

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 con 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:

davinialc@hotmail.com

Financiación:

Proyecto PI11/00889 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 frontera, 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 vasorreactividad 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 (endotelopatía 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]. 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 [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. 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.
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. Bousser 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, Bousser 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 DI, 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.