

Cefaleas

Artículo de revisión

KRANION 2007;7:58-64

Comorbilidad vascular en la migraña

J. HERNÁNDEZ GALLEGÓ¹ Y L. MARTÍN GIL²

RESUMEN

La comorbilidad vascular de la migraña se puede desglosar a tres niveles: cerebral, sistémico y cardíaco. A nivel vascular cerebral, hay mayor incidencia de isquemia cerebral subclínica en pacientes con migraña con aura (MCA) por encima de 55 años, y mayores alteraciones a nivel de la sustancia blanca en mujeres migrañosas con y sin aura, con o sin factores de riesgo vascular (FRV), aunque predominan a nivel cerebeloso en la MCA, sobre todo si la frecuencia de los episodios migrañosos es de más de uno al mes. A nivel vascular sistémico, hay mayor incidencia de hipertensión arterial (HTA) diastólica y menores cifras de HTA sistólica, pero sin trascendencia clínica. A nivel vascular retiniano, en la migraña sin aura (MSA) sí hay un menor calibre en las arteriolas retinianas, también sin trascendencia clínica. Se han descrito puntuales asociaciones de migraña con fenómeno de Raynaud, sobre todo en formas cromosómicas que asocian retinopatía hereditaria. Por último, a nivel valvular cardíaco, sí hay una mayor incidencia de MCA y foramen oval permeable e ictus isquémico (II); sí hay alguna evidencia de migraña y aneurisma del septo atrial aislado y también hay alguna evidencia

ABSTRACT

The vascular comorbidity of migraine can be divided into three levels: brain, systemic, and heart. At the cerebral vascular level, there is a greater incidence of subclinical cerebral ischemia in patients with migraine with aura (MCA) over 55 years of age. Also, there are greater alterations of the white matter in migraineous women with and without aura, and with or without risk vascular factors, although they predominate at a cerebellar level in MCA, mainly if the frequency is more than one migrainous attack per month. At the systemic vascular level, there is a greater incidence of diastolic arterial hypertension, but lesser of systolic arterial hypertension, without clinical importance. At the retinal vascular level, in the migraine without aura there is a smaller caliber in the retinal arterioles, without clinical importance. There are precise associations of migraine with the phenomenon of Raynaud, mainly in chromosomal forms that also associate to hereditary retinopathy. Finally, at the valvular cardiac level, there is a greater incidence of MCA, patent oval foramen, and ischemic stroke; there is some evidence of migraine and isolated atrial septum aneurysm and also there is some evidence of

¹Médico adjunto y profesor asociado de Neurología
Universidad Complutense de Madrid

²Médico residente de Neurología

Hospital 12 de Octubre
Madrid

Dirección para correspondencia:

Jesús Hernández Gallego
Servicio de Neurología
Hospital 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
E-mail: jhernandezga.hdoc@salud.madrid.org

de prolapo de la válvula mitral en la MCA, pero no mayor incidencia de II. A nivel cardíaco «eléctrico», sí hay variaciones en el segmento QTc y en la onda P en las crisis migrañosas, pero sin trascendencia clínica. A nivel del músculo cardíaco, sí hay una cierta disfunción ventricular en las crisis de migraña, pero sin trascendencia clínica. No hay, sin embargo, evidencia de alteración de las arterias coronarias en el migrañoso.

Palabras clave: Migraña. Sustancia blanca. Foramen oval permeable. Raynaud. Hipertensión.

INTRODUCCIÓN

La comorbilidad de la migraña en el sistema cardiovascular se debe distinguir de la cefalea o migraña que acompaña, precede, coexiste o es atribuida a la enfermedad cerebrovascular, que conforma el apartado 6 de la Clasificación Internacional de Cefaleas. La comorbilidad de la migraña en el sistema cardiovascular también debe distinguirse de las enfermedades neurológicas que cursan con cefaleas migrañosas en un contexto sindrómico mucho más amplio, como es el CADASIL, el MELAS, la leucoencefalopatía posterior reversible, etc.

En esta revisión se va a hablar de la relación de la migraña con el sistema vascular a nivel cerebral, sistémico y cardíaco. Se ha realizado previamente una búsqueda de comorbilidad a nivel vascular, pudiéndose desglosar la misma a estos tres niveles: a nivel vascular cerebral, si hay o no mayor incidencia de isquemia cerebral subclínica o clínica; a nivel vascular sistémico, si hay o no mayor incidencia de HTA, trastornos vasculares retinianos y fenómeno de Raynaud, y, por último, a nivel cardíaco, si hay o no mayor incidencia de la migraña con anomalías del tabique interauricular, valvulopatías, trastornos electrocardiográficos, disfunciones ventriculares o de arterias coronarias. El resumen de dicha comorbilidad, a su vez índice de este artículo, se muestra en la tabla 1.

mitral valve prolapse in MCA, but not a greater incidence of ischemic stroke. At the electrical cardiac level, there are variations in the QTc segment and the wave P in the migrainous crisis, but without clinical importance. At the myocardial level, there is a certain ventricular dysfunction in migraine attacks, without clinical importance. Nevertheless, it does not have evidence of alterations in coronary arteries in migraine. (Kranion 2007;7:??-??)

Corresponding author: Jesús Hernández Gallego, jhernandezga.hdoc@salud.madrid.org

Key words: Migraine. White matter. Patent oval foramen. Raynaud. Hypertension.

COMORBILIDAD CEREBROVASCULAR EN LA MIGRAÑA

Enfermedad cerebrovascular isquémica

Desde el último cuarto del pasado siglo es bien conocida la asociación de migraña e isquemia cerebral, sobre todo asociada a anovulatorios y tabaquismo en mujeres jóvenes.

Sin embargo, sólo estudios más recientes han categorizado una fuerte evidencia de II en mujeres jóvenes, particularmente más si tienen MCA, sobre todo si fuman

Tabla 1. Comorbilidad vascular en la migraña

Cerebrovascular
– Enfermedad cerebrovascular isquémica
– Lesiones asintomáticas de la sustancia blanca
Vascular sistémica
– Alteraciones en la tensión arterial
– Alteraciones vasculares retinianas
– Fenómeno de Raynaud
Cardíaca
– Foramen oval permeable
– Aneurisma del septo atrial
– Prolapso de la válvula mitral
– Trastornos ECG
– Disfunción ventricular izquierda durante las crisis
– Angina

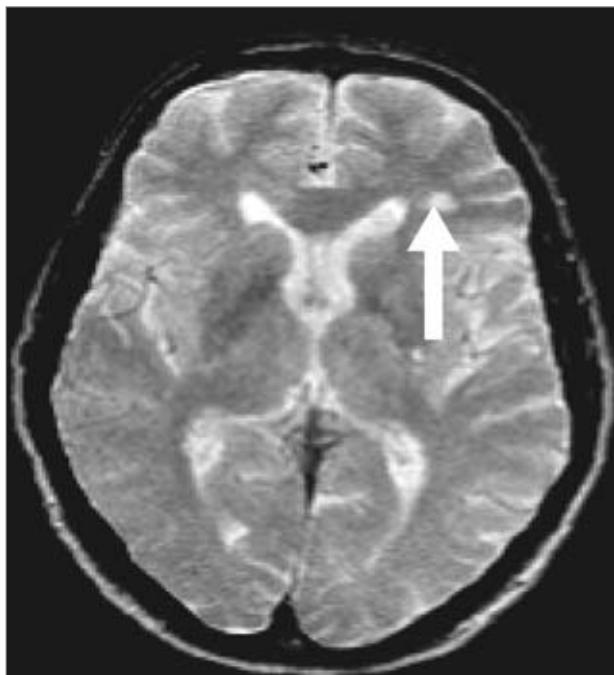


Figura 1. Hipodensidad de sustancia blanca en un migrañoso.

y usan anticonceptivos¹. Un estudio prospectivo de cohortes, realizado en 40.000 mujeres sanas de 45 años o más, seguidas durante una media de 9 años, ha demostrado que había una incidencia estadísticamente significativa de II en aquellas mujeres que tenían MCA, siendo aún más evidente la relación en mujeres de igual o más de 55 años. Sin embargo, en este estudio no se demostró un mayor riesgo de hemorragias cerebrales².

Lesiones asintomáticas de la sustancia blanca

A pesar de que hay muchos artículos que recomiendan la no realización de pruebas de imagen en la migraña, cada vez se realizan más estudios complementarios, sobre todo para los casos invalidantes o de comportamiento clínico poco habitual. Esto ha llegado a confirmar, en algunos casos de nuestra práctica diaria en cefaleas, el que efectivamente hay gliosis a nivel bien cortical, subcortical o de sustancia blanca, con frecuencia subclínicas en pacientes migrañosos.

Así, un metaanálisis³ basado en siete estudios caso-control comprueba que el riesgo de anomalías de sustancia blanca en migrañosos era cuatro veces mayor que en los controles no migrañosos, hecho independiente de si se incluían o no FRV, es decir, que dichas anomalías no dependían tanto de los FRV como de la propia migraña.

Por último, un estudio basado en la población⁴ analizó una cohorte de pacientes con MSA y MCA, comparándolos con un grupo control por edad y sexo de no migrañosos, realizándoles resonancia magnética (RM) cerebral y una exploración neurológica. En este estudio los criterios de exclusión eran que ningún paciente debía tener una historia clínica sugerente de II, accidente isquémico transitorio (AIT) ni ninguna anomalía exploratoria. Los hallazgos de imagen mostraron que algunos migrañosos tienen más riesgo de II subclínicos, independientemente de los FRV, más específicamente en aquellos con MCA a nivel cerebeloso, si la frecuencia de los ataques de migraña son de más de uno al mes. Analizando por sexos, las mujeres migrañas tienen dos veces más frecuencia de alteraciones subclínicas de la sustancia blanca, pero sin diferencias entre las que tenían MSA o MCA.

Las dudas que nos plantean estos estudios son tres: 1) al haber mayor incidencia de lesiones subcorticales y cerebelosas, no las hay, por lo tanto, a nivel occipital, como cabría esperar. ¿Puede no ser la isquemia la causa de la depresión cortical propagada en la corteza occipital? El fenómeno de Leao sigue siendo un misterio; 2) en el CADASIL, las lesiones de la sustancia blanca que se ven en una primera RM no se ven en la segunda RM en la misma localización, justificando, por lo tanto, que no siempre las lesiones son cicatriciales sino fluctuantes⁵, y 3) por último, un estudio de RM con espectroscopía realizado en un MELAS ha mostrado una disfunción más metabólica que vascular; es decir, fluctuante⁶.

Si las lesiones en la RM en la migraña fluctúan más en lugar de acumularse en el tiempo, como en los puntos 2 y 3 antes mencionados, el problema podría no ser vascular propiamente dicho. Hay que llevar a cabo, por lo tanto, estudios más «dinámicos» en el tiempo para observar si las lesiones de los migrañosos en la RM son estructurales, cicatriciales por infartos isquémicos, o, por el contrario, «migran» o fluctúan, sugiriendo, así, una cierta reversibilidad que apoyaría la hipótesis no vascular (Fig. 1).

COMORBILIDAD VASCULAR SISTÉMICA EN LA MIGRAÑA

Alteraciones en la TA

Hay estudios que mencionan la relación de la migraña con la tendencia a la hipotensión e incluso el síntoma vasovagal en sujetos jóvenes. Un trabajo islandés, basado en la población y longitudinal⁷, estudió a 10.366 varones y 11.171 mujeres, no encontrando una

asociación significativa entre HTA y migraña. Sin embargo, por encima de una desviación estándar (DE) de aumento de la tensión arterial (TA) diastólica, la probabilidad de tener migraña se incrementó un 14% en varones ($p = 0,11$, no significativa) y un 30% en mujeres ($p < 0,0001$). Por debajo de una DE de aumento de la TA sistólica, la probabilidad de tener migraña disminuyó un 19% en varones ($p = 0,007$) y un 25% en mujeres ($p < 0,0001$). Todo ello sugiere que los migrañosos tienen menos TA sistólica y más TA diastólica en comparación con los controles.

Alteraciones vasculares retinianas

Se ha realizado un estudio basado en la población y transversal⁸, en el que se hicieron fotografías retinianas a 2.335 personas de más de 54 años, haciendo la media de los diámetros arteriolar y venular y calculando la razón arteria-vena. La historia de migraña se clasificó según criterios IHS de 1988. Los resultados mostraron que 128 pacientes con MSA tenían estrechamientos retinianos arteriales respecto a 182 pacientes con MCA y 1.619 controles asintomáticos. El diámetro arteriolar medio era de 4,3 μm más pequeño ($p < 0,05$) en pacientes con MSA con respecto a los controles sanos. Esto sugiere que puede haber una enfermedad microvascular asociada a MSA, lo cual cuesta creer que no aparezca en los pacientes con MCA, precisamente donde la hipótesis vascular es más plausible.

Fenómeno de Raynaud

Hay casos aislados de dicha asociación. En los años 90 se publicaron dos artículos, uno con dos casos⁹ y otro descriptivo y realizado por reumatólogos; en ellos, más de la mitad de los pacientes (24 de 31) con esta enfermedad también tenían migraña, comparándolos con un grupo control (58% frente a grupo control sano 24%; $p < 0,02$)¹⁰. Hace 5 años se publica un caso aislado de enfermedad de Kawasaki con aneurisma de arteria coronaria, junto con MCA y fenómeno de Raynaud¹¹. Por último y quizás el estudio más importante por su componente genético inequívocamente determinado en el cromosoma 3p21, se ha descrito el fenómeno de Raynaud en una familia holandesa que asocia migraña y retinopatía vascular hereditaria¹².

COMORBILIDAD CARDÍACA EN LA MIGRAÑA

Foramen oval permeable (FOP)

FOP e infarto isquémico

Cada vez hay un mayor cuerpo de doctrina en la relación causal entre el foramen oval permeable y el II

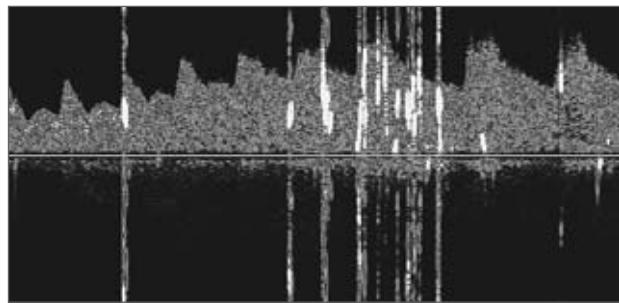


Figura 2. Doppler transcraneal con microburbujas de aire inyectadas en vena braquial, demostrándose el paso de las mismas a la circulación arterial cerebral a través de un *shunt* de recha-izquierda.

por embolismo paradójico por *shunt* derecha-izquierda (SDI). El ECO-Doppler transcraneal con microburbujas, forzando una maniobra de Valsalva, es en la actualidad una técnica igual de sensible (pero no más específica, pues puede haber un SDI en pulmón, ventrículo derecho, etc.) que el ecocardiograma transtusírgico para detectar dichas anomalías, resultando ser una técnica fácil de realizar y menos invasiva que éste (Fig. 2). Ésta es una de las razones que han hecho desarrollar estudios no sólo de flujo cerebral en tiempo real en la migraña, sino también de la relación del FOP con la misma.

Dada la alta prevalencia del 20-25% de FOP en la población sana, debe haber múltiples razones para explicar el embolismo paradójico en algunos de los casos, como la trombosis en lecho venoso, el incremento de presión en aurícula derecha (por maniobra de Valsalva), el FOP de suficiente tamaño, y una proyección del trombo direccionado hacia una circulación cerebral crítica, cosa que en la práctica clínica a veces no nos encontramos. Con ello queremos decir que, en efecto, por esta causa vemos con cierta frecuencia infartos cerebrales no arterioscleróticos en el joven, pero no encontramos frecuentemente la fuente de émbolos venosos (ni en los miembros inferiores ni en la pelvis) sobre todo teniendo en cuenta la alta prevalencia de FOP en la población.

¿Importa el tamaño del FOP? Dada la alta prevalencia en la población general (15-35% en autopsias), el tamaño del FOP probablemente sea uno de los determinantes de la clínica.

FOP y migraña

Desde finales de los años 90 se han descrito tres estudios retrospectivos que asocian una mayor pre-

valencia de SDI en la MCA comparándolos con sujetos sanos, observándose un 41-48% de asociación de FOP en MCA¹³⁻¹⁵. Tras estos trabajos se ha especulado que el aura de la migraña, en los que tienen FOP, debe ser un AIT por plaquetas que, previo a aquélla, genera la depresión cortical propagada en la circulación posterior y que el pulmón no puede filtrar por el shunt¹⁶, pero esto hay que demostrarlo. Desde principios de esta década hay descritos cuatro trabajos en los que la MCA mejora tras el cierre del FOP¹⁷⁻²⁰, pero son retrospectivos y con un seguimiento no muy largo.

El pasado año, un neurólogo español ubicado en Brasil realizó un estudio poblacional en una cohorte no seleccionada que incluye a 141 pacientes con MSA y MCA (el grupo control lo constituyen 330 pacientes con II, que fueron 130 jóvenes y 200 pacientes mayores de 45 años)²¹. El FOP se diagnosticó por Doppler transcraneal con infusión de suero salino agitado. Se encontró un SDI en el 51,7% de los pacientes con MCA, en el 33,7% de los que padecían MSA, en el 33,8% de todos los II en jóvenes, y en el 20,5% de todos los II en mayores de 45 años ($p < 0,001$). Pero aún más, el FOP en II criptogénico fue del 41,1% en jóvenes y del 25% en mayores de 45 años ($p = 0,04$). La conclusión de este trabajo en la población brasileña es que la prevalencia de FOP en la MCA es mayor que en la MSA y que en los II criptogénicos en jóvenes.

Mejoría de la migraña con el cierre de FOP

Hay tres estudios retrospectivos de cierre de FOP en pacientes con migraña. El primero se realizó en el año 2000 con 37 casos, de los que 21 (57%) tenían migraña²². Un segundo estudio se realizó cerrando el FOP a 215 pacientes, de los que el 22% tenían migraña. La frecuencia de los episodios bajó en un 54% en los que tenían MCA, y en un 62% en los que tenían MSA²³. De todos los migrañosos, en 10 casos (48%) la migraña desapareció, en ocho (38%) mejoró, y en tres (14%) no hubo cambios, pero en estos estudios no se realizó un seguimiento a largo plazo. Un tercer estudio, también retrospectivo, se realizó en 114 pacientes con un defecto anatómico permanente, como la comunicación interauricular (CIA); un 30% de ellos tenían migraña, sin embargo no hubo cambios en la incidencia de la misma tras el cierre de la CIA²⁴. Hay un estudio prospectivo, el MIST (*Migraine Intervention with STARFlex Technology*), de cierre de FOP con un dispositivo específico, aún inconcluso. Los datos preliminares (mayo 2005) en 370 pacientes con migraña mostraron que el 60% de ellos tenían FOP, y el 40% comprobaron que el tamaño del FOP era grande (> 9,6 mm). Aunque no hay diferencias en la abolición de la migraña

(tres casos en cada grupo), sí ha habido reducción de la frecuencia de los ataques de migraña al 50% en los FOP cerrados (42 vs 23%; $p = 0,038$)²⁵.

Aneurisma del septo atrial

En el año 1993, se publica un caso de una mujer de 32 años con MSA previas que tuvo otro ataque migrañoso a los 14 días de un parto no complicado. A las 24 h desarrolló una hemiparesia izquierda, junto con crisis generalizadas y coma. Una TC demostró un extenso infarto de la fosa posterior, y una arteriografía una oclusión de la arteria basilar. Una ecocardiografía transesofágica demostró un aneurisma del septo atrial (ASA), pero sin FOP, y un ECO-Doppler transcraneal negativo, falleciendo 10 días después. ¿Fue el aneurisma del septo atrial causa de un infarto tromboembólico del tronco del encéfalo y del cerebelo?²⁶ Hay un estudio del *New England Journal of Medicine*, de 2001, que relaciona la recurrencia de II en pacientes con ASA y/o FOP, comprobando que tanto en ausencia de ASA y FOP (304 casos; 95% libre de II), lógicamente, como con un ASA aislado (10 casos; 100% libre de II), no se aumenta la recurrencia de II, pero el FOP (216 casos, 89% libre de II), sobre todo si se asocia con ASA (51 casos; 67% libre de II), sí ($p = 0,04$)²⁷.

Prolapso de la válvula mitral

El prolapso de la válvula mitral (PVM) es la condición valvular más frecuentemente encontrada en la población general (6% de la gente asintomática), sobre todo en mujeres jóvenes. En 40 años se ha descrito que el PVM incrementa ciertas alteraciones neurológicas, musculares, oculares y psiquiátricas, lo cual parece excesivo. Entre un 20-59% el PVM se asocia a la migraña, con mayor asociación en la MCA que en la MSA, pero la revisión de la literatura no asocia un aumento de la incidencia de ictus¹⁶.

Trastornos ECG

Se ha realizado un estudio con 55 migrañosos que fueron monitorizados (FC, intervalo QT y onda P) en las crisis e intercrisis de la migraña. Los resultados mostraron que el intervalo QTc máximo, intervalo QTc y la dispersión QTc fueron mayores en períodos críticos que intercríticos, y que la duración máxima y dispersión de las ondas P también fueron mayores durante cada episodio de migraña como en los períodos asintomáticos. Esto sugiere que en la migraña el sistema nervioso autónomo debe tener una conexión a nivel del ritmo cardíaco²⁸.

Disfunción ventricular izquierda durante las crisis

Se realizó un estudio ecocardiográfico a 18 pacientes migrañosos²⁹ y a 10 controles asintomáticos, tanto en la crisis como en los períodos intercríticos de la migraña. La morfología y la función cardíaca fueron normales intercríticos en ambos grupos, tanto en reposo como tras la infusión de fenilefrina. Sin embargo, durante las crisis, la infusión de fenilefrina provocó una disminución en el «acortamiento fraccionado», fracción de eyección, y en la velocidad media del acortamiento de las fibras, seguido de una importante cefalea.

Ello sugiere que la disfunción ventricular puede contribuir en los complejos mecanismos fisiopatológicos de los ataques de migraña.

Angina

Se realizó un estudio prospectivo³⁰ en una cohorte de 27.840 mujeres sanas, mayores de 45 años, que participaban en el *Women's Health Study*, que no presentaban enfermedad cardiovascular (ECV) ni angina entre los años 1992-1995, con un seguimiento hasta 2004. Los resultados mostraron que había 5.125 mujeres con historia de migraña (18%), de las cuales 3.610 tenían migraña activa en el último año. Tras un seguimiento durante 10 años, 580 mujeres presentaron ECV. Las mujeres con MSA activa presentaron un aumento de riesgo de 2,15 para la ECV, un 1,91 para II, un 1,74 para revascularización coronaria, un 1,71 para la angina y un 2,33 para muerte cardiovascular. Por lo tanto, hay 1,8/100.000 habitantes/año de casos nuevos de ECV atribuidos a MSA. Ello significa que no hubo incremento de ningún riesgo vascular.

Tanto en el estudio *Women's Health Study*³⁰ como en el *Physician's Health Study*³¹ se concluyó que no hay mayor riesgo ni mayor incidencia de enfermedad coronaria en mujeres mayores de 45 años ni en médicos varones mayores de 40 años con MSA ni MCA. Pero no existen estudios separando riesgos en la MSA y MCA.

BIBLIOGRAFÍA

- Etiminan 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.
- Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1020-6.
- Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366-8.
- Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-34.
- Vahedi K, Chabriat H, Levy C, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol* 2004;61:1237-40.
- Speciali JG, Bigal ME. Subcortical lesions in migraine: are they related to mitochondrial dysfunction? *Headache* 2006;46:1461-2.
- Gudmundsson LS, Thorgeirsson G, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannsson M. Migraine patients have lower systolic but higher diastolic blood pressure compared with controls in a population-based study of 21,537 subjects. The Reykjavik Study. *Cephalgia* 2006;26:436-44.
- Liew G, Mitchell P, Wong TY, Wang JJ. Retinal vascular caliber and migraine: the Blue Mountains Eye Study. *Headache* 2006;46:997-1004.
- Kaiser RS. "Raynaud's disease" in migraineurs: one entity or two? *Headache* 1992;32:463-5.
- O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP Jr. Association between Raynaud's phenomenon and migraine in a random population of hospital employees. *J Rheumatol* 1993;20:1187-8.
- Constantinescu CS. Migraine and Raynaud phenomenon: possible late complications of Kawasaki disease. *Headache* 2002;42:227-9.
- Hottengen JJ, Vanmolkot KR, Kors EE, et al. The 3p21.1-p21.3 hereditary vascular retinopathy locus increases the risk for Raynaud's phenomenon and migraine. *Cephalgia* 2005;25:1168-72.
- Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on trans cranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:327-30.
- Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999;52:1622-5.
- Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermilliod 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.
- Pierangeli G, Cevoli S, Zanigni S, et al. The role of cardiac diseases in the comorbidity between migraine and stroke. *Neurol Sci* 2004;3:129-31.
- Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356:1648-51.
- Onorato E, Melzi G, Casilli F, et al. Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Interven Cardiol* 2003;16:43-50.
- Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004;62:1399-401.
- Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WIHL. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004;62:1439-40.
- Carod-Artal FJ, Da Silveira Ribeiro L, Braga H, Kummer W, Mesquita HM, Vargas AP. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. *Cephalgia* 2006;26:934-9.
- Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356:1648-51.
- Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004;62:1399-401.
- Mortelmans K, Post M, Thijs V, Herroelen L, Budts W. The influence of percutaneous atrial septal defect closure on the occurrence of migraine. *Eur Heart J* 2005;26:1533-7.
- Wilmshurst PT. A prospective, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of patent foramen ovale closure with the STARFlex® septal repair implant to prevent refractory migraine headaches: the MIST trial. Conference proceeding: American College of Cardiology; marzo 2006; Atlanta (GA).
- Hoerauf K, Bein T, Muscholl M, Held P, Holzschuh M, Taeger K. Atrial septum aneurysm as the cause of a thromboembolic infarction of the brain stem and cerebellum? *Dtsch Med Wochenschr* 1993;118:1236-40.
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al., for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. *N Engl J Med* 2001;345(24):1740-6.
- Duru M, Melek I, Seyfeli E, et al. QTc dispersion and P-wave dispersion during migraine attacks. *Cephalgia* 2006;26:672-7.
- Vidalon M. Subclinical left ventricular dysfunction in migraine attacks. *Headache* 2006;46:46-56.
- 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.
- Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol* 2005;18:305-10.