

Migraña y riesgo de enfermedad cardiovascular

(Migraine and risk of cardiovascular disease)

Gloria Adela García Heredia^{1*}

1 Centro Médico - Hospital del Día COLPOMED, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

*Correspondencia: Dra. Gloria Adela García Heredia, Centro Médico – Hospital del Día COLPOMED, Junín 26-18 y García Moreno, Riobamba, Chimborazo, Ecuador, correo electrónico: gloriagarciaheredia@gmail.com

Artículo recibido el 09.05.2019. Artículo aceptado el 01.07.2019

RESUMEN

Introducción: la migraña se presenta con más frecuencia en personas que presentan factores de riesgo cardiovascular. **Objetivo:** mediante esta revisión bibliográfica narrativa se busca actualizar el conocimiento acerca de la relación existente entre migraña y el riesgo de enfermedad cardiovascular para mejorar la evaluación clínica de estos pacientes. **Métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica en Pubmed, Science Direct, Cochrane, Trip Medical Database, New England Journal of Medicine, Elsevier, sobre migraña y riesgo cardiovascular para obtener información con la mejor calidad de evidencia posible. **Resultados:** se recopilaron 68 artículos, de los cuales se eligieron 33 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión planteados. **Discusión:** la migraña es una cefalea primaria que afecta sobre todo a mujeres jóvenes, las personas que padecen migraña con aura presentan un incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular ocasionado por disfunción endotelial. El riesgo global es bajo, sin embargo se hace énfasis en la relación existente entre ambos para mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular. **Conclusiones:** existe una estrecha relación entre la migraña con aura y el riesgo de enfermedad cardiovascular, sobre todo en mujeres que tienen otros factores de riesgo cardiovascular. Una adecuada evaluación de dichos factores disminuiría la morbimortalidad de los individuos que padecen de migraña.

Palabras clave: migraña, migraña con aura, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a prevalent pathology that occurs more frequently in the presence of the other concurrent cardiovascular risk factors in an individual. This narrative bibliographic review seeks to update knowledge about the relationship between migraine and the risk of cardiovascular disease to improve the clinical evaluation of these patients. **Methods:** An electronic bibliographic search was conducted in PubMed, Science – direct, Cochrane, Trip Medical Database, New England Journal of Medicine, Elsevier, on migraine and cardiovascular risk to obtain information with the best possible quality of evidence for the writing of this Review. **Results:** 68 articles were collected, of which 33 articles were chosen that met the inclusion and exclusion criteria. **Discussion:** Migraine is a primary headache, which mainly affects young women; people suffering from migraine with aura have an increased risk of cardiovascular disease caused by endothelial dysfunction. The overall risk is low, however, the existing relationship is emphasized to improve cardiovascular assessment. **Conclusions:** there is a close relationship between migraine with aura and the risk of cardiovascular disease, especially in women who have other concurrent cardiovascular risk factors. An adequate evaluation of these factors would reduce the morbidity and mortality of individuals suffering from migraine.

Keywords: migraine, migraine with aura, stroke, cardiovascular disease

1. Introducción

La migraña es una patología prevalente, que ha captado gran interés desde hace varios años, se ha descrito una estrecha y compleja relación entre la presencia de migraña y el potencial riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que se describen asociaciones directas de la migraña con aura como la principal causa de diversas formas de enfermedad cardiovascular entre ellos, accidente cerebrovascular sobre todo del tipo isquémico, infarto de miocardio, angina y claudicación; se considera que la relación es bidireccional con el ictus. El riesgo cardiovascular de un individuo incrementa aún más, si existen otros factores de riesgo tales como tabaquismo y consumo de anovulatorios.(1)

La asociación entre migraña e ictus isquémico está incrementada en las mujeres que consumen anticonceptivos orales de alto contenido estrogénico. Múltiples estudios de casos y controles han demostrado que esta asociación es estadísticamente significativa en mujeres menores de 45 años.(1 - 3) En pacientes con migraña se ha detectado mayor incidencia de dislipidemia, hipertensión arterial e isquemia miocárdica. Se cree que modificando los factores de riesgo se puede mejorar la migraña y disminuir la prevalencia de ictus isquémico.(2,5)

A través de la presente revisión bibliográfica no sistemática (narrativa), se pretende actualizar el conocimiento sobre la relación existente entre migraña y riesgo de enfermedad cardiovascular, con la finalidad de tener herramientas para la evaluación clínica cuidadosa de estos pacientes.

2. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica de la evidencia actual disponible en Pubmed, Science – direct, Cochrane, Trip medical Database, New England Journal of Medicine, Elsevier, incluyendo términos como migraña, migraña con aura, migraña y stroke, migraña y enfermedad cardiovascular. Que incluía revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de casos y controles, artículos originales, estudios epidemiológicos; de los cuales fueron seleccionados aquellos artículos que cumplían con los criterios de inclusión, en lo referente al tema abordado, aporte de información actualizada y relevante,

referente a la población del adulto joven y del adulto mayor, en idioma español e inglés, que correspondan a un límite temporal de 10 años (2009 – 2019). Se excluyeron aquellos artículos que no aportaron con información relevante, o bajo nivel de evidencia, fuera del periodo temporal establecido, o a los cuales no se disponía de acceso al artículo original.

3. Resultados

En la búsqueda realizada se recopilaron 68 artículos, relacionados con migraña y enfermedad cardiovascular, que posteriormente fueron revisados cuidadosamente, de los cuales se eligieron 33 artículos que cumplieron con los criterios de selección de los cuales se realizó una síntesis y se extrajo la información pertinente. Existieron 21 artículos que fueron excluidos ya que no se tuvo acceso al artículo original, 11 artículos fueron excluidos por la baja calidad de evidencia y tres de ellos correspondían a una fecha de publicación mayor a diez años.

4. Discusión

A continuación se describe el fundamento teórico que corresponde al desarrollo del tema planteado.

4.1 Definición

La migraña es una cefalea primaria, enfermedad frecuente e incapacitante, que afecta sobre todo a las mujeres, suele presentarse de forma recurrente, con intensidad severa asociada con síntomas autonómicos; es referida como un dolor de cabeza asociado a sensibilidad a la luz, al sonido o al movimiento; puede acompañarse de náuseas y vómito. La gravedad del dolor, la duración y la frecuencia de los ataques suelen ser variables.(4,7-9)

Un ataque de migraña se puede dividir en fases sobre la base de su relación temporal:(6)

- Fase premonitoria: que precede al dolor de cabeza
- Fase de aura: precede inmediatamente o acompaña al dolor de cabeza
- Fase de dolor o cefalea

- Fase postdrómica

La migraña puede presentarse en dos variantes, cuyos criterios diagnósticos se describen en la Tabla 1 y 2.

4.2 Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud “la cefalea es una enfermedad prevalente, se calcula que afecta a los adultos hasta en un 50%. Entre la mitad y las tres cuartas partes de los adultos de 18 a 65 años han sufrido una cefalea en el último año y el 30% o más de este grupo ha padecido migraña. La cefalea que se presenta

15 días o más cada mes afecta de un 1.7% a un 4% de la población adulta del mundo”.(10) Es la séptima causa de incapacidad en el mundo.

4.3 Factores de riesgo para desarrollar migraña

Los grupos de riesgo identificados hasta el momento son mujeres, sobre todo adultos jóvenes, fumadores y que usan anticonceptivos orales. Existen además varios medicamentos que pueden exacerbar la migraña, tales como la terapia hormonal para la postmenopausia, descongestionantes nasales, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y los inhibidores de la bomba de protones.(9,11)

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

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Migraña sin aura. Fuente: Tomado de la III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas versión beta (5).

-
- A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
 - B. Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles:
 1. Visuales.
 2. Sensitivos.
 3. De habla o del lenguaje.
 4. Motores.
 5. Troncoencefálicos.
 6. Retinianos.
 - C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
 1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante Un período \geq 5 min y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente.
 2. Cada síntoma de aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos.
 3. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
 4. El aura se acompaña, o se sigue antes de 60 min, de cefalea.
 - D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III y se ha descartado un accidente isquémico transitorio.
-

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Migraña con aura. Fuente: Tomado de la III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas versión beta (5).

4.4 Anormalidades cerebrales en pacientes con migraña

La migraña con aura se relaciona con un alto riesgo de anormalidades cerebrales estructurales tales como anomalías de la sustancia blanca, evidenciadas en estudios imagen como la resonancia magnética, se trata de lesiones pequeñas, múltiples, localizadas en la profundidad de la sustancia blanca, en el espacio periventricular, correspondientes con el territorio de la circulación posterior.(1,12) Bigal menciona que estas lesiones se distribuyen en el lóbulo frontal, lóbulo parietal y en el sistema límbico.(2) Las anormalidades confluentes de la sustancia blanca o leuocarayosis son causadas por isquemia y en otras situaciones como edema, inflamación, desmielinización o gliosis.(13-15)

4.5 Fisiopatología

La migraña fisiopatológicamente tiene dos hipótesis: a) disfunción de un área del tronco encefálico que está involucrada en la modulación del dolor, en el procesamiento sensorial y los aferentes cráneo-vasculares, control de impulsos nociceptivos de tipo trigémino-cervicales. La activación del tronco cerebral tendría un estado propio nociceptivo que ocasionaría déficit en el control vascular autonómico. b) Depresión en la expansión de la actividad cortical, que explicaría la migraña con aura.(13-15) La migraña tiene como base también factores genéticos, relacionados con la actividad de la superóxido dismutasa y los niveles altos de ácido tiobarbitúrico, por lo que se vincula con el estrés oxidativo generando un estado protrombótico.(12,15)

Se ha evidenciado que durante los ataques de migraña, el factor de Won Willebrand, la proteína c reactiva, homocisteína, concentración total de nitratos/nitritos, y las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico, se encuentran elevados en los pacientes con migraña; así como también se ha encontrado que el grosor de la carótida medido en ecografía también aumenta.(16-18) En los ataques de migraña se liberan importantes cantidades de especies reactivas de oxígeno y sustancias proinflamatorias, entre ellas el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), lo que activa el músculo liso vascular e induce la relajación de las células musculares lisas en los vasos sanguíneos, el CGRP actúa co-

mo un vasodilatador extremadamente potente en comparación con otras sustancias como la histamina o la prostaglandina.(19-21) En pacientes con migraña crónica se han encontrado niveles persistentemente elevados de CGRP, actualmente en algunos países se está iniciando el uso de un fármaco inhibidor de la vía de CGRP, con fines de prevenir los ataques de migraña aguda.(22-24)

Los niveles de hormonas sexuales femeninas, están vinculados directamente con la migraña y la enfermedad cardiovascular y podrían justificar el mayor número de casos existente en pacientes mujeres; después de la menarquia existe un incremento de casos de migraña, por lo tanto las mujeres jóvenes tienen mayor riesgo de presentar un ictus debido al daño endotelial ocasionado por los elevados niveles de estrógenos.(19,21) En pacientes que consumen anticonceptivos orales puede aparecer migraña de Novo o se pueden agravar los síntomas de una migraña ya existente, como se menciona en el consenso de la Federación Europea de cefalea y la Sociedad Europea de Salud Sexual y Reproductiva.(20)

4.6 Migraña y accidente cerebrovascular

La relación entre migraña e ictus está bien demostrada, se debe tener en cuenta que el ictus es un episodio de disfunción neurológica ocasionada por infarto, secundaria a isquemia cerebral que persiste por más de 24 horas, con alto grado de mortalidad.(17,25,26) La migraña es un factor de riesgo no convencional para el desarrollo de eventos cerebro-vasculares, se ha observado una asociación entre la presencia migraña con aura y el riesgo incrementado de presentar ictus isquémico y anormalidades en la sustancia blanca, por lo que los pacientes que padecen migraña deben ser evaluados en la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular con el fin de disminuir su muerte y las potenciales discapacidades.(27,28)

En el estudio reportado por Abanoz et al (29) se encontró que la migraña con aura es un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular en mujeres jóvenes. La migraña no está asociada con el ictus isquémico en el hombre. En el 2016 Kurth T et al (30), reportaron los resultados de un estudio de mujeres jóvenes

enfermeras, las mismas que fueron seguidas clínicamente durante 20 años. Se estimó que el riesgo de accidente cerebrovascular fue significativamente mayor para las enfermeras que sufrían de migraña. Múltiples estudios han demostrado una asociación significativa entre migraña y el riesgo de infarto cerebral, en mujeres menores de 45 años, siendo mayor el riesgo para las pacientes que padecen migraña con aura, incluso cuando se excluyen otros factores de riesgo cardiovascular.(26, 29) La frecuencia de los ataques de migraña y el inicio reciente del síndrome migrañoso, son factores que influyen en el riesgo de desarrollar un ictus; la proporción de infartos lacunares y de ictus de origen indeterminado fue más elevada entre las mujeres con migraña con aura que en pacientes no migrañosas.(28)

Algunos estudios mencionan que la migraña con aura incrementa el riesgo de ictus isquémico pero no de ictus hemorrágico y que el riesgo de ictus isquémico es mayor en individuos jóvenes, la asociación fue significativa aun después de ajustar la estadística a los factores de riesgo cardiovascular.(12, 31) En el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study), (32) se investigó a pacientes que padecen de migraña con aura visual y su relación con los subtipos de ictus, en este estudio se demostró que los pacientes con migraña con aura de tipo visual tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular cardioembólico en comparación con pacientes con migraña sin aura visual, siendo este hallazgo estadísticamente significativo.

4.7 Migraña y enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es una patología inflamatoria lentamente progresiva, ocasionada por depósito de grasa en la pared arterial o aterosclerosis ocasionando disfunción vascular, lo que implica remodelación estructural, además la exposición prolongada a otros factores de riesgo vascular y al estrés oxidativo generan rigidez vascular. El engrosamiento carotídeo puede ser considerado como el primer hallazgo para enfermedad aterosclerótica.(11,33) Según el estudio realizado por Magalhaes et al (18) las pacientes que padecían migraña con aura tenían más placas ateroscleróticas en la carótida. La migraña con aura incrementa el riesgo de engrosamiento difuso de la pared carotídea.

Kurth T et al (30) observaron que los factores de riesgo cardiovascular como obesidad, tabaquismo e hipertensión arterial son más frecuentes en pacientes con migraña. Por lo que es muy importante identificar y tratar de modificar los factores de riesgo cardiovascular en esta población. Igualmente encontró que la migraña con aura duplica el riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio, angina, procedimientos de revascularización coronaria y muerte relacionada con isquemia. Los pacientes con migraña podrían tener niveles más altos de glucosa e insulina de ayunas y después de una carga oral de glucosa, así como un perfil de colesterol desfavorable. (18,31)

5. Conclusiones

La migraña tiene una relación multidireccional con el riesgo potencial de padecer algún tipo de enfermedad cardiovascular. El accidente cerebrovascular es un evento infrecuente en pacientes migrañosos, sin embargo, los casos que ocurren generalmente se presentan en mujeres jóvenes que padecen de migraña con aura, que además poseen otros factores de riesgo. La frecuencia de los ataques de migraña se relaciona directamente con el riesgo de ictus y con la cantidad de lesiones de la sustancia blanca, por lo que se debe controlar adecuadamente todos los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con migraña, para disminuir su morbimortalidad.

Agradecimientos

Agradezco a la revista La Ciencia al Servicio de la Salud por hacer posible la publicación de esta revisión bibliográfica.

Conflictos de interés

La autora declara no tener ningún conflicto de interés para la redacción de este tema.

Limitaciones de responsabilidad

Declaro que lo descrito en la presente revisión es de responsabilidad de la autora y no de la institución en la que trabajo

Fuentes de apoyo

Este trabajo no contó con fuentes de financiamiento externo, todo el trabajo fue autofinanciado por la autora

Referencias bibliográficas

1. Agostoni E, Longoni M. Migraine and cerebrovascular disease: still a dangerous connection? *Neurological Sciences*. 2018. 39 (Suppl 1):S33–S37. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1007/s10072-018-3429-8>
2. Bigal, M. Migraine and cardiovascular disease. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2011; 69(1): 122-129. Recuperado de: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v69n1/23.pdf>
3. Linstra K, Ibrahimia K, Terwindtb G, Wermerb M, MaassenVanDenBrinka A. Migraine and cardiovascular disease in women *Maturitas*.97 (2017) 28–31. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.maturitas.2016.12.008>
4. Hainer B, Matheson E. Approach to Acute Headache in Adults. *American Family Physician*. 2013. Vol. 87, Number 10. Recuperado de: <http://www.aafp.org/afp/2013/0515/p682.pdf>
5. Comité de Clasificación de la Cefalea de la International Headache Society. 2013. III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas versión beta. Recuperado de: http://www.sen.es/pdf/2014/cic3_beta.pdf.
6. Izquierdo, A. Cefalea (II). Migraña. *Medicine*. 2015; 11(70):4155-66. Recuperado de: [https://sci-hub.tw/10.1016/S0304-5412\(15\)70894-2](https://sci-hub.tw/10.1016/S0304-5412(15)70894-2)
7. Gómez M, Serna L. Cefalea: Más que un simple dolor. *Revmexneurociencia*. Noviembre-Diciembre, 2015; 16(6): 41-53. Recuperado de: <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2016/03/RevMexNeuroci-No-6-Nov-Dic-2015-41-53-R.pdf>
8. Viana M, Tronvik E, Phu Do T, Zecca Ch, Hougaard A. Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*. 2019. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1186/s10194-019-1008-x>
9. Charles A. Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377:553-61. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1056/NEJMcp1605502z10>. Vargas PJ, Orjuela MD, Vargas KL. Lesiones osteomusculares de miembros superiores y región lumbar: caracterización demográfica y ocupacional. *Rev Enfer Glob* 2013 Feb; 12(32): 119-132.
10. OMS. Cefaleas. Nota descriptiva. 2016. Recuperado de: <http://www.who.int/me-diacentre/factsheets/fs277/es/>
11. Kurth, T. Migraine and risk of cardiovascular disease. *BMJ* 2018; 360:k275 (Published 31 January 2018). Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1136/bmj.k275>
12. Zhang Y, Parikh A. Migraine and stroke. *Stroke and Vascular Neurology*. 2017; 2: e000077. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1136/svn-2017-000077>
13. Waters M, Cheon E, Jannes J, Kleining T. Ischaemic stroke may symptomatically manifest as migraine aura. *J Clin Neurosci*. 2018. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.jocn.2018.07.017>
14. Magalhães J, Rocha S. Migraine and cerebrovascular diseases: Epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations. *Headache*. September. 2018. Recuperado de <https://scihub.tw/https://doi.org/10.1111/head.13378>
15. Camineros A y Sánchez Del Río González M. Migraña como factor de riesgo cerebrovascular *Neurología*. 2012; 27(2):103 — 111. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.nrl.2011.03.009>

- 16.-Yilmaz A, Husamettin M, Torun E, Arikan S, Can U, Agah Tekindal M. Migraine and subclinical atherosclerosis: endothelial dysfunction biomarkers and carotid intima-media thickness: a case-control study. *Neurological Sciences*. 2019. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1007/s10072-019-3710-5>
17. Mahmoud A, Mentias A, Elgendy A, Qazi A, Barakat A, Saad M, et al. Migraine and Markers of Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2018; 0:1-9. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1136/bmjopen-2017-020498>
18. Magalhães J, Barros I, Pedrosa, R, Rocha-Filho, P. Migraine and Markers of Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2018; 0:1-9. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1111/head.13460>
- 19.-Sader E y Rayhill. Headache in Pregnancy, the Puerperium, and menopause. *Semin Neurol*. 2018; 38:627–633. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673681>
20. Sacco S, Merki-Feld G, Aegidius K., Bitzer J, Canonicuo M, Martelletti P. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *The Journal of Headache and Pain*. 2018. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1186/s10194-018-0896-5>
21. Benavides D, Rodríguez L, Restrepo, Vargas D. Fisiopatología de la migraña: Teoría vascular, ¿Cierta o no? *Acta Neurol Colomb*. 2015; 31(1):84-9. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v31n1/v31n1a13.pdf>
22. Rubio-Beltrán E, van den Brink A. Understanding CGRP and Cardiovascular Risk. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2019. Recuperado de: https://sci-hub.tw/10.1007/164_2019_204
23. Charles, A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018. Recuperado de: [https://sci-hub.tw/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://sci-hub.tw/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)
24. Favoni V, et al. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: ¿what do we expect from blocking CGRP? *The Journal of Headache and Pain*. 2019. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0979-y>
25. Kreling GAD, Almeida Neto NR, Santos Neto PJ. Migrainous infarction: a rare and often overlooked diagnosis. *Autops Case Rep [Internet]*. 2017;7(2):61-68. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.4322/acr.2017.018>
26. Bertuzzi, F. Migraña y accidente cerebrovascular: una asociación compleja. *neurolarg*. 2013; 5(2):137–139. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.neuarg.2013.04.007>
27. Sacco S, Kurth T. Migraine and the Risk for Stroke and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1007/s11886-014-0524-1>
28. Vgontzas A, Burch, R. Episodic Migraine With and Without Aura: Key Differences and Implications for Pathophysiology, Management, and Assessing Risks. *Current Pain and Headache Reports*. 2018. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1007/s11916-018-0735-z>
29. Abanoz Y, Gulen Y, Gunduz A, Uluduz D; Ince B, Yavuz B, et al. Migraine as a risk factor for young patients with ischemic stroke: a case–control study. *Neurol Sci*. 2017. Recuperado de: <https://scihub.tw/10.1007/s10072-017-2810-3>
30. Kurth T, Winter A, Eliassen H, Dushkes R, Mukamal K, Rimm E, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study *BMJ* 2016;353:i261. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1136/bmj.i2610>

31. Lee S, Lim J, Dong O, Kong G, Geun, H. Risk of ischaemic stroke in patients with migraine: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort in South Korea. *BMJ Open* 2019; 9:e027701. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1136/bmjopen-2018-027701>
32. Androulakis M, Kodumuri M, Giamberardino L, Rosamond W, Gottesman R, Yim E, et al. Ischemic stroke subtypes and migraine with visual aura in the ARIC study. *Neurology*. 2016. 87:1–6. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/10.1212/WNL.0000000000003428>
33. Adelborg K, Komjáthiné S, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth E, Henderson V, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 360:k96. Recuperado de: <https://sci-hub.tw/dx.doi.org/10.1136/bmj.k96>