

Migraña poscierre percutáneo de defectos septales auriculares

Jorge M. Veloso Díaz¹, Carolina López Perdigón²,
Juan Albistur³, Gustavo Vignolo⁴

Resumen

La migraña es una enfermedad que se ha visto asociada a defectos septales auriculares y a su cierre percutáneo, estipulándose en la literatura que sería una rara complicación, pero la evidencia al respecto es escasa. Se realizó una revisión narrativa sobre definiciones, epidemiología, fisiopatología y tratamiento de la migraña y de la entidad migraña poscierre percutáneo de defectos del septum auricular, incluyendo trabajos observacionales (retrospectivos, prospectivos), estudios randomizados, reportes de casos, artículos de revisión y metaanálisis existentes en PubMed y Cochrane, para aportar al conocimiento de esta entidad.

Palabras clave MIGRAÑA
DEFECTOS DEL TABIQUE INTERATRIAL
FORAMEN OVAL PERMEABLE
DISPOSITIVO OCLUSOR SEPTAL
INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA
CLOPIDOGREL

Migraine after percutaneous closure of atrial septal defects

Abstract

Migraine is a disease that has been associated with atrial septal defects and its percutaneous closure, stipulating in the literature that it would be a rare complication, but evidence is scarce. A narrative review was conducted on definitions, epidemiology, pathophysiology and treatment of migraine and the migraine entity after percutaneous closure of atrial septum defects, including observational studies (retrospective, prospective), randomized studies, case reports, review articles and meta-analyses existing in PubMed and Cochrane, to contribute to the knowledge of this entity.

Keywords MIGRAINE
INTERATRIAL SEPTAL DEFECTS
PATENT FORAMEN OVALE
SEPTAL OCCLUDER DEVICE
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS
CLOPIDOGREL

1. Cardiólogo. Unidad de Cardiología, Hospital Salvador, Santiago, Chile.

2. Neuróloga. Servicio de Neurología, Asociación Española, Uruguay.

3. Cardiólogo. Departamento de Cardiología, Centro Cardiovascular Universitario Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

4. Cardiólogo. Centro Cardiológico Americano.

Correspondencia: Jorge M. Veloso Díaz. Correo electrónico: drvelosodiaz@hotmail.com

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Los autores aprueban la versión adjunta del manuscrito para ser considerada para publicación.

Recibido: Set 9, 2023; aceptado: Oct 7, 2023.

Enxaqueca após fechamento percutâneo de comunicação interatrial

Resumo

A enxaqueca é uma doença que tem sido associada a defeitos do septo atrial e seu fechamento percutâneo, estipulando na literatura que seria uma complicação rara, mas as evidências são escassas. Foi realizada uma revisão narrativa sobre definições, epidemiologia, fisiopatologia e tratamento da enxaqueca e da entidade migranosa após fechamento percutâneo de defeitos do septo atrial, incluindo estudos observacionais (retrospectivos, prospectivos), estudos randomizados, relatos de caso, artigos de revisão e metanálises existentes no PubMed e Cochrane, para contribuir com o conhecimento dessa entidade.

Palavras-chave ENXAQUECA

COMUNICAÇÃO INTERATRIAL

FORAME OVAL PATENTE

DISPOSITIVO PARA OCLUSÃO SEPTAL

INHIBIDORES DA AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

CLOPIDOGREL

Glosario

AASAPFOO: amplatzer PFO occluder

ASO: *amplatzer septal occluder*

ACV: ataque cerebrovascular

CIA: comunicación interauricular

CIA OS: comunicación interauricular tipo ostium secundum

DCD: depresión cortical diseminada

DSA: defecto del septum auricular

FOP: foramen oval permeable

MAO: monoaminoxidasa

PNA: péptido natriurético auricular

Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente, afecta al 11,6% de la población general⁽¹⁾. Es la segunda cefalea primaria más frecuente luego de la cefalea de tipo tensional⁽²⁾. Afecta a sujetos entre 18 y 54 años, predomina en el sexo femenino (relación 2:1)^(1,3) y existiría un componente genético asociado, dado que el riesgo de padecerla es 4 veces superior en familiares de primer grado⁽²⁾.

Se caracteriza por cefalea de inicio brusco, intensa, pulsátil, generalmente hemicraneana, acompañada de náuseas y/o vómitos o fotofobia y/o fonofobia, y empeora con la actividad física o condiciona su abandono. En el 20-25% de los casos se puede acompañar de síntomas neurológicos transitorios de hasta una hora de duración, denominados aura, y es habitual que se presenten antes del dolor. El aura más frecuente es visual (escotoma centellante, hemianopsia, fopsias), pero puede ser también motora o sensitiva. En ocasiones puede presentarse junto o después del inicio de la cefalea^(4,5).

Por otra parte, esta enfermedad ha sido vinculada estrechamente con patologías cardiovasculares, tales como el ataque cerebrovascular (ACV) en pacientes jóvenes, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, síndrome de Raynaud/enfermedad

vascular periférica, revascularización coronaria e incluso la muerte por enfermedad cardiovascular isquémica⁽⁶⁾. Finalmente, también se ha asociado la migraña con cardiopatías congénitas como son los defectos del septum auricular (DSA) y su tratamiento con dispositivos de cierre percutáneo^(6,7).

La presente revisión pretende hacer una puesta al día sobre la migraña asociada a DSA y como complicación del tratamiento percutáneo.

Etiopatogenia y fisiopatología de la migraña

Aunque no está bien aclarada, la etiopatogenia de la migraña se la considera multifactorial. Intervienen factores vasculares, neurológicos y genéticos.

En la actualidad, la teoría más aceptada es la “teoría neurovascular”. Esta plantea que existe una alteración neurológica que produce vasodilatación, desarrollo de cefalea y una posterior intensificación de la activación nerviosa⁽⁸⁾. El mecanismo central sería una alteración anatomofuncional del núcleo trigeminal (principalmente disfunción de la bomba sodio/potasio ATPasa) determinada genéticamente, que genera una hiperexcitabilidad neuronal⁽⁹⁾. De esta manera, ciertos gatillos específicos desencadenarían una activación de los núcleos de la base, principalmente al sistema trigeminal, y se produciría el fenómeno de “inflamación neurogénica” consistente en extravasación de proteínas, cambios celulares endoteliales, agregación plaquetaria con liberación de sustancias (serotonina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y degranulación de células mastocitarias que finaliza con la estimulación de las fibras nociceptivas trigeminales y desencadenaría fenómenos vasomotores (vasodilatación inicial y posterior oligohemia)^(2,9,10).

Se menciona típicamente al sistema trigeminal porque está involucrado en la vía del dolor (aferecias de la sensibilidad de las arterias intra- y extracraneales) y en la regulación del tono vascular

arterial (“sistema trigémino-vascular”)⁽¹⁰⁾.

En los casos de migraña con aura, el fenómeno denominado *depresión cortical diseminada* (DCD) estaría relacionado con la hiperexcitabilidad mencionada y sería el inicio en la cascada de eventos. La DCD es una onda de despolarización neuroglial lenta desde la zona occipital hacia la zona anterior del cerebro producida por una función en menos de la bomba sodio/potasio ATPasa del endotelio de los capilares cerebrales (determinada por un gatillo); el resultado de dicha hipofunción es un aumento del potasio extracelular y una disminución del sodio extracelular⁽⁶⁾. Esta DCD activaría el sistema trigémino-vascular e iniciaría la mencionada inflamación neurogénica⁽²⁾.

Típicamente la migraña puede ser iniciada por ciertos gatillos específicos como fatiga, estrés, ciclo menstrual, ciertos alimentos e insomnio que alterarían la homeostasis de la mencionada bomba sodio/potasio ATPasa y que, además, estarían relacionados con la predisposición genética (mutaciones/polimorfismos) que existe en esta patología⁽⁹⁾.

A pesar de que se desconoce el origen de la hiperexcitabilidad neuronal en la migraña sin aura, se plantea que el origen podría ser la consecuencia de la alteración en la homeostasis producida por la mencionada bomba sodio/potasio ATPasa, pero, en este caso, por un aumento en su función, dado que durante la crisis migrañosa se ha evidenciado un aumento en el sodio intracerebral, a diferencia de lo que ocurre durante la DCD⁽⁶⁾.

Un fenómeno interesante para recalcar en los casos de “cronificación” de la migraña es el fenómeno de sensibilización central y periférica de la vía trigeminal del dolor, por el cual una mayor activación nerviosa genera una disminución del umbral del dolor^(2,8).

Con respecto al componente genético, el metaanálisis más grande de estudios genómicos hasta el momento sobre 102.884 pacientes con migraña identificó 123 locus (ubicación de genes en cromosomas) y ha permitido relacionar ciertos genes con el aumento de la susceptibilidad para desarrollar migraña o incluso específicamente para desarrollar alguno de los dos subtipos de migraña (con y sin aura). También fue posible identificar diversos genes que son blancos específicos de ciertos tipos de drogas desarrolladas recientemente para el tratamiento de esta enfermedad (anticuerpos monoclonales antipeptido relacionado con el gen de la calcitonina: eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab, y agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{1F} llamados genéricamente *ditanos*). Por otra parte, este estudio apoya la teoría etiopatogénica neurovascular por el hallazgo de genes relacionados con la migraña en muestras de tejido cerebral y cardiovascular e incluso en células del sistema digestivo y ováricas que explicarían los síntomas digestivos y la mayor prevalencia en mujeres⁽¹¹⁾.

Dentro de los neurotransmisores más importantes implicados en la fisiopatología de la migraña se menciona a la serotonina, que aumenta su liberación cuando existe una crisis con la consecuente vasodilatación encefálica⁽¹⁰⁾. Otras de las sustancias vasoactivas involucradas son el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el óxido nítrico⁽²⁾.

Defectos septales auriculares y migraña

El DSA más frecuente es el foramen oval permeable (FOP), que tiene una prevalencia en la población general del 27%, se presenta por igual en ambos sexos y se detecta con más frecuencia a edades tempranas (34% antes de los 30 años)⁽¹²⁾. Generalmente, es un hallazgo casual sin repercusiones clínicas, pero también se lo ha relacionado con ACV embólicos, síndrome de platipnea-ortodesoxia, embolia gaseosa y migrañas. Se postula como factor causal predominante la existencia de un *shunt* derecha-izquierda que puede ser espontáneo u ocurrir durante la maniobra de Valsalva⁽³⁾.

La comunicación interauricular (CIA) representa el segundo DSA más frecuente, corresponde al 7% de todas las cardiopatías del adulto⁽³⁾ y a la tercera parte de las cardiopatías congénitas del adulto; el tipo *ostium secundum* (CIA OS) es el tipo de CIA más frecuente, representa casi al 75% de los casos⁽¹³⁾. Por otro lado, la CIA es la cardiopatía congénita acianótica más frecuente en la edad adulta, con predominio en el sexo femenino (relación 2-3:1), puede manifestarse a cualquier edad e incluso asociarse a otros trastornos genéticos (síndrome de Holt Oram, Marfan, Noonan, Turner)⁽³⁾.

En los últimos años se ha reportado una fuerte asociación entre la CIA OS y/o FOP con *shunt* derecha-izquierda y migraña, llegando incluso a ser entre el 30% y 47,5%, respectivamente^(5,14). Esto ha llevado a plantear ciertas hipótesis, como la postulada por Wilmshurst y Nightingale, que plantea que existirían sustancias gatillo (sustancias vasoactivas, gas o microémbolos) en la circulación venosa que pueden pasar a través del FOP a la circulación sistémica y al llegar al cerebro inducir ataques de migraña; se produciría así, un *bypass* de la circulación pulmonar que es donde habitualmente se inactivan dichas sustancias⁽¹⁴⁾.

A pesar de que la asociación entre migraña y CIA es mayor que en la población general, esta es menos evidente que con el FOP, supuestamente debido a una menor prevalencia de *shunt* derecha-izquierda en los pacientes con CIA que con FOP⁽¹⁵⁾.

Cierre percutáneo de DSA y migraña

El cierre percutáneo de la CIA *ostium secundum* y FOP se ha asociado a altas tasas de éxito y de seguridad, por ende, se ha convertido en el méto-

do correctivo de elección para estos DSA por sobre la cirugía correctiva tanto en adultos como en niños⁽¹⁶⁾.

Con respecto al cierre percutáneo de los DSA, hay varios dispositivos específicos según el tipo de DSA que están compuestos por nitinol (aleación de níquel y titanio con propiedades de elasticidad y memoria), lo cual tiene una importancia en la etiopatogenia de la migraña⁽¹⁷⁾.

Dado que existen diferencias en el efecto del cierre percutáneo de los DSA sobre la migraña según el tipo estructural de defecto que se estudie (FOP/CIA OS), realizaremos un análisis por separado.

En cuanto al cierre percutáneo del FOP, los estudios observacionales arrojan que en la gran mayoría (entre el 73-99% en algunas series) los episodios de migraña revierten o disminuyen en la evolución (mayoritariamente con aura previa)^(18,19). Este efecto sería independiente del efecto propio de la antiagregación, ya que se ha demostrado que la reducción de la migraña persiste luego de su suspensión⁽¹⁸⁾. Igualmente, cabe destacar que inicialmente luego del implante se puede evidenciar un pequeño aumento en las crisis, que podrían ser secundario a microembolizaciones cerebrales desde el disco auricular izquierdo del Amplatzer o por la liberación de sustancias vasoactivas desde microtrombos adheridos al dispositivo⁽²⁰⁾.

La disminución de los episodios de migraña ($\geq 50\%$) se asocia claramente a la presencia de aura (OR 4,3) y a la ausencia de *shunt* derecha-izquierda residual (OR 4,60)⁽²¹⁾, y, además, es independiente de la marca del dispositivo utilizado en el cierre del FOP⁽²²⁾. Por el contrario, la reducción de la migraña en sujetos sin aura no es tan clara^(23,24). Además, se ha evidenciado que la mayoría de eventos de migraña revierten luego del cierre del DSA (66,3%) y en aquellos casos en que persiste la migraña, igualmente se documenta una reducción prolongada (> 4 años) de sus síntomas (duración, frecuencia, intensidad, *score* VAS)⁽²⁵⁾.

Sin embargo, estas hipótesis generadas a partir de los estudios observacionales no han podido ser confirmadas por los tres ensayos clínicos controlados al respecto (MIST, PRIMA y PREMIUM)^(26,27,28).

El primer estudio prospectivo randomizado fue The Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST[26]), estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, doble ciego, control simulado, cuyo punto final fue el cese en los ataques de migraña entre los 90 y 180 días posteriores al cierre del FOP en pacientes con ataques de migraña con aura frecuentes y resistentes a drogas antimigrañosas en 147 adultos jóvenes y de edad media. No se logró demostrar una reducción estadísticamente significativa en el cese de migraña ni en la incidencia de migraña, cambios en la severidad, en la frecuencia o en las características de la migraña ni en

cambios en la calidad de vida. Con respecto a este resultado negativo, los autores plantean una serie de puntualizaciones metodológicas que matizan de alguna manera este resultado discordante con respecto a los resultados positivos de los estudios observacionales, por ejemplo: número insuficiente de pacientes enrolados para comprobar el punto final primario, el punto final primario elegido fue altamente exigente y quizá menos relevante clínicamente que algún punto final secundario, selección de pacientes con migraña más severa y sin otros eventos relacionados con el FOP (ACV o enfermedad por descompresión), el mantener el tratamiento antimigrañoso durante todo el estudio en ambas ramas, tiempo insuficiente de análisis, presencia de *shunts* residuales.

El segundo estudio prospectivo randomizado fue el PRIMA⁽²⁷⁾, estudio multicéntrico realizado en varios países y abierto. Incluyó pacientes con FOP y migraña con aura refractaria a tratamiento médico y evaluó la eficacia del cierre de FOP mediante el *amplatzer* PFO *occluder* (APFOO) vs. tratamiento antimigrañoso de base. Este estudio se finalizó tempranamente debido a un enrolamiento muy lento y no comprobó diferencias significativas en el punto final primario (reducción de los días de migraña entre los meses 9 y 12 del seguimiento). No se pudo descartar que la ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento pueda estar vinculada a un bajo poder estadístico (bajo número de pacientes incluido en el estudio). Sin embargo, por otro lado, se observó un aumento significativo en la tasa de “respondedores” (disminución del número de días de migraña $\geq 50\%$ respecto del status basal) en el grupo intervencionista (38% en el grupo intervencionista vs. 15% en grupo control, $p = 0,0189$). Respecto a los puntos finales secundarios (scores sobre la repercusión funcional MIDAS, la calidad de vida SF12v2 y la repercusión psíquica *Beck Depression Inventory* —BDI— de la migraña) no se registraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Adicionalmente, se realizó un análisis poshoc en los meses 10 y 12 del tratamiento, el cual mostró una reducción significativa de la frecuencia mensual en los ataques de migraña con aura medido en días (-2,4 días vs. -0,6 días, $p = 0,014$) o eventos (2,0 vs. 0,5, $p = 0,0003$), e incluso detectó un aumento en su tasa de cesación (40% en el grupo intervencionista vs. 10% en grupo control).

El último estudio controlado realizado sobre el tema, publicado en el 2017, fue el PREMIUM⁽²⁸⁾, estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, control simulado, multicéntrico realizado en Estados Unidos. Incluyó 230 pacientes con FOP, *shunt* derecha-izquierda significativo en el Doppler transcraneal y antecedente de migraña resistente al tratamiento médico (uso de 3 o más fármacos

preventivos antimigrañosos), con un seguimiento de 12 meses. No se comprobó reducción significativa del punto final primario definido por reducción en la frecuencia de los ataques de migraña mensuales $\geq 50\%$ entre los meses 10 y 12 poscierre del FOP (grupo intervencionista 38,5% vs. 32% en grupo control, $p = 0,32$). Como contraparte, sí se logró demostrar reducciones significativas en dos de los puntos finales secundarios, como la cantidad

de días de migraña con y sin aura luego del cierre del FOP (- 3,4 vs. - 2,0, $p = 0,025$) y la cantidad de pacientes con remisión completa a los 12 meses del seguimiento (8,5%). En cuanto a los cuestionarios MIDAS y BDI no se detectaron diferencias en ambas ramas.

A continuación, se presenta un resumen de trabajos randomizados (tabla 1).

Tabla 1. Resumen de estudios randomizados sobre efecto del tratamiento antiagregante en la migraña poscierre percutáneo del FOP

Estudio (año)	MIST (2008)	PRIMA (2016)	PREMIUM (2017)
n	147	83	230
Tipo de estudio	Randomizado, doble ciego, control simulado, multicéntrico	Randomizado con diseño PROBE, multicéntrico	Randomizado, doble ciego, control simulado, multicéntrico
Intervención (vs)	Cierre percutáneo de FOP vs. tratamiento antiagregante (DAP por 3 meses) + procedimiento simulado (incisión en la ingle)	Cierre percutáneo de FOP vs. tratamiento antiagregante (DAP por 3 meses y luego AAS por 3 meses más)	Cierre percutáneo de FOP vs. procedimiento simulado (cateterismo cardíaco derecho)-ambos grupos con tratamiento antimigrañoso
Seguimiento	180 días	12 meses	12 meses
Población estudiada	Migrañosos con aura, crisis frecuentes y refractarias. Edad: 20-61 años.	Migrañosos con aura refractarios a medicación preventiva. Edad: 20-62 años.	Migraña resistente a 3 o más fármacos preventivos. Edad: 32-54 años.
Punto final primario	Cesación de migraña entre días 91-180	Reducción en días de migraña entre meses 9 - 12	Reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de ataques de migraña mensuales entre los meses 10 y 12
Resultado punto final primario	Sin diferencias	Sin diferencias	Sin diferencias
Puntos finales secundarios	Incidencia, frecuencia, características y severidad de la migraña, entre otros (91-180 días)	(1) Score BDI* (2) Score MIDAS** (3) SF12v2 componente mental *** (4) SF12v2 componente físico (5) Tasa de respondedores****	(1) Cantidad de días mensuales de migraña con y sin aura, (2) Reducción $\geq 75\%$ de crisis, (3) Cesación completa de crisis a 12 meses, (4) score MIDAS y (5) score BDI
Resultado puntos finales secundarios	Sin diferencias en todos los puntos analizados	Sin diferencias entre ambas ramas, excepto en el punto final 5 que evidenció una mayor tasa de respondedores en la rama cierre de FOP (38% vs. 15%, $p = 0,0189$).	Reducción en cantidad de días de migraña con y sin aura y aumento en los casos de remisión completa a los 12 meses del seguimiento, sin diferencias en score MIDAS o BDI
Efectos adversos	0,11% - la mayoría leves	0,07% de efectos adversos graves	0,03% de efectos adversos graves
		*BDI: score sobre repercusión psíquica de la migraña **MIDAS: score sobre repercusión funcional ***SF12v2: score sobre calidad de vida ****Disminución del número de días de migraña \geq al 50% respecto del basal	

Con respecto a los metaanálisis de los estudios randomizados y cohortes prospectivas de los últimos años (tabla 2), cabe destacar que al inicio se evidenciaban únicamente mejorías en los puntos finales secundarios de las crisis de migraña (disminución en la frecuencia, los días y la duración)^(29,30), mientras que los más recientes han podido objetivar mejora en los puntos finales más duros como son la tasa de resolución completa o la tasa de respondedores definido como disminución $> 50\%$ en los días con migraña al mes⁽³¹⁻³⁴⁾.

A continuación, se presenta un resumen de metaanálisis (tabla 2).

Al analizar la evidencia disponible luego del cierre percutáneo de las CIA, parecería existir un menor beneficio global en las crisis de migraña (menor disminución o intensificación de migraña preexistente o incluso instalación de migraña “de novo”). A modo de síntesis, podemos concluir que se detecta migraña “de novo” en el 11 a 13% de los pacientes luego del implante del dispositivo de oclusión septal auricular (ASO), se instala en la mayoría de los casos dentro de los primeros 6 meses del procedimiento^[6,7] o de forma excepcional luego de unas horas de implantado el dispositivo⁽³⁵⁾. Mas allá de que el pronóstico parecería ser benigno, se revierte en el correr de 9 meses, en una cohorte se documentó que la migraña “de novo” puede persistir a largo plazo en un porcentaje importante de pacientes (65% a 45 meses)⁽⁷⁾.

En cuanto a la evolución de la migraña posimplante en pacientes con migraña previa, se evidencia una intensificación hasta en un 38% de los

casos (la gran mayoría portadores de aura) y permanece incambiada en otro 38% de los casos⁽⁷⁾. En contraposición a lo mencionado, la cohorte prospectiva más grande y reciente de 72 pacientes evidenció el efecto beneficioso del cierre percutáneo de la CIA en la carga de migraña en el transcurso de 12 meses⁽³⁶⁾. Se documentó una curva bimodal en la frecuencia de migraña con un aumento leve durante el primer mes para luego descender luego del tercer mes. Aproximadamente el 40% de los pacientes estaban libres de migraña durante el seguimiento. La tasa de respondedores (disminución de frecuencia mensual de migraña \geq al 50%) durante el seguimiento fue de 53% en promedio y solo el 18% de los casos presentaron persistencia incambiada de su migraña a 6-12 meses. Adicionalmente, la presencia de *shunt* residual o el uso de doble terapia antiagregante no tuvo impacto en las crisis de migraña⁽³⁶⁾.

Es desconocido el mecanismo fisiopatológico exacto que causa migraña “de novo” o el empeoramiento de las crisis de migraña preexistente luego del cierre percutáneo de la CIA. Se han propuesto

Tabla 2. Resumen de metaanálisis sobre el efecto del tratamiento antiagregante en la migraña poscierre percutáneo del FOP

Autor principal (año)	Kheiri (2008)	Elbadawi (2021)	Mojadidi (2021)	Quan-Quan Zhang (2021)	Yu Zhang (2022)	Yan-Li Wang (2022)
Estudios analizados	MIST, PRIMA y PREMIUM	MIST, PRIMA y PREMIUM	PRIMA y PREMIUM	3 randomizados (MIST, PRIMA, PREMIUM) y 4 observacionales	3 randomizados (MIST, PRIMA, PREMIUM) y 9 series de casos	3 randomizados (MIST, PRIMA, PREMIUM) y 9 series de casos
Intervención	Cierre percutáneo vs. tratamiento antiagregante (variable según estudio) con y sin procedimiento simulado*	Cierre percutáneo vs. tratamiento antiagregante (variable según estudio) con y sin procedimiento simulado**	Cierre percutáneo con Amplatzer vs. tratamiento antiagregante (DAP por 1 mes y luego AAS por 5 meses) y procedimiento simulado***	Cierre percutáneo vs. tratamiento antiagregante o procedimiento simulado	Cierre percutáneo vs. placebo vs. tratamiento habitual	Cierre percutáneo vs. tratamiento médico o procedimiento simulado
n	448	484	337	887	1165	1754
Tiempo de seguimiento	10 meses	6-12 meses	10-12 meses	6-12 meses	6-76 meses	1 mes-5 años
Puntos finales primarios y resultados	Reducción de frecuencia de ataques y de días de migraña mensuales Sin efecto sobre la cesación completa de la migraña	Reducción de frecuencia de ataques de migraña mensuales	Reducción de frecuencia de ataques y de días de migraña mensuales. Aumento de casos de cesación completa de migraña Sin efecto sobre la tasa de respondedores***	Reducción de frecuencia de ataques y de días de migraña mensuales Aumento de casos de cesación completa de migraña	Reducción de punto final combinado de frecuencia de ataques y días de migraña mensuales Sin efecto sobre la cesación completa de la migraña	Reducción de frecuencia de ataques y de días de migraña mensuales. Aumento de casos de cese completo de migraña Efecto positivo sobre el Agregador Score HIT-6* (reducción del puntaje). Sin efecto sobre el score MIDAS*
Puntos finales secundarios y resultados	Fibrilación auricular - sin diferencia	(1) Días de migraña mensual - reducción (2) Tasa de respondedores*** - aumento (3) Resolución completa de migraña - sin diferencia (4) Reducción de ataques de migraña con aura predominante**** - sin diferencia				
Punto final de seguridad y resultados			Efectos adversos relacionados con: (1) el procedimiento: 0,037% (todos transitorios y asociados al cateterismo derecho) (2) el dispositivo: 0,016% - el más frecuente fue la FA periprocedimiento		Efectos adversos graves: 0,06%. Efectos adversos graves transitorios (la minoría relacionado con el dispositivo)	
Limitaciones	Todos los puntos finales primarios mencionados en este metaanálisis son puntos finales secundarios de los estudios analizados	Pocos estudios randomizados. Algunos puntos finales no fueron evaluados en todos los estudios. Se detectó gran heterogeneidad en algunos puntos finales secundarios analizados	La mayoría de los puntos finales primarios son puntos finales secundarios de los estudios analizados. Poblaciones diferentes	Algunos estudios son retrospectivos con probables sesgos. Los protocolos de tratamiento y los dispositivos percutáneos utilizados fueron diferentes. Algunos puntos finales no pudieron analizarse en todos los estudios	La mayoría son estudios retrospectivos con probables sesgos. Los protocolos de tratamiento y los puntos finales son diferentes	La mayoría son estudios retrospectivos con probables sesgos. Cohortes muy heterogéneas. Algunos puntos finales no pudieron analizarse en todos los estudios
	*Inclusión en la ingle	**Inclusión en la ingle o cateterismo derecho ***Respondedor: disminución del número de ataques o días de migraña \geq al 50% ****Aura predominante - migraña con aura en más del 50% de ataques	*****Cateterismo derecho ***Disminución del número de ataques o días de migraña \geq al 50 % FA: fibrilación auricular DAP: ácido acetilsalicílico + clopidogrel AAS: ácido acetilsalicílico			*Scores HIT-6 y MIDAS evalúan repercusión funcional de la migraña

al menos tres hipótesis:

1. Hipótesis de la activación plaquetaria inducida por el dispositivo, debido a la detección de niveles aumentados de serotonina durante los episodios de migraña que provendría de las plaquetas activadas y la respuesta favorable (reducción de episodios de migraña) evidenciada al asociar clopidogrel al tratamiento de base con ácido acetilsalicílico (AAS)^(37,38).

2. Hipótesis del mecanismo inmunoalérgico al níquel (aleación del Amplatzer) debido a la constatación de liberación de níquel a lo largo de los primeros 6 meses luego del implante, lo que genera un estado proinflamatorio con la consecuente activación plaquetaria⁽³⁹⁾. Este mecanismo también sería planteable en los infrecuentes casos de persistencia de la migraña a largo plazo debido a la falla en la endotelización del dispositivo más allá de los 6 meses, y por lo cual se plantea la posible necesidad de retirar el dispositivo si persiste la migraña, en caso de que fuera grave y resistente al tratamiento médico en el posprocedimiento alejado⁽⁴⁰⁾. Por otra parte, hay que recordar que la alergia al níquel se acompaña de síntomas sistémicos como palpitaciones, disnea, dolor torácico, urticaria, derrame pericárdico o angioedema y la dosificación plasmática o urinaria de níquel para documentar su aumento puede ser útil para diferenciar de otras patologías, ya que algunos estudios han constatado aumentos hasta 5 veces por encima de lo normal luego del implante de dispositivos de tipo Amplatzer⁽⁴⁰⁾.

3. Una tercera hipótesis más alejada estaría vinculada con los niveles de péptido natriurético auricular (PNA) poscierre de CIA⁽⁴⁰⁾. Sería el “mecanismo hemodinámico o mecánico” propuesto en el estudio de Rodés-Cabau y col., quienes estipulan que el ASO generaría un efecto de estiramiento del septum interauricular que provocaría la liberación de PNA, cuyo efecto vasoactivo se vincularía al desarrollo de migraña^(37,42). En relación con esta hipótesis, también podemos citar el estudio de Mortelmans y col., en el que se comprobó una mayor incidencia de migraña “de novo” luego del implante de dispositivos de mayor tamaño (23-24 mm)⁽⁶⁾.

Evidencia sobre cierre de DSA en guías de práctica clínica

En cuanto a la evidencia más reciente sobre cierre de DSA en pacientes con migraña en las guías de práctica clínica podemos agregar que no se recomienda el cierre rutinario del FOP para el tratamiento de la migraña en casos en que no exista evidencia de ACV asociado al FOP, pero aclara que en casos que la migraña sea debilitante y refractaria al tratamiento médico podría considerarse el cierre en caso de que el paciente desee que sea cerrado luego de haberse explicado los beneficios y riesgos del procedimiento⁽⁴³⁾.

En un artículo de posición europeo del año 2021, se informan los resultados ambiguos entre los estudios observacionales y los estudios randomizados. Finalmente, se aclara que el cierre del FOP en los pacientes migrañosos no debe ser el manejo de rutina y que podría considerarse en los casos con migraña con aura resistente al manejo médico⁽⁴⁴⁾.

Antitrombóticos en migraña poscierre percutáneo de DSA

Desde el punto de vista fisiopatológico, el uso de antitrombóticos en la migraña es un hecho atractivo según la teoría de la disfunción o activación plaquetaria mencionada. La teoría de la disfunción plaquetaria como causante de la migraña fue planteada en el año 1978 por Hanington debido a los sucesivos descubrimientos de cambios estructurales y funcionales de las plaquetas en los pacientes migrañosos, los cuales, en definitiva, generarían una mayor agregabilidad⁽⁴⁵⁾.

En esta hipótesis, los gatillos activarían a las plaquetas disfuncionales a través de un aumento de las catecolaminas⁽⁴⁵⁾ y como consecuencia se generaría una liberación masiva de serotonina desde los gránulos de las plaquetas hacia el torrente sanguíneo^(45,46). La serotonina es metabolizada casi en su totalidad en los pulmones por la monoaminooxidasa (MAO), de forma que no llega al sistema arterial.

El *shunt* derecha-izquierda o menos probablemente la agregación plaquetaria en el corazón izquierdo (como en el disco izquierdo de un ASO) son dos de las posibles causas de detección de aumentos de serotonina en el sistema arterial⁽²⁰⁾. Como consecuencia de su liberación, el efecto vasodilatador cerebral de la serotonina produciría el dolor.

El antiplaquetario con el que hay mayor evidencia es el clopidogrel, con estudios observacionales que plantean su efecto beneficioso. Recientemente, Sommer y col. demostraron en pacientes migrañosos y portadores de FOP que tanto el clopidogrel como el prasugrel reducen la frecuencia de migraña cuando se documenta una inhibición plaquetaria exitosa. Para ello, se realizó un estudio de reactividad plaquetaria que corroboraba la inadecuada inhibición plaquetaria en los pacientes con migraña resistente al clopidogrel. Adicionalmente, evidenciaron que la mayoría de los respondedores a las tienopiridinas se mantuvieron sin desarrollar migraña poscierre percutáneo del FOP⁽⁴⁷⁾.

Por contraparte, y en contra de un efecto de clase de los inhibidores P2Y12, Reisman y col. evidenciaron que el uso de ticagrelor (un inhibidor P2Y12 no tienopiridínico) se asoció con menor tasa de respondedores y más efectos adversos que en el grupo de tienopiridinas en pacientes con migraña y FOP⁽⁴⁸⁾.

Cuando consideramos específicamente el efecto

global de los antiagregantes en el tratamiento de la migraña poscierre percutáneo de los DSA, varios estudios observacionales han adherido a la teoría de la activación plaquetaria por el hecho de evidenciar disminuciones en las crisis de migrañas posimplante de dispositivos luego de asociar ticlopidina o clopidogrel al tratamiento de base con AAS durante 1 mes^(6,33,34).

Con respecto a estudios randomizados, podemos mencionar el estudio CANOA⁽⁴⁹⁾, multicéntrico, randomizado, doble ciego, que tuvo como objetivo valorar la eficacia del clopidogrel 75 mg/día en asociación con la AAS 80 mg/día vs. solo AAS 80 mg/día para prevenir las crisis de migraña en los 3 primeros meses posimplante de ASO en 171 pacientes sin antecedentes previos de migraña. Este estudio logró demostrar para el grupo de clopidogrel + AAS una disminución significativa en el punto final primario (número de días de migraña mensual posimplante de ASO: 0,4 días en el grupo clopidogrel + AAS vs. 1,4 días en el grupo AAS; diferencia - 1,02 días, OR 0,39; $p = 0,02$). Por otro lado, también se comprobaron reducciones estadísticamente significativas en algunos puntos finales secundarios, como la incidencia de ataques de migraña “de novo” (9,5% grupo clopidogrel + AAS vs. 24,8% grupo AAS, OR 0,38; $p = 0,03$) y en la severidad de la migraña evaluada por el score MIDAS (crisis moderadas-severas: 0% grupo clopidogrel + AAS vs. 36,8% grupo AAS, diferencia -36,8; $p = 0,046$). Por contraparte, no se encontraron diferencias entre los grupos con respecto al tipo de migraña (con aura o sin aura), la duración de los eventos de migraña o el tiempo al primer episodio de migraña. Cabe destacar que, a diferencia del ya conocido aumento significativo en la tasa de hemorragias con el uso de doble antiagregación, en el presente estudio no se registraron sangrados mayores y se evidenció una diferencia no significativa en las complicaciones hemorrágicas menores (5,9% grupo clopidogrel + AAS vs. 1,2% grupo AAS, diferencia 4,8%; $p = 0,11$), no hubo casos de stroke o muerte durante todo el seguimiento del estudio y la tasa de eventos adversos de cualquier tipo que incluyeron palpitaciones, fibrilación auricular, accidente isquémico transitorio, complicaciones vasculares, flebitis, vértigo o rash cutáneo fue similar (16,7% grupo clopidogrel + AAS vs. 21,8% grupo AAS, diferencia - 5,2%; $p = 0,44$). En el seguimiento alejado de este estudio (6-12 meses) no se encontró un efecto rebote en la crisis de migraña poscesación del clopidogrel, en tanto que se evidenció un descenso progresivo en las crisis de migraña y el desarrollo de migraña “de novo” luego de los 3 primeros meses del cierre de la CIA fue excepcional (1,2%)⁽⁵⁰⁾.

El único metaanálisis realizado sobre el efecto de los inhibidores P2Y12 sobre la migraña (tanto en pacientes con y sin DSA o cierre percutáneo) en

el 2022, que incluyó los 3 estudios randomizados, 3 estudios open-label y 2 estudios observacionales, concluyó que existe un efecto profiláctico en las crisis de migraña en la población global incluida y que, incluso, el ser “respondedor” a esta medicación puede ser un indicador de la disminución mantenida en las crisis de migraña luego del cierre de los DSA y suspensión de los inhibidores P2Y12, además de tener un efecto preventivo de migraña “de novo” poscierre del DSA⁽⁵¹⁾.

Conclusiones

La migraña se asocia a diversas patologías cardiovasculares, entre ellas los DSA y a sus tratamientos percutáneos. La evidencia de mejoría de la migraña poscierre percutáneo no es categórica, tanto para el FOP como para la CIA. Existe más evidencia de una probable disminución de las crisis de migraña en pacientes portadores de FOP y migraña con aura previa. En cambio, luego del cierre de CIA se han evidenciado incrementos en las crisis de migraña preexistentes y/o aparición de migraña “de novo”. Esta última entidad suele mejorar luego de los primeros 6 meses del implante y la asociación de AAS con inhibidores de la P2Y12 tienopiridínicos ha resultado efectiva en reducir la frecuencia, duración e intensidad de las crisis.

Jorge M. Veloso Díaz, ORCID: 0009-0006-0294-4568
Carolina López Perdigón, ORCID: 0009-0009-0995-0233
Juan Albistur, ORCID: 0000-0002-0282-5263
Gustavo Vignolo, ORCID: 0000-0002-4851-5316

Editor responsable: Dr. Jorge Estigarribia.

Bibliografía

1. Woldeamanuel Y, Cowan R. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci* 2017; 372:307-15. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.071.
2. Volcy M. Fisiopatología de la migraña. *Acta Neurol Colomb* 2013; 29(1):44-52.
3. Chiesa P, Gutiérrez C, Tambasco J, Carlevaro P, Cuesta A. Comunicación interauricular en el adulto. *Rev Urug Cardiol* 2009; 24(3):180-93.
4. Comité de clasificación de la cefalea de la Sociedad Internacional de Cefaleas. III edición de la Clasificación internacional de las cefaleas. *Cephalalgia* 2018; 38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
5. Kurth T, Gaziano J, Cook N, Logroscino G, Diener H, Buring J. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296(3):283-91. doi: 10.1001/jama.296.3.283.
6. 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(15):1533-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi170.

7. Kato Y, Kobayashi T, Ishido H, Hayashi T, Furuya D, Tanahashi N. Migraine attacks after transcatheter closure of atrial septal defect. *Cephalalgia* 2013; 33(15):1229-37. doi: 10.1177/0333102413490350.
8. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346(4):257-70. doi: 10.1056/NEJMra010917.
9. Harrington M, Fonteh A, Arakaki X, Cowan R, Ecke L, Foster H, et al. Capillary endothelial Na(+), K(+), ATPase transporter homeostasis and a new theory for migraine pathophysiology. *Headache* 2010; 50(3):459-78. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01551.x.
10. Silva C, Venegas P. Cefaleas. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2009; 20:128-36.
11. Hautakangas H, Winsvold B, Ruotsalainen S, Bjornsdottir G, Harder A, Kogelman L, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet* 2022; 54(2):152-60. doi: 10.1038/s41588-021-00990-0.
12. Cruz-González I, Solis J, Inglessis-Azuaje I, Palacios I. Foramen oval permeable: situación actual. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(7):738-51. doi: 10.1157/13123995.
13. Brickner M, Hillis L, Lange R. Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 342(4):256-63. doi: 10.1056/NEJM20001273420407.
14. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100(2):215-20. doi: 10.1042/cs1000215.
15. Riederer F, Baumgartner H, Sándor P, Wessely P, Wöber C. Headache in 25 consecutive patients with atrial septal defects before and after percutaneous closure--a prospective case series. *Headache* 2011; 51(8):1297-304. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01824.x.
16. Turner D, Owada C, Sang CJr, Khan M, Lim D. Closure of secundum atrial septal defects with the AMPLATZER septal occluder: a prospective, multicenter, post-approval study. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10(8):e004212. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004212.
17. Fernández Ruiz A, del Cerro Marín M, Rubio Vidal D, Castro Gussoni M, Moreno Granados. Cierre percutáneo de la comunicación interauricular mediante dispositivo de Amplatz: resultado inicial y seguimiento a medio plazo. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54(10):1190-6. doi: 10.1016/S0300-8932(01)76478-0.
18. Xing Y, Guo Y, Gao Y, Guo Z, Niu P, Yang Y. Effectiveness and Safety of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure for Migraine (EASTFORM) Trial. *Sci Rep* 2016; 6:39081. doi: 10.1038/srep39081.
19. Manolis A. Impact of percutaneous closure of interatrial shunts on migraine attacks: single-operator series and review of the literature. *Rev Recent Clin Trials* 2017; 12(2):129-38. doi: 10.2174/1574887112666170328124939
20. Wilmshurst P, Nightingale S, Walsh K, Morrison W. 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(9242):1648-51. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03160-3.
21. Rigatelli G, Cardaioli P, Dell'Avvocata F, Giordan M, Braggion G, Chinaglia M, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure is effective in reducing migraine independently from specific interatrial septum anatomy and closure devices design. *Cardiovasc Revasc Med* 2010; 11(1):29-33. doi: 10.1016/j.carrev.2008.04.002.
22. Morandi E, Anzola G, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003; 16(1):39-42. doi: 10.1046/j.1540-8183.2003.08001.x.
23. Post M, Thijs V, Herroelen L, Budts W. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004; 62(8):1439-40. doi: 10.1212/01.wnl.0000120756.25236.37.
24. Liu Y, Li S, Wang R, Han X, Su M, Cao X, et al. A new perspective of migraine symptoms in patients with congenital heart defect. *Headache* 2018; 58(10):1601-11. doi: 10.1111/head.13453.
25. Ben-Assa E, Rengifo-Moreno P, Al-Bawardy R, Kolte D, Cigarroa R, Cruz-Gonzalez I, et al. Effect of residual interatrial shunt on migraine burden after transcatheter closure of patent foramen ovale. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13(3):293-302. doi: 10.1016/j.jcin.2019.09.042.
26. Dowson A, Mullen M, Peatfield R, Muir K, Khan A, 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(11):1397-404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271.
27. Mattle H, Evers S, Hildick-Smith D, Becker W, Baumgartner H, Chataway J, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37(26):2029-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehw027.
28. Tobis J, Charles A, Silberstein S, Sorensen S, Maini B, Horwitz P, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the PREMIUM trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(22):2766-74. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1105.
29. Elbadawi A, Barssoum K, Abuzaid A, Rezaq A, Binwale N, Alotaki E, et al. Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine. *Acta Cardiol* 2019; 74(2):124-9. doi: 10.1080/00015385.2018.1475027.
30. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(8):816-8. doi: 10.1016/j.jcin.2018.01.232.
31. Mojadidi M, Kumar P, Mahmoud A, Elgendy I, Shapiro H, West B, et al. Pooled analysis of PFO occluder device trials in patients with PFO and migraine. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(6):667-76. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.068.
32. Zhang Q, Lu J, Yan M, Hu X, Qin Y, Wang D, et al. The Efficacy of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine: a meta-analysis of randomized controlled

- trials and observational studies. *Biomed Res Int* 2021; 2021:6643266. doi: 10.1155/2021/6643266. .
33. Zhang Y, Wang H, Liu L. Patent foramen ovale closure for treating migraine: a meta-analysis. *J Interv Cardiol* 2022; 2022:6456272. doi: 10.1155/2022/6456272.
34. Wang Y, Wang F, Zhang Y, Jiang J, Jia Z, Liu X, et al. Association of migraine with patent foramen ovale closure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022; 39:100992. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.100992.
35. Sharifi M, Dehghani M, Mehdipour M, Al-Bustami O, Emrani F, Burks J. Intense migraines secondary to percutaneous closure of atrial septal defects. *J Interv Cardiol* 2005; 18(3):181-3. doi: 10.1111/j.1540-8183.2005.04068.x.
36. Wintzer-Wehekind J, Horlick E, Ibrahim R, Barriault A, Côté M, Osten M, et al. Impact of atrial septal defect closure on migraine headaches: results from a multicenter prospective registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; 13(11):e009841. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009841.
37. Rodés-Cabau J, Mineau S, Marrero A, Houde C, Mackey A, Côté J, et al. Incidence, timing, and predictive factors of new-onset migraine headache attack after transcatheter closure of atrial septal defect or patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2008; 101(5):688-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.10.034.
38. Wilmshurst P, Nightingale S, Walsh K, Morrison W. Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects. *Heart* 2005; 91(9):1173-5. doi: 10.1136/hrt.2004.047746.
39. Wertman B, Azarbal B, Riedl M, Tobis J. Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6):1226-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.017.
40. Fernandes P, Sharma S, Magee A, Michielon G, Fraisse A. Severe migraine associated with nickel allergy requiring surgical removal of atrial septal device. *Ann Thorac Surg* 2019; 108(3):e183-e184. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.034.
41. Iivainen T, Groundstroem K, Lahtela J, Talvensaar T, Pasternack A, Uusitalo A. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide in adult patients late after surgical repair of atrial septal defect. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(2):161-5. doi: 10.1016/s1388-9842(00)00076-3.
42. Yankovsky A, Kuritzky A. Transformation into daily migraine with aura following transcatheter atrial septal defect closure. *Headache* 2003; 43(5):496-8. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03096.x.
43. Kavinsky C, Szerlip M, Goldsweig A, Amin Z, Boudoulas K, Carroll J, et al. SCAI guidelines for the management of patent foramen ovale. *JSCAI* 2022; 1(4):1-15. doi: 10.1016/j.jscai.2022.100039.
44. Pristipino C, Germonpré P, Toni D, Sievert H, Meier B, D'Ascenzo F, et al; Evidence SynthesisS Team; International Experts; Joint task force of European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; European Stroke Organisation; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardiovascular Imaging; European Paediatric and Congenital Cardiology; ESC Working Group on Adult Congenital Heart Disease; ESC Working Group on Thrombosis, European Haematological Society; European Underwater and Biomedical Society; EAPCI Scientific Documents and Initiatives. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II: decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions. *Eur Heart J* 2021; 42(16):1545-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1070.
45. Hanington E. Migraine: the platelet hypothesis after 10 years. *Biomed Pharmacother* 1989; 43(10):719-26. doi: 10.1016/0753-3322(89)90160-1.
46. Curran D, Hinterberger H, Lance J. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain* 1965; 88(5):997-1010. doi: 10.1093/brain/88.5.997.
47. Sommer R, Nazif T, Privitera L, Robbins B. Retrospective review of thienopyridine therapy in migraineurs with patent foramen ovale. *Neurology* 2018; 91(22):1002-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000006572.
48. Reisman A, Robbins B, Chou D, Yugrakh M, Gross G, Privitera L, et al. Ticagrelor for Refractory Migraine/Patent Foramen Ovale (TRACTOR): an open-label pilot study. *Neurology* 2018; 91(22):1010-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000006573.
49. Rodés-Cabau J, Horlick E, Ibrahim R, Cheema A, Labinaz M, Nadeem N, et al. Effect of clopidogrel and aspirin vs aspirin alone on migraine headaches after transcatheter atrial septal defect closure: the CANOA randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(20):2147-54. doi: 10.1001/jama.2015.13919.
50. Wintzer-Wehekind J, Horlick E, Ibrahim R, Cheema A, Labinaz M, Nadeem N, et al. Effect of Clopidogrel and Aspirin vs Aspirin alone on migraine headaches after transcatheter atrial septal defect closure: one-year results of the CANOA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6(2):209-13. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4297.
51. Wang F, Cao Y, Liu Y, Ren Z, Li F. Platelet P2Y12 inhibitor in the treatment and prevention of migraine: a systematic review and meta-analysis. *Behav Neurol* 2022; 2022:2118740. doi: 10.1155/2022/2118740.

Contribución de los autores

Jorge M. Veloso Díaz: Concepción, adquisición de datos y redacción.

Carolina López Perdigón: Revisión y redacción.

Juan Albistur: Revisión y redacción.

Gustavo Vignolo: Redacción, revisión y supervisión.