

La función del endotelio en la migraña

Partida-Medina Luis Roberto,* Hernández-Cruz Elisa Ma.**

* Neurólogo, Servicio de Neurología y HEUMAE CMNO IMSS Guadalajara, Jal., México. ** Medicina Interna. Guadalajara, Jal., México.

Revista Mexicana de Neurociencias

Mayo-Junio, 2010; 11(3): 212-217

LA MIGRAÑA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Reportes recientes vinculan multidireccionalmente a la migraña con la función y estructura del endotelio y diversas enfermedades vasculares. Se conoce que la migraña se asocia con incremento del riesgo para enfermedad vascular cerebral isquémica, enfermedad arterial coronaria y disección arterial cervical. Varios estudios epidemiológicos recientes han establecido en forma convincente la relación entre migraña y enfermedad cardiovascular.^{1,2}

La migraña se ha asociado en forma bidireccional con el infarto cerebral (migrañoso) y el infarto de miocardio, de tal manera que en diversos estudios se pone de manifiesto que la migraña es un potencial factor de riesgo para enfermedad vascular cerebral de tipo isquémica (infarto migrañoso), sobre todo en migraña con aura, siendo el riesgo mayor en mujeres. Por otro lado, el fenómeno isquémico también involucra el territorio coronario en el que se han observado incluso casos de migraña con cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia; el mayor riesgo de infarto del miocardio se ha observado en varones portadores de migraña con aura o sin aura.^{1,2}

La mejor comprensión de la relación entre migraña y enfermedad cardiovascular es importante por diversas razones incluyendo la identificación del gru-

po de individuos con migraña que pueden tener mayor riesgo, como serían pacientes con migraña con aura o mujeres jóvenes. Asimismo, en relación con las medidas terapéuticas, existen ciertos analgésicos que pueden predisponer al desarrollo de eventos isquémicos vasculares y, por último, algunos estudios sugieren que a mayor frecuencia de episodios de cefalea, sobre todo, en pacientes con migraña con aura, se incrementa el riesgo de lesiones cerebrales.³

Aunque el mecanismo no es claro la depresión cortical propagada, (que se considera el sustrato del Aura) parece predisponer a una disminución del flujo sanguíneo cerebral y activación en cascada de fenómenos inflamatorios. Se considera que los pacientes con migraña tienen alta prevalencia de factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular que incluyen hipertensión arterial, diabetes y dislipidemias.^{1,3}

La obesidad se ha establecido como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y, recientemente, también se ha asociado la migraña a la obesidad, sobre todo, con la migraña sin aura. Asimismo, el síndrome metabólico y sus componentes pueden encontrarse alterados en pacientes con migraña. Se ha demostrado en estudios previos que incluyen la prueba de glucosa en ayuno y la curva de tolerancia a la glucosa, que hasta 65% de los pacientes con mi-

RESUMEN

Reportes recientes demuestran la asociación entre la función endotelial con la migraña, así como también de una posible disfunción del endotelio con enfermedad vascular cerebral isquémica, enfermedad arterial coronaria y otras patologías vasculares sistémicas. Diversas investigaciones han difundido la posible disfunción endotelial en la migraña, que involucra desde la estructura de la pared vascular, el control del tono vascular, la hemostasia dependiente del endotelio y causas genéticas de la síntesis de óxido nítrico. Otros estudios han demostrado que la respuesta vasodilatadora en pruebas de hiperemia reactiva es menor en pacientes con migraña que en no migrañosos. En la presente revisión se describen las diferentes alteraciones que se han encontrado en la

Endothelial function and migraine

ABSTRACT

Recent reports show the association between the endothelial function and migraine, as well as of possible endothelial dysfunction with ischemic cerebrovascular disease, coronary artery disease and other systemic vascular pathologies. Several studies disclose the possible dysfunction of the endothelial cells in migraine involving the vascular wall, vascular tone control, endothelial depending hemostasia, and genetic disorders in nitric oxide synthesis. Other studies have demonstrated that the vasodilatory response in reactive hyperemia tests is decrease in patients with migraine when compared with non-migraine subjects. In this review, we describe the different abnormalities

función del endotelio cerebral en pacientes con migraña. La migraña tiene al parecer un efecto directo sobre los vasos sanguíneos, es decir, es un fenómeno neurovascular. De la misma manera los vasos sanguíneos tienen un efecto sobre la migraña, es decir, deriva en una condición vasculoneuronal. La relación de la migraña con los vasos sanguíneos plantea las hipótesis fisiopatológicas de un origen Hemo-neural y/o Neuro-vascular, concluyéndose a la fecha, que ambas son indivisibles.

Palabras clave: Endotelio, migraña, infarto cerebral, enfermedad coronaria, vasculopatía sistémica.

that have been found in endothelial function in patients with migraine. It appears that migraine has a direct effect on blood vessels, that is, a neurovascular phenomenon. Otherwise, blood vessels have an effect on migraine producing a neurovascular condition. The relationship of the blood vessels with Migraine raises the pathophysiologic hypothesis of a Hemo-neural and / or Neuro-vascular origin, concluding at the time, the two are inextricably.

Key words: Endothelium, migraine, stroke, heart disease, systemic vascular disease.

graña presentan un patrón de resistencia a la insulina comparados con el 11% del grupo control.¹

También coexiste incremento de la asociación de la migraña con la presencia de livedo reticularis, con la mutación genética C677 relacionada con la reductasa del metiltetrahidrofolato en la migraña con aura, al igual que la leucoencefalopatía cerebral con arteriopatía e infartos subcorticales autosómica dominante (CADASIL, por sus siglas en inglés). De la misma manera se asocian a migraña la Hemiparesia Infantil Hereditaria con Tortuosidad Arteriolar Retiniana y Leucoencefalopatía (HIHRATL, por sus siglas en inglés), la retinopatía vascular autosómica dominante con leucodistrofia cerebral, y tal vez un síndrome embriónico que incluye el foramen oval permeable.⁴⁻⁷

LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y MIGRAÑA

Se han identificado diversas evidencias de disfunción endotelial en los pacientes con migraña. Las arterias están compuestas por tres capas celulares: la íntima o capa de células endoteliales con una lámina elástica interna, la media predominantemente compuesta por células de músculo liso, y la adventicia formada por tejido conectivo.

El endotelio vascular constituye 1% del peso corporal y tiene una superficie aproximada de 5,000 m². Tiene diversas funciones: modula el tono vascular, la hemostasis, la fibrinólisis, la permeabilidad e inflamación vascular. Controla el flujo sanguíneo y la presión al secretar vasodilatadores como el óxido nítrico y la prostaciclina, y produce vasoconstricción con la activación de endotelina y el factor activador de plaquetas.⁸

El endotelio normal es antitrombótico, ya que inhibe la agregación plaquetaria y la coagulación. El endotelio secreta en forma activa factores que inhiben la activación leucocitaria y la agregación

plaquetaria. Se han identificado dos sistemas importantes: el primero es el de la isoforma tipo 3 de la óxido nítrico sintetasa (eNOS, tipo 3) que requiere de calcio, calmodulina y co-factores como tetrahidrobiopterina y NADPH. El segundo sistema comprende la prostaciclina 1-2 (PGI₂), un eicosanoide producto del ácido araquidónico.⁸

POSIBLE MECANISMO DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial está mediada por estrés oxidativo y se caracteriza por la disminución de la habilidad vasodilatadora e incremento de factores vasoconstrictores derivados del endotelio y que conducen a deterioro de la función vasodilatadora endotelio dependiente.⁸

Las células endoteliales cerebrales son diferentes en dos aspectos fundamentales:

- Tienen uniones intercelulares estrechas que evitan el paso transcapilar de moléculas polares como iones y proteínas.
- Adolecen de fenestraciones y vesículas pinocíticas.

Como resultado conforman una barrera celular entre la sangre y el espacio intersticial: la barrera hematoencefalica.

Investigaciones recientes han difundido una posible disfunción endotelial en la migraña, que involucra desde la estructura de la pared vascular, el control del tono vascular, la hemostasia dependiente del endotelio y causas genéticas de la síntesis de óxido nítrico. Otros estudios han demostrado que la respuesta vasodilatadora en pruebas de hiperemia reactiva es menor en pacientes con migraña que en no migrañosos, esto es, hay una respuesta vasodilatadora más lenta en pacientes con migraña.⁸

Se ha tratado de identificar si el tipo de vasodilatación es endotelio dependiente por efecto de los derivados de óxido nítrico, o independiente, con una respuesta mayor en la vasodilatación mediada por nitratos, lo que sugiere una anomalía en el control del tono vascular por vasodilatación dependiente del endotelio. Sin embargo, estos estudios sólo sugieren un control vascular anormal del tono vascular, en el que no es posible identificar si los cuadros repetitivos de migraña causan esta alteración, o si la respuesta vascular alterada contribuye a producir la cefalea en la migraña o si ambas alteraciones coexisten.⁸

La búsqueda de cambios en la pared vascular arterial del paciente con migraña se han investigados por diversos autores, comparando la calidad de la pared vascular arterial en pacientes migrañosos crónicos e individuos con migraña de reciente inicio. Al parecer existe aumento en el tono o rigidez de la pared muscular arterial aun en pacientes que debutan con migraña, por lo que se puede deducir que esta condición es parte de la fisiopatología de la migraña. Debe considerarse en este aspecto el uso de diversas sustancias vaso-activas que serían las responsables de estos posibles cambios en la disminución de la distensión y capacitancia de las arterias de los sujetos migrañosos crónicos estudiados.⁹

El aumento en el tono vascular arterial con disminución de la distensión y la capacitancia tanto en pacientes crónicos como sujetos de reciente inicio suponen parte de la fisiopatología pero impiden determinar una posible relación causa-efecto.

Algunos marcadores de deterioro de la reactividad en la circulación cerebral se han demostrado en pacientes con migraña, mediante estudios con Doppler transcraneal. Se observa disminución de la respuesta vasodilatadora a la hipercapnia en pacientes con migraña estudiada en periodos inter-ictales, comparada con sujetos normales. Un estudio reportó estos hallazgos sólo en la circulación posterior. Los resultados en diversos estudios reportan respuestas diferentes a la hipercapnia.⁹

Estudios recientes muestran reactividad del sistema vascular alterado a partir de la demostración del aumento del tono vascular arterial y disminución de la dilatación dependiente de endotelio, considerado como dato de disfunción endotelial. Diversos investigadores reportan esta reactividad vasomotora en la retina de pacientes migrañosos. Por otra parte, otros estudios sobre micro-circulación subcutánea no encontraron diferencias entre los pacientes con migraña y el grupo control.¹⁰

También se ha estudiado la función hemostática en la migraña, a partir de la presencia de livedo reticularis. Las investigaciones iniciales han mostrado una asociación entre migraña, livedo reticularis, función hemostática anormal e infarto cerebral. El livedo reticularis es una constricción de medianas y pequeñas arterias de la dermis y tejido celular subcutáneo, se presenta con mayor frecuencia en pacientes con migraña y también se asocia a infarto cerebral, enfermedad arterial coronaria y trombosis venosa profunda.¹⁰

En patologías como el síndrome de Sneddon, caracterizado por infartos cerebrales y livedo reticulares, se presenta con mayor frecuencia la migraña; en estos pacientes se ha buscado una posible alteración en los mecanismos hemostáticos, a través de la investigación de pruebas de hemostasia primaria o secundaria y se ha observado una modificación hemostática caracterizada por hipercoagulabilidad.⁸

Las células progenitoras endoteliales cumplen con la función de mantener la integridad de la capa endotelial de los vasos sanguíneos en caso de daño tisular. Se ha reportado que el número de células endoteliales progenitoras es un marcador de la capacidad de reparación endotelial, y su número es inversamente proporcional al riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto cerebral. En diversos estudios se ha encontrado que la migraña se asocia a disminución del número de células endoteliales progenitoras; sin embargo, no es posible concluir si la migraña produce disminución del número de células endoteliales, o si esta disminución en la habilidad para reparar el endotelio produce la migraña o si ambas condiciones sólo coexisten de manera no causal.^{9,10}

Se ha demostrado que el óxido nítrico cumple con diversas funciones y que contribuye a la migraña al producir vasodilatación durante la fase de cefalea. Los niveles de óxido nítrico plaquetario aumentan, así como la actividad del péptido relacionado al gen de la calcitonina, que promueve a su vez la actividad de las neuronas trigeminales. El uso de bloqueadores de la síntesis de óxido nítrico como abortivos del ataque de migraña con una respuesta aparentemente efectiva hacen suponer que existe una relación con la síntesis de óxido nítrico y la fisiopatología de la migraña. Estas observaciones han dado pie a la investigación de iso-formas de óxido nítrico sintetasas a partir de determinaciones de reacción de cadena de polimerasa en tiempo real en pacientes con migraña, migraña con aura y un grupo control, sin evidenciar diferencias significativas en la

distribución de polimorfismos entre los grupos estudiados.¹¹

Se ha postulado una teoría neuro-vascular de la migraña, en la cual el fenómeno de depresión cortical propagada induce la liberación de aminoácidos excitatorios, incrementa el metabolismo energético, genera cambios en expresiones genéticas, factores de crecimiento, neurotransmisores, neuromoduladores y mediadores inflamatorios. El interés en la vasculatura del paciente con migraña se debe a las evidencias que vinculan a la migraña como un factor de riesgo de isquemia cerebral clínica y sub-clínica, así como de extensos cambios vasculares. La vasculopatía de la migraña se considera como reflejo de una disfunción del endotelio vascular que puede ser un desorden de la activación endotelial, y/o deterioro de la reactividad del endotelio. Existen evidencias epidemiológicas de vasculopatía sistémica en la migraña y se ha tratado de identificar la disfunción endotelial que pudiera ser la responsable en la migraña.^{12,13}

Por más de 30 años se ha observado la asociación entre migraña e infarto cerebral, sobre todo en mujeres jóvenes con migraña con aura. Esta asociación es independiente de otros factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral. En estudios epidemiológicos que han incluido a varones, se ha puesto de manifiesto que el riesgo se duplica y es semejante para hombres y mujeres migrañosos. La evaluación por neuroimagen de series de pacientes con migraña reporta la presencia de lesiones subclínicas (en la sustancia blanca) supra-tentorial y otras de localización cerebelosa, en las que se ha involucrado el fenómeno de diasquisis. La migraña, especialmente con aura es un factor de riesgo reconocido para lesiones clínicas y subclínicas isquémicas del cerebro.

El estudio CAMERA (Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis) demostró que los pacientes con migraña con aura principalmente, tienen mayor prevalencia de infartos subclínicos en la circulación posterior. Las mujeres migrañosas tienen mayor riesgo, de forma independiente, de desarrollar las lesiones en la sustancia blanca. Los pacientes migrañosos tienen alta prevalencia de lesiones hiperintensas en el tallo cerebral. Así mismo los pacientes migrañosos de más de 50 años de edad presentan aumento en el depósito de hierro en el putamen, globus pallidus y núcleo rojo, en comparación con sujetos controles.¹⁴

La migraña con aura se ha asociado además a cardiopatía isquémica, tanto en hombres como en mu-

jer. En estudios de cohorte existe mayor riesgo de infarto del miocardio, infarto cerebral, muerte debida a isquemia, así como a revascularización coronaria y angina, al comparar grupos de mujeres con y sin migraña. También se ha asociado la retinopatía vascular en pacientes con migraña. Al comparar migrañosos con sujetos de la misma edad sin cefalea y sin antecedentes de hipertensión arterial o diabetes. Esta asociación de retinopatía y migraña en sujetos jóvenes sugiere una posible fisiopatología en la función endotelial.⁹

LA VASCULATURA DÉRMICA Y PERIFÉRICA

En mujeres jóvenes con migraña se ha observado livedo reticularis, dermatopatía que resulta de la estasis de sangre en los sistemas venosos de la piel, al parecer secundarios a hiperviscosidad u oclusión del sistema arterial de la piel. El fenómeno de Raynaud se ha asociado a migraña además de otras entidades como la pre-eclampsia, en las que existe una predisposición a fenómenos isquémicos. En todos ellos pareciera existir un fenómeno de deterioro de la función endotelial e incremento de la agregación plaquetaria.

Se han buscado evidencias de disfunción endotelial en la migraña a partir de marcadores de activación endotelial, por estrés oxidativo, como sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico recolectados entre ataques de migraña mostraron niveles mayores en pacientes con migraña comparados con controles. Se ha postulado una disminución de la capacidad vasodilatadora del óxido nítrico en ambientes oxidativos; en un estudio en mujeres premenopáusicas, en fase inter-ictal, se observó decremento de las concentraciones de nitritos/nitratos urinarios nuevamente comparados con un grupo control.¹⁵

Por otra parte, se ha intentado identificar un fenómeno de hipercoagulabilidad en los que se incluyen en periodos inter-ictales el incremento de los niveles de protrombina, fragmentos 1 y 2 (marcador de hemostasia secundaria), en pacientes con migraña con aura. La hemostasia primaria asociada a activación plaquetaria en la cual se activan factores de coagulación también se ha reportado en migrañosos, como el factor Von Willebrand, el cual es una glicoproteína producida, almacenada y liberada a la circulación por el endotelio vascular en respuesta a estrés oxidativo y es considerado uno de los más importantes marcadores en plasma de disfunción endotelial. Algunos es-

tudios han mostrado niveles elevados de factor Von Willebrand en pacientes con migraña. Otras publicaciones comparan migraña con livedo reticularis, migraña sin livedo reticularis y un grupo control, en el que se encontró que los sujetos con livedo reticularis tienen hipercoagulabilidad plaquetaria y aumento en la actividad del factor Von Willebrand.⁹ También existe una posible reducción de la fibrinólisis y se ha tratado de identificar una elevación del antígeno del activador tisular del plasminogeno (tPA) en pacientes con migraña al ser comparados con grupo control. Otro mecanismo involucrado es el proceso inflamatorio vascular producto de la disfunción endotelial. La proteína C reactiva es un marcador de inflamación y en pacientes con migraña se ha mostrado la presencia de la misma como un marcador de riesgo para infarto miocárdico.

Marcadores genéticos asociados a disfunción endotelial parecen incrementar la susceptibilidad a la migraña. Por ejemplo, el polimorfismo del gen -231 A/A se asocia a migraña en adultos, los polimorfismos de pérdida/delección de la enzima convertidora de angiotensina I se han asociado a disfunción endotelial posiblemente a través de efectos en la vía del óxido nítrico.¹ Otros marcadores genéticos incluyen el polimorfismo en los que existe trombofilia, vaso-motilidad disminuida, aumento en el tono de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, rigidez vascular y disminución de bradisinina. Existen diversas investigaciones genéticas en busca de polimorfismos en los que pueda existir disfunción endotelial y migraña con resultados aun controversiales.²

¿PUEDE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL OCASIONAR LA MIGRAÑA?

Hallazgos en biomarcadores durante los ataques de migraña sugieren que los ataques pueden estar relacionados con la disfunción endotelial. Durante los ataques recurrentes se presenta daño al endotelio vascular por inflamación, hipoxia, cambios en el diámetro de los vasos sanguíneos y ruptura de la barrera hemato-encefálica.

En estudios clínicos con marcadores de estrés oxidativo se observó aumento de estas sustancias durante los ataques comparados con las cifras en periodos libres de dolor.¹⁶ Así mismo la disminución de células endoteliales progenitoras supone la necesidad de reparación repetitiva del endotelio con la consecuente pérdida de habilidad para suplir el número de estas células.¹²

Por otro lado, se podría suponer que la disfunción endotelial conduce a la migraña. A partir del uso de Endotelina I como potente vasoconstrictor que induce depresión cortical en modelos de rata se considera que se presenta una irritación endotelial. Imágenes obtenidas con laser muestran cambios en el flujo sanguíneo cerebral con una vasodilatación en dos etapas, una vasodilatación que precede al fenómeno de depresión cortical propagada.¹⁷ Se ha observado un aumento del tono vascular y disminución de la reactividad vascular en pacientes con migraña de reciente inicio.

En la arteriopatía cerebral autósomica dominante con infartos subcorticales y leuco encefalopatía (CADASIL) existen alteraciones en el cerebro y en la reactividad vascular cutánea, con lesiones en resonancia que frecuentemente preceden los síntomas, siendo una de las presentaciones clínicas la migraña que ocurre antes, de desarrollo de los infartos cerebrales, incluso por años.⁴

Otra evidencia indirecta de la disfunción endotelial que puede conducir a la migraña es el uso de fármacos calcio antagonistas, de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y de los bloqueadores de los receptores del enzima convertidora de angiotensina, los cuales mejoran la disfunción endotelial y han mostrado ser eficaces en la profilaxis de la migraña.

Uno de los principales problemas de la migraña es tratar de entender la base de los síntomas. La migraña afecta las vías periféricas y centrales trigémino vasculares, la sensibilización central parece ser la responsable de la alodinia y la curva de depresión cortical está asociada al aura de la migraña. La curva de depresión cortical puede activar las vías trigeminales del dolor. Una larga lista de medicamentos son benéficos en el tratamiento sobre todo en la fase aguda de la migraña, estos hallazgos parecen identificar algunos cambios anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y farmacológicos de la migraña pero no está claro que pasa en las neuronas que inician el fenómeno de depresión cortical propagada/aura o migraña.

La razón para la disminución del umbral en la depresión cortical propagada entre migrañosos no se conoce. Aunque cambios en la concentración de sodio durante la depresión cortical incluyen cambios rápidos en la concentración de sodio y potasio en el líquido extracelular, algunos conceptos se identificaron por mutaciones en tres diferentes genes identificados en pacientes con migraña hemipléjica familiar (MHF): la CACNA1A (ganancia de la función de canales lentos de calcio), ATPA2 (pérdida de la función de la

isoforma alfa 2 de transportador Sodio Potasio ATPasa) y la SNC1A (con ganancia de la función de canales sodio dependientes de voltaje). Se sugiere que el aumento del glutamato y/o potasio es el mecanismo común que predisponen a la depresión cortical propagada. No se han encontrado mutaciones en formas comunes de migraña. Se propone que los individuos con MHF cursan con disfunción en la homeostasis del sodio y potasio y que esto puede ser el factor común de los fenotipos de migraña.¹⁸

Se ha tratado de identificar si la excitabilidad neuronal episódica se debe a pérdida de la homeostasis del sodio, pues se ha encontrado que las concentraciones de sodio en el líquido cefalorraquídeo se encuentran alteradas durante la migraña mientras que otros iones como calcio, potasio y magnesio no parecen sufrir modificaciones. Las concentraciones de sodio en el líquido extracelular aumentaron en forma significativa durante el pico de dolor en pacientes con migraña, comparados con pacientes con migraña sin dolor y con un grupo control. Esta elevación de solo se presenta en el líquido cefalorraquídeo y no en el plasma, lo que sugiere el origen cerebral y no sistémico de este aumento.

La elevación del sodio en el líquido cefalorraquídeo es importante porque produce importantes cambios fisiológicos como la hiperexcitabilidad neuronal.⁶ Los mecanismos teóricos para el aura y la migraña propuestos que incluyen cambios anormales de los límites de la actividad de NKAT (transporte activo de Sodio y Potasio ATPasa) son:

1. La actividad de CEC (Célula endotelial capilar) NKAT por abajo del límite incrementa el (K⁺)_e y facilita la depresión cortical propagada y ocasiona el aura.
2. La actividad de CEC NKAT por arriba del límite eleva el (Na⁺)_e, e incrementa la excitabilidad neuronal y causa la migraña.
3. La migraña sin aura puede surgir de la hiperactividad de CEC NKAT sin requerir una disminución anterior de la actividad y con esto la depresión cortical propagada.
4. Los mecanismos disparadores de la migraña y los tratamientos afectan la homeostasis CEC NKAT.
5. La CEC NKAT participa en la regulación de la excitabilidad de los nervios y vasomotora, coordina actividades vasculares y neuronales, e incluye la patología ocasional involucrada en apoptosis o infarto cerebral.¹⁸

CONCLUSIONES

La migraña tiene al parecer un efecto directo sobre los vasos sanguíneos, es decir, es un fenómeno neurovascular. De la misma manera los vasos sanguíneos tienen un efecto sobre la migraña, es decir, deriva en una condición vasculoneuronal y ambas condiciones parecen relacionadas en forma indivisible.

REFERENCIAS

1. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease. *Neurology* 2009; 72: 1864-71.
2. Kurth T. Migraine and ischaemic vascular events. *Cephalalgia* 2007; 27: 965-75.
3. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, et al. Migraine and systemic vascular comorbidities. *Cephalalgia* 2009; 29: 1003-5.
4. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707-10.
5. Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* 2007; 39: 1068-70.
6. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006; 59: 372-5.
7. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale and migraine. *Curr Pain. Headache Rep* 2007; 11: 236-40.
8. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia* 2009; 29: 989-96.
9. Napoli R, Guardasole V, Zarra E, et al. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2009; 72: 2111-14.
10. Elkind MSV. Endothelial repair capacity and migraine. The fix is in. *Neurology* 2008; 70: 1506-7.
11. Fallik D. Decreased Number of Endothelial Progenitor Cells Found in Migraine Patients. *Neurology Today* May 2008: 12.
12. Tietjen GE, Herial NA, White L, et al. Migraine and Biomarkers of Endothelial Activation in Young Women. *Stroke* 2009; 40: 2977-82.
13. Schwedt TJ. Endothelial dysfunction in migraine. *Cephalalgia* 2009; 29: 997-1002.
14. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30: 129-36.
15. Silva FA, Rueda-Clausen CF, Silva SY, et al. Endothelial Function in Patients with Migraine During the interictal Period. *Headache* 2007; 47: 45-51.
16. Schankin CJ. MD, Kruse LS, MSc PhD, Reinisch VM. MD Nitric Oxide-Induced Changes in Endothelial Expression of Phosphodiesterases 2,3, and 5. *Headache* 2010; 50: 431-441.
17. Dunn AW, Bolay H, Moskowitz M, Boas DA. Speckle Contrast Imaging of Cerebral Blood Flow Reveals Speckle Contrast Imaging of Cerebral Blood Flow Reveals New Insights Into the Mechanisms of Migraine Headache. Conference Paper Biomedical Topical Meeting (BIO) Miami Beach, Florida April 7, 2002 Cerebral Vascular Physiology (SuC)
18. Harrington MG. MB, ChB, FRCP. Fonteh AN. PhD, Arakaki X. MD, PhD et al. Capillary Endothelial Na⁺, K⁺, ATPase Transporter Homeostasis and the New Theory for Migraine Pathophysiology. *Headache* 2010; 50: 459-78.



Correspondencia: Luis Roberto Partida-Medina.
Servicio de Neurología y HEUMAE CMNO IMSS Guadalajara, Jal.,
México. Belisario Domínguez No. 1000 Col. Oblatos.
Correo electrónico luisrpart@hotmail.com