

Cardiología intervencionista

Agustín Albarrán^a, Eduardo Pinar^b, José A. Baz^c y Josepa Mauri^d

^aUnidad de Hemodinámica. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

^bUnidad de Hemodinámica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^cUnidad de Hemodinámica. Hospital Meixoeiro. Vigo. España.

^dUnidad de Hemodinámica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

El intervencionismo percutáneo coronario (IPC) y no coronario es uno de los campos de la medicina con más desarrollo en los últimos años. Este artículo no pretende ser una revisión exhaustiva de todo lo publicado en el último año en este campo, sino más bien de lo que ha generado más impacto en nuestra práctica cotidiana.

En este año se ha avivado la polémica sobre la seguridad de los *stents* farmacoactivos (SFA) y ha aparecido abundante información que, finalmente, confirma su eficacia para reducir la necesidad de nueva revascularización a expensas de un modesto incremento de las trombosis tardías, sin aumento de la mortalidad. Será necesario seleccionar adecuadamente a los pacientes que más se beneficiarán y mantener la doble antiagregación durante al menos un año.

Sigue abierto el debate sobre el IPC en el tronco común, a la espera de los resultados de los estudios aleatorizados que lo comparan con la cirugía. En cuanto al tratamiento de las bifurcaciones, parece establecido como tratamiento óptimo el implante de un solo *stent*, cuando es posible.

El tratamiento de las oclusiones crónicas sigue siendo la auténtica frontera del IPC, y sigue creciendo en número y éxito.

El uso de los SFA y los nuevos fármacos antitrombóticos, más seguros y al menos igual de eficaces, está revolucionando el tratamiento de los síndromes coronarios sin elevación del segmento ST. En el infarto agudo de miocardio, está cada vez más establecido el papel de la angioplastia primaria y la importancia de acortar los tiempos puerta-balón, aunque hay dudas razonables sobre la seguridad de los SFA en este medio.

El cierre del foramen oval permeable con dispositivos de cierre se ha incrementado y han aparecido datos sobre su posible utilidad en el tratamiento de los pacientes con migraña.

Palabras clave: *Intervencionismo coronario. Stents. Stents con fármacos. Intervencionismo no coronario.*

Correspondencia: Dr. A. Albarrán González-Trevilla.
Unidad de Hemodinámica. Hospital 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: aalbarran58@hotmail.com

Interventional Cardiology

Percutaneous intervention, both coronary and noncoronary, is one area of medicine that has experienced significant progress in recent years. This article does not attempt to present an exhaustive review of all the publications that have appeared in the field in the last year, but is rather intended to summarize those which have had the greatest impact on daily practice.

The controversy about drug-eluting stents (DESs) revived in the last year with the emergence of copious data that has, finally, demonstrated that DESs can reduce the need for revascularization at the expense of a slight increase in the rate of late stent thrombosis, though without a significant increase in mortality. Nonetheless, the patients who will benefit most must be carefully selected and double antiplatelet therapy must be continued for at least a year.

The debate about the use of percutaneous coronary intervention (PCI) for unprotected left main coronary artery stenosis remains open while the results of randomized clinical trials comparing it with surgery are awaited. For the treatment of bifurcation lesions, it appears that implantation of a single stent, when possible, provides the optimum approach.

The treatment of chronic total occlusions continues to provide a real challenge for PCI, though both the number treated and the success rate are increasing.

The use of DESs and new antiplatelet drugs, which are safer but no less effective, is revolutionizing the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndrome. Moreover, the role of primary PCI is increasingly being recognized in the treatment of acute myocardial infarction, as is the importance of reducing the door-to-balloon-angioplasty time. However, there are well-founded doubts about the safety of DESs in this setting.

There has been a significant increase in the use of closure devices for closing patent foramen ovale in the past year, and there have been reports of possible benefits in patients with migraine.

Key words: *Percutaneous coronary intervention. Stents. Drug-eluting stents. Percutaneous noncoronary intervention.*

ABREVIATURAS

SFA: *stents* farmacoactivos.
 SM: *stent* de metal.
 SR: *stent* de rapamicina.
 SP: *stent* de paclitaxel.
 TT: trombosis tardía.
 IVUS: ecografía intracoronaria.

STENTS FARMACOACTIVOS

Eficacia

Durante los últimos años, los *stents* farmacoactivos (SFA) han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de la enfermedad coronaria y su uso se ha incrementado de forma exponencial¹ (fig. 1). Nuevas publicaciones han continuado mostrando sus buenos resultados en la prevención de la reestenosis intrastent, en diferentes tipos de lesiones (oclusiones, bifurcaciones², etc.) y pacientes (diabéticos, etc.)³.

Seguridad

Tras la observación de casos de trombosis tardía (TT) de los SFA⁴, la preocupación sobre su seguridad surgió a finales del pasado año en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, tras la presentación de los datos de Camenzind et al⁵, el metaanálisis de Nordmann et al⁶ y del estudio Basket-Late et al⁷, que mostraban una mayor incidencia de TT y mayores tasas de infarto agudo de miocardio (IAM) y mortalidad en los pacientes tratados con SFA.

Como consecuencia, en los meses siguientes se desarrolló una intensa actividad, con la publicación de distintos trabajos (registros, metaanálisis, etc.) y la convocatoria de la Food and Drug Administration (FDA) de una reunión de expertos en el mes de diciembre, cuyos análisis se hicieron públicos posteriormente, en un intento de aportar más claridad sobre la seguridad de los SFA.

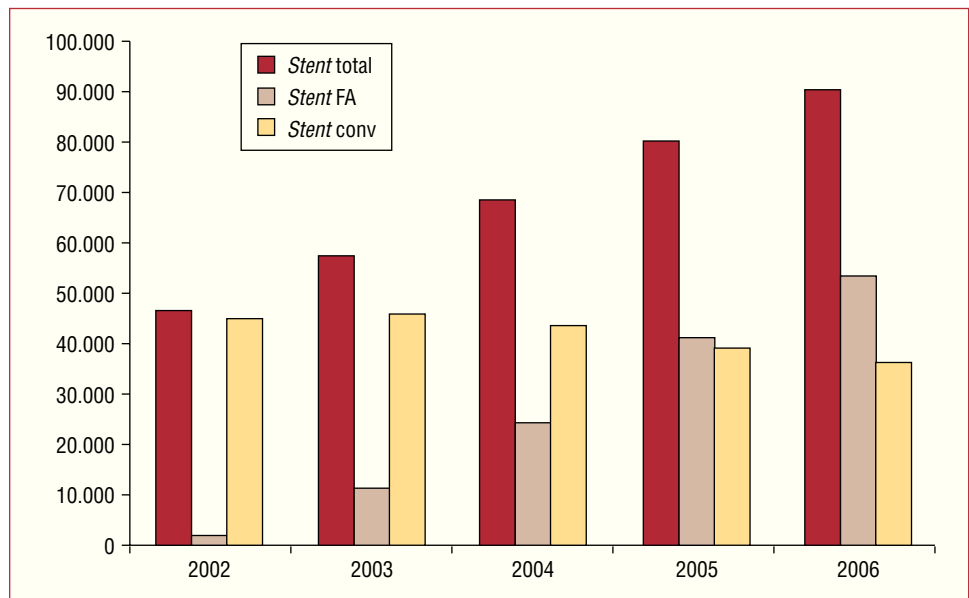
Definición de trombosis

Un problema inicial a la hora de analizar la magnitud de este problema es la heterogénea definición aplicada en diferentes estudios. Un comité de investigadores, representantes de la industria y la administración, el llamado Academic Research Consortium (ARC)⁸, propuso una clasificación de TT como «definitiva» (pacientes ingresados por síndrome coronario agudo con evidencia de trombosis en la coronariografía o confirmada en la autopsia), «probable» (infarto en el territorio dependiente de la arteria tratada o muerte de causa indeterminada en el primer mes), o «posible» (muerte de causa indeterminada después de los 30 días). Según el momento de presentación se diferencia entre trombosis agudas, en las primeras 24 h, subagudas, hasta el día 30, tardía, hasta el primer año, y muy tardía, después del año.

Evidencias

A partir de los datos de los pacientes incluidos en los principales ensayos aleatorizados en los que se comparaban SFA y convencionales, se han realizado varios estudios que fueron publicados el pasado mes de marzo.

Fig. 1. Evolución del uso de *stents* en España, que muestra el crecimiento exponencial de los *stents* farmacoactivos, al tiempo que decrece el uso de los *stent* de metal. Datos del Registro de actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 2006³⁹.



En dos de ellos se analizaban los resultados del *stent* de rapamicina (SR) frente al *stent* de metal (SM):

– Spaulding et al⁹ analizaron la evolución clínica a los 4 años de los 1.748 pacientes incluidos en los estudios RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS y C-SIRIUS, que demostraron la eficacia de los SR sobre los SM (878 pacientes con SR y 870 con SM). La supervivencia a los 4 años fue similar, el 93,3 frente al 94,6% ($p = 0,28$), así como la incidencia de muerte o infarto (el 11,6 frente al 10,5%, $p = 0,48$). Presentaron trombosis del *stent* 30 pacientes tratados con SR (3,6%) frente a 28 (3,3%) con SM.

– En el análisis de 14 estudios y 4.958 enfermos, Kastrati et al¹⁰ no encontraron diferencias en la mortalidad y la incidencia de muerte e infarto, con un seguimiento medio de 12,1-58,9 meses. Sin embargo, los pacientes tratados con SR presentaban mejores resultados en cuanto a la tasa de infarto, muerte o revascularización (*odds ratio* [OR] = 0,43; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,34-0,54), y un riesgo de trombosis similar, aunque con tendencia a aumentar tras el primer año.

En otros 2 trabajos se valoraban los resultados de los SFA, con rapamicina o paclitaxel (SP), frente a los SM.

Stone et al¹¹ evaluaron los mismos estudios con SR que Spaulding et al⁹, añadiendo otros 5 con SP. En el metaanálisis incluyeron a 5.631 enfermos y demostraron que ambos tipos de SFA lograron reducir notablemente las tasas de revascularización, sin que hubiese diferencias entre SFA y SM en la mortalidad, el infarto o la trombosis de *stents*. Sin embargo, las TT experimentaban un modesto incremento en el grupo tratado con SFA, con SR del 0,6 frente al 0% ($p = 0,025$), y con SP del 0,7 frente al 0,2% ($p = 0,028$).

Mauri et al⁸ revisaron la tasa de trombosis en los pacientes incluidos en 8 estudios aleatorizados con SFA frente a SM, los ensayos RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS y E-SIRIUS (870 enfermos con SM y 878 con SR), así como los estudios TAXUS-1, TAXUS-2, TAXUS-IV, TAXUS-V (1.397 pacientes con SM y 1.400 con SP). Los enfermos fueron seguidos durante una media de 1.804 días en los primeros estudios y 1.423 en los segundos.

El objetivo del trabajo fue detectar los casos de trombosis, no sólo los que así constaran según la definición establecida en cada uno de los estudios, sino también en función de las propuestas por el ARC.

Las cifras de trombosis definitivas o probables eran similares con SR, SP y SM. La incidencia acumulada de trombosis según lo definido en los ensayos clínicos fue del 1,2% en el grupo de sirolimus frente al 0,6% en el de *stents* convencionales ($p = 0,20$), y el 1,3% en el grupo de paclitaxel frente al 0,8% en el metálico ($p = 0,24$).

Al aplicar los criterios establecidos por el ARC, las tasas de trombosis fueron del 1,5% en los tratados con sirolimus frente al 1,7% en los que recibieron *stents* convencionales ($p = 0,70$), y de 1,8% en el grupo de paclitaxel frente al 1,4% en el de *stents* convencionales ($p = 0,52$).

Los SFA sí que lograron reducir las necesidades de nuevas intervenciones coronarias; un 8,4% de los pacientes tratados con SR necesitó nuevas revascularizaciones, frente al 29% de los que recibieron SM ($p < 0,001$), y sólo un 7,7% de los tratados con SP frente al 15,6% de los tratados con SM ($p < 0,001$).

Los registros publicados recientemente muestran una incidencia de trombosis variable, pero que parece ser algo mayor que la de los estudios aleatorizados.

El registro sueco SCAAR¹², con 6.033 tratados con SM y 13.738 con SFA, mostró una menor tasa de eventos con SFA en los primeros 6 meses, pero resultó preocupante una tendencia hacia una mayor mortalidad en ese grupo a partir de los 6 meses (el 0,5% más por año). Sin embargo, son datos que deben interpretarse con cautela, puesto que los pacientes que recibieron SFA constituían una población de mayor riesgo, con más proporción de diabéticos, vasos de menor calibre, lesiones más largas, etc. En el último Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología celebrado en Viena, los últimos datos derivados de este registro sueco no mostraban diferencias de mortalidad entre ambos grupos.

En el estudio de Basket-Late et al⁷ se trató de evaluar el riesgo a largo plazo de los SFA. Tras la retirada del clopidogrel, entre los 7 y los 18 meses de seguimiento, las tasas de infarto o mortalidad se incrementaron de forma significativa en los SFA (4,9%) respecto a los SM (1,3%). Sin embargo, al analizar estos eventos desde el período inicial no se observaron diferencias significativas. La revascularización del vaso diana se redujo con la utilización de SFA, como cabía esperar.

En el registro DEScover¹³ se incluyó a 6.906 pacientes en 140 hospitales, tratados con SM ($n = 397$), SR ($n = 3.873$) o SP ($n = 2.636$). La utilización de SFA consiguió una menor necesidad de nuevos procedimientos de revascularización (el 9,5 frente al 6%; $p = 0,007$), con tasas similares de trombosis (SM 0,8%, SR 0,5% y SP 0,8%).

En pacientes o lesiones de mayor riesgo, diferentes a los incluidos en los ensayos aleatorizados presentados para la aprobación de los SFA por la FDA, las tasas de trombosis podrían ser mayores.

En los estudios publicados en los que se analizó la utilización de SFA en pacientes con IAM han mostrado tasas de TT similares a las de los SM; el 3,4 frente al 3,6% en TYPHOON, el 3,1 frente al 3,7% en SESAMI¹⁴ y el 0,3 frente al 1% en PASSION¹⁵.

Win et al¹⁶ analizaron los resultados del empleo de SFA en las indicaciones aprobadas frente a su utilización en situaciones más complejas en la «vida real»,

las denominadas *off-label*. El 54,7% de los 3.323 pacientes estudiados tenía al menos una de estas características. La tasa de eventos intrahospitalarios fue del 10,9% en este grupo frente al 5% en los utilizados *on-label*. Durante el seguimiento a un año, la tasa de eventos también fue mayor en los primeros (el 17,5 frente al 8,9%; $p < 0,001$), al igual que la trombosis (el 1,6 frente al 0,9%; $p = 0,05$). Concluyen que los resultados de los SFA en situaciones clínicas de alto riesgo pueden ser diferentes de los obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados.

Sin embargo, Trabattoni et al¹⁷ han estudiado la incidencia de trombosis en la práctica diaria mediante el análisis de 867 pacientes tratados con 1.561 SFA en un solo centro. La tasa de trombosis en este estudio representativo de la vida real es baja (0,9%), pero ocurre en el 37,5% de los casos en enfermos que abandonaron el tratamiento antiagregante de forma prematura.

De todos estos datos se deduce que la trombosis tardía o muy tardía puede ocurrir tanto con SFA y SM, aunque la incidencia es algo mayor después del año con los primeros¹⁰.

Causas de trombosis

Mientras que la trombosis aguda suele estar causada por problemas técnicos (inadecuada expansión, aposición anómala, disecciones, estenosis residual, etc.), variables clínicas (diabetes, insuficiencia renal, disfunción ventricular, etc.) y angiográficas (lesiones bifurcadas, largas, etc.), o deficiente tratamiento antiagregante, la tardía es multifactorial. Estarían también implicados efectos como la posible trombogenicidad de los SFA, reacciones de hipersensibilidad, etc.^{18,19}.

El grupo de Virmani demostró en estudios anatómicos que una cicatrización arterial retrasada, caracterizada por una reendotelización incompleta y la persistencia de fibrina, es un factor importante en la génesis de la trombosis. En un reciente trabajo²⁰ analizaron las autopsias de pacientes tratados con SFA y demostraron que el mejor predictor de TT fue el cociente de *struts* descubiertos, no endotelizados, sobre el total por sección. Un *stent* que carece de endotelización en el 30% de sus *struts* tendrá una alta probabilidad de presentar TT (OR = 9; IC del 95%, 3,5-22).

Medidas preventivas

Es necesario seleccionar adecuadamente a los pacientes y evitar el implante de SFA en pacientes con problemas hemorrágicos o pendientes de intervenciones quirúrgicas urgentes.

Debemos optimizar el implante de *stents* mediante la selección del diámetro y la longitud adecuados para lograr una buena expansión y una cobertura completa de la lesión. La ecografía intracoronaria (IVUS) es una

herramienta de gran utilidad en este sentido. En un trabajo reciente²¹, el estudio con IVUS demuestra que el implante de SFA alcanza sólo el $75 \pm 10\%$ del diámetro mínimo teórico.

El tratamiento antiagregante es fundamental. Se debe continuar la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel durante al menos un año, y retrasar las intervenciones quirúrgicas no urgentes²².

Perspectivas futuras

Se está trabajando en el desarrollo de polímeros más biocompatibles o degradables, de nuevas plataformas, incluso de *stents* biodegradables²³, que podrían mejorar la seguridad de los SFA.

Asimismo, puede que nuevos fármacos antiagregantes superen las limitaciones de los tratamientos utilizados en la actualidad.

INTERVENCIONISMO EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

En la actualidad se acepta que la mejor estrategia que disponemos para tratar el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) es la angioplastia con implante de *stent*²⁴, siempre y cuando se realice dentro de unas condiciones que están recogidas por las guías tanto europeas como americanas de tratamiento de esta enfermedad.

El IAMEST ha sido un criterio de exclusión en todos los estudios aleatorizados que han sentado las indicaciones de los SFA (indicaciones *on-label*). A esto hay que añadir la polémica, que todavía continúa, respecto al posible aumento de la incidencia de trombosis tardía de los SFA, especialmente en otras indicaciones no aprobadas (*off-label*). Todo ello hace del IAMEST un medio en el que las dudas sobre la seguridad de la utilización de los SFA no están del todo despejadas.

Últimamente se han comunicado varios estudios que nos proporcionan datos acerca de la eficacia y la seguridad de este tipo de *stent* en el IAMEST. Hay más estudios referidos a los SR que a los SP. Todos ellos presentan algunas limitaciones que dificultan la aclaración de las dudas que hay en la actualidad. Las principales son: seguimientos cortos (hasta 12 meses) que en la mayoría de los casos no incluyen angiografía de control, poblaciones seleccionadas en las que se evita a los pacientes de alto riesgo y el objetivo primario, enfocado prioritariamente a confirmar la eficacia: fallo del vaso tratado (combinado de revascularización del vaso tratado, reinfarto y muerte relacionada con el vaso tratado [TVF]) y reestenosis angiográfica. Sin embargo, la seguridad (trombosis del *stent*) siempre ha sido analizada como objetivo secundario. Por otro lado, en estos estudios aleatorizados, el SM utilizado no siempre es de última generación, lo que hace que, en oca-

siones, los datos de reestenosis sean más altos de lo esperado.

De los estudios que comparan SR con SM, el primero publicado en estos 12 meses fue el TIPHOON²⁵, en el que se incluyó a 715 pacientes cuyo objetivo primario fue valorar el TVF a los 12 meses, que fue favorable al SR, con un 7,3%, frente a un 14,3% en el SM ($p = 0,004$); estas diferencias se producen a expensas de la revascularización del vaso tratado (TVR), ya que no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de muerte y reinfarto. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de trombosis del *stent* (el 3,4 frente al 3,6%, respectivamente; $p = 1,00$). En este estudio hubo un subgrupo con seguimiento angiográfico a los 8 meses y los datos de reestenosis binaria fueron del 3,5% para el SR y del 20,3% para el SM ($p = 0,001$).

También con el SR se publicó el estudio SESAMI¹⁴, en el que se valoró la reestenosis binaria a los 12 meses, como objetivo primario, entre 320 pacientes aleatorizados para recibir los dos tipos de *stent*, con unos resultados del 9,3 y el 21,3% ($p = 0,032$) a favor del SR. Como objetivo secundario se analizaron los eventos cardíacos mayores y se observó que la TVF era favorable al SR a expensas de disminuir la TVR un 62% (el 5 frente a $< 13,1\%$; $p = 0,015$); no hubo tampoco diferencias entre las variables de muerte, reinfarto o trombosis del *stent*.

Díaz de la Llera et al²⁶ han publicado un estudio con 120 pacientes en los que también el seguimiento se realiza a un año y cuyo objetivo primario fue la combinación de muerte, reinfarto o revascularización de la lesión diana (TLR) a 12 meses; no hubo diferencias entre ambos grupos (el 6,7% en SR frente al 11% en SM; $p = 0,402$). En cuanto a la trombosis tanto subaguda como tardía, tampoco hay diferencias (un paciente en cada grupo en la subaguda, y uno y ninguno en la tardía). Hubo una tendencia hacia una menor incidencia de nuevas revascularizaciones en el grupo SR, pero sin llegar a la significación (el 0 frente al 5,7%; $p = 0,064$).

De los estudios que usaron el SP, el más importante es el PASSION¹⁵, en el que se aleatorizó a 619 pacientes a cada grupo del estudio, con el objetivo primario de un combinado de eventos cardíacos mayores: muerte de origen cardíaco, reinfarto y TLR. Al final del estudio no hay diferencias significativas entre los dos grupos en el objetivo primario (el 8,8% en SP frente al 12,8% en SM; $p = 0,12$), ni tampoco en los diferentes ítems por separado. En cuanto a la trombosis del *stent*, tanto subaguda como tardía, hubo dos casos en el grupo SFA y tres en el de SM, aunque la diferencia no fue significativa.

Los estudios comentados hasta el momento muestran, en general, que la eficacia del SFA para disminuir las nuevas revascularizaciones es real y que el problema de la trombosis no es significativo, al menos en el primer año, respecto al SM. El metaanálisis de Pasceri et al²⁷ con los estudios (tanto con SR como SP) que ha-

bía hasta el momento sobre SFA en el IAM muestra similares resultados, con una disminución de significativa de la necesidad de nuevas revascularizaciones en SFA, sin encontrarse diferencias significativas en cuanto al aumento de la mortalidad y el reinfarto. De todas formas, se sigue refiriendo a pacientes seleccionados y se elimina a los de alto riesgo.

Para conocer el resultado en la práctica diaria tenemos que recurrir al registro publicado por Zhang et al²⁸, en que se incluye a todo tipo de pacientes con IAMEST, y el resultado sigue sin variar respecto a mortalidad ni reinfarto, pero sí de forma significativa en cuanto a nuevas revascularizaciones (el 17,1% en SM frente al 1% en SR; $p < 0,001$).

Hemos comentado como limitación de estos estudios que el seguimiento máximo ha sido de 12 meses y no se proporcionan datos de la trombosis muy tardía. En el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología realizado en Viena en septiembre de 2007 se presentaron datos de seguimiento a largo plazo en el grupo de pacientes que estamos analizando.

En el Registro GRACE se presentaron los datos de seguimiento a 3 años de 569 pacientes con SFA y 1.729 con SM: hasta los 180 días no hubo diferencias en la mortalidad, pero desde ese momento hasta los 730 días, el hecho de tener implantado un SFA tras un IAMEST aumenta de forma significativa la mortalidad de cualquier causa, hasta 6 veces respecto al SM (el 1,6% en el SM frente al 8,6% en el SFA; $p < 0,001$). Estos datos se mantienen incluso con los diferentes análisis multivariantes.

En el mismo Congreso se presentaron los datos a 3 años del estudio STRATEGY, en el que los pacientes fueron aleatorizados para recibir un bolo de tirofiban más implante de SFA frente a un bolo de abciximab más implante de SM. Al final del seguimiento, el objetivo primario (muerte, reinfarto, accidente cerebrovascular o reestenosis binaria) era más bajo en el grupo tirofiban-SFA (el 29 frente al 49%; $p = 0,008$). La incidencia acumulada de MACE (mortalidad de cualquier causa y el combinado de muerte e infarto) eran inferiores en el grupo tirofiban-SFA, pero sin ser significativas, no así en la necesidad de TVR, que fue del 10,3 frente al 25% en el grupo abciximab-SM ($p = 0,01$). En cuanto a la trombosis del *stent*, con las definiciones de la ARC no hubo diferencias entre los 2 grupos (el 5,7% en tirofiban-SFA frente al 6,8%; $p = 0,76$).

Si bien en los estudios iniciales con SFA no se incluyó a pacientes con IAMEST, su utilización *off-label* en esta indicación (como en otras) fue creciendo, sobre la base de la disminución de la reestenosis. En los estudios presentados con pacientes seleccionados, las ventajas del SFA en el IAMEST se mantienen en cuanto a la disminución de la TVR, y no hay datos de trombosis de *stent* que supongan un peligro comparado con el SM, ya que son similares. Sólo los datos del

Registro GRACE muestran un incremento de la trombosis tardía y hacen recomendable el desarrollo de estudios aleatorizados con seguimiento a largo plazo. El implante de un *stent* en una lesión causante de un IAMEST tiene algunas diferencias con respecto a otras situaciones, ya que son lesiones con más carga trombótica que favorecen que el *stent* quede infra-dimensionado, lo que puede aumentar el riesgo de aposición deficiente tardía y, tal vez, de trombosis. Si añadimos otras características angiográficas de la lesión, tales como las bifurcaciones o el uso de varios *stents*, y relativas al paciente, tales como la disfunción ventricular, la insuficiencia renal, la diabetes y el abandono de la doble antiagregación, los datos de la trombosis en el SFA a largo plazo serán más parecidos a los de los registros.

INTERVENCIONISMO CORONARIO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

La introducción de los SFA ha revolucionado el intervencionismo coronario (IPC) en general y en los pacientes con síndrome coronario agudo en particular, tal y como se demuestra en el estudio CRUSADE²⁹, que incluye a más de 80.000 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en Estados Unidos entre los años 2001 y 2005. En este estudio se comparan las estrategias de tratamiento antes y después de la introducción en el mercado americano de los SFA (2003) y revela un incremento significativo del número de pacientes tratados con IPC, frente a tratamiento médico o quirúrgico, en el último período; esta tendencia es especialmente llamativa en pacientes con enfermedad multivaso, donde la cirugía decreció del 48,9 al 39,9% ($p < 0,001$) al tiempo que creció el IPC del 51,1 al 60,1% ($p < 0,001$).

El tratamiento más establecido para estos pacientes incluye una estrategia invasiva precoz asociada con múltiples fármacos antitrombóticos. Esta combinación de tratamientos, si bien ha demostrado ser muy eficaz, también se asocia con un elevado riesgo de sangrado mayor³⁰. Por eso, no es de extrañar que los avances más relevantes en este campo estén en relación con el uso de nuevos fármacos antitrombóticos. De hecho, en el último año, los avances fundamentales en el intervencionismo en los SCASEST han estado en relación con la farmacología relacionada con éste: dos ensayos con fármacos antitrombóticos, bivaluridina y fondaparina (estudios ACUITY y OASIS-5, respectivamente) y uno con estatinas, atorvastatina (estudio ARMYDA-ACS), con resultados que están haciendo cambiar las estrategias del tratamiento de estos pacientes.

Por otro lado, ha aparecido información relevante sobre el impacto del sangrado en el pronóstico de estos pacientes, que da especial importancia a los resul-

tados con los nuevos fármacos antitrombóticos, de perfil más seguro.

El primer estudio publicado fue el OASIS-5³¹ que, aunque no estaba diseñado para el intervencionismo coronario, incluye un número muy elevado de pacientes tratados con IPC: compara la fondaparina (F) con la enoxaparina (E) en pacientes con SCASEST. Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego en el que se incluye a 20.078 pacientes, de los cuales aproximadamente el 40% recibió un IPC. Los resultados globales de este estudio muestran una similar eficacia de F y E, con una tendencia a la superioridad de F al final del seguimiento (180 días) y una clara superioridad de F en reducir sangrado mayor: el 4,1% con E frente al 2,2% F ($p < 0,001$). Además, F reduce de forma significativa la mortalidad a 30 y 180 días (574 frente a 638; $p = 0,05$). Estos resultados se confirman en el subgrupo de pacientes que recibieron IPC, aunque conviene destacar que se produjo un aumento de la formación de trombos dentro del catéter guía con F, a pesar de lo cual, la tasa de muerte, infarto, ictus, sangrado mayor o cualquier otra complicación del procedimiento a los 9 días fue menor con F.

Sin duda, el estudio que más repercusión ha tenido ha sido el ACUITY³², que comparó de forma prospectiva y aleatorizada la estrategia clásica de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (H) más un antagonista de la glucoproteína IIb-IIIa (G) con bivaluridina (B) sola o asociada también con G en pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto, a los que se realizó estrategia invasiva precoz: coronariografía en las primeras 72 h. Se incluyó a 13.819 pacientes, realizándose IPC al 56%, con *stent* en el 93% (SFA 65%). La bivaluridina sola mantiene la misma eficacia en prevenir el combinado de eventos isquémicos que la combinación de H + G, con una reducción significativa de todos los episodios de sangrado, tanto los mayores y menores definidos para este estudio (el 3,0 frente al 5,7%; $p < 0,001$), como los definidos por la clasificación TIMI, así como la necesidad de transfusión de sangre. La suma de G y B no mejoró la eficacia y se asoció a un riesgo mayor de sangrado (similar al del grupo control).

El estudio REPLACE-2³³ ya había demostrado igual eficacia y menor riesgo de sangrado de B sobre el combinado de H + G en pacientes con angina estable e inestable a los que se les realiza una IPC. Los resultados del estudio ACUITY hacen de la bivaluridina, además, una alternativa muy atractiva en los SCASEST de alto riesgo seleccionados para una estrategia invasiva precoz, especialmente en los grupos de mayor riesgo de sangrado: pacientes mayores y con insuficiencia renal moderada (la insuficiencia renal severa fue excluida de este estudio). Este asunto adquiere especial relevancia si se tienen en cuenta los resultados de dos estudios recientes en los que se analiza el impacto del sangrado sobre el riesgo de muerte e infarto a los 30

días^{34,35}. En ambos estudios, el sangrado mayor es un predictor independiente de mortalidad a los 30 días y se asocia con un incremento significativo de infarto. Además, en uno de ellos se demuestra un aumento de incidencia de trombosis del *stent* en los pacientes con sangrado mayor, probablemente en relación con la necesidad de suspender de forma precoz la medicación antiagregante en estos pacientes³⁴.

En cuanto a la utilidad de las estatinas asociadas con el IPC en el SCASEST, el estudio ARMYDA-ACS³⁶, recientemente publicado, demuestra, en una población pequeña (171 pacientes), que administrar una dosis de 80 mg de atorvastatina 12 h antes del intervencionismo, frente a placebo, seguido de 40 mg al día de mantenimiento posterior se asocia con una reducción significativa de la tasa de infarto a los 30 días, posiblemente en relación con un efecto antiinflamatorio y de mejoría de la función endotelial, entre otros.

TRATAMIENTO DEL TRONCO COMÚN

El IPC sobre el tronco común (TC) ha pasado de realizarse casi exclusivamente en pacientes que tenían alto riesgo quirúrgico³⁷ a efectuarse de manera electiva. En la actualidad, a pesar de no disponer todavía de los datos de los estudios aleatorizados en los que se compara el tratamiento percutáneo del TC con el quirúrgico (SYNTAX, COMBAT), la realidad es que el número de procedimientos intervencionistas sobre esta enfermedad aumenta cada año. Así, en el año 2005 se realizaron en España 1.052 procedimientos en el TC no protegido, lo que representa el 2,04% de las angioplastias coronarias³⁸, y en 2006 se realizaron 1.472, lo que representa el 2,51%³⁹. Este incremento progresivo del intervencionismo en el tronco también se está produciendo en otros países, si bien el tratamiento de elección continúa siendo el quirúrgico.

Los resultados de distintos estudios observacionales sobre el IPC del TC muestran excelentes resultados, comparables a los de la cirugía coronaria. Sin embargo, estos estudios se refieren a un solo centro con alta experiencia en intervencionismo coronario^{40,41}.

En el mundo real, y antes de tener los resultados de los estudios aleatorizados, al aceptar a un paciente para el tratamiento del TC deben tenerse en cuenta distintos factores: clínicos, pronósticos y técnicos, de los que quizá el más importante sea la experiencia del operador y su equipo en realizar intervencionismo coronario, y fundamentalmente, su experiencia en las distintas técnicas sobre bifurcaciones, ya que más del 70% de los pacientes tiene afectación del TC distal.

Todos los estudios en los que se han comparado los SM con los SFA en el tratamiento del TC han sido favorables a estos últimos. Así pues, no hay dudas en cuanto a la efectividad de los SFA en este contexto⁴². Recientemente, Park, en un congreso dedicado exclusivamente al IPC del TC ha comunicado que, en su se-

rie de pacientes, no hay diferencias en cuanto a seguridad entre los tratados con SM o SFA.

Dado que el tratamiento del TC implicaría la utilización de SFA, antes de aceptar a un paciente debe realizarse una evaluación clínica para conocer a priori la adhesión a largo plazo del tratamiento antiagregante doble⁴³, así como evaluar el riesgo del procedimiento mediante una escala de riesgo objetiva, tal y como lo hacen los cirujanos cardiacos.

En cuanto a las consideraciones técnicas, debería tenerse en cuenta el tipo de afectación del TC. Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico en el que se ha demostrado una excelente evolución, con una incidencia de reestenosis de sólo el 0,9% en los pacientes sin afectación de la bifurcación⁴⁴. La afectación del tronco distal continúa siendo un factor predictivo independiente de mala evolución⁴⁴, y la presentación más frecuente es la reestenosis focal en el ostium de la circunfleja⁴⁶.

Aunque parece que las técnicas más sencillas para el tratamiento de la bifurcación (*provisional T-stenting con kissing ballon final*) tendrían mejor evolución que las técnicas más complejas en las que se utilizan 2 *stents*⁴⁷, debe tenerse en cuenta que la elección de la técnica compleja está condicionada por una mayor afectación del árbol coronario del paciente tratado⁴⁸. En un intento de adaptar el tipo de técnica en la bifurcación al grado de afectación coronaria, se han comunicado excelentes resultados con técnicas complejas en pacientes con mayor complejidad anatómica⁴⁹.

La utilidad de la IVUS en el intervencionismo sobre el TC queda reflejada en las series con mejores resultados, en las que su utilización es prácticamente universal. El estudio ultrasónico intervendría tanto en la fase de diagnóstico de lesión significativa (área < 6 mm²)⁵⁰ como en la evaluación del tipo de placa y la valoración y optimización del resultado obtenido.

TRATAMIENTO DE LESIONES BIFURCADAS

El tratamiento óptimo de las bifurcaciones continúa siendo objeto de debate en los foros de intervencionismo, y los SFA ofrecerían mejores resultados que los SM².

La clasificación de Medina et al⁵¹ se ha universalizado y permite realizar comparaciones entre distintos estudios.

La estrategia simple de implantar un *stent* en la rama principal y solamente colocar un segundo *stent* en la rama secundaria si los resultados no son adecuados (*provisional stenting*) parece asociarse con una mejor evolución, tal y como han demostrado los estudios NORDIC⁵² o el multicéntrico francés TULIPE⁵³. Además, esta estrategia estaría apoyada por los estudios funcionales con guía de presión, que han demostrado que, a pesar de un resultado angiográfico subóptimo, la mayoría de las estenosis residuales

en la rama secundaria no tiene importancia funcional⁵⁴.

La estrategia compleja (utilización de 2 *stents*) podría ser apropiada en los casos con mayor extensión de la enfermedad^{37,55}. Respecto a qué tipo de técnica compleja con 2 *stents* ofrece mejores resultados (*T-stent*, *crush stent*, *culotte*, *kissing stent*), no parece haber consenso. Sería importante implantar la mínima cantidad de metal posible en la bifurcación y, al mismo tiempo, asegurar la entera cobertura de la carina^{48,51,56}.

En la técnica simple con un *stent*, el inflado final simultáneo con balón (*kissing balloon*) ha sido la norma para obtener buenos resultados a largo plazo⁵³. Sin embargo, algunos autores consideran que en la era de los SFA este inflado final no condicionaría la evolución y, por tanto, no sería necesario⁴⁷. En los casos en que se realiza una técnica compleja, el inflado final parecería imprescindible para una buena evolución^{56,57}.

OCLUSIONES CRÓNICAS

El tratamiento de las oclusiones coronarias crónicas se considera la última frontera en el intervencionismo coronario debido a la complejidad que plantea, tanto desde el punto de vista técnico como por la posibilidad de complicaciones. Gracias al desarrollo de guías y otros materiales específicos para este tipo de lesiones, continúan publicándose series de centros altamente especializados con excelentes resultados inmediatos, éxitos que parecen asociarse con una mayor supervivencia a largo plazo⁵⁸.

Los métodos de imagen no invasivos (tomografía computarizada [TC] multicorte preintervención), así como los invasivos (IVUS) pueden ayudar a plantear la estrategia más adecuada para abordar este tipo de lesiones altamente complejas⁵⁹.

También en este contexto, la utilización de los SFA ha demostrado una eficacia superior a la de los SM⁶⁰⁻⁶⁴.

Lo más novedoso en el tratamiento de este tipo de lesiones es la progresiva mayor utilización de la vía retrógrada (acceso a la arteria ocluida a través de la circulación colateral de la arteria contralateral)^{65,66}. Con esta técnica se amplía el número de lesiones que potencialmente podemos tratar, si bien, dada la complejidad de la técnica, quizás debería reservarse a operadores con amplia experiencia en intervencionismo y, especialmente, en el tratamiento de oclusiones completas.

INTERVENCIONISMO CORONARIO EN PACIENTES DIABÉTICOS

En el último año se han comunicado nuevos datos de gran interés del estudio español DIABETES⁶⁷, en el

que se comparó el uso del SR con SM en pacientes diabéticos. Por un lado, se publicaron los resultados del estudio de IVUS de este estudio, por otro lado, un subestudio de éste, en el que se analizan los resultados en el subgrupo de vasos muy pequeños, y, por último, sus resultados a largo plazo (2 años), recientemente comunicados.

Los resultados del estudio con IVUS⁶⁸ revelan una disminución del área y el volumen de hiperplasia neointimal intra-*stent* en SR, ambas $p < 0,0001$. Este efecto se mantiene en los extremos del *stent*, con la consiguiente desaparición del efecto borde, y esto se consigue a expensas de una respuesta vascular diferente: remodelado positivo en esta localización en SR que compensa el discreto crecimiento de placa, frente a remodelado negativo en SM en ausencia de crecimiento de placa. Este remodelado positivo puede estar involucrado en el aumento de la tasa de aposición anómala tardía adquirida que tiene SR (el 14,7 frente al 0%; $p = 0,001$, ya que ésta apareció en esta localización en el 73% de los casos. En cualquier caso, en el seguimiento a un año no se observaron trombosis del *stent* en SR.

El análisis del subestudio DIABETES³ en vasos muy pequeños $\leq 2,25$ demuestra que el beneficio de SR, obtenido en la población general de diabéticos, se mantiene en este subgrupo de especial alto riesgo: tanto la tasa de pérdida luminal tardía como la de reestenosis binaria fueron significativamente menores en SR, ambas $p < 0,001$, y este efecto fue independiente del tipo de diabetes (insulinodependiente o no), así como de la longitud de la lesión, la longitud del *stent* implantado o el tamaño del vaso. El único predictor independiente de no reestenosis es la implantación de SR. Esto se acompaña de una reducción de los eventos cardíacos a expensas de una disminución de la revascularización del vaso diana, sin incremento de la trombosis en el seguimiento a 9 meses (ningún caso en SR) (fig. 2).

Recientemente se han publicado los resultados a largo plazo (2 años) del estudio DIABETES⁶⁹: El beneficio del implante de SR, ya demostrado en el seguimiento a un año, se mantiene, y se observa una reducción significativa del combinado de eventos mayores y la tasa de nueva revascularización, totalmente a expensas de la disminución de la TLR (el 7,7 frente al 35,0%; $p < 0,001$). Sin embargo, la revascularización debida a progresión de la arteriosclerosis en otras zonas del árbol coronario fue alta en ambos grupos: el 7,7% en SR y el 10% en SM. El efecto beneficioso de SR fue independiente de nuevo del tipo de diabetes, la longitud del *stent* o el diámetro del vaso, y los únicos predictores independientes de TLR a 2 años fueron el implante de SR [*hazard ratio* [HR] = 0,09; IC del 95%, 0,03-0,29; $p < 0,001$) y los valores basales de creatinina (HR = 3,79; IC del 95%, 1,62-8,89; $p = 0,002$). De manera destacable, el 40% de TLR en SR ocurrió en pacientes con nefropatía (creatinina $> 1,5$). Esta asociación entre insuficiencia renal e incre-

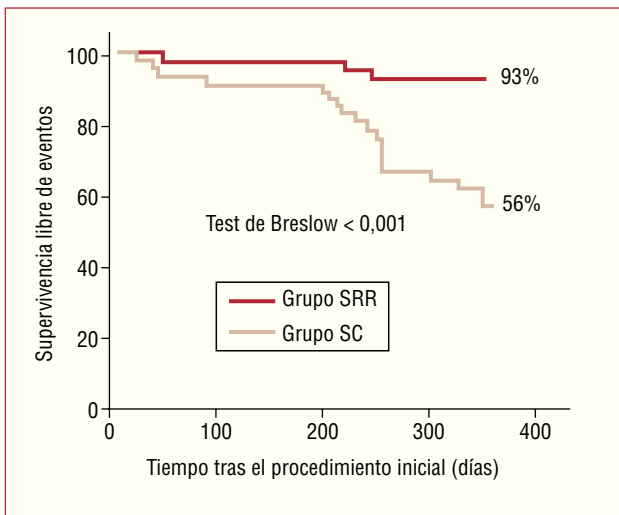


Fig. 2. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) libre de necesidad de revascularización de la lesión diana al año de seguimiento. SC: *stent* convencional; SRR: *stent* recubierto con rapamicina. Tomado de Jiménez-Quevedo et al³.

mento de reestenosis y mortalidad ya ha sido demostrada con anterioridad⁷⁰ y, por tanto, es una combinación especialmente perniciosa (diabetes e insuficiencia renal). También en el seguimiento a 2 años se comprueba un patrón acelerado de progresión de arteriosclerosis en estos pacientes, que es la causa del 57% de nueva revascularización. La incidencia de muerte o in-

farto es igual con ambos *stents* a los 2 años, así como el número total de trombosis. Sin embargo, sólo en SR aparecieron 3 casos de trombosis muy tardías, todas después de suspender el clopidogrel.

Por último, en un metaanálisis publicado este mismo año, en el que se recogen todos los estudios aleatorizados entre SFA (SR y SP) y SM en pacientes diabéticos, se proporcionan resultados similares en cuanto a una reducción significativa de la pérdida luminal tardía con SFA, que se asocia con una disminución significativa de la reestenosis intra-*stent* y la TLR⁷¹.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO CORONARIO

IVUS

En los últimos años, su utilización ha aumentado en España³⁸, en buena medida por ser una herramienta útil para lograr unos resultados óptimos con el implante de SFA (fig. 3).

Okabe et al⁷², al revisar los estudios con IVUS realizados tras el implante de SFA, demostraron que los pacientes que presentaron cuadros de trombosis presentaban un área mínima de *stent* más reducida y más enfermedad residual en los bordes.

También mediante la IVUS, Cook et al⁷³ describen una alta prevalencia de aposición anómala del SFA en pacientes con TT, especialmente después de un año del implante. En este sentido, Siquiera et al⁷⁴ analizaron a 195 pacientes tratados con SFA seguidos con IVUS, y

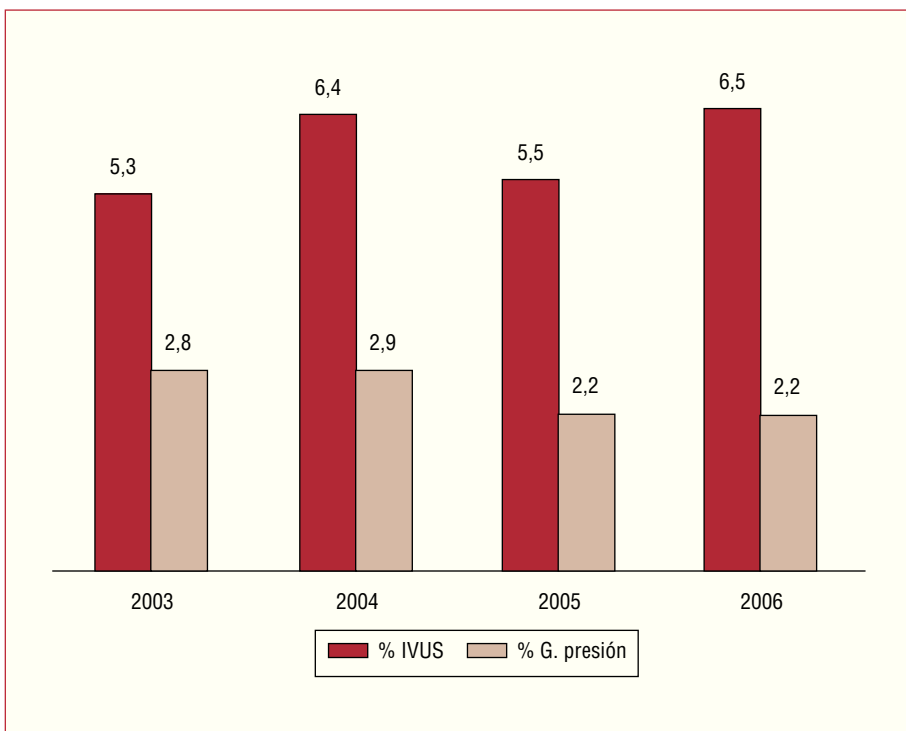


Fig. 3. Evolución del uso de la ecografía intracoronaria (IVUS) en los últimos años en España. Se observa un incremento progresivo, a excepción del año 2005. Datos del Registro de actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 2006³⁹.

cifraron en un 5% el porcentaje de pacientes que desarrolla aposición anómala tardía.

Actualmente⁷⁵, debe valorarse la utilización de la IVUS en el tratamiento de pacientes de riesgo⁷⁶, por sus características clínicas (diabéticos, con disfunción ventricular, etc.) o angiográficas (lesiones de tronco común izquierdo, bifurcadas, largas, etc.)⁵⁰.

Guía de presión

La valoración funcional de las estenosis coronarias mediante el uso de la guía de presión ha demostrado ser una herramienta rápida y de gran utilidad para la toma de decisiones en el laboratorio de hemodinámica.

Pijls et al⁷⁷ han publicado recientemente los resultados del seguimiento a 5 años de los 325 pacientes incluidos en el estudio DEFER. Los enfermos con estenosis moderadas y reserva fraccional de flujo > 0,75 eran aleatorizados para recibir tratamiento médico o angioplastia, mientras que se trataban las lesiones angiográficamente moderadas pero funcionalmente significativas (FFR < 0,75). La supervivencia libre de eventos fue similar en los dos primeros grupos (el 80 y el 73%; $p = 0,52$), y mejor que en el tercero (el 63%; $p = 0,03$), con tasas de infarto o muerte cardiaca del 3,3, el 7,9 ($p = 0,21$) y el 15,7% ($p = 0,003$). Así, el pronóstico con tratamiento médico de los pacientes con lesiones moderadas y FFR > 0,75 es excelente, con un riesgo de muerte o IAM < 1% anual.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (TCO) es una técnica de imagen intravascular con alta resolución (10 μ m), que se ha mostrado superior a la IVUS en la identificación de placas vulnerables e imágenes de trombo intracoronario⁷⁸.

Merced a esta mayor resolución, estudios en experimentales y clínicos⁷⁹ han demostrado que la endotelización de los SFA es detectable mediante TCO, lo que permite medir de una manera bastante precisa la hiperplasia neointimal.

Técnicas no invasivas: tomografía computarizada multicorte

Durante los últimos años, la TC multicorte cardiaco (TMC) ha surgido como una nueva herramienta diagnóstica para el cardiólogo clínico. La determinación del *score* cálcico y la posibilidad de realización de «coronariografía no invasiva» han supuesto importantes avances. Sus elevadas sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo hacen que sea una técnica muy útil para confirmar la ausencia de lesiones coronarias⁸⁰, y está especialmente indicada en pacientes con probabilidad baja o intermedia de enfermedad coronaria con tests no invasivos no concluyentes, mio-

cardiopatías, etc. La facilidad con que permite valorar la permeabilidad, el origen y el trayecto de injertos utilizados como tratamiento de revascularización coronaria, o la identificación de anomalías congénitas, como fístulas u orígenes coronarios anómalos, son otras de sus ventajas.

Goldstein et al⁸¹ valoraron la utilidad del TMC en pacientes con dolor torácico agudo, para lo cual aleatorizaron a 197 enfermos de bajo riesgo a una evaluación estándar en urgencias ($n = 98$) o a realización de coronariografía no invasiva ($n = 99$). Ambas estrategias fueron efectivas y seguras, aunque el TMC permitió en la mayoría de los casos (75%) descartar la presencia de enfermedad coronaria —el resto precisó la realización de un test de isquemia—, con una reducción de los tiempos de ingreso (3,4 frente a 15 h; $p < 0,001$) y un abaratamiento de los costes (1.586 frente a 1.872 dólares; $p < 0,001$). Sin embargo, hay que insistir en que se trataba de una población de bajo riesgo (el 90% en cada grupo fue dado de alta), y que el TMC presenta algunas limitaciones, como un 10% de imágenes no valorables (movimiento, obesidad, calcificación coronaria) y la imposibilidad de determinar la significación de estenosis moderadas.

Estos hallazgos coinciden con los de Hoffmann et al⁸², que realizaron un trabajo similar en Boston en el que emplearon el TMC en 103 pacientes consecutivos que consultaron por dolor torácico agudo en urgencias. Se pudo excluir el diagnóstico de síndrome coronario agudo en 73 enfermos (71%) que no presentaban lesiones coronarias (valor predictivo negativo del 100%).

También resulta especialmente interesante la publicación de Onuma et al⁸³, en la que se analiza a 503 pacientes estudiados mediante TMC y se encuentra a 114 pacientes (22,7%) con hallazgos extracardiacos significativos, por lo que concluyen que es esencial la evaluación del resto de estructuras anatómicas visualizadas con esta técnica.

TERAPIA REGENERATIVA

En los últimos años han sido muchos los trabajos publicados sobre la utilización de células progenitoras en pacientes postinfarto o con miocardiopatía isquémica o dilatada, y han mostrado que es una técnica factible⁸⁴. Los estudios experimentales y las primeras experiencias clínicas indican que la terapia celular puede mejorar la perfusión e incrementar la contractilidad, aunque el rápido desarrollo de ensayos clínicos ha dejado muchos aspectos sin aclarar. La integración de la investigación básica y la clínica son imprescindibles para conocer mejor los mecanismos subyacentes, las clases de células más adecuadas, su vía de administración, las técnicas de imagen más adecuadas para seguir la trayectoria celular y, especialmente, los beneficios de esta forma de tratamiento⁸⁵.

FORAMEN OVAL PERMEABLE Y MIGRAÑA

El foramen oval permeable tiene una prevalencia en la población general del 25%⁸⁹ y se ha visto implicado, con mayor o menor grado de evidencia, en diferentes síndromes clínicos, en los cuales su presencia todavía es mayor. Es el caso del ictus criptogénico (40-45%)⁸⁷, la migraña con aura, el síndrome de platipnea ortodeoxia o el síndrome de descompresión.

La migraña con aura es más frecuente en pacientes que presentan *shunt* derecha-izquierda, como sucede en el síndrome de Rendu-Osler-Weber o en las fístulas arteriovenosas pulmonares espontáneas. Esta observación ha dado pie a propiciar una posible asociación etiológica entre el foramen oval permeable y las crisis de migraña con aura. La explicación fisiopatológica sería la siguiente: con el *shunt* derecha-izquierda, el pulmón no filtra la serotonina circulante venosa, y ésta, por sus propiedades vasoactivas en el territorio vertebrobasilar, produciría los episodios migrañosos⁸⁸. Otra teoría apuntada para la explicación de las migrañas con aura es que el foramen oval permitiría el paso de microémbolos. Esta hipótesis se basa en la asociación de migraña con el ictus criptogénico (hasta el 40%, frente al 12% en la población general)⁸⁹ y en que hasta un 13% de los pacientes con migraña con aura presenta datos de microembolización cerebral en la resonancia magnética⁹⁰.

Basándose en estos datos se diseñó el estudio aleatorizado, presentado en el Congreso del American College of Cardiology de 2006, y se demostró que el cierre con el dispositivo Starflex no hace desaparecer la migraña con aura, pero sí disminuir la intensidad y la frecuencia de las crisis, comparado con el grupo control. Actualmente no hay evidencia científica para indicar un cierre percutáneo de un foramen oval permeable en pacientes con migraña, e incluso la Food and Drug Administration reconoce que no hay evidencia con la indicación de prevenir el ictus criptogénico⁹², pero la realidad es que continuamente se publican datos acerca de seguimiento de pacientes en los que la indicación de cierre es el ictus y, en ellos, se investiga la presencia de migraña. En estos datos se reproducen los resultados del estudio MIST, con disminución de la intensidad y la frecuencia de los episodios y en un número importante de casos en los que desaparecen del todo⁹³.

En conclusión, desde el punto de vista técnico, el cierre percutáneo es factible y seguro con la mayoría de los dispositivos disponibles en la actualidad, pero este bajo riesgo no debe empujarnos a realizar tratamientos para los cuales la evidencia científica no acaba de demostrar su efectividad, y más aún en una enfermedad que presenta una alta prevalencia entre la población general y que puede llegar a ser muy limitante desde el punto de vista funcional, lo que hace que los pacientes demanden con mucha frecuencia tratamientos más o menos resolutivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández Antolín RA, Fernández-Vázquez F, Moreu BJ, López Palop R. Cardiología intervencionista 2006. Rev Esp Cardiol. 2007;60 Supl 1:19-32.
- Thuesen L, Kelbaek H, Kløvgaard L, Helqvist S, Jørgensen E, Aljabbari S, et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease Trial (SCANDSTENT). Am Heart J. 2006;152:1140-5.
- Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín RA, Gómez-Hospital JA, et al. Eficacia de la implantación del stent recubierto de rapamicina en pacientes diabéticos con vasos muy pequeños ($\leq 2,25$ mm). Subanálisis del estudio DIABETES. Rev Esp Cardiol. 2006;59:1000-7.
- Velazquez M, Hernandez F, Garcia J, Andreu J. Trombosis aguda de stent tras la realización de una ergometría precoz postimplante de stent. Rev Esp Cardiol. 2007;60:324-6.
- Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. Circulation. 2007;115:1440-55.
- Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. Eur Heart J. 2006;27:2784-814.
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. 2006;48:2584-91.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. N Engl J Med. 2007;356:1020-9.
- Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med. 2007;356:989-97.
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Valgimigli M, Kelbaek H. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med. 2007;356:1030-9.
- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med. 2007;356:998-1008.
- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. N Engl J Med. 2007;356:1009-19.
- Williams DO, Abbott JD, Kip KE. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. Circulation. 2006;114:2154-62.
- Menichelli M, Parma A, Pucci E, Fiorilli R, De Felice F, Nazzaro M, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). J Am Coll Cardiol. 2007;49:1924-30.
- Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, Kremer K, Gonçalves D, Tedeschi AL, Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2006;355:1105-13.
- Win HK, Caldera AE, Maresh K, López J, Rihal CS, Parikh MA, et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. JAMA. 2007;297:2001-9.
- Trabattoni D, Fabbicchi F, Montorsi P, Ravagnani P, Galli S, Teruzzi G, et al. Stent thrombosis after sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation in daily clinical practice: Analysis of a single center registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2007;70:415-21.
- Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. Circulation. 2007;115:1051-8.

19. Garcia-Tejada J, Gutierrez H, Albarran A, Hernández F, Velázquez T, Rodríguez S, et al. Carbo-stent liberador de tacrolimus Janus®. Resultados inmediatos y seguimiento clínico a medio plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:197-200.
20. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation.* 2007;115:2435-41.
21. De Ribamar CJ Jr, Mintz GS, Carlier SG, Fujii K, Sano K, Kimura M, et al. Intravascular ultrasound assessment of drug-eluting stent expansion. *Am Heart J.* 2007;153:297-303.
22. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation.* 2007;115:813-8.
23. Erbel R, di Mario C, Bartunek J, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet.* 2007;369:1869-75.
24. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
25. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:1093-104.
26. Diaz de la Llera LS, Ballesteros S, Nevado J, Fernández M, Villa M, Sánchez A, et al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. *Am Heart J.* 2007;154:164-6.
27. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Scascio G, et al. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2007;153:749-54.
28. Zhang F, Ge J, Qian J, Fan B, Wang Q, Ge L, et al. Sirolimus-Eluting Stents in Real-World Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J.* 2007;48:303-11.
29. Gogo PB Jr, Dauerman HL, Mulgund J, Ohman EM, Patel MR, Cohen DJ, et al. Changes in patterns of coronary revascularization strategies for patients with acute coronary syndromes (from the CRUSADE Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol.* 2007;99:1222-6.
30. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacke R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293:2908-17.
31. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464-76.
32. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355:2203-16.
33. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: RE-PLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2003;289:853-63.
34. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Harmon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1362-8.
35. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006;114:774-82.
36. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1272-8.
37. Barlis P, Tanigawa J, Kaplan S, Di Mario C. Complex coronary interventions: unprotected left main and bifurcation lesions. *J Interv Cardiol.* 2006;19:510-24.
38. Lopez-Palop R, Moreu J, Fernandez-Vazquez F, Hernández-Andolín RA. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XV Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2005). *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1146-64.
39. Baz J, Mauri J, Albarrán A, Pinar E. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XVI Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2006). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1263-89.
40. Palmerini T, Marzocchi A, Marzocchini C, Ortolani P, Saia F, Savini C, et al. Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol.* 2006;98:54-9.
41. Chieffo A, Morici N, Maisano F, Shinichi W, Hiroaki K, Keisuke U. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation.* 2006;113:2542-7.
42. Migliorini A, Moschi G, Giurlani L, Valenti R, Vergara R, Parodi G. Drug-eluting stent supported percutaneous coronary intervention for unprotected left main disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:225-30.
43. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Dent Assoc.* 2007;138:652-5.
44. Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I, et al. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation.* 2007;116:158-62.
45. Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, García-García HM, Polad J, Tsuchida K, et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1530-7.
46. Price MJ, Cristea E, Sawhney N, Kao JA, Moses JW, Leon MB, et al. Serial angiographic follow-up of sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:871-7.
47. Pan M, Suarez DL, Medina A, Romero M, Delgado A, Segura J, et al. Ecografía intracoronaria durante el seguimiento en la valoración de *stents* liberadores de rapamicina para el tratamiento de las lesiones en bifurcación: implicaciones técnicas. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1278-86.
48. Kaplan S, Barlis P, Dimopoulos K, La Manna A, Goktekin O, Galassi A, et al. Culotte versus T-stenting in bifurcation lesions: immediate clinical and angiographic results and midterm clinical follow-up. *Am Heart J.* 2007;154:336-43.
49. Diaz de la Llera LS, Ballesteros SM, Guisado A, Aguilera A, Campos A, Sánchez A, et al. Tratamiento de las lesiones bifurcadas mediante técnica de crush T stenting: resultados inmediatos y a medio plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:458-64.

50. De la Torre Hernandez JM, Ruiz-Lera M, Fernandez-Friera L, et al. Aplicación prospectiva de un valor de corte de área luminal mínima por ecografía intravascular en la evaluación de lesiones intermedias del tronco. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:811-6.
51. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59:183.
52. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation.* 2006;114:1955-61.
53. Brunel P, Lefevre T, Darremont O, Louvard Y. Provisional T-stenting and kissing balloon in the treatment of coronary bifurcation lesions: results of the French multicenter TULIPE study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:67-73.
54. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:633-7.
55. Chen JL, Gao RL, Yang YJ, Qiao SB, Qin XW, Yao M, et al. Short and long-term outcomes of two drug eluting stents in bifurcation lesions. *Chin Med J (Engl).* 2007;120:183-6.
56. Hoyer A, Iakovou I, Ge L, Van Mieghem CA, Ong AT, Cosgrave J, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1949-58.
57. Ormiston JA, Webster MW, El Jack S, McNab D, Plaumann SS. Drug-eluting stents for coronary bifurcations: bench testing of provisional side-branch strategies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:49-55.
58. Aziz S, Stables RH, Grayson AD, Perry RA, Ramsdale DR. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: improved survival for patients with successful revascularization compared to a failed procedure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70:15-20.
59. Soon KH, Selvanayagam JB, Cox N, Kelly AM, Bell KW, Lim YL. Percutaneous revascularization of chronic total occlusions: review of the role of invasive and non-invasive imaging modalities. *Int J Cardiol.* 2007;116:1-6.
60. Migliorini A, Moschi G, Vergara R, Parodi G, Carrabba N, Antoniucci D, et al. Drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:344-8.
61. Werner GS, Schwarz G, Prochnau D, Fritzenwanger M, Krack A, Betge S, et al. Paclitaxel-eluting stents for the treatment of chronic total coronary occlusions: a strategy of extensive lesion coverage with drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:1-9.
62. Suttrop MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MA, Kiemeneij F, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation.* 2006;114:921-8.
63. Suttrop MJ, Laarman GJ; PRISON III study investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions: rationale and design of the PRImary Stenting of Occluded Native coronary arteries III (PRISON III) study. *Am Heart J.* 2007;154:432-5.
64. Hoyer A, van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J.* 2005;26:2630-6.
65. Ozawa N. A new understanding of chronic total occlusion from a novel PCI technique that involves a retrograde approach to the right coronary artery via a septal branch and passing of the guidewire to a guiding catheter on the other side of the lesion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:907-13.
66. Surtely JF, Katoh O, Tsuchikane E, Nasu K, Suzuki T. Coronary septal collaterals as an access for the retrograde approach in the percutaneous treatment of coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:826-32.
67. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation.* 2005;112:2175-83.
68. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Costa MA, Alfonso F, Gómez-Hospital JA, et al. Vascular effects of sirolimus-eluting versus bare-metal stents in diabetic patients: three-dimensional ultrasound results of the Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2172-9.
69. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, SanMartín M, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J.* 2007;28:1946-52.
70. Lemos PA, Arampatzis CA, Hoyer A. Impact of baseline renal function on mortality after percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents or bare metal stents. *Am J Cardiol.* 2005;95:167-72.
71. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, Chan PS, Grossman PM, Tsai TT, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;99:1399-402.
72. Okabe T, Mintz GS, Buch AN, Roy P, Hong YJ, Smith KA, et al. Intravascular ultrasound parameters associated with stent thrombosis after drug-eluting stent deployment. *Am J Cardiol.* 2007;100:615-20.
73. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morgar C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2007;115:2426-34.
74. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JR, Feres F, Mattos LA, Staico R, et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur Heart J.* 2007;28:1304-9.
75. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation.* 2006;113:414-9.
76. Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:421-9.
77. Pijls NH, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, Van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2105-11.
78. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Llano S, Yamano T, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:933-9.
79. Takano M, Inami S, Jang IK, Yamamoto M, Murakami D, Seimiya K, et al. Evaluation by optical coherence tomography of neointimal coverage of sirolimus-eluting stent three months after implantation. *Am J Cardiol.* 2007;99:1033-8.
80. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006;114:1761-91.
81. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:863-71.
82. Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F, Pena A, Ferencik M, Chae CU, et al. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation.* 2006;114:2251-60.

83. Onuma Y, Tanabe K, Nakazawa G, Aoki J, Nakajima H, Ibukuro K, et al. Noncardiac findings in cardiac imaging with multi-detector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:402-6.
84. Suárez DL, Herrera C, Pan M, Romero M, Pavlovic D, Segura J, et al. Tratamiento regenerativo en pacientes con infarto agudo anterior revascularizado y función ventricular deprimida. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:357-65.
85. Nadal-Ginard B, Torella D, Ellison G. Medicina regenerativa cardiovascular en la encrucijada. Es urgente basar los ensayos clínicos sobre terapia celular en datos sólidos obtenidos en animales experimentales relevantes para los humanos. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1175-89.
86. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:17-20.
87. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Therad M, Kilmczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318:1148-52.
88. Adler E, Love B, Giovannone S, et al. Correlation or causation: untangling the relationship between patent foramen ovale and migraine. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9:7-12.
89. Slavin L, Tobis JM, Rangarajan K, Dae C, Krivokapich J, Liebeskind DS. Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *Am J Cardiol*. 2007;99:1316-20.
90. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*. 2006;37:1765-70.
91. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Meier B. Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:277-84.
92. Slottow TL, Steinberg DH, Waksman R. Overview of the 2007 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on patent foramen ovale closure devices. *Circulation*. 2007;116:677-82.
93. Shammass NW, Dippel EJ, Harb G, Egts S, Jerin M, Stoakes P, et al. Interatrial septal defect closure for prevention of cerebrovascular accidents: impact on recurrence and frequency of migraine headaches. *J Invasive Cardiol*. 2007;19:257-60.