endotelial en sangre periférica, vasorreactividad sistémica y cerebral, cálculo de índices de rigidez arterial y visualización directa de cambios macroscópicos en la pared arterial han mostrado diferencias entre pacientes con y sin migraña, así como entre los distintos subtipos de migraña.

Conclusiones. La disfunción endotelial, como precursora de cambios estructurales a nivel arterial, se postula como sustrato de la patología vascular asociada a la migraña. La alteración de marcadores biológicos es sugestiva de disfunción endotelial en los pacientes con migraña; sin embargo, la correlación con estudios de vasorreactividad no permite establecer conclusiones definitivas. Los datos disponibles no permiten concluir que la migraña se asocie con alteraciones macroscópicas fuera del lecho arterial cerebral.

Palabras clave. Aterosclerosis. Biomarcadores. Disfunción endotelial. Migraña. Rigidez arterial. Vasorreactividad.

Introducción

La asociación entre migraña y otras enfermedades vasculares con un sustrato no aterotrombótico, como la angina vasoespástica, el síndrome de Raynaud, la preeclampsia y la *livedo reticularis*, ha dado lugar a la especulación sobre la participación del endotelio en la fisiopatología de la migraña y de las lesiones vasculares asociadas a ella [1-3].

El endotelio vascular es un órgano con funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas que produce una amplia variedad de sustancias que intervienen en el mantenimiento del tono vascular y la homeostasis [4,5]. En condiciones normales, el endotelio sano ejerce numerosas funciones. Por un lado, promueve la vasodilatación e inhibe tanto la agregación plaquetaria como la adhesión de leucocitos a la superficie vascular y la proliferación de células musculares lisas. Además, ejerce un efecto antioxidante, antiinflamatorio, anticoagulante y profibrinolítico. Garantiza así un equilibrio entre vasodilatación-vasoconstricción, proliferación-apoptosis y actividad protrombótica-antitrombótica. El efecto antitrombótico está mediado por la liberación de sustancias que impi-

den la agregación plaquetaria, como el óxido nítrico (NO) y las prostaciclina, sustancias con efecto anti-coagulante, como las proteínas C y S, y sustancias con propiedades fibrinolíticas, como el factor tisular activador del plasminógeno [1,4-6].

El incremento del estrés oxidativo, junto con el daño celular y menor biodisponibilidad del NO que ello conlleva, se considera como el principal mecanismo implicado en la disfunción endotelial. Esta disfunción se conoce como 'el último de los factores de riesgo', y actúa como nexo común entre factores de riesgo vascular clásicos, factores locales y predisposición genética. Se caracteriza por un estado de activación de las células endoteliales y alteración de la reactividad vascular que da lugar a cambios estructurales en los vasos (vasoconstricción y remodelación de la pared arterial) y a un estado protrombótico que anteceden al desarrollo de microangiopatía, macroangiopatía y, finalmente, a la aparición de cambios ateroscleróticos [4,5,7].

Mediante una revisión bibliográfica se analizan los cambios arteriales asociados a migraña, tanto a nivel funcional como estructural, en la vasculatura cerebral y sistémica.

Área de Neurociencias; Servicio de Neurología; Hospital Universitario Central de Asturias (D. Larrosa-Campo, C. Ramón-Carabajo, R. Álvarez-Escudero, E. Cernuda-Morollón, C. García-Cabo, J. Pascual). Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias, Ineuropa (D. Larrosa-Campo, C. Ramón-Carabajo, R. Álvarez-Escudero, E. Cernuda-Morollón, J. Pascual). Facultad de Medicina; Universidad de Oviedo (J. Pascual). Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia:

Dra. Davinia Larrosa Campo. Área de Neurociencias. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Avda. Roma, s/n. E-33011 Oviedo (Asturias).

E-mail:

davinialc@gmail.com

Financiación:

Proyecto PI14/00020 del ISCIII. Plan Nacional I+D+I, Fondos Feder, Ministerio de Economía.

Aceptado tras revisión externa: 10.06.15.

Cómo citar este artículo:

Larrosa-Campo D, Ramón-Carabajo C, Álvarez-Escudero R, Cernuda-Morollón E, García-Cabo C, Pascual J. Patología arterial en la migraña: disfunción endotelial y cambios estructurales en la vasculatura cerebral y sistémica. Rev Neurol 2015; 61: 313-22.

© 2015 Revista de Neurología

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial puede determinarse mediante el estudio de biomarcadores de activación de la función endotelial, la aproximación a la tasa de regeneración celular endotelial y el cálculo de la reactividad vascular.

Activación de la función endotelial en la migraña

Determinaciones indirectas: biomarcadores

Diversos estudios sugieren un estado de activación endotelial en los pacientes con migraña [1,3,4,7-11]. Comparados con controles sin migraña, tanto en los períodos intercríticos como durante los ataques de migraña, en los pacientes migrañosos se han encontrado patrones sugestivos de:

- *Estado de estrés oxidativo*: determinado por una baja relación entre los niveles de nitratos/nitritos ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) y la elevación de los niveles de homocisteína, de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y de dimetilarginina asimétrica.
- *Estado protrombótico*: caracterizado por un aumento de la coagulación (determinado por un incremento de la actividad del factor de von Willebrand y de los niveles del fragmento protrombina F1+2 y fibrinógeno) y por una disminución de la fibrinólisis (caracterizada por un aumento de los niveles del factor tisular activador del plasminógeno).
- *Estado proinflamatorio*: constatado por un aumento de los niveles de proteína C reactiva y citocinas (interleucina 6, factor de necrosis tumoral α).
- *Estado proliferativo*: caracterizado por un aumento del factor de crecimiento transformante $\beta 1$.

Para algunos de estos marcadores, como la actividad del factor de von Willebrand, los niveles de proteína C reactiva y la relación $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, se ha establecido una asociación más fuerte con el subgrupo de pacientes con migraña con aura (MA). La proteína C reactiva también se ha relacionado de manera directa con la frecuencia de la cefalea [9].

Determinaciones directas: micropartículas endoteliales

Las micropartículas son vesículas de un tamaño inferior a una micra. Su composición proteica y fosfolípida permite identificar su origen, entre el que se encuentran las células endoteliales, y el estímulo que desencadena su liberación [12].

Las micropartículas endoteliales son liberadas por el endotelio al torrente sanguíneo en respuesta a la activación por distintos estímulos, como las citoci-

nas inflamatorias. A su vez, las micropartículas endoteliales dan lugar a la liberación de otras sustancias por el endotelio que atraen leucocitos y promueven inflamación y trombosis. Las micropartículas endoteliales también inhiben la producción de NO, favoreciendo la vasoconstricción y la rigidez arterial. Los niveles de micropartículas endoteliales se correlacionan con el grado y extensión de disfunción endotelial y se consideran, además, marcadores de daño vascular [1,12,13].

Liman et al compararon los niveles de micropartículas endoteliales en mujeres con MA y controles, y objetivaron un aumento significativo de los niveles de micropartículas en el grupo de pacientes migrañosas y que este nivel se correlacionaba con el grado de rigidez arterial. El análisis por subtipos de micropartículas mostró además un aumento de los niveles de micropartículas derivadas de monocitos y plaquetas entre las pacientes con MA, lo que sugiere un estado proinflamatorio y procoagulante asociado a la MA [13].

Disminución de la regeneración celular endotelial en la migraña

Las células precursoras de endotelio, una vez liberadas desde la médula ósea, forman una reserva de células circulantes en el torrente sanguíneo encargadas del mantenimiento del endotelio mediante la sustitución de aquellas células envejecidas o dañadas. Su determinación sirve como medida de la capacidad de reparación del endotelio y, por lo tanto, como marcador de disfunción endotelial. Su disminución implica un consumo excesivo en un intento de reparar un endotelio disfuncionante y dañado [3,8,7,14].

Dos estudios publicados al respecto coinciden en la disminución de los niveles de células precursoras de endotelio en la sangre periférica de pacientes migrañosos respecto a controles sanos. Lee et al [14] describen una significativa disminución, alteración de la capacidad migratoria y envejecimiento de las células precursoras de endotelio en pacientes con MA respecto a pacientes migrañosos sin aura (MO), mientras que Rodríguez-Osorio et al [15] describen una disminución de células precursoras de endotelio proporcional al tiempo de evolución de la migraña. Sin embargo, Oterino et al no encontraron diferencias en el número absoluto de células precursoras de endotelio entre pacientes con migraña episódica, migraña crónica y controles, pero sí constataron un aumento del número de células precursoras de endotelio activadas o tardías en el grupo de pacientes migrañosos (independientemente

te de la cronicidad o no de la cefalea), que interpretan como un marcador de daño endotelial [16].

Daño endotelial inmunomediado

Gabrielli et al, en un pequeño estudio de casos y controles, compararon la prevalencia de anticuerpos dirigidos contra células endoteliales en pacientes no migrañosos y migrañosos, como grupo y subdivididos en función de la presencia de aura. En sus resultados describen un porcentaje significativamente mayor de pacientes con anticuerpos dirigidos contra células endoteliales tipo IgG entre los migrañosos, independientemente de la frecuencia, intensidad y duración de los ataques de migraña, y sin diferencias en función del aura. A la luz de sus resultados, los autores postulan que el daño endotelial asociado a la migraña podría ser, en parte, secundario a la acción de dichos anticuerpos [17].

Reactividad vascular en la migraña

El tono muscular de la pared arterial depende del equilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Los mediadores fundamentales en el mantenimiento del tono muscular de las células musculares lisas de la pared arterial son el NO, con efecto vasodilatador, y la endotelina-1 (ET1), con efecto vasoconstrictor, ambos liberados por el endotelio. Otras sustancias, como la angiotensina II y el factor hiperpolarizante derivado de endotelio, tienen efecto vasoconstrictor y vasodilatador, respectivamente. La disfunción endotelial se caracteriza por una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio. Se produce así una reducción en la biodisponibilidad de NO (secundaria a una disminución de la síntesis de NO endotelial mediada por bradicinina), junto con un incremento de factores vasoconstrictores derivados del endotelio, como la ET1, y una pérdida de la capacidad de inactivación de otras sustancias vasoactivas, como la serotonina y la bradicinina [3,4,8].

Producido por la familia de las NO-sintetasas a partir de L-arginina, el NO activa la guanilato-ciclasa y genera GMPc, que induce la relajación del músculo liso vascular. Se trata de una molécula ampliamente distribuida en el organismo que desempeña un papel fundamental no sólo como regulador del tono vascular, sino también como antiagregante y antiaterógeno. Interviene, además, en la modulación del dolor a través de sus efectos en los sistemas simpático y colinérgico [9,18,19].

La ET1 es un péptido vasoactivo producido por el endotelio, y en menor medida por las células mus-

culares lisas de la pared vascular, que produce vasoconstricción en respuesta a distintos estímulos, como la angiotensina II, la insulina, la hipoxia y las elevaciones de presión arterial. Se le atribuyen otras funciones, como la estimulación de la producción de fibroblastos y la hipertrofia del músculo liso vascular, y participa en la remodelación vascular [5, 7,8]. Se han descrito niveles elevados de ET1 en la MA, en la migraña transformada y, sobre todo, en la MO. Los niveles de ET1 se correlacionaron con la duración de la enfermedad y otros factores, como el grosor íntima-media y la dilatación mediada por flujo [5].

Vasorreactividad sistémica

Dilatación mediada por flujo en la arteria braquial (DMF)

La determinación de la DMF es una técnica no invasiva descrita inicialmente por Celermajer et al en 1992 [20], y posteriormente estandarizada y protocolizada en 2002. El primer paso consiste en una medida del diámetro de la arteria braquial por técnicas ecográficas, generalmente 2-10 cm por encima de la fosa antecubital. Tras una isquemia mantenida con un esfigmomanómetro inflado 50 mmHg por encima de la tensión arterial sistólica durante cinco minutos, se procede a su rápida retirada y a la medida del diámetro arterial en los primeros 60-120 s. La DMF se calcula como: (diámetro máximo tras hiperemia / diámetro basal) \times 100 [21].

La DMF en la arteria braquial en respuesta a la hiperemia mide la capacidad de liberación de NO por el endotelio del antebrazo y es un marcador de vasorreactividad endotelial. Los vasos sanguíneos tienen la capacidad de responder a distintos estímulos físicos y químicos regulando el tono vascular. En respuesta a un aumento de flujo y presión –tensión tangencial (*shear stress*)–, se libera NO por el endotelio que actúa sobre las células musculares lisas produciendo la dilatación del vaso [19].

En relación con la migraña, los resultados de los estudios son contradictorios. Por un lado, Vanmolkot et al, en un estudio realizado con pacientes con diagnóstico reciente (1-5 años) de migraña episódica, objetivaron un menor diámetro y una menor vasodilatación en términos absolutos de la arteria braquial respecto al grupo control [2]. Yetkin et al, tras comparar a pacientes migrañosos y no migrañosos, llegaron a la misma conclusión, la disminución de la vasodilatación arterial en respuesta al aumento de flujo. Sin embargo, constataron un aumento de la respuesta vasodilatadora tras la administración de nitratos respecto a los controles. Concluyeron los autores que sus hallazgos refrendan la

disfunción endotelial y apoyan la participación del NO en la fisiopatología de la migraña [19].

En una posición intermedia, Hamed et al constataron una disminución de la DMF únicamente en pacientes con migraña transformada que se correlacionó con los niveles de ET1 [5].

Por otro lado, De Hoon et al no encontraron diferencias en términos de DMF entre pacientes migrañosos y no migrañosos [22]. Silva et al y Rajan et al compararon la DMF en la arteria braquial de pacientes sin cefalea y pacientes migrañosos (MO y MA) en un período libre de dolor sin encontrar diferencias entre los distintos grupos [18,23]. En línea con el estudio previo, Perko et al –tras la exclusión de pacientes con factores de riesgo cardiovascular clásicos y de pacientes con aumento del grosor íntima-media (GIM) con objeto de minimizar sesgos– no hallaron diferencias en la vasorreactividad medida por la DMF en la arteria braquial entre los pacientes pertenecientes al grupo control y pacientes migrañosos (MO y MA) en el período intercrítico y concluyeron que la función endotelial de las arterias periféricas está preservada en la migraña [24]. Tampoco Rodríguez-Osorio et al encontraron diferencias en la dilatación arterial entre controles y migrañosos o entre el período intercrítico y el episodio de cefalea, todo ello independientemente del tiempo de evolución de la cefalea o su frecuencia [15].

En otro extremo, Vernieri et al constataron un aumento de la DMF en el período intercrítico únicamente en el grupo de pacientes con MA episódica, bien comparando con los pacientes sanos o con el grupo de pacientes con MO episódica [25].

Tonometría de la arteria periférica

Consiste en la realización de una pletismografía en los dedos de las manos para comparar la amplitud de la onda de pulso antes y después de la isquemia producida por la oclusión de la arteria braquial. Los cambios en la amplitud de pulso registrados en la tonometría de la arteria periférica dependen de la síntesis de NO por el endotelio [8,26].

Son pocos, realizados en distintas poblaciones y con resultados contradictorios, los estudios realizados en pacientes migrañosos con esta técnica, por lo que no es posible establecer conclusiones definitivas.

Liman et al no hallaron diferencias en la respuesta a la isquemia entre mujeres con MA y mujeres no migrañosas [26]. A diferencia de los estudios previos, Jiménez et al, en un estudio comparativo entre pacientes con migraña crónica y controles sanos, establecieron una menor respuesta a la hiperemia en el grupo de pacientes migrañosos, independiente del sexo, edad o días con dolor de los pacientes [27].

Pletismografía por oclusión venosa

Se trata de una técnica semiinvasiva en la que se determinan los cambios de flujo en el antebrazo antes y después de la infusión de sustancias vasoactivas (nitroprusiato sódico, sustancia P y N^G-monometil-L-arginina) a través de un catéter colocado en la arteria braquial. Esta técnica permite diferenciar y cuantificar la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio y establecer la respuesta a distintas dosis comparando cambios de flujo [8,6,28].

Vanmolkot et al describieron un aumento de flujo dependiente de la dosis en respuesta a la administración de nitroprusiato sódico y sustancia P, así como una disminución de flujo dependiente de la dosis en respuesta a la administración de L-arginina. Estos cambios ocurrían tanto en el grupo de pacientes migrañosos (migraña episódica, de al menos un año de evolución y en período intercrítico) como en el grupo control, sin encontrar diferencias entre ambos independientemente de la presencia de aura. Los autores concluyeron, por tanto, que no hay datos que apoyen la presencia de disfunción endotelial en los pacientes migrañosos determinada por la producción endógena de NO mediada por endotelio, tanto basal como inducida [28].

Vasorreactividad cerebral (VRC)

La disminución de la VRC se asocia de manera independiente con un aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular, tanto de nuevos eventos isquémicos como de la presencia de signos de enfermedad vascular ya establecidos en el estudio de resonancia magnética craneal (presencia y grado de extensión de lesiones de sustancia blanca, y presencia y número de infartos lacunares). La descripción de estos hallazgos, incluso en poblaciones relativamente jóvenes (≤ 60 años), asintomáticas y con escasa afectación de la sustancia blanca, indica una participación precoz de la VRC en la fisiopatología de las lesiones de sustancia blanca [29,30].

La VRC refleja el aumento de diámetro de las arteriolas cerebrales en respuesta a distintos estímulos, como el CO₂ [29]. El estudio de la VRC puede realizarse mediante el empleo de distintas técnicas, y el Doppler transcaneal (DTC) es una de las más empleadas. Una de las principales limitaciones del DTC es que ofrece una medida indirecta del flujo sanguíneo cerebral mediante la determinación de la velocidad del flujo sanguíneo en las principales arterias cerebrales [31]. El DTC permite el cálculo de distintos parámetros, como el incremento relativo (o porcentual) de la velocidad de flujo [(Vm final – Vm basal) \times 100/Vm basal], el índice de apnea (BHI) [Vm al final de la apnea – Vm basal/Vm basal \times tiempo]

po de apnea (s) o el índice de reactividad $[(Vm \text{ final} - Vm \text{ basal}/Vm \text{ basal}) \times 100 / (PCO_2 \text{ final} - PCO_2 \text{ basal})]$.

En el caso de presencia de estenosis de alto grado en las arterias proximales, la disminución de la VRC es un reflejo de la vasodilatación crónica de los vasos de resistencia como consecuencia de la hipoperfusión mantenida durante largo tiempo [30]. En ausencia de estenosis de las arterias principales, la disminución de la VRC traduciría un aumento de la rigidez de la pared de las arteriolas, secundario a cambios estructurales de tipo aterosclerótico o a una limitación de la vasodilatación relacionada con disfunción endotelial. La VRC producida en respuesta al aumento del CO_2 sanguíneo o a la administración de L-arginina es una medida de la función endotelial [32,33].

Como en los estudios realizados en pacientes migrañosos se excluyen aquellos con factores de riesgo o patología vascular, la alteración de la VRC sería atribuible a la presencia de disfunción endotelial.

Comparación de la VRC en el territorio anterior y posterior

El estudio de la VRC en pacientes sanos, determinado por el índice de autorregulación y reactividad al CO_2 , no muestra diferencias entre arteria cerebral media (ACM) y arteria basilar (AB) en estudios realizados con DTC [34,35]. En contraposición con estos resultados, otros trabajos han constatado diferencias en la VRC del territorio anterior y posterior en pacientes con migraña.

Perko et al compararon la VRC de la ACM y la arteria cerebral posterior (ACP) tras la administración de L-arginina endovenosa entre un grupo de pacientes migrañosos y un grupo control sin cefalea. Los resultados no mostraron diferencias en el territorio anterior, mientras que el aumento porcentual de la velocidad de flujo en el territorio de la ACP fue menor en el grupo de migrañosos (independientemente de la presencia o no de aura), lo que indica una menor VRC a dicho nivel [31]. Silvestrini et al compararon la VRC en la ACM y en la AB, expresada como BHI tras un período de apnea voluntaria de 30 s, de un grupo de pacientes migrañosos con y sin aura con un grupo de pacientes controles. Estos autores no encontraron diferencias en el BHI de la ACM entre ninguno de los grupos, mientras que el BHI en la AB era significativamente menor en el grupo de la MA comparado con el obtenido en la ACM y el obtenido en la AB en el grupo control y de la MO [36]. Finalmente, Rajan et al compararon la respuesta (BHI) a la hipercapnia inducida por apnea voluntaria de 30 s –en ambas ACM,

ambas ACP y AB– de pacientes con migraña episódica (con y sin aura) en el período intercrítico y controles sin cefalea. El análisis de los resultados mostró una reducción del BHI en las arterias del territorio posterior y signos de disfunción endotelial en dicho territorio arterial del 62-78% de los pacientes con migraña, sin diferencias en función de la presencia o no de aura [23].

Comparación de la VRC en función del período de estudio

La comparación de la VRC en período intercrítico o durante un ataque de migraña parece indicar una reducción de la VRC durante los ataques de dolor, y se encuentran resultados contradictorios en el período intercrítico.

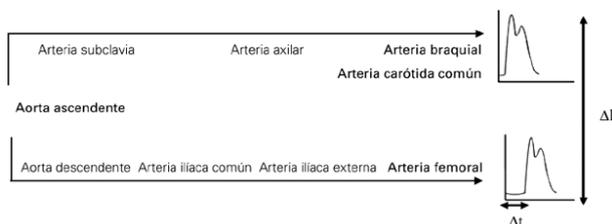
Silvestrini et al compararon la VRC, utilizando la apnea voluntaria como estímulo y el BHI para el cálculo, de pacientes con migraña episódica sin aura frente a controles no migrañosos en el período intercrítico y durante la fase de dolor. Estos autores encontraron una reducción de la VRC en todas las arterias exploradas (ambas arterias cerebrales anteriores, ACM y ACP) únicamente durante el ataque de migraña, independientemente de lado afectado por el dolor, sin objetivar diferencias durante el período intercrítico [37].

Harer y von Kummer compararon el índice de reactividad tras la inhalación de CO_2 de pacientes migrañosos, durante y fuera de un ataque de migraña, con un grupo de pacientes sin cefalea. Durante el período intercrítico, los autores observaron un aumento del índice de reactividad en la ACM, sobre todo en el lado afectado por el dolor. Sin embargo, los autores describieron una disminución de la reactividad en la ACM durante el ataque de migraña que atribuyeron a una dilatación arteriolar provocada por la liberación de sustancias vasodilatadoras o por los cambios intrínsecos a la depresión propagada cortical [38].

VRC en la migraña episódica en el período intercrítico

En línea con los datos del apartado anterior, los estudios realizados en el período intercrítico muestran una amplia variedad de resultados, lo que dificulta extraer resultados concluyentes.

Chan et al compararon la VRC de pacientes con migraña en el período intercrítico con sujetos sin cefalea utilizando un registro continuo de la velocidad de flujo en la ACM durante períodos alternos de apnea voluntaria y respiración normal. Las variaciones de velocidades de flujo entre ambos grupos, fundamentalmente en el período intermedio de

Figura 1. Cálculo de la velocidad de la onda del pulso.

la fase de apnea e inicio de la respiración normal, sugirieron a estos autores una alteración de la VRC con una menor adaptabilidad a los cambios en el grupo de pacientes migrañosos [39]. Totaro et al compararon la VRC en el período intercrítico de pacientes migrañosos (MA y MO) frente a no migrañosos en respuesta a la hipercapnia inducida por inhalación de gas enriquecido con CO_2 e hipocapnia inducida por hiperventilación. Mientras que no encontraron diferencias en el índice de reactividad en respuesta a la hipocapnia, estos autores constataron menor reactividad a la hipercapnia en la MO frente a los controles. Tampoco objetivaron diferencias en función de la edad, sexo, frecuencia de ataques, duración de los episodios o tiempo desde el último episodio. Dada la mayor (aunque no significativa) velocidad de flujo basal en el grupo de MO, los autores atribuyeron estos resultados a una mayor vasodilatación basal de las arteriolas en estos pacientes con menor capacidad/margen de dilatación en lugar de a un aumento del tono arterial [40].

Valikovics et al emplearon el test de la acetazolamida para comparar la VRC en ACM de pacientes con y sin migraña. Pese al aumento de las velocidades en el subgrupo de pacientes con migraña, el aumento relativo de velocidades no mostró diferencias significativas entre ambos grupos [41]. Silvestrini et al, en un estudio comparativo de la VRC en ACM inducida por apnea voluntaria de 30 segundos y tareas cognitivas/motoras en pacientes con migraña (MA y MO) en un período libre de dolor y controles sin cefalea, no encontraron diferencias, independientemente de la presencia de aura o de la lateralización de la cefalea [42].

Mediante el empleo del DTC y de la espectroscopia de infrarrojos, Vernieri et al demostraron un aumento de la VRC, en respuesta a la inhalación de

CO_2 , en la ACM de pacientes con MA en período intercrítico (sobre todo en aquellos con cefalea unilateral), comparados con controles sin cefalea [43]. Kastrup et al, en un estudio comparativo entre migrañosos en el período intercrítico y no migrañosos, detectaron un aumento de la VRC inducida por inhalación de CO_2 entre los pacientes migrañosos que se distribuyó de manera inconstante entre las diferentes arterias del polígono de Willis (arteria cerebral anterior izquierda, ACM y ACP derechas), sin aparente relación con la lateralización del dolor [44]. Thomas et al observaron un aumento de la VRC con la exposición a CO_2 en un grupo de migrañosos jóvenes (< 45 años) en período intercrítico comparado con la respuesta en un grupo control [45]. A la misma conclusión llegaron Dora et al en un estudio en el que se utilizó el BHI (tras apnea voluntaria de 30 s) como parámetro de medida de la VRC en la ACM en un grupo de MO en período intercrítico al compararlo con un grupo control sin cefalea [46].

VRC en migraña crónica

El único estudio realizado en pacientes con migraña crónica (sin aura, sin dolor y sin fármacos profílicicos pertenecientes al grupo de los betabloqueantes y antagonistas del calcio), llevado a cabo por Akgün et al, mostró una reducción de la VRC en respuesta a la apnea voluntaria medida por BHI tanto en la ACM como en la ACP [47].

Rigidez arterial

La rigidez arterial es un reflejo de la composición de la pared arterial y del tono del músculo liso vascular, que, a su vez, depende de sustancias liberadas por el endotelio, como el NO y la ET1 [8]. Mientras que los datos relativos a la función endotelial son contradictorios, los relativos a la función arterial (aunque más escasos) son consistentes con un aumento de la rigidez arterial en los pacientes con migraña.

Velocidad de la onda de pulso (VOP)

La determinación de la VOP, mediante el uso de mecanotransductores o tonómetros, es la manera reproducible, más simple y no invasiva para el estudio de la rigidez y distensibilidad arterial. La VOP es un predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular. Se define como la velocidad con la que la presión sanguínea se transmite desde la aorta hacia el árbol vascular, y se calcula como el cociente entre la distancia recorrida por una onda de pulso y el tiempo invertido en dicho recorrido (Fig. 1). Asu-

miendo el principio de que la presión de flujo se transmite más rápido cuanto menos distensibles sean las arterias, se deduce que, a mayor rigidez arterial, mayor será la VOP [6,8,48,49].

Ikedá et al compararon la VOP brazo-tobillo entre pacientes migrañosos (MA y MO) en el período intercrítico y controles sin factores de riesgo vascular y constataron un aumento de la VOP brazo-tobillo en el grupo de pacientes migrañosos, independientemente de la presencia de aura, la frecuencia de los ataques o la duración de la enfermedad [48]. Idénticos resultados obtuvieron Schillaci et al al determinar la VOP carotídeofemoral en una muestra con similares criterios de selección [49].

A diferencia de los autores anteriores, Stam et al estudiaron la VOP carotídeofemoral en pacientes sin migraña y pacientes migrañosos (primero como grupo y después en función de la presencia de aura) sin encontrar diferencias entre el grupo control y el grupo de pacientes migrañosos [50]. Utilizando el mismo método, Vanmolkot et al tampoco encontraron diferencias entre pacientes con y sin migraña [2].

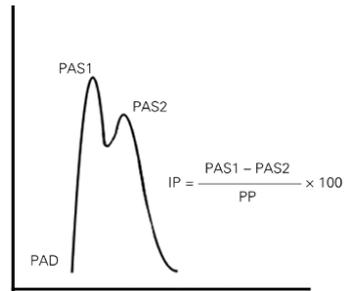
Índice de potenciación (IP)

El IP se calcula mediante el uso de un tonómetro y se define como la diferencia entre el segundo y el primero de los picos sistólicos de la onda del pulso arterial expresado como porcentaje respecto a la presión del pulso central (Fig. 2). Este IP es una medida de la presión del pulso de la onda refleja y es una medida de la rigidez arterial. Valores más altos se corresponden con una mayor rigidez y constituyen un predictor de morbimortalidad para enfermedades cardiovasculares [2,6,8,26,49,51].

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios reflejan un aumento de este índice entre la población migrañosa, sobre todo en el grupo de pacientes con MA e independientemente de la frecuencia de los ataques.

En un estudio comparativo del IP de pacientes con y sin migraña, Vanmolkot et al y Nagai et al describieron un aumento del IP entre los pacientes migrañosos [2,51]. Similares conclusiones alcanzaron Jiménez et al en un estudio comparativo de pacientes con migraña crónica y controles sanos, y Schillaci et al en un estudio comparativo entre pacientes con migraña episódica y controles sin cefalea. Sin embargo, estos últimos autores señalan además que este aumento del IP es significativamente mayor en pacientes con MA que con MO, y con MO respecto a los controles [49]. Finalmente, Liman et al compararon el IP de un grupo de mujeres

Figura 2. Cálculo del índice de potenciación (IP). PAD: presión arterial diastólica; PAS1: presión arterial sistólica inicial; PAS2: presión arterial sistólica de la onda de reflexión; PP: presión del pulso (PAS – PAD).



con MA y un grupo de mujeres no migrañosas, y encontraron un IP significativamente más alto en el grupo de mujeres migrañosas [26].

Propiedades arteriales mecánicas

Se determinan mediante la comparación del diámetro mínimo (diástole) y máximo (sístole) de las arterias respecto a la presión del pulso. Generalmente se estudian en arterias elásticas, como la arteria aorta o carótida, y en arterias musculares, como la arteria braquial o femoral, mediante el empleo de técnicas ecográficas. Las principales medidas son:

- *Distensibilidad arterial.* Medida directa de la elasticidad arterial: $DC = (\Delta A/A) / \Delta P$.
- *Complianza.* Medida indirecta de la elasticidad arterial a través de la determinación de la capacidad de almacenamiento arterial: $CC = \Delta A/\Delta P$.

De Hoon et al describieron una reducción de la complianza en la arteria braquial de los pacientes migrañosos, sin diferencias en términos de distensibilidad a dicho nivel ni en el resto de las arterias exploradas (arteria común y arteria femoral común) [52]. Vanmolkot et al, en un estudio realizado en pacientes menores de 35 años con migraña episódica de reciente comienzo (< 6 años), describieron un menor diámetro de las arterias periféricas musculares (arteria braquial y arteria femoral común) y una reducción de la complianza con preservación de la distensibilidad de dichas arterias en el grupo de pacientes migrañosos al compararlos con pacientes sin migraña [2]. Estos autores atribuyen sus hallazgos a

un aumento del tono simpático correlacionado directamente con un aumento del tono muscular, que, a su vez, favorecería el espasmo arterial no atribuible al efecto de fármacos ni otros factores, a excepción de la propia migraña independientemente de la presencia de aura [2,52].

Cambios ateroscleróticos

Índice tobillo-brazo (ITB)

El ITB es la relación entre la presión arterial sistólica obtenida en las extremidades inferiores y la obtenida en la arteria braquial. El ITB se utiliza como un indicador de patología arterial aterosclerótica (ITB < 0,9) en las extremidades inferiores y un marcador de aterosclerosis sistémica.

Ikeda et al compararon el ITB entre pacientes migrañosos en el período intercrítico y controles sin factores de riesgo vascular, sin encontrar diferencias significativas, independientemente de la presencia de aura, la frecuencia de los ataques o la duración de la enfermedad [48]. Similares resultados obtuvieron en su estudio Stam et al, al no encontrar diferencias en el ITB de pacientes migrañosos y pacientes sanos, incluso tras analizar por separado pacientes migrañosos con y sin aura [50].

A diferencia de los autores anteriores, Jurno et al, en una comparativa entre pacientes migrañosos y no migrañosos, encontraron un ITB significativamente menor en el grupo de pacientes migrañosos [53].

Grosor íntima-media

El aumento del GIM se considera como un marcador precoz o subclínico de arterioesclerosis. La determinación del GIM en la migraña ha generado resultados contradictorios, aunque la mayoría de los estudios parecen indicar que la migraña, en cualquiera de sus modalidades, no es un factor clave en las variaciones del GIM.

Tzourio et al y Schwaiger et al describieron un GIM menor entre los pacientes migrañosos cuando se compararon con pacientes no migrañosos del mismo segmento de edad [54,55].

La presencia de migraña no es determinante en el GIM, según el estudio de Vonmolkot et al, en el que no encontraron diferencias en el GIM de pacientes migrañosos y no migrañosos [2]. Tampoco el sexo o la presencia de aura influyen en este parámetro. Liman et al no encontraron diferencias en el GIM de un grupo de pacientes sanas y un grupo de pacientes con migraña con aura [26]. Similares re-

sultados obtuvieron Perko et al tras comparar a un grupo de pacientes migrañosos, pacientes con MA y pacientes con MO durante un período intercrítico con un grupo control [24]. Finalmente, Stam et al no encontraron diferencias en el GIM al comparar una población control con un grupo de pacientes migrañosos, incluso tras subclasificar a los pacientes en función de la presencia de aura [50]. La frecuencia de los ataques no parece tener efecto sobre el GIM, según se desprende de los resultados del estudio de Jiménez et al, en el que no existían diferencias entre el GIM de pacientes con migraña crónica y pacientes sanos [27].

Por contra, Hamed et al describieron un aumento significativo del GIM en el grupo de pacientes con migraña transformada frente a los pacientes con migraña no transformada, y de éstos (MA, MO) frente a los pacientes no migrañosos [5].

Ateromatosis

Existen pocos datos que establezcan una comparación directa de la presencia, características y progresión de placas de ateroma. Estos estudios utilizan los ultrasonidos como herramienta y el eje carotídeo (arteria carótida común-arteria carótida interna) y la arteria femoral como zonas de estudio.

Schwaiger et al no encontraron diferencias en términos de prevalencia, gravedad, progresión o aparición más prematura de ateromatosis en un estudio comparativo entre pacientes no migrañosos, con MA y con MO [55].

Conclusiones

Aunque la asociación de migraña con otras enfermedades vasculares, no aterotrombóticas y con afectación de lechos arteriales diversos, sugiere la existencia de un denominador común entre ellas, en la actualidad no es posible establecer con certeza cuál es dicho nexo. La disfunción endotelial, como precursora de cambios estructurales a nivel arterial, se sitúa en el punto de mira.

Sin embargo, pese a que la alteración de marcadores biológicos es altamente sugestiva de la presencia de disfunción endotelial en los pacientes con migraña, la correlación con los estudios de vasoreactividad cerebral y sistémica no permite establecer conclusiones definitivas debido a lo contradictorio de los resultados obtenidos.

Aunque tampoco se pueden extraer conclusiones definitivas en relación con los cambios arteriales estructurales, los datos disponibles en la actuali-

dad no parecen indicar que la migraña se asocie con alteraciones macroscópicas fuera del lecho cerebral.

Algunos autores justifican estos resultados dispares por la falta de homogeneidad en las poblaciones estudiadas, las diferencias en la metodología y la variabilidad interoperador e interlaboratorio de los diferentes trabajos. Para otros autores sería la consecuencia de un estado de 'vasoconstricción permanente' derivada de la propia disfunción endotelial, que podría iniciarse en las arterias cerebrales para posteriormente generalizarse en el resto del organismo. De este modo, los estudios en las arterias cerebrales tendrían una mayor sensibilidad diagnóstica. Sin embargo, la falta de métodos validados para el estudio directo del endotelio cerebral impide la confirmación de esta hipótesis. En ausencia de conclusiones definitivas respecto al efecto de la migraña sobre el lecho arterial, son necesarios más estudios.

Bibliografía

- Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 95-117.
- Vanmolkot FH, Van Bortel LM, De Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* 2007; 68: 1563-70.
- Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia* 2009; 29: 989-96.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
- Hamed SA, Hamed EA, Ezz Eldin AM, Mahmoud NM. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: relationship to atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 92-103.
- Sacco S, Ripa P, Grassi D, Pistoia F, Ornello R, Carolei A, et al. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review. *J Headache Pain* 2013; 14: 80.
- Tietjen GE. The role of the endothelium in migraine. *Cephalalgia* 2011; 3: 645-7.
- Butt JH, Franzmann U, Kruse C. Endothelial function in migraine with aura—a systematic review. *Headache* 2015; 55: 35-54.
- Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40: 2977-82.
- Uzar E, Evliyaoglu O, Toprak G, Acar A, Yucler Y, Calisir T, et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. *J Headache Pain* 2011; 12: 239-43.
- Neri M, Frustaci A, Milic M, Valdiglesias V, Fini M, Bonassi S, et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia* 2015; Jan 8. [Epub ahead of print].
- Tietjen GE. Circulating microparticles in migraine with aura: cause or consequence, a link to stroke. *Cephalalgia* 2015; 35: 85-7.
- Liman TG, Bachelier-Walenta K, Neeb L, Rosinski J, Reuter U, Böhm M, et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura. *Cephalalgia* 2015; 35: 88-94.
- Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim DH, Kim EH, Choe VN, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 2008; 70: 1510-7.
- Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martínez F, Castillo J, Leira R. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology* 2012; 79: 474-9.
- Oterino A, Toriello M, Palacio E, Quintanilla VG, Ruiz-Lavilla N, Montes S, et al. Analysis of endothelial precursor cells in chronic migraine: a case-control study. *Cephalalgia* 2013; 33: 236-44.
- Gabrielli M, Santarelli L, Addolorato G, Foschi G, Di Gampli C, Gasbarrini A, et al. High prevalence of antiendothelial cell antibodies in migraine. *Headache* 2002; 42: 385-6.
- Silva FA, Rueda-Clausen CF, Silva SY, Zarruk JG, Guzmán JC, Morillo CA, et al. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. *Headache* 2007; 47: 45-51.
- Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilation in migraineurs. *Headache* 2007; 47: 104-10.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OJ, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-65.
- De Hoon JN, Smits P, Troost J, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. Forearm vascular response to nitric oxide and calcitonin gene-related peptide: comparison between migraine patients and control subjects. *Cephalalgia* 2006; 26: 56-63.
- Rajan R, Khurana D, Lal V. Interictal cerebral and systemic endothelial dysfunction in patients with migraine: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; Dec 30. [Epub ahead of print].
- Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Endothelium-dependent vasodilatation in migraine patients. *Cephalalgia* 2011; 31: 654-60.
- Vernieri F, Moro L, Altamura C, Palazzo P, Incalzi RA, et al. Patients with migraine with aura have increased flow mediated dilation. *BMC Neurol* 2010; 10: 18.
- Liman TG, Neeb L, Rosinski J, Wellwood I, Reuter U, Doehner W, et al. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in women with migraine with aura: a case-control study. *Cephalalgia* 2012; 32: 459-66.
- Jiménez-Caballero PE, Muñoz-Escudero F. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic migraine: a case-control study. *J Headache Pain* 2013; 14: 8.
- Vanmolkot FH, De Hoon JN. Endothelial function in migraine: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2010; 10: 119.
- Molina C, Sabin JA, Montaner J, Rovira A, Abilleira S, Codina A. Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: a case-control study. *Stroke* 1999; 30: 2296-301.
- Kozera GM, Dubaniewicz M, Zdrojewski T, Madej-Dmochowska A, Mielczarek M, Wojczal J, et al. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1198-203.
- Perko D, Pretnar-Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation in migraine patients. *Acta Neuro Scand* 2011; 124: 269-74.
- Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 29: 1856-61.
- Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 601515.
- Park CW, Sturzenegger M, Douville CM, Aaslid R, Newell DW. Autoregulatory response and CO₂ reactivity of the basilar artery. *Stroke* 2003; 34: 34-9.
- Barrett KM, Ackerman RH, Gahn G, Romero JM, Candia M. Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using transcranial Doppler and breath-holding techniques. *Stroke* 2001; 32: 2793-6.
- Silvestrini M, Baruffaldi R, Bartolini M, Vernieri F, Lanciotti C,

- Matteis M, et al. Basilar and middle cerebral artery reactivity in patients with migraine. *Headache* 2004; 44: 29-34.
37. Silvestrini M, Cupini LM, Troisi E, Matteis M, Bernardi G. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. *Stroke* 1995; 26: 81-3.
 38. Harer C, von Kummer R. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine: assessment by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurol* 1991; 238: 23-6.
 39. Chan ST, Tam Y, Lai CY, Wu HY, Lam YK, Wong PN, et al. Transcranial Doppler study of cerebrovascular reactivity: are migraineurs more sensitive to breath-hold challenge? *Brain Res* 2009; 1291: 53-9.
 40. Totaro R, Marini C, De Matteis G, Di Napoli M, Carolei A. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. *Cephalalgia* 1997; 17: 191-4.
 41. Valikovics A, Oláh L, Fülösi B, Káposzta Z, Ficzere A, Bereczki D, et al. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache* 1996; 36: 323-8.
 42. Silvestrini M, Matteis M, Troisi E, Cupini LM, Bernardi G. Cerebrovascular reactivity in migraine with and without aura. *Headache* 1996; 36: 37-40.
 43. Vernieri F, Tibuzzi F, Pasqualetti P, Altamura C, Palazzo P, Rossini PM, et al. Increased cerebral vasomotor reactivity in migraine with aura: an autoregulation disorder? A transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy study. *Cephalalgia* 2008; 28: 689-95.
 44. Kastrop A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Cerebral blood flow and CO₂ reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study. *Headache* 1998; 38: 608-13.
 45. Thomas TD, Harpold GJ, Troost BT. Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial Doppler. *Cephalalgia* 1990; 10: 95-9.
 46. Dora B, Balkan S. Exaggerated interictal cerebrovascular reactivity but normal blood flow velocities in migraine without aura. *Cephalalgia* 2002; 22: 288-90.
 47. Akgün H, Tasdemir S, Ulas UH, Alay S, Cetiz A, Yücel M, et al. Reduced breath holding index in patients with chronic migraine. *Acta Neurol Belg* 2014; Oct 12. [Epub ahead of print].
 48. Ikeda K, Hirayama T, Iwamoto K, Takazawa T, Kawase Y, Yoshii Y, et al. Pulse wave velocity study in middle-aged migraineurs at low cardiovascular disease risk. *Headache* 2011; 5: 1239-44.
 49. Schillaci G, Sarchielli P, Corbelli I, Pucci G, Settimi L, Mannarino MR, et al. Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: a case-control study. *Neurology* 2010; 75: 960-6.
 50. Stam AH, Weller CM, Janssens AC, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia* 2013; 33: 228-35.
 51. Nagai T, Tabara Y, Igase M, Nakura J, Miki T, Kohara K. Migraine is associated with enhanced arterial stiffness. *Hypertens Res* 2007; 30: 577-83.
 52. De Hoon JN, Willigers JM, Troost J, Struijker-Boudier HA, van Bortel LM. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. *Cephalalgia* 2003; 23: 96-104.
 53. Jurno ME, Chevtchouk L, Nunes AA, De Rezende DF, Jevoux Cdc, De Souza JA, et al. Ankle-brachial index, a screening for peripheral obstructive arterial disease, and migraine – a controlled study. *Headache* 2010; 50: 626-30.
 44. Tzourio C, Gagnière B, El Amrani M, Alperovitch A, Bousser MG. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia* 2003; 23: 914-20.
 55. Schwaiger J, Kiechl S, Stockner H, Knoflach M, Werner P, Rungger G, et al. Burden of atherosclerosis and risk of venous thromboembolism in patients with migraine. *Neurology* 2008; 71: 937-43.

Arterial pathology in migraine: endothelial dysfunction and structural changes in the brain and systemic vasculature

Introduction. The pathophysiology underlying the association between migraine and other non-atherosclerotic vascular diseases is largely unknown. Endothelial dysfunction has been proposed as a common link. Besides, endothelial dysfunction is considered as a predictor of structural changes in the arterial walls.

Aim. To review the current knowledge about the functional (endothelial dysfunction) and structural (arterial stiffness and atherosclerotic diseases) arterial properties associated with migraine.

Development. Studies of biological markers of endothelial dysfunction in peripheral blood, systemic and cerebral vasoreactivity, arterial stiffness indexes and direct visualization of macroscopic changes in the arterial wall have shown differences between patients with and without migraine, as well as between the different migraine subtypes.

Conclusions. Endothelial dysfunction, as a predictor of structural changes in arteries, has been proposed as an early marker for vascular pathology associated with migraine. In migraine patients there is an increase of biomarkers of endothelial dysfunction, but the correlation with vasoreactivity studies does not allow definite conclusions. Available data do not allow to conclude that migraine is associated with macroscopic alterations outside the cerebral arterial bed.

Key words. Arterial stiffness. Atherosclerosis. Biomarkers. Endothelial dysfunction. Migraine. Vasoreactivity.

Research Submissions

No Relationship Between Patent Foramen Ovale and Migraine Frequency

Davinia Larrosa, MD; César Ramón, MD; Rocío Alvarez, MD; Pablo Martínez-Cambor, PhD;
Eva Cernuda, PhD; Julio Pascual, MD, PhD

Background.—Pathophysiology of migraine is not fully known. A link has been proposed between migraine and patent foramen ovale (PFO). However, there are conflicting data regarding the causal relationship between PFO and migraine.

Objective.—To test a potential association between migraine frequency and PFO by way of an observational, single-center, case-controlled study.

Methods.—We studied a total of 130 chronic migraine (CM) and 53 episodic migraine (EM) patients. Transcranial Doppler with agitated saline injection was used to evaluate the presence and degree of PFO. PFO was judged to be present if any signal was detected. The degree of PFO during rest and Valsalva was quantified as follows: small (1–10 microbubbles [MB]), medium (10–25 MB), or large (>25 MB with shower or curtain pattern). PFO detected at rest were considered permanent, while those detected during Valsalva maneuver were classified as latent.

Results.—The prevalence of PFO was similar in CM and EM patients (53.1% [44.1–62.2] vs 54.7% [40.3–69.1], $P = .871$). PFO size was significantly larger in the EM group compared to the CM group (35.8% vs 20.3%, $P = .037$). The presence of permanent PFO was also significantly higher in EM compared to CM (37.7% vs 22.7%, $P = .044$). No differences were found according to the presence of aura.

Conclusion.—This study indicates that PFO is not more common or larger in CM than in EM patients. These findings do not support a relationship between PFO and migraine frequency.

Key words: migraine, patent foramen ovale, transcranial Doppler sonography

Abbreviations: CM chronic migraine, EM episodic migraine, MA migraine with aura, MIST migraine intervention with STARFlex technology, MO migraine without aura, PFO patent foramen ovale, RLS right-to-left shunt, TCD transcranial Doppler, hits high-intensity transient signal

(Headache 2016;00:00-00)

From the Service of Neurology, University Hospital “Central de Asturias” and INEUROPA, Oviedo, Spain (D. Larrosa, C. Ramón, R. Alvarez, E. Cernuda, and J. Pascual); Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, NH, USA (P. Martínez-Cambor); Autonomous University of Chile, Santiago, Chile (P. Martínez-Cambor); University Hospital “Marqués de Valdecilla” and IDIVAL, Santander, España (J. Pascual).

Address all correspondence to Davinia Larrosa Campo, Service of Neurology, University Hospital “Central de Asturias,” Avenida de Roma s/n. 33011 Oviedo, Spain; email: davinialc@gmail.com

Accepted for publication May 19, 2016.

INTRODUCTION

Patent foramen ovale (PFO) is a normal fetal communication between the right and left atria that may persist postpartum.¹ A postmortem series of 965 adults without heart disease showed an overall PFO incidence of 27.3%.² The anatomy and degree

Conflict of Interest: Julio Pascual has served on the Advisory Board of Allergan, Amgen-Novartis, and Teva. The remaining authors declare no conflicts.

Funding Information: This study was supported by the PI14/00020 FISS grant (Fondos Feder, ISCIII, Ministry of Economy, Spain).

of PFO are dynamic. During a Valsalva maneuver, the normal left-to-right pressure gradient reverses and causes a shift of the septum primum increasing the size of the PFO.³ The first studies on the association between PFO and migraine and a posterior meta-analysis reported a higher prevalence of PFO in migraine population. This association was due to an increase in the prevalence of PFO in patients with migraine with aura (MA), whereas no significant differences between the general population and migraine without aura (MO) were found.^{4,5} However, more recent papers show no differences in PFO prevalence in patients with or without migraine, even after analyzing data separately depending on the presence of aura.^{4,6} In light of these findings, the controversy regarding the prevalence of right-to-left shunt (RLS) continues.

Paradoxical embolism prevails among the pathophysiological mechanisms proposed to explain a potential link between migraine and PFO.⁷ Certain features of PFO (permanent, large) are associated with an increased risk of paradoxical embolism.⁸ The proportion of permanent and large PFO is higher in migraineurs than in non-migraineurs, particularly among patients with MA.⁹ Conflicting results have been reported when comparing the presence and degree of PFO with the frequency of migraine attacks. Nahas et al¹⁰ reported a prevalence of PFO in chronic migraine (CM) significantly higher than in episodic migraine (EM), both with and without aura, but these results were not replicated by Guo et al,¹¹ calling into question the role of PFO in the pathophysiology and frequency of migraine.

The aim of this study was to test whether there is an association between the frequency of migraine attacks and the prevalence and characteristics of PFO as studied by transcranial Doppler (TCD).

MATERIAL AND METHODS

Study Design.—This is an observational, single-center, case-control study.

Study Population.—We included consecutive women attending our headache clinic between October 2012 and June 2014 diagnosed by us as having CM according to current IHS criteria¹² and accepted to be examined by TCD. As a control

group we recruited consecutive women attending the clinic during the same period of time meeting EM criteria who agreed to have a TCD study performed. Patients were classified as having migraine aura according their clinical history, regardless of the presence or not of recent MA episodes. All subjects underwent a general physical and neurologic examination. Without exception, all patients (chronic or episodic) had at least a normal neuroimaging study.

All participants included in the analysis had an adequate acoustic window for the study with TCD and were able to make an effective Valsalva maneuver. We excluded patients with a history of cerebrovascular disease and previous intra- or extracranial arterial disease. The study was approved by the institutional ethic review board of our center, and all participants gave written consent.

PFO Detection.—All participants underwent monitoring of the middle cerebral artery via the transtemporal window with a 2.5 MHz probe. TCD studies were performed by a stroke neurologist with experience in neurosonology (DL) who was blind to patients' diagnosis. For the detection of PFO, TCD studies were performed using agitated saline contrast test as follows: a mixture of 9 mL physiological saline and 1 mL air was agitated 10 times in two 10-mL syringes connected to a 3-way stopcock to exchange the air-saline mix and achieve good dilution. The bolus of saline solution was injected via an antecubital vein. The presence and degree of RLS was evaluated at rest and with Valsalva maneuver. The procedure was performed at least four times: two during normal breathing and another two during a 10-second effective Valsalva maneuver. TCD monitoring was performed up to at least 30 seconds after injection. RLS was diagnosed when TCD detected the presence of MB in the middle cerebral artery. The degree of RLS during rest and Valsalva was quantified as follows: small (1–10 MB), medium (10–25 MB), or large (>25 MB with shower or curtain pattern). With regard to the physiopathological features, those PFO detected during rest were considered permanent, while those detected during Valsalva maneuver were classified as latent.

Objectives.—The primary objective was to determine PFO prevalence in patients with and without

CM, identifying possible differences in terms of the presence or absence of aura. A secondary objective was to determine the existence of differences in the prevalence of large and permanent PFO in CM compared to EM patients analyzing possible differences according to aura status.

Statistical Analysis.—Age (years) is described by mean \pm SDs and range (minimum and maximum values). Because age was normally distributed, we used robust Welch test to compare age between EM and CM. The remaining variables were described by absolute and relative frequencies, the equality between proportions were checked by the exact proportion test. The exact χ^2 test was used in order to check the independence between groups in those patients with PFO. For the prevalence of PFO in patients with and without CM confidence intervals to 95% were reported. *P* values below .05 were considered statistically significant. Data were analyzed using free Rx64.3.1.1 software (www.r-project.org)

RESULTS

A total of 183 women were included in the study: 130 patients meeting CM criteria and 53 EM criteria. Two patients with CM were excluded from the analysis due to the absence of an adequate acoustic window in one patient and because of the inability to perform Valsalva maneuver in the other. Of the remaining 181 patients included in the analysis, 88 patients (48.6%) had no history of aura, whereas 93 (51.4%) had clinical history suggestive of aura. In the CM group, 65 patients (50.7%) did not report an aura history and 63 (49.3%) had it. In the EM group 23 patients (43.4%) presented no aura, whereas 30 (56.6%) had aura. Age (mean \pm SD; 43.81 \pm 11.43 years, range 16–68 years) of patients with CM was significantly higher than that of patients with EM (39.02 \pm 12.84, 16–66) (*P* = .020). The rest of demographic variables are described in Table 1.

Comparison of Chronic vs Episodic Migraine.—The prevalence of PFO was similar in CM and EM patients. PFO was detected in 68 CM patients (53.1% [44.1–62.2]) and in 29 EM patients (54.7% [40.3–69.1]). These differences were not significant (*P* = .871).

Table 1.—Description of the Main Demographic Variables by Migraine Type

	CM (n = 130)	EM (n = 53)	<i>P</i>
Age (mean \pm SD) years	43.81 \pm 11.43	39.02 \pm 12.84	.020
Hypertension, n (%)	18 (13.8%)	2 (3.8%)	.062
Diabetes, n (%)	0 (0%)	1 (1.9%)	.290
Dyslipidemia, n (%)	24 (18.5%)	2 (3.8%)	.009
Current smoking, n (%)	18 (13.8%)	7 (13.2%)	1.000
Aura, n (%)	63 (48.5%)	30 (56.6%)	.333
Analgesic overuse, n (%)	40 (30.8%)	2 (3.8%)	<.001
NSAID, n (%)	96 (73.8%)	35 (66%)	.366
Triptans, n (%)	91 (70%)	22 (41.5%)	<.001
Beta-blockers, n (%)	33 (25.4%)	4 (7.5%)	.008
Flunarizine, n (%)	1 (0.8%)	0 (0%)	1.000
Amitriptyline, n (%)	38 (29.2%)	4 (7.5%)	.002
CA inhibitor, n (%)	71 (54.6%)	6 (11.3%)	<.001
Valproic acid, n (%)	10 (7.7%)	3 (5.7%)	.759
ACE inhibitor, n (%)	23 (17.7%)	0 (0%)	<.001
SSRI, n (%)	14 (10.8%)	4 (7.5%)	.595

CM, chronic migraine; EM, episodic migraine; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; CA inhibitors, carbonic anhydrase inhibitors; ACE inhibitor, angiotensin-converting enzyme inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors.

In patients with PFO we have found an association between degree and frequency (*P* = .035). The RLS degree distribution of PFO in patients with CM and EM was as follows: 1–10 MB: 27 (21.0%) in CM vs 8 (15.0%) in EM; 10–25 MB: 15 (11.7%) in CM vs 2 (3.7%) in EM; shower pattern: 11 (8.5%) in CM vs 4 (7.5%) in EM; curtain pattern: 15 (11.7%) in CM vs 15 (28.3%) in EM. According to these results, PFO was significantly larger in the EM group compared to the CM group (35.8% vs 20.3%, *P* = .037).

In patients with PFO there was an association between physiopathological features and migraine frequency (*P* = .026). The presence of permanent PFO was also significantly higher in the EM group compared to the CM group (37.7% vs 22.7%, *P* = .044) whereas the proportion of latent PFO was similar in both groups (17% vs 30.4%, *P* = .067) (Table 2).

Comparison of MA vs MO Patients Regardless of Frequency.—There was no difference in the prevalence of PFO in patients with or without aura

Table 2.—PFO Frequency and Degree in CM vs EM

	CM (n=128), n (%)	EM (n=53), n (%)	<i>P</i>
PFO	68 (53.1%)	29 (54.7%)	.871
PFO degree			.035
Large	26 (20.3%)	19 (35.8%)	.037
Medium	15 (11.7%)	2 (3.8%)	.042
Small	27 (21.1%)	8 (15.1%)	.413
PFO physiopathological features			.026
Permanent	29 (22.7%)	20 (37.7%)	
Latent	39 (30.4%)	9 (17.0%)	

P-values for checking the independence between the migraine type and PFO degree (large, medium, or small) and PFO physiopathological features (permanent or latent) in those patients with PFO (in bold) and for checking the prevalence of each type of PFO (degree and physiopathological features) respect the whole patients are included.

(48.8% vs 58.0%, $P = .215$). In patients with PFO, we found no association between degree and aura ($P = .898$) The RLS degree distribution of PFO in patients with and without aura was as follows: 1–10 MB: 15 (17.0%) in MO vs 20 (21.5%) in MA; 10–25 MB: 8 (9.0%) in MO vs 9 (9.6%) in MA; shower

Table 3.—PFO Frequency and Degree in Patients With and Without Aura Regardless of Frequency

	Without aura (n=88), n (%)	With aura (n=93), n (%)	<i>P</i>
PFO	43 (48.8%)	54 (58.0%)	.215
PFO degree			.898
Large	20 (22.7%)	25 (26.8%)	
Medium	8 (9.1%)	9 (9.7%)	
Small	15 (17.0%)	20 (21.5%)	
PFO physiopathological features			.310
Permanent	19 (21.6%)	30 (32.2%)	
Latent	24 (27.2%)	24 (25.8%)	

P-values for checking the independence between to have or not aura and PFO degree (large, medium, or small) and PFO physiopathological features (permanent or latent) in those patients with PFO (in bold) and for checking the prevalence of each type of PFO (degree and physiopathological features) respect the whole patients are included.

pattern: 7 (7.9%) in MO vs 8 (8.6%) MA; curtain pattern: 13 (14.7%) in MO vs 17 (18.2%) in MA. These results show no significant differences in the degree of PFO in patients with or without aura (26.8% vs 22.7%, $P = .518$). Likewise, in patients with PFO there was no association between physiopathological features and aura ($P = .310$). There were no significant differences in the prevalence of permanent PFO (32.2% vs 26.6%, $P = .106$) nor latent PFO (25.8% vs 27.2%; $P = .823$) in patients with or without aura (Table 3).

Comparison of MO vs MA in Episodic Migraine.—There was no difference in the prevalence of PFO in EM patients with or without aura (52.1% vs 56.6%, $P = .745$). In EM patients with PFO, there was no association between degree and aura ($P = .818$) The RLS degree distribution of PFO in EM patients with and without aura was as follows: 1–10 MB: 4 (17.3%) in MO vs 4 (13.3%) in MA; 10–25 MB: 0 (0.0%) in MO vs 2 (6.6%) in MA; shower pattern: 2 (8.6%) in MO vs 2 (6.6%) in MA; curtain pattern: 6 (26.0%) in MO vs 9 (30.0%) in MA. According to these data there was no difference of PFO degree in EM patients with or without aura (36.6% vs 34.7%, $P = .887$). In EM patients with PFO we found no association between physiopathological features and aura ($P = .422$). PFO was detected at rest in 7 (30.4%) MO patients and in 13 (43.3%) MA patients ($P = .337$) whereas it was detected with valsalva maneuver in 5 (21.7%) MO patients and in 4 (13.3%) MA patients ($P = .419$) (Table 4).

Comparison in CM According to Presence of Aura.—There was no significant difference in the prevalence of PFO in CM patients with or without aura (58.7 vs 47.7, $P = .221$). In CM patients with PFO there was no association between degree and aura ($P = .690$) The RLS degree distribution of PFO in CM patients with and without aura was as follows: 1–10 MB: 11 (16.9%) in CM without aura vs 16 (25.3%) in CM with aura; 10–25 MB: 8 (12.3%) in CM without aura vs 7 (11.1%) in CM with aura; shower pattern 5 (7.6%) in CM without aura vs 6 (9.5%) in CM with aura; curtain pattern in 7 (10.7%) CM without aura vs 8 (12.6%) in CM with aura. There were no significant differences in

Table 4.—PFO Frequency and Degree in MO vs MA in EM

	MO (n = 23), n (%)	MA (n = 30), n (%)	<i>P</i>
PFO			.745
PFO degree	12 (52.1%)	17 (56.6%)	.818
Large	8 (34.7%)	11 (36.6%)	
Medium	0 (0%)	2 (6.7%)	
Small	4 (17.4%)	4 (13.3%)	
PFO physiopathological features			.422
Permanent	7 (30.4%)	13 (43.3%)	
Latent	5 (21.7%)	4 (13.3%)	

P-values for checking the independence between MO/MA and PFO degree (large, medium, or small) and PFO physiopathological features (permanent or latent) in those patients with PFO (in bold) and for checking the prevalence of each type of PFO (degree and physiopathological features) respect the whole patients are included.

the RLS degree of PFO in CM patients with or without aura (22.2% vs 18.5%, *P* = .664). In CM patients with PFO we found no association between physiopathological features and aura (*P* = .626). There were no differences in the prevalence of permanent PFO (26.9% vs 18.5%, *P* = .294) nor latent

Table 5.—PFO Frequency and Degree in CM With and Without an Aura History

	CM without aura (n = 65), n (%)	CM with aura (n = 63), n (%)	<i>P</i>
PFO	31 (47.7%)	37 (58.7%)	.221
PFO degree			.690
Large	12 (18.5%)	14 (22.2%)	
Medium	8 (12.3%)	7 (11.1%)	
Small	11 (16.9%)	16 (25.4%)	
PFO physiopathological features			.626
Permanent	12 (18.5%)	17 (26.9%)	
Latent	19 (29.2%)	20 (31.8%)	

P-values for checking the independence between to have or not aura in patients with CM and PFO physiopathological features (large, medium, or small) and PFO detection (permanent or latent) in those patients with PFO (in bold) and for checking the prevalence of each type of PFO (degree and physiopathological features) respect the whole patients are included.

PFO (31.8% vs 29.2%, *P* = .848) in CM patients with or without aura (Table 5).

DISCUSSION

We obtained a prevalence of 53% of PFO in patients with CM, which is higher than that previously reported for the general population (25%). When compared with earlier studies in CM, where prevalence ranged from 32 to 66%, our findings are in the average.^{10,11,13} However, we found no differences in the prevalence of PFO in CM vs EM patients. Therefore, the presence of PFO does not seem to be related with the frequency of migraine attacks. Our data are the first comparing CM vs EM and are consistent with those previously reported by other authors that failed to find an association between the frequency of migraine attacks and the presence of PFO.¹³⁻¹⁷

We did not find significant differences in the prevalence and characteristics of PFO in migraineurs with and without aura, even analyzing separately CM and EM. In 1998, Del Sette et al reported a relationship between migraine and PFO for the first time, describing a high prevalence of RLS in migraine patients (41%), similar to that found in young patients with history of stroke (35%) and significantly higher than in non-migraineurs (16%).¹⁸ Since then, several studies have looked into the prevalence of PFO in patients with migraine, and a meta-analysis published in 2008 established a likelihood of presenting PFO 2.5 times higher in migraineurs than in non-migraineurs. Such a high prevalence of PFO in migraine patients (between 15 and 53% depending on the series and technique) was due to an increased prevalence of PFO in MA patients (55%), as there was no association of higher prevalence of PFO in MO patients.⁵ Nevertheless, more recent data refute these results. Several authors have reported no significant differences of PFO prevalence regarding the presence of aura and our results agree with them.^{13,17,19} Only one study has compared the prevalence of PFO in CM considering the presence of aura.¹⁰ Concurring with our results, these authors found that the prevalence of PFO in CM patients was independent of the presence of aura. It is true that PFO prevalence in our series was higher in CM

patients with an aura history and, theoretically, an increase in sample size could have resulted in significant results. However, PFO prevalence was also higher in MA patients in the EM migraine, which does not support a role for PFO in increasing migraine frequency.

Unlike patients with a history of cerebrovascular disease and migraine, in whom a higher proportion of large PFO has been reported,^{20–22} in migraine patients with no history of cerebrovascular disease there is no consensus on the relationship between the degree and characteristics of PFO with the appearance of migraine, of migraine aura, or with the frequency of attacks. In our series there were no significant differences in the prevalence of large or permanent PFO and the presence of aura in any of the analyzed subgroups. The proportion of large PFO was practically identical in all subgroups, though the proportion of permanent PFO was higher in patients with aura. Parallel to PFO and aura status, it is possible that an increase in sample size could have achieved significant results suggestive of PFO participation in the pathophysiology of the aura. Regarding large and permanent PFO prevalence, our results are in line with those previously described in the literature for migraine in general and for CM in particular. In migraineurs, different studies have shown prevalences between 21 and 30% for large PFO and 10–25% for permanent PFO,^{13,23,24} whereas in CM patients, the prevalence of large PFO has been reported between 11 and 23% and 12% for permanent PFO.^{10,11,13} When compared to CM, we found that the proportion of large and permanent PFO was significantly higher in EM. This finding had not been previously reported. Although mean age in CM was higher than in EM, it does not seem to justify the differences. PFO prevalence decreases throughout life at a very slow rate and mainly in the 8th and 9th decade and, additionally, PFO size tends to increase with age.

These findings concur with the results of the MIST trial: the only prospective, randomized, double-blind, sham-controlled trial where the effects of PFO closure for migraine were investigated.²⁵ This study showed no differences in terms of cessation or improvement in the frequency or

severity of attacks in patients with MA with frequent attacks who underwent PFO closure compared with those untreated.

The main limitation of this study is the absence of a control, healthy group without headache. However, our main aim was to test whether there was a correlation between migraine frequency, and in particular for CM, and presence and or degree of PFO. In addition, in non-migraineurs there are consistent data regarding the prevalence and characteristics of PFO, including autopsy series and studies with different techniques such as echocardiography or TCD. Second, we are aware that all participants are women but so far there have been no reported differences in PFO prevalence by gender and we decided just to include women as most CM consulting are females. Another potential limitation is the use of TCD as a technique for the diagnosis of PFO. The transesophageal echocardiogram with agitated saline contrast is considered the reference standard for identifying and classifying PFO with a sensitivity of 68–100% and a specificity of 70–100%.^{26–28} However, several studies have shown that TCD has greater sensitivity for the identification (94–100%) and characterization of RLS, especially during rest.²⁹ These data place TCD as the procedure of choice for screening PFO. Additionally, it is estimated that 95% of shunt detected by TCD corresponds with PFO.³⁰ Finally, the high prevalence of permanent and large PFO identified in our series could be the result of a selection bias. All participants were recruited in a specialized clinic where refractory migraine predominates and sometimes it is not easy to differentiate between very frequent EM and CM.

Overall, our results do not support a role of PFO in the pathophysiology of CM. The high prevalence of PFO found in migraine patients compared to healthy population could indicate the involvement of PFO in the mechanisms behind triggering migraine, also facilitated by the presence of permanent and large PFO. However, the lack of significant differences in PFO prevalence between EM and CM does not suggest a role of PFO in migraine chronification, which does not support PFO closure as a treatment for CM.

STATEMENT OF AUTHORSHIP**Category 1****(a) Conception and Design**

Davinia Larrosa, César Ramón, and Julio Pascual

(b) Acquisition of Data

Davinia Larrosa, Eva Cernuda, and Rocío Alvarez

(c) Analysis and Interpretation of Data

Pablo Martínez-Cambor and Davinia Larrosa

Category 2**(a) Drafting the Manuscript**

Davinia Larrosa, César Ramón

(b) Revising it for Intellectual Content

Julio Pascual, Rocío Alvarez, Eva Cernuda, and Pablo Martínez-Cambor

Category 3**(a) Final Approval of the Completed Manuscript**

Davinia Larrosa, César Ramón, Julio Pascual, Pablo Martínez-Cambor, Rocío Alvarez, and Eva Cernuda

REFERENCES

- Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: Anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:148-160.
- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 regular hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:17-20.
- Kutty S, Sengupta PP, Khandheria BK. Patent foramen ovale: The known and the to be known. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1665-1671.
- Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: A systematic review. *Am J Med.* 2014;127:411-420.
- Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: A quantitative systematic review. *Cephalalgia.* 2008;28:531-540.
- Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: Systematic review and meta-analysis of stratified association studies. *Neuroepidemiology.* 2013;40:56-67.
- Sharma A, Gheewala N, Silver P. Role of patent foramen ovale in migraine etiology and treatment: A review. *Echocardiography.* 2011;28:913-917.
- Rigatelli G, Dell'avvocata F, Giordan M, et al. Embolic implications of combined risk factors in patients with patent foramen ovale (the CARPE Criteria): Consideration for primary prevention closure? *J Intervent Cardiol.* 2009;22:398-403.
- Schwerzmann M, Nedeltchev K, Meier B. Patent foramen ovale closure: A new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:277-284.
- Nahas SJ, Young WB, Terry R, et al. Right-to-left shunt is common in chronic migraine. *Cephalalgia.* 2010;30:535-542.
- Guo S, Shalchian S, Gerard P, et al. Prevalence of right-to-left shunts on transcranial doppler in chronic migraine and medication-overuse headache. *Cephalalgia.* 2014;34:37-41.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33:629-808.
- Kahya Eren N, Bülbül NG, Yakar Tülüce S, Nazli C, Beckmann Y. To be or not to be patent: The relationship between migraine and patent foramen ovale. *Headache.* 2015;55:934-942.
- Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, Griffini S, Pezzini A, Padovani A. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. *J Headache Pain.* 2005;6:328-330.
- Chambers J, Seed PT, Ridsdale L. Association of migraine aura with patent foramen ovale and atrial septal aneurysms. *Int J Cardiol.* 2013;168:3949-3953.
- Domitrz I, Mieszkowski J, Kamińska A. Relationship between migraine and patent foramen ovale: A study of 121 patients with migraine. *Headache.* 2007;47:1311-1318.
- Garg P, Servoss SJ, Wu JC, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: Results of a case-control study. *Circulation.* 2010;121:1406-1412.
- Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial doppler: A case-control study. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8:327-330.
- Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, et al. Patent foramen ovale and migraine: A cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation.* 2008;118:1419-1424.

20. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: Data from 420 patients. *Neurology*. 2006;66:765-767.
21. Jesurum JT, Fuller CJ, Velez CA, et al. Migraineurs with patent foramen ovale have larger right-to-left shunt despite similar atrial septal characteristics. *J Headache Pain*. 2007;8:209-216.
22. Wilmshurst P, Nightingale S, Pearson M, Morrison L, Walsh K. Relation of atrial shunts to migraine in patients with ischemic stroke and peripheral emboli. *Am J Cardiol*. 2006;98:831-833.
23. Yang Y, Guo ZN, Wu J, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: A survey of 217 Chinese patients. *Eur J Neurol*. 2012;19:1367-1372.
24. Carod-Artal FJ, da Silveira Ribeiro L, Braga H, Kummer W, Mesquita HM, Vargas AP. Prevalence of migraine patent foramen ovale in patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial doppler study. *Cephalalgia*. 2006;26:934-939.
25. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) trial: A prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117:1397-1404.
26. Stendel R, Gramm HJ, Schröder K, Lober C, Brock M. Transcranial doppler ultrasonography as a screening technique for detection of a patent foramen ovale before surgery in the sitting position. *Anesthesiology*. 2000;93:971-975.
27. Buchholz S, Shakil A, Figtree GA, Hansen PS, Bhindi R. Diagnosis and management of patent foramen ovale. *Postgrad Med J*. 2012;88:217-225.
28. Caputi L, Carriero MR, Falcone C, et al. Transcranial doppler and transesophageal echocardiography: Comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:343-348.
29. Van H, Poommipanit P, Shalaby M, Gevorgyan R, Tseng CH, Tobis J. Sensitivity of transcranial doppler versus intracardiac echocardiography in the detection of right-to-left shunt. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:343-348.
30. Weber F, Goriup A. Prevalence of right to-left shunts in active fighter pilots. *Aviation Space Environ Med*. 2007;78:135-136.

3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

FECHA:	NHC:	INICIALES:
--------	------	------------

DOPPLER TRANSCRANEAL

	IZQUIERDA				DERECHA			
	PROF. mm	VPS cm/s	VFD cm/s	IP	PROF. mm	VPS cm/s	VFD cm/s	IP
ACM1								
ACM2								
ACA1								
ACP1								
ACP2								
	PROF. mm		VPS cm/s		VFD cm/s		IP	
AB								

SHUNT DERECHA-IZQUIERDA: TEST BURBUJAS

A) Reposo:

B) Valsalva:

Ausente

Ausente

1-10 hits

1-10 hits

10-25 hits

10-25 hits

Patrón ducha

Patrón ducha

Patrón cortina

Patrón cortina

VASORREACTIVIDAD: TEST DE APNEA 30''

- BHI circulación anterior

- BHI circulación posterior → ACP:

AB:

OTROS HALLAZGOS:

