



A debate: Cierre del foramen oval permeable. Perspectiva del neurólogo

Debate: Closure of patent foramen ovale. A neurologist's perspective

Joaquín Serena Leal*

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España



VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000075>

PREGUNTA: ¿Cuál sería el resumen del estado actual de la evidencia para el cierre del foramen oval permeable (FOP)?

RESPUESTA: Los ensayos clínicos aleatorizados publicados recientemente muestran el mayor beneficio del cierre percutáneo del FOP respecto al tratamiento médico en pacientes con ictus criptogénico (IC) asociado a FOP¹⁻⁴. Pese a una reducción del riesgo del 64%, el beneficio solo es aplicable a pacientes con criterios «de alto riesgo» y exige un número necesario a tratar elevado, de 130 pacientes⁵, y persisten numerosas lagunas que impiden generalizar la indicación terapéutica y exigen individualizar la indicación en cada paciente.

Pese a todo, en la actualidad existe un corpus de conocimiento suficiente para la indicación razonada de tratamiento médico o de cierre percutáneo del FOP en pacientes con IC asociado a FOP. En este contexto es de ayuda el posicionamiento europeo, reflejado en un documento elaborado por 8 sociedades científicas, entre ellas la *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), la *European Heart Rhythm Association* (EHRA), la *European Association for Cardiovascular Imaging* (EACVI) y la *European Stroke Organisation* (ESO)⁶.

La aparición de una nueva tecnología o de un nuevo tratamiento se comporta de forma similar a una montaña rusa, y el cierre del FOP no ha sido una excepción. Un nuevo descubrimiento, un nuevo tratamiento, se sigue de una fase de euforia injustificada, basada en la intuición, en la que se produce una utilización excesiva y sin evidencia de eficacia real, con un riesgo de iatrogenia importante y en el mejor de los casos con una inversión fútil considerable. Es lo que ocurrió en la década en la que se estaban desarrollando estudios observacionales y de cohortes (1995-2011 aproximadamente) y que se siguió de una fase de «desilusión y negación» tras la aparición de los primeros resultados de los ensayos clínicos, todos ellos negativos⁷⁻⁹. Tampoco estaba justificada la negación bastante generalizada del cierre percutáneo del FOP tras estos estudios (período 2012-2018), como han demostrado los resultados positivos de los 4 ensayos clínicos recientemente publicados¹⁻⁴.

P.: ¿Por qué cree que ha costado tantos años desde la realización del primer ensayo demostrar el beneficio del cierre del FOP? ¿Qué diferencia a los primeros estudios que no fueron positivos de los más recientes que sí lo han sido?

R.: El problema del IC asociado a FOP radica esencialmente en que es una causa de ictus «poco» agresiva, con 2 aspectos esenciales que dificultan la obtención de resultados sólidos en los estudios realizados:

- El FOP es muy prevalente en la población sana, en la que no supone un factor de riesgo relevante, y esto constituye un factor de confusión importante.
- En los pacientes con IC asociado a FOP el riesgo de recurrencia es bajo (0,20-1,27% anual)^{5,6}, y tanto el tratamiento médico antiagregante clásico como el cierre percutáneo son efectivos.

El mero hecho de presentar factores de riesgo vascular clásicos, como tabaquismo, hipertensión, diabetes o simplemente una edad avanzada, implica un mayor riesgo de un primer ictus y un riesgo de recurrencia muy superior al de presentar un FOP, lo que añade más dificultad en la práctica clínica diaria, al coexistir habitualmente factores de riesgo vascular clásicos con la presencia de FOP.

El problema esencial en esta situación es identificar el subgrupo de pacientes en los que el FOP es la causa directa de ictus. Además, si el diseño del estudio evalúa la eficacia de un tratamiento en el riesgo de recurrencia, al ser esta relativamente baja, requerirá en el mejor de los casos una muestra grande y un seguimiento prolongado. Por si no fuera dificultad suficiente, el tratamiento preventivo con antiagregantes es eficaz en la prevención de las recurrencias del ictus en esta situación, y cualquier estudio o ensayo clínico debe compararse con este grupo de control que ya está recibiendo un tratamiento eficaz.

Estos aspectos pueden observarse fácilmente en uno de los tres estudios negativos publicado en 2012 (RESPECT)⁸, que se convierte en uno de los cuatro estudios positivos al publicarse en 2017 la

* Autor para correspondencia: Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta, Avda. Francia s/n, 17007 Girona, España. Correo electrónico: jserena.girona.ics@gencat.cat [J. Serena Leal].

Online: 03-12-2019.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000074>

2604-7306/ © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

prolongación del seguimiento a 9 años de la población original que participó en el ensayo clínico³.

P.: Desde un punto de vista clínico y de pruebas de imagen, ¿cuál es el perfil de paciente que obtiene un claro beneficio del cierre del FOP?

R.: La presencia de aneurisma del septo o la detección de un *shunt* moderado-importante se han asociado de manera potente con el FOP como causa del IC, tanto en estudios observacionales como en ensayos clínicos^{6,7}, y con el beneficio del cierre frente al tratamiento médico.

La decisión terapéutica que se tome, y en concreto la opción del cierre del FOP en pacientes que han sufrido un IC, debe basarse en la respuesta a 2 preguntas:

- ¿Cuál es la probabilidad de que el FOP identificado en el paciente sea la causa del ictus y no solo un espectador inocente?
- Si el FOP es la probable causa del ictus, ¿cuál es el riesgo de recurrencia?

Los factores de utilidad para confirmar la probabilidad de que el FOP sea la causa del IC de especial relevancia son:

- Aneurisma del septo.
- *Shunt* derecha-izquierda moderado-importante (patrones ducha y cortina en Doppler transcraneal).
- Presencia de trombosis venosa profunda.

Otros factores identificados, pero de menor peso por falta de estudios prospectivos, son:

- Presencia de válvula de Eustaquio, red de Chiari o canal del FOP extenso.
- Aspectos clínicos sugestivos de embolia paradójica: coincidencia con maniobra de Valsalva, inmovilización prolongada, síndrome de la clase turista, estados de trombofilia, etc.
- Edad menor de 55 años.
- Puntuación en la escala RoPE¹⁰, como ayuda en esta evaluación y en asociación con parámetros previos.
- Ausencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos.

No se ha identificado ningún patrón de neuroimagen que se haya asociado de manera consistente con el papel causal del FOP en el IC.

En cuanto a la valoración del riesgo de recurrencia, ninguna variable, por sí sola, permite una predicción cuantitativa.

Deberían valorarse para el cierre del FOP aquellos pacientes considerados de alto riesgo en los ensayos clínicos, dado que son el subgrupo en que el análisis de resultados muestra una diferencia clínicamente y estadísticamente significativa (riesgo relativo = 0,27; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,11-0,70)⁵.

La edad avanzada no excluye el IC asociado a un FOP causal y, de hecho, se ha observado un riesgo similar al de los pacientes jóvenes, pero en la actualidad no debería plantearse el cierre percutáneo dado el riesgo relativamente bajo de recurrencia, el perfil de los pacientes en los ensayos clínicos (de 18 a 60 años) y

el beneficio que se manifiesta en especial a largo plazo con un cociente coste/eficacia poco favorable para el cierre percutáneo en este grupo de edad.

Son de especial relevancia para indicar el cierre:

- Aneurisma del septo interauricular (*odds ratio* [OR] = 3,0; IC95%, 1,8-4,8).
- Tamaño importante del FOP o *shunt* derecha-izquierda (OR = 3,0; IC95%, 1,9-4,6).
- Especialmente, la asociación de aneurisma del septo interauricular y *shunt* importante.

Otros factores identificados y que se deben tener en cuenta son:

- Estados de trombofilia (OR = 2,75; IC95%: 1,17-6,49).
- Tratamiento previo con ácido acetilsalicílico frente a anticoagulantes orales (OR = 2,5; IC95%, 1,1-6,1).
- Infarto frente a accidente isquémico transitorio como clínica de presentación, incluido infarto observado en neuroimagen (OR = 3,0; IC95%, 1,4-6,5).

P.: ¿Qué tratamiento médico sería el más adecuado tras el cierre del FOP?

R.: Como en otros aspectos, existe una discrepancia importante según las diversas guías, sin evidencias sólidas al respecto. Considerando que el proceso de endotelización puede prolongarse hasta 5 años posimplantación⁶, que los ensayos clínicos mantenían la antiagregación al menos 2 años (5 años en 2 de ellos) y el comportamiento del ictus isquémico en general y particularmente del IC, la pauta debería ser mantener la doble antiagregación 1 mes y continuar con antiagregación simple (ácido acetilsalicílico, 100 mg/día) un mínimo de 2 años, con recomendación de 5 años según el posicionamiento europeo.

A los 5 años, antes de suprimir el tratamiento antiagregante, el paciente debe ser evaluado por un experto en ictus para decidir la supresión o no del tratamiento en ese momento de acuerdo con el perfil clínico del paciente (edad, factores coexistentes de riesgo vascular, oclusión completa del FOP o *shunt* residual, hábitos de vida, tolerancia al tratamiento, etc.).

P.: ¿Cuál debería ser el próximo ensayo en este ámbito?

R.: Entre los aspectos que están pendientes de aclarar o definir con mayor detalle, y que se deberían considerar en próximos ensayos, se encuentran los siguientes:

- Mejorar la identificación del perfil del paciente de alto riesgo, incluyendo el análisis de factores de riesgo adicionales o de los actuales (edad más avanzada, magnitud del *shunt* en condiciones basales, tamaño del aneurisma del septo interauricular, presencia de red de Chiari o de válvula de Eustaquio, etc.).
- Evaluar en ensayos clínicos adecuadamente diseñados el potencial beneficio de los anticoagulantes de acción directa respecto al cierre percutáneo del FOP.
- Obtener información de seguimiento a largo plazo, dado que el potencial beneficio del cierre del FOP es acumulativo en el tiempo y el riesgo a largo plazo del tratamiento médico es poco conocido.

- Evaluar no solo el riesgo de recurrencia, sino también la calidad de vida, incluido el grado de discapacidad en actividades de la vida diaria tras una recurrencia (p. ej., escala modificada de Rankin, de uso habitual en estudios sobre ictus agudo).

Adicionalmente, deberían realizarse registros prospectivos observacionales en la práctica clínica.

En conclusión, en la actualidad se dispone de evidencia suficiente para concluir razonablemente que el cierre del FOP es mejor que la terapia antitrombótica en cuanto al riesgo de recurrencia en los pacientes con IC asociado a FOP. Los pacientes con aneurisma del septo interauricular o *shunt* masivo serían los que podrían beneficiarse en mayor medida. Los estudios futuros tendrán que abordar la cuestión del cierre del FOP en pacientes no incluidos en los ensayos, como los mayores de 60 años y aquellos con otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1033-1042.
2. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al.; CLOSE Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011-1021.
3. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al.; for the RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1022-1032.
4. Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2335-2342.
5. Turc G, Calvet D, Guérin P, et al.; CLOSE Investigators. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008356.
6. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J.* 2019;40:3182-3195.
7. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al.; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366:991-999.
8. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al.; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:1092-1100.
9. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al.; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368:1083-1091.
10. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81:619-625.