

# Mortalidad cardiovascular asociada a migraña ¿más que un dolor de cabeza?

Cardiovascular mortality associated to migraine: More than just a headache?

 Katherine González Lcda. MgSc.<sup>1\*</sup>  Nadia Shiguango MD. MgSc.<sup>2</sup>  Cristóbal Espinoza MD MgSc.<sup>2</sup>  Jenny Fonseca Lcda. MgSc.<sup>2,3</sup>  
 Carlos Tinitana MD<sup>2</sup>  Melany Torres MD.<sup>2</sup>  Zoila del Cisne Espinoza Inv.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Loja, Facultad de la Salud Humana - Carrera de Enfermería, Loja, Ecuador.

<sup>2</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: "Estrategias regionales para la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares en América Latina y el Caribe".

<sup>3</sup>Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador - Sede Ambato, Ecuador.

Autor de correspondencia: Katherine González Lcda. MgSc. Universidad Nacional de Loja, Facultad de la Salud Humana - Carrera de Enfermería, Loja, Ecuador. Correo electrónico: [katherine.m.gonzalez@unl.edu.ec](mailto:katherine.m.gonzalez@unl.edu.ec)

Recibido: 06/10/2022 Aceptado: 09/15/2022 Publicado: 11/10/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7846059>

## RESUMEN

La migraña es una enfermedad neurovascular con una alta carga de morbilidad a nivel mundial. Esta entidad clínica ha sido relacionada con el desarrollo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Los mecanismos subyacentes a esta asociación siguen en discusión; no obstante, se ha observado como la disfunción endotelial, la inflamación vascular y las mutaciones genéticas juegan un rol fundamental en los posibles mecanismos fisiopatológicos que entrelazan a la migraña con las enfermedades cardiovasculares. En concordancia, existe una gran cantidad de evidencia clínica que soporta tal asociación, observándose que las mujeres que padecen de migraña con aura son las que presentan mayor riesgo de eventos y mortalidad cardiovascular. A su vez, los antecedentes cardiovasculares y la presencia de enfermedades cardiometabólicas también han figurado como factores predisponentes de eventos cardiovasculares en pacientes con migraña. Por tal razón, es importante que el personal de la salud realice un diagnóstico oportuno de los individuos con migraña con el fin de realizar un abordaje terapéutico que permita aminorar el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y la muerte por enfermedad cardiovascular. El objetivo del presente artículo de revisión es describir los posibles mecanismos fisiopatológicos que conllevan a desarrollar eventos cardiovasculares en pacientes con migraña, así como exponer la evidencia clínica y epidemiológica que respalda la asociación entre esta enfermedad y una morbimortalidad cardiovascular elevada.

Palabras clave: Migraña, cefalea, mortalidad cardiovascular, riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular.

## ABSTRACT

Migraine is a neurovascular disease with a large morbidity burden worldwide. This clinical entity has been related to the development of cardiovascular events and cardiovascular mortality. The mechanisms underlying this association remain under discussion; nevertheless, it has been observed that endothelial dysfunction, vascular inflammation, and genetic mutations play a fundamental role among the possible pathophysiological mechanisms binding migraine with cardiovascular disease. In concordance, there is a large amount of clinical evidence supporting this association, in particular for women with migraine with aura, who show the largest risk of events and cardiovascular mortality. Moreover, cardiovascular history and the presence of cardiometabolic disorder are also predisposing factors for cardiovascular events in patients with migraine. Therefore, it is important that health-care personnel perform an opportune diagnosis of subjects with migraine, aiming to carry out a therapeutic approach to allow a decrease in the risk of developing cardiovascular events and death due to cardiovascular disease. The objective of this review article is to describe the possible pathophysiological mechanisms leading to cardiovascular events in patients with migraine, as well as to describe the clinical and epidemiological evidence that backs up the association between this disease and increase cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: Migraine, headache, cardiovascular mortality, cardiovascular risk, cardiovascular disease.

## INTRODUCCION

La migraña es una entidad clínica de origen neurológico y vascular, caracterizada por episodios recurrentes de dolor de cabeza, de gravedad moderada a severa, que tiende a ser unilateral, y se encuentra asociada con manifestaciones y síntomas como náuseas, fotofobia, fonofobia, vértigo, entre otros<sup>1</sup>. Según la Sociedad Internacional del Dolor de Cabeza, la migraña puede clasificarse en 3 subtipos: sin aura, con aura y crónica; variando cada una en su sintomatología y el tiempo de duración de la misma<sup>2</sup>. Por su parte, la migraña común o clásica (con o sin aura) afecta aproximadamente al 12% de la población general; mientras que, del 1-2% padece de migraña crónica, siendo esta considerada como la segunda afección más incapacitante a nivel mundial, posiblemente por sus comorbilidades psiquiátricas y psicológicas<sup>3,4</sup>.

A su vez, se ha descrito que la tasa de afectos por la migraña varía según la edad y el sexo del individuo, observándose una mayor incidencia de esta en los varones durante la adolescencia y en las mujeres en el período de la adultez<sup>5</sup>. Los costos indirectos de esta entidad superan los 19 billones anualmente en Estados Unidos, lo cual es adjudicado a la pérdida de días de trabajo de los individuos con migraña<sup>6</sup>. Asimismo, la etiopatogenia de la enfermedad es compleja y engloba aspectos genéticos, neuroquímicos y vasculares que se encuentran interrelacionados entre sí<sup>7-9</sup>. En este sentido, la migraña puede conllevar a complicaciones neurológicas graves como convulsiones e ictus migrañosos causados por las auras recurrentes, la hiperexcitabilidad neuronal y la isquemia vascular inducida por embolias, disección arterial o depresión cortical<sup>10</sup>.

En este orden de ideas, la migraña ha destacado como un factor de riesgo para eventos neurovasculares y cardiovasculares graves que pueden conllevar a la muerte<sup>11,12</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a este fenómeno se basan, principalmente, en alteraciones de los sistemas de regulación inflamatorios, oxidantes y neurohumorales de los vasos sanguíneos cerebrales<sup>13-17</sup>; sin embargo, las hipótesis que sustentan dicha relación se encuentran en constante debate<sup>18</sup>. En base a lo planteado anteriormente, el objetivo del presente artículo de revisión es describir los posibles mecanismos fisiopatológicos que conllevan a desarrollar eventos cardiovasculares en pacientes con migraña, así como exponer la evidencia clínica y epidemiológica que respalda la asociación entre esta enfermedad y una morbilidad cardiovascular elevada.

### **Migraña y enfermedad cardiovascular: posibles mecanismos fisiopatológicos**

Si bien se han descrito múltiples factores e hipótesis asociadas a la fisiopatogenia de la migraña, esta se basa, esencialmente, en la disrupción de los mecanismos neuroquímicos y funcionales del sistema nervioso central (SNC) asociados al procesamiento sensorial y la modulación del dolor<sup>19</sup>. No obstante, en esta sección se discutirán los posibles mecanismos de la migraña asociados a eventos neurovasculares y cardiovasculares.

En primer lugar, se ha reportado el rol central que la disfunción endotelial (DE) tiene en la patogenia de ambas entidades. La DE se traduce en alteraciones funcionales de la capa interna de los vasos sanguíneos, que conllevan a modificaciones del tono vascular, perfil secretor, control de la coagulación sanguínea y de los mecanismos reguladores de la inflamación local y sistémica<sup>16,19</sup>. En este sentido, se ha descrito que pacientes migrañosos (especialmente aquellos que padecen de migraña con aura) exhiben niveles elevados de biomarcadores cardiovasculares inflamatorios y protrombóticos relacionados a la DE<sup>17,20</sup>.

Así pues, la DE en estos pacientes podría afectar la sensibilidad y liberación de óxido nítrico (ON) endotelial, el cual es considerado como el principal vasodilatador regulador del tono vascular<sup>26</sup>. La disrupción del ON es producto, en la mayoría de los casos, de un aumento del estrés oxidativo (EO); puesto que se ha evidenciado que concentraciones altas de especies reactivas de oxígeno y radicales libres disminuyen la biodisponibilidad del mismo<sup>27</sup>. A su vez, la ausencia de vasodilatadores favorece la acción desmesurada de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina 1 (ET-1), lo que conduciría a una disminución del flujo sanguíneo cerebral y, con ello, desarrollar episodios de migraña e ictus isquémicos<sup>28</sup>. De hecho, se ha evidenciado que pacientes migrañosos con o sin aura presentan niveles elevados de ET-1 en el período ictal y en el inicio de los ataques de migraña<sup>23,24</sup>.

También, la ET-1 es capaz de estimular la liberación de péptidos asociados al dolor migrañoso y puede actuar directamente sobre nociceptores cerebrales<sup>25-27</sup>. Además, este péptido vasoconstrictor puede aumentar la presión arterial, uno de los principales factores de riesgo de ictus y otros eventos cardiovasculares<sup>28-30</sup>. Asimismo, el equilibrio entre la ET-1 y el ON parece jugar un rol importante en la propagación de la depresión de la actividad cortical (PDC), el primer evento neurológico que tiende a ocurrir en la migraña y que se encuentra asociado al aura migrañosa<sup>36</sup>. Un estudio preclínico en ratas demostró que la ET-1 indujo la PDC, al actuar sobre el receptor N-metil-D-aspartico, en conjunto con generar una disminución del flujo sanguíneo cortical<sup>37</sup>. En adición, se ha descrito que el PDC puede ocasionar un aumento del ON, lo cual se asocia a la percepción del dolor durante un ataque de migraña, posiblemente mediante la activación de aferentes trigeminovasculares, una de las principales vías neuronales implicadas en la patogénesis de la migraña<sup>29</sup>. Además, los daños en el parénquima cerebral inducido por episodios repetidos de PDC se ve relacionado con una depleción del flujo sanguíneo cerebral y, por ende, ictus isquémicos<sup>33,34</sup>.

Por otro lado, la DE también se encuentra conectada con procesos inflamatorios del endotelio. Estudios han reportado que diversas citocinas proinflamatorias se ven implicadas en la sensibilización del dolor en las migrañas<sup>35,36</sup>, estableciendo de esta manera una relación entre la DE y la neuroinflamación<sup>42</sup>. Cabe mencionar que, en los últimos años, la neuroinflamación ha sido considerada como uno de los factores fundamentales en el desarrollo de la migraña con o sin auras<sup>38,39</sup>. Del mismo modo, la DE y la respuesta inflama-

toria endotelial son procesos patológicos característicos de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis<sup>40,41</sup>, el ictus<sup>47</sup>, la hipertensión<sup>48</sup> y enfermedad arterial coronaria<sup>49</sup>. Si bien los procesos inflamatorios intra- y extracraniales tienden a ser excluyentes, pueden estar asociados a otros factores de riesgo; por ejemplo, se ha observado que los individuos con migraña presentan mayores tasas de diabetes mellitus, dislipidemias, entre otros factores proinflamatorios asociados a DE, que podrían afectar tanto a los vasos cerebrales como sistémicos<sup>45,46</sup>.

Adicionalmente, los pacientes con migraña tienden a presentar hipercoagulabilidad, lo cual podría atribuirse a un incremento de la actividad plaquetaria debido a DE<sup>52</sup>. En concordancia, diversos estudios soportan esta hipótesis, pues han demostrado que una elevada incidencia de mutaciones genéticas de los genes del factor V Leiden (F5rs6025) y factor II-L (F2rs1799963) ha sido observada en pacientes de migraña con aura<sup>48,49</sup>. Al mismo tiempo, varias mutaciones genéticas establecen una relación directa entre la migraña y ciertos eventos cardiovasculares. Entre estos destacan los genes asociados a la vasculopatía retiniana autosómica dominante con leucodistrofia cerebral (gen de la metiltetrahidrofolato reductasa C677T) y a la presencia del foramen oval permeable, siendo este último una causa común de migrañas con aura y embolias<sup>50-52</sup>. Asimismo, estudios han reportado un solapamiento genético sustancial entre la migraña, el ictus isquémico y otras patologías cardiovasculares<sup>53,54</sup>. Algunos autores han mencionado que los estrógenos y el sistema nervioso simpático también podrían tener un rol en la relación entre la migraña y eventos cardiovasculares por su acción sobre el endotelio y el tono vascular<sup>55,56</sup>; sin embargo, estos tópicos se mantienen en constante discusión.

Bajo esta premisa, es necesario llevar a cabo estudios preclínicos y clínicos que permitan dilucidar por completo los mecanismos que interrelacionan a la migraña con los eventos y mortalidad cardiovascular, con el fin de desarrollar herramientas terapéuticas que permitan abordar a los pacientes de riesgo.

### **Migraña como factor de riesgo para morbimortalidad cardiovascular: evidencia clínica**

En los últimos años, numerosos han sido los estudios clínico-epidemiológicos llevados a cabo para evaluar a la migraña como un factor de riesgo para eventos y mortalidad cardiovascular. En este sentido, un estudio prospectivo en 27858 mujeres evidenció que el 5.2% de las pacientes presentaba migraña con aura y el 7.8% migraña sin aura, observándose una incidencia ajustada de evento cardiovascular grave (infarto agudo al miocardio, ictus o muerte) de 3.36 (IC 95%: 2.72-3.99) por cada 1000 personas para las mujeres con migraña con aura, en comparación a 2.11 (IC 95%: 1.98-2.24) para aquellas sin aura o sin migraña ( $p < 0.001$ ). Cabe mencionar que, las mujeres que padecían migraña con aura presentaban mayor probabilidad de eventos cardiovasculares que las mujeres con obesidad o dislipidemias; sin embargo, las tasas de incidencia aumentaban cuando se añadieron variables como la obesidad y diabetes<sup>62</sup>.

En concordancia, Rohmann y col.<sup>12</sup> llevaron a cabo un estudio prospectivo en 27844 mujeres en el que se determinó que las pacientes que presentaban migraña con aura tuvieron un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (HR: 1.64; IC 95%: 1.06-2.54), pero no de mortalidad por todas las causas. En contraste, otro estudio prospectivo en 18725 hombres y mujeres reportó que el 11% de ellos presentó migraña (8% con aura y 3% sin aura), evidenciándose que las personas con migraña con aura poseían un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR: 1.21) y por enfermedad cardiovascular (HR: 1.27), en comparación con aquellos con migraña sin aura o sin migraña. Al estratificar la mortalidad por enfermedad cardiovascular, los autores demostraron que las personas que padecían de migraña con aura tenían un mayor riesgo de muerte por patología coronaria (HR: 1.28) e ictus (HR: 1.40), destacando así la migraña con aura como un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular en ambos sexos<sup>63</sup>.

Similarmente, un metaanálisis de 16 estudios de cohorte (394 942 pacientes con migraña y 757 465 sin migraña) que buscaba evaluar la relación del estatus migrañoso con el riesgo de mortalidad señaló que, la migraña se asociaba con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares graves (HR: 1.42; IC 95%: 1.26-1.60;  $p < 0.001$ ). A su vez, dichos pacientes tenían un mayor riesgo de ictus de cualquier causa (HR: 1.41; IC 95%: 1.25-1.61) y de infarto al miocardio (HR: 1.23; IC 95%: 1.03-1.43) en comparación a los no migrañosos ( $p < 0.05$ ). Además, se expuso que el aura fue un factor modificador del riesgo de ictus y mortalidad por todas las causas<sup>64</sup>. Por el contrario, un metaanálisis y un estudio prospectivo reportaron que la migraña no se asociaba con un mayor riesgo de eventos o mortalidad cardiovascular; sin embargo, los autores expusieron que podría deberse a la heterogeneidad de los estudios y sus tamaños muestrales<sup>60,61</sup>.

En sumatoria, Liew y col.<sup>67</sup> realizaron un estudio prospectivo en 2331 personas australianas, en el que se observó que, durante el período de seguimiento, el 2.8% de las mujeres y el 4.4% de los hombres murió por cardiopatía isquémica. Al valorar la relación de dicha mortalidad con la migraña, se evidenció que el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica era 2 veces mayor en las mujeres que tenían migraña con aura (con y sin ajuste por factores de riesgo cardiovascular), en comparación a aquellas con migraña sin aura; mientras que, en el caso de los hombres migrañosos, no hubo muertes por cardiopatía isquémica. Por otra parte, un estudio prospectivo en 103376 individuos ingleses (51688 con migraña y 51688 sin migraña) mostró que, en el caso de los pacientes migrañosos, el riesgo relativo de ictus fue mayor (OR: 2.2; IC 95%: 1.7-2.9) que en los no migrañosos. Asimismo, el riesgo fue significativamente superior en los que fueron diagnosticados con migraña 30 días previo al ictus, pero no hubo mayor diferencia entre la mortalidad de los individuos con o sin migraña<sup>68</sup>.

Del mismo modo, el Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), un estudio prospectivo y multicéntrico en 936 mujeres con síntomas de isquemia miocárdica, indicó que el

24.4% de estas poseía antecedentes de migraña. Al realizar el análisis de riesgo ajustado, se observó que las mujeres con antecedentes de migraña tenían más probabilidades de sufrir de un evento cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca o ictus) en una mediana de 6.5 años (OR: 1.83; IC 95%. 1.22-2.75); resultado incitado por un incremento en el riesgo de ictus<sup>69</sup>. De manera similar, Bigal y col.<sup>70</sup> determinaron que la migraña en general (con y sin aura) y la acompañada con aura estaban asociadas con infarto al miocardio, ictus, y claudicación; así como demostraron que, los pacientes migrañosos (especialmente los que tenían migraña con aura) presentaban un riesgo superior de padecer diabetes, hipertensión e hiperlipidemia.

## CONCLUSION

La migraña es una enfermedad neurovascular con una alta carga de morbilidad a nivel mundial. Esta entidad clínica ha sido relacionada con el desarrollo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Los mecanismos subyacentes a esta asociación siguen en discusión; no obstante, se ha observado como la DE, la inflamación vascular y las mutaciones genéticas juegan un rol fundamental en los posibles mecanismos fisiopatológicos que entrelazan a la migraña con las enfermedades cardiovasculares. En concordancia, existe una gran cantidad de evidencia clínica que soporta tal asociación, observándose que las mujeres que padecen de migraña con aura son las que presentan mayor riesgo de eventos y mortalidad cardiovascular. A su vez, los antecedentes cardiovasculares y la presencia de enfermedades cardiometabólicas también han figurado como factores predisponentes de eventos cardiovasculares en pacientes con migraña. Por tal razón, es importante que el personal de la salud realice un diagnóstico oportuno de los individuos con migraña, con el fin de realizar un abordaje terapéutico que permita aminorar el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y/o muerte por enfermedad cardiovascular.

## REFERENCIAS

- Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. enero de 2018;38(1):1-211.
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine. Neurol Clin. noviembre de 2019;37(4):631-49.
- Silberstein SD, Lipton RB. Epidemiology of Migraine. Neuroepidemiology. 1993;12(3):179-94.
- Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. Headache. abril de 2005;45 Suppl 1:S3-13.
- Aylin Yucel P, Andrew Thach P, Sharanya Kumar P, Catherine Loden BS, Mark Bensink P, Neil Goldfarb BA, et al. Estimating the Economic Burden of Migraine on US Employers. Am J Manag Care. 11 de diciembre de 2020;26(12):e403-8.
- Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. Pain. diciembre de 2013;154 Suppl 1:S44-53.
- Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. Lancet Neurol. septiembre de 2002;1(5):285-93.
- Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Ann Indian Acad Neurol. agosto de 2012;15(Suppl 1):S15-22.
- Agostoni E, Aliprandi A. The complications of migraine with aura. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. mayo de 2006;27 Suppl 2:S91-95.
- Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 31 de mayo de 2016;353:i2610.
- Rohmann JL, Rist PM, Buring JE, Kurth T. Migraine, headache, and mortality in women: a cohort study. J Headache Pain. 17 de marzo de 2020;21(1):27.
- Bermúdez V, Mendoza L, Cabrera M, Leal N, Nucette L, Nuñez J, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. Latinoam Hipertens. 2009;4(2):39-43.
- Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores  $\alpha_1$  de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. AVFT – Arch Venez Farmacol Ter. 2000;19(2):121-8.
- Contreras F, Lares M, Magaldi L, Velasco M. Acido úrico: Diabetes e hipertensión. Diabetes Int. 2010;2(4):76-89.
- Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. Diabetes Int. 2012;4(1):12-7.
- Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce + H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. Diabetes Int. 2012;4(1):21-6.
- Elgendy IY, Nadeau SE, Bairey Merz CN, Pepine CJ, American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee  $\dagger$ , American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee  $\dagger$ . Migraine Headache: An Under-Appreciated Risk Factor for Cardiovascular Disease in Women. J Am Heart Assoc. 19 de noviembre de 2019;8(22):e014546.
- Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. Nat Rev Neurosci. mayo de 2003;4(5):386-98.
- Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. J Korean Med Sci. septiembre de 2015;30(9):1213-25.
- De Lorenzo A, Escobar S, Tibiriçá E. Systemic endothelial dysfunction: A common pathway for COVID-19, cardiovascular and metabolic diseases. Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD. 24 de julio de 2020;30(8):1401-2.
- Liman TG, Bachelier-Walenta K, Neeb L, Rosinski J, Reuter U, Böhm M, et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura. Cephalalgia Int J Headache. febrero de 2015;35(2):88-94.

23. Tietjen GE, Khubchandani J, Herial N, Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Migraine and Vascular Disease Biomarkers: A population-based case-control study. *Cephalalgia Int J Headache*. marzo de 2018;38(3):511-8.
24. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. febrero de 2015;35(2):95-117.
25. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyrna JM, Khuder SA. Migraine and Biomarkers of Endothelial Activation in Young Women. *Stroke*. septiembre de 2009;40(9):2977-82.
26. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. abril de 2020;36(2):307-21.
27. Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. mayo de 2014;24(4):165-9.
28. Iljazi A, Ayata C, Ashina M, Hougaard A. The Role of Endothelin in the Pathophysiology of Migraine-a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep*. 19 de marzo de 2018;22(4):27.
29. Gallai V, Sarchielli P, Firenze C, Trequattrini A, Paciaroni M, Usai F, et al. Endothelin 1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand*. enero de 1994;89(1):47-55.
30. Hamamoto DT, Khasabov SG, Cain DM, Simone DA. Tumor-Evoked Sensitization of C Nociceptors: A Role for Endothelin. *J Neurophysiol*. octubre de 2008;100(4):2300-11.
31. Hans G, Schmidt BL, Strichartz G. Nociceptive sensitization by endothelin-1. *Brain Res Rev*. abril de 2009;60(1):36-42.
32. Smith T, Haymond T, Smith S, Sweitzer S. Evidence for the endothelin system as an emerging therapeutic target for the treatment of chronic pain. *J Pain Res*. agosto de 2014;531.
33. Agapitov AV, Haynes WG. Role of endothelin in cardiovascular disease. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. marzo de 2002;3(1):1-15.
34. Sapira V, Cojocaru IM, Liliros G, Grigorian M, Cojocaru M. Study of endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne*. 2010;48(4):329-32.
35. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res*. marzo de 2018;129:95-9.
36. Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol*. noviembre de 2013;9(11):637-44.
37. Dreier JP, Kleeberg J, Petzold G, Priller J, Windmüller O, Orzechowski H, et al. Endothelin 1 potently induces Leão's cortical spreading depression in vivo in the rat. *Brain*. 1 de enero de 2002;125(1):102-12.
38. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. enero de 2011;31(1):17-35.
39. Iftikhar W, Cheema FF, CMH Lahore Medical College and Institute of Dentistry (NUMS), Lahore, Pakistan, Khanal S, Jahurul Islam Medical College and Hospital, Bajitpur, Kishoregonj, Bangladesh, Khan QU, et al. Migrainous Infarction and Cortical Spreading Depression. *Discoveries*. 12 de agosto de 2020;8(3):e112.
40. Avona A, Price TJ, Dussor G. Interleukin-6 induces spatially dependent whole-body hypersensitivity in rats: implications for extracerebral hypersensitivity in migraine. *J Headache Pain*. 13 de julio de 2021;22(1):70.
41. Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache*. septiembre de 2001;41(8):764-7.
42. Daidone M, Cataldi M, Pinto A, Tuttolomondo A. Non-coding RNAs and other determinants of neuroinflammation and endothelial dysfunction: regulation of gene expression in the acute phase of ischemic stroke and possible therapeutic applications. *Neural Regen Res*. 2021;16(11):2154.
43. Kursun O, Yemisci M, van den Maagdenberg AMJM, Karatas H. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. *J Headache Pain*. 10 de junio de 2021;22(1):55.
44. Albrecht DS, Mainero C, Ichijo E, Ward N, Granziera C, Zürcher NR, et al. Imaging of neuroinflammation in migraine with aura: A [<sup>11</sup>C]CJPBR28 PET/MRI study. *Neurology*. 23 de abril de 2019;92(17):e2038-50.
45. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*. 15 de junio de 2004;109(23\_suppl\_1):27-32.
46. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 19 de febrero de 2016;118(4):620-36.
47. Tuttolomondo A, Daidone M, Pinto A. Endothelial Dysfunction and Inflammation in Ischemic Stroke Pathogenesis. *Curr Pharm Des*. 13 de octubre de 2020;26(34):4209-19.
48. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. En: Islam MdS, editor. *Hypertension: from basic research to clinical practice* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 18 de agosto de 2021]. p. 511-40. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 956). Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/5584\\_2016\\_90](http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_90)
49. Ganz P, Hsue PY. Endothelial dysfunction in coronary heart disease is more than a systemic process. *Eur Heart J*. 14 de julio de 2013;34(27):2025-7.
50. Fagherazzi G, El Fatouhi D, Fournier A, Gusto G, Mancini FR, Balkau B, et al. Associations Between Migraine and Type 2 Diabetes in Women: Findings From the E3N Cohort Study. *JAMA Neurol*. 1 de marzo de 2019;76(3):257.
51. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: Possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 26 de mayo de 2009;72(21):1864-71.
52. Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine. *Headache J Head Face Pain*. enero de 2018;58(1):173-83.
53. Maitrot-Mantelet L, Horellou MH, Massiou H, Conard J, Gompel A, Plu-Bureau G. Should women suffering from migraine with aura be screened for biological thrombophilia?: Results from a cross-sectional French study. *Thromb Res*. mayo de 2014;133(5):714-8.
54. Kutai M, Raviv R, Levin C, Hageirat Y, Shalev S, Zalman L, et al. Migraine and hypercoagulability, are they related? A clinical study of thrombophilia in children with migraine: Correspondence. *Br J Haematol*. febrero de 2011;152(3):349-51.
55. Wilmshurst PT. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart*. 1 de noviembre de 2004;90(11):1315-20.
56. Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. *Headache J Head Face Pain*. abril de 2017;57(4):537-69.

57. de Boer I, Pelzer N, Terwindt G. Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic Manifestations. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 18 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546576/>
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*. 26 de mayo de 2015;84(21):2132-45.
59. Winsvold BS, Nelson CP, Malik R, Gormley P, Anttila V, Vander Heiden J, et al. Genetic analysis for a shared biological basis between migraine and coronary artery disease. *Neurol Genet*. junio de 2015;1(1):e10.
60. Bousser MG. Estrogens, Migraine, and Stroke. *Stroke*. noviembre de 2004;35(11\_suppl\_1):2652-6.
61. Spalice A, Del Balzo F, Papetti L, Zicari AM, Properzi E, Occasi F, et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity? *Ital J Pediatr*. diciembre de 2016;42(1):41.
62. Kurth T, Rist PM, Ridker PM, Kotler G, Bubes V, Buring JE. Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. 9 de junio de 2020;323(22):2281-9.
63. 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*. 24 de agosto de 2010;341(aug24 1):c3966-c3966.
64. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open*. marzo de 2018;8(3):e020498.
65. Schürks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. Migraine and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. septiembre de 2011;31(12):1301-14.
66. Åsberg AN, Stovner LJ, Zwart JA, Winsvold BS, Heuch I, Hagen K. Migraine as a predictor of mortality: The HUNT study. *Cephalalgia*. abril de 2016;36(4):351-7.
67. Liew G, Wang J, Mitchell P. Migraine and Coronary Heart Disease Mortality: A Prospective Cohort Study. *Cephalalgia*. abril de 2007;27(4):368-71.
68. Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Migraine and the Risk of Stroke, TIA, or Death in the UK (CME): November/December 2007. *Headache J Head Face Pain*. 3 de diciembre de 2007;47(10):1374-84.
69. Rambarat CA, Elgendy IY, Johnson BD, Reis SE, Thompson DV, Sharaf BL, et al. Migraine Headache and Long-Term Cardiovascular Outcomes: An Extended Follow-Up of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Am J Med*. junio de 2017;130(6):738-43.
70. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: A population-based study. *Neurology*. 23 de febrero de 2010;74(8):628-35.