

Editorial

Indicaciones actuales de cierre percutáneo del foramen oval permeable



Current Indications for Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale

Marco Hernández-Enríquez y Xavier Freixa*

Sección de Cardiología Intervencionista, Instituto del Tórax, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 9 de mayo de 2014

INTRODUCCIÓN

El foramen oval permeable (FOP) resulta de la falta de fusión del *septum primum* y *secundum* después del nacimiento. Con una incidencia del 25% en adultos, la mayoría se descubre de manera incidental y no tiene consecuencias clínicas¹. Sin embargo, su presencia se ha relacionado con múltiples entidades clínicas, como el ictus criptogénico, la migraña, el síndrome de platipnea ortodesoxia y la enfermedad por descompresión.

El ictus criptogénico representa hasta el 40% de todos los ictus isquémicos². Hay gran controversia respecto al papel del cierre percutáneo del FOP en el ictus criptogénico. Recientemente se han publicado tres estudios aleatorizados (CLOSURE³, RESPECT⁴ y PC-trial⁵) que no han conseguido demostrar que el cierre percutáneo se asocie a una reducción de ictus en comparación con el tratamiento médico con antiagregantes o anticoagulantes. Aun así, parece que ciertos subanálisis y metanálisis de estos estudios mostraran que el cierre percutáneo del FOP podría ser beneficioso para determinados grupos de pacientes^{4,6-9}.

FORAMEN OVAL PERMEABLE: DEFINICIONES Y DIAGNÓSTICO

El FOP tiene un papel importante en la circulación fetal, en la que la sangre oxigenada que proviene de las venas umbilicales y la cava inferior se dirige a través de la válvula de Eustaquio y el foramen hacia la aurícula izquierda y la circulación sistémica.

La morfología del FOP es variable y ciertos rasgos anatómicos, como grandes defectos (> 5 mm), cortocircuito persistente de derecha a izquierda en reposo, aneurisma del septo interauricular (ASI) y la presencia de una válvula de Eustaquio prominente, se han relacionado con mayor riesgo de embolia paradójica^{1,4} (figura 1). El ASI se define como una excursión de la membrana del septo interauricular > 10 mm desde el plano septal^{1,4}. El ASI se encuentra aproximadamente en el 35% de los pacientes con FOP⁴.

La ecocardiografía transtorácica es la modalidad de diagnóstico más habitual para el FOP. Dado que el estudio con Doppler color solo detecta un 5-10% de los cortocircuitos interauriculares, la inyección intravenosa de suero salino agitado ayuda a aumentar la

sensibilidad del diagnóstico. Esto permite visualizar microburbujas en la aurícula izquierda dentro de los primeros tres latidos cardiacos. Si las burbujas se visualizan después del tercer latido, se debe pensar en un cortocircuito extracardiaco. Esta inyección se realiza en reposo y con maniobras de Valsalva. La principal limitación de la ecocardiografía transtorácica es la menor sensibilidad comparada con la ecografía transesofágica y la ausencia de información detallada de la morfología del *septum*.

Si el resultado de la ecocardiografía transtorácica es negativo o inconcluyente pero hay alta sospecha de FOP, se recomienda realizar una ecografía transesofágica. De hecho, la mayoría de los centros usan la ecografía transesofágica para descartar que el ictus no tenga un origen cardioembólico, debido a su capacidad para detectar tanto el FOP como la presencia de contraste espontáneo en la aurícula izquierda, trombo dentro de su orejuela, trombo ventricular izquierdo o placas de ateroma complicadas en la aorta. Además, permite una mejor cuantificación del cortocircuito y una valoración más precisa de la morfología del FOP (figura 2).

ICTUS CRIPTOGÉNICO

El ictus criptogénico es un diagnóstico de exclusión al que solo puede llegarse tras descartar otras fuentes de ictus como la enfermedad carotídea o cardioembólica; por lo tanto, requiere diversas pruebas diagnósticas. Además de una ecografía cardiaca y carotídea, es importante realizar pruebas complementarias que permitan aumentar la sospecha de ictus criptogénico, como la detección de sustrato tromboembólico de origen venoso en presencia de un FOP. De esta manera, es recomendable excluir trombosis venosa profunda con Doppler venoso o visualizar el sistema venoso con resonancia magnética o tomografía computarizada. Además, también se recomienda realizar pruebas de coagulación, como tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, anticuerpos antifosfolípidicos, fibrinógeno, proteínas C y S, resistencia a proteína C activada y antitrombina.

Otro sustrato que podría favorecer la aparición de un ictus criptogénico es la presencia de cables endovasculares (marcapasos o desfibrilador) en pacientes con FOP. De hecho, estudios recientes señalan un aumento de la incidencia de ictus y accidentes isquémicos transitorios (AIT) en pacientes portadores de estos dispositivos¹⁰. En 6.075 pacientes seguidos una media de $4,7 \pm 3,1$ años, se objetivó ictus o AIT en el 8,2% de los pacientes con FOP y solo en el 2% de aquellos sin FOP (*hazard ratio* [HR] = 3,49; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,33-5,25; $p < 0,0001$).

* Autor para correspondencia: Hospital Clínic, Villarroel 171, Escalera 3 Planta 6, 08036 Barcelona, España.

Correo electrónico: Freixa@clinic.ub.es (X. Freixa).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

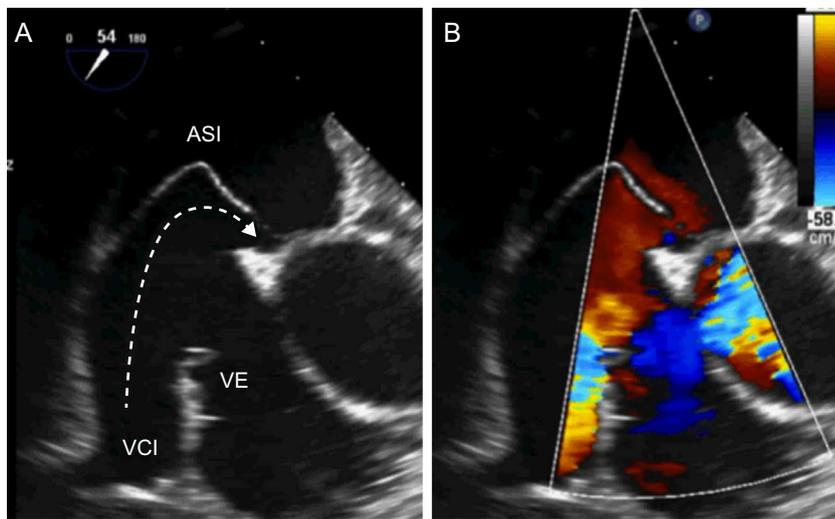


Figura 1. Foramen oval permeable con anatomía de alto riesgo de embolia paradójica. A: foramen oval permeable con aneurisma del septum interauricular y una válvula de Eustaquio prominente que orienta el flujo que proviene de la vena cava inferior hacia el foramen oval permeable y produce su apertura. B: *shunt* derecha-izquierda a través del foramen oval permeable. ASI: aneurisma del septum interauricular; VCI: vena cava inferior; VE: válvula de Eustaquio.

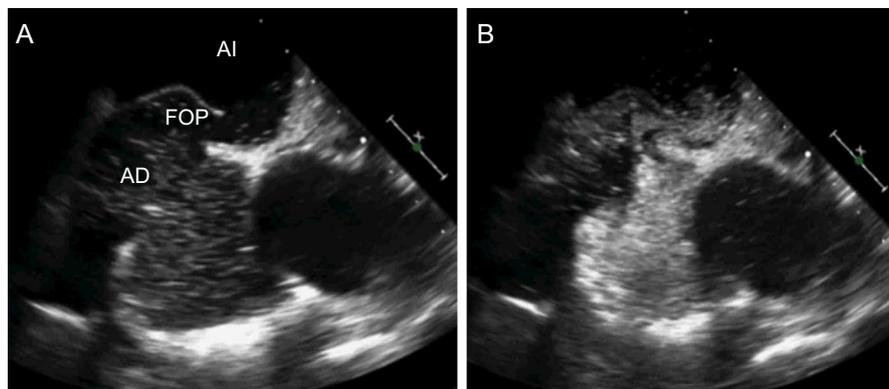


Figura 2. Diagnóstico de foramen oval permeable tras inyección de suero salino agitado. A: ecocardiografía transesofágica. B: paso masivo de burbujas tras inyección de suero salino agitado. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; FOP: foramen oval permeable.

Tratamiento médico

No hay un consenso establecido sobre el tratamiento óptimo, dado que los datos comparativos entre anticoagulantes y fármacos antiplaquetarios son escasos. En todo caso, se sabe que hasta el 5% de los pacientes que sufrieron un ictus criptogénico tendrán un nuevo evento isquémico durante el primer año a pesar del tratamiento médico óptimo^{3,5}. Asimismo, en los últimos estudios aleatorizados de cierre percutáneo del FOP, los pacientes que recibieron tratamiento médico presentaron una recurrencia de ictus o AIT del 6,8% en el CLOSURE I³ y el 5,2% en el PC-trial⁵.

En el *Warfarin-Aspirin Recurrence Stroke Study (WARSS)*¹¹, se aleatorizó a 2.206 pacientes a ácido acetilsalicílico o warfarina. Con un seguimiento a 2 años, no hubo diferencias significativas en recurrencia del ictus, muerte o hemorragia mayor. Tampoco se observaron diferencias significativas comparando a los pacientes con FOP. Aunque no hay un consenso claro, algunos grupos recomiendan los fármacos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico 325 mg/día) como el tratamiento de primera elección y la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K en caso de trombosis venosa profunda o estados de hipercoagulabilidad.

Cierre percutáneo del foramen oval permeable

El cierre percutáneo del FOP es un procedimiento poco complejo y con una baja tasa de complicaciones (< 1%).

Generalmente se realiza a través de la vena femoral con guía fluoroscópica y ecografía transesofágica o ecocardiografía intracardiaca.

Previamente a la publicación de los tres únicos estudios aleatorizados, la evidencia de la eficacia del cierre percutáneo del FOP se basaba en un pequeño número de estudios comparativos no aleatorizados, casos clínicos y metanálisis de estos.

El CLOSURE I³ se publicó en 2012 y fue el primer estudio aleatorizado que comparó tratamiento médico (ácido acetilsalicílico, warfarina o ambos) frente a cierre percutáneo en 909 pacientes con ictus criptogénico o AIT y FOP. No se observaron diferencias significativas en el compuesto de ictus/AIT a 2 años, muerte de cualquier causa a 30 días o mortalidad neurológica a 2 años (el 5,5% con el dispositivo frente al 6,8% con tratamiento médico; $p = 0,37$) ni en la tasa de ictus a los 2 años (el 2,9 y el 3,1%; $p = 0,79$). No obstante, este estudio recibió críticas por presentar una tasa de cierre efectivo baja (87%) y una tasa elevada de trombosis del dispositivo (1,1%) y fibrilación auricular (6%). En este sentido, puede que el dispositivo utilizado, el STARFlex (NMY Medical), explique los resultados, ya que su uso se ha asociado a mayor incidencia de trombosis y fibrilación auricular.

El PC-trial⁵ y el RESPECT⁴ se publicaron simultáneamente en 2013. El primero tenía un diseño similar al del CLOSURE I, e incluyó a 414 pacientes con FOP e ictus isquémico, AIT o embolia periférica. Se aleatorizó a los pacientes a cierre con Amplatzer™ PFO

Ocluder (APO) (St. Jude Medical) o tratamiento médico. A los 4 años no había diferencias significativas en el combinado de muerte, ictus no fatal, AIT o embolia periférica (el 3,4% con el dispositivo frente al 5,3% con tratamiento médico; $p = 0,63$). En comparación con el estudio CLOSURE I, el uso del APO se asoció a una elevada tasa de cierre efectivo (95,9%) y menor incidencia de fibrilación auricular (2,9%) y trombosis del dispositivo (0%).

El estudio RESPECT⁴ tenía unos criterios de inclusión más estrictos, ya que se excluyó a los pacientes con AIT. De esta manera solo se aleatorizó a pacientes con ictus isquémico establecido (síntomas de más de 24 h o con imagen de infarto cerebral en resonancia o tomografía computarizada). Se aleatorizó a 980 pacientes a cierre percutáneo con el dispositivo APO o tratamiento médico. El grupo de tratamiento médico incluyó cuatro regímenes de tratamiento: ácido acetilsalicílico 325 mg/día (46,5%), warfarina (25,2%), clopidogrel 75 mg/día (14%), ácido acetilsalicílico con dipiridamol 200 mg/12 h (8,1%) y ácido acetilsalicílico con clopidogrel (6,2%). Cabe destacar la baja tasa de eventos de esta población, ya que se tardó 7 años en poder registrar 25 eventos primarios (ictus recurrente o muerte tras el procedimiento). En el análisis por intención de tratar, no se objetivaron diferencias significativas tras observar 9 eventos en el grupo de cierre y 16 en el grupo de tratamiento (HR = 0,49; IC95%, 0,22-1,11; $p = 0,08$). No obstante, esta diferencia se hizo significativa al analizar la población por protocolo (6 eventos en el grupo de cierre frente a 14 eventos en el grupo de tratamiento médico; HR = 0,37; IC95%, 0,14-0,96; $p = 0,03$) y según el tratamiento recibido (5 contra 16 eventos; HR = 0,27; IC95%, 0,10-0,75; $p = 0,007$). Además, en el análisis de subgrupos se identificó mayor beneficio del cierre percutáneo para los pacientes con cortocircuito derecha-izquierda abundante (*shunt* > 20 burbujas) y aquellos con ASI. En concordancia con el PC-trial, la tasa de cierre efectivo con el APO fue del 93,5% y la de fibrilación auricular, del 3%.

Desde la aparición de estos tres estudios, se ha publicado un total de cuatro metanálisis⁹⁻¹². La mayoría de ellos señala que, tras agrupar a todos los pacientes incluidos en los estudios previos, el cierre percutáneo del FOP podría ser más efectivo que el tratamiento médico para la prevención de eventos tromboembólicos recurrentes. Uno de los factores que podría ser importante es el dispositivo de cierre utilizado, ya que, en un estudio que analizó los resultados del APO por separado (PC-trial y RESPECT), se objetivó mayor beneficio utilizando cierre con dispositivo⁷. Este hallazgo podría explicarse por la mayor tasa de cierre efectivo y la menor incidencia de complicaciones como fibrilación auricular y trombosis (tabla).

En 2015 se finalizará la inclusión del estudio REDUCE, un cuarto estudio aleatorizado con el dispositivo Helex o GORE (GORE Medical) frente a tratamiento médico. Los criterios de inclusión del estudio REDUCE son la presencia de FOP e ictus o AIT cardioembólico evaluado por un neurólogo.

A la espera de los resultados del estudio REDUCE, el manejo de los pacientes con FOP e ictus criptogénico actualmente está en controversia, pues no hay una evidencia para recomendar el cierre sistemático del FOP de todo paciente con ictus criptogénico. De todas maneras, en algunas situaciones clínicas concretas el cierre percutáneo del FOP podría estar justificado, como el ictus criptogénico recurrente en un paciente joven (< 55 años) con evidencia de trombosis venosa o anatomías de alto riesgo (*shunt* derecha-izquierda grave, ASI o válvula de Eustaquio) (figura 3)¹².

MIGRAÑA

La migraña es una enfermedad neurológica crónica caracterizada por cefalea recurrente que afecta a un 8-13% de la población adulta y suele asociarse a síntomas autonómicos o «aura». Entre un 47-48% de los pacientes con migraña tienen un FOP, en comparación con el 17-20% de la población general¹³.

Tabla
Resumen de los estudios aleatorizados contemporáneos sobre cierre percutáneo del foramen oval permeable

Estudio	Edad	Inclusión	N	ASI	Tipo de tratamiento	Cierre	FA	Trombosis	Seguimiento	Resultados
CLOSURE I ³ (2012)	18-60 años	Ictus reciente/AIT	TD, 447; TM, 462	TD, 37,6%; TM, 35,7%	STARFlex frente a medicación (monoantitrombotización, warfarina o ambos)	86%	TD, 5,7%; TM, 0,7%	1,1%	2 años	Sin diferencias significativas en ictus/AIT
PC-trial ⁵ (2013)	< 60 años	Ictus reciente/AIT, embolia periférica	TD, 204; TM, 210	TD, 23%; TM, 24,3%	Amplatzer frente a medicación (monoantitrombotización, warfarina o ambos)	96%	TD, 2,9%; TM, 1,1%	0%	3-5 años	Sin diferencias significativas en eventos embólicos o muerte
RESPECT ⁴ (2013)	18-60 años	Ictus reciente	TD, 499; TM, 481	TD, 36,1%; TM, 35,1%	Amplatzer frente a medicación (monoantitrombotización, doble antiagregación o warfarina)	94%	TD, 3%; TM, 1,5%	0,4%	2,6 años	Reducción de ictus isquémico recurrente a favor del cierre en análisis por protocolo y por tratamiento recibido. Sin diferencias por intención de tratar

AIT: accidente isquémico transitorio; ASI: aneurisma de septo interauricular; FA: fibrilación auricular; TD: tratamiento con dispositivo; TM: tratamiento médico.

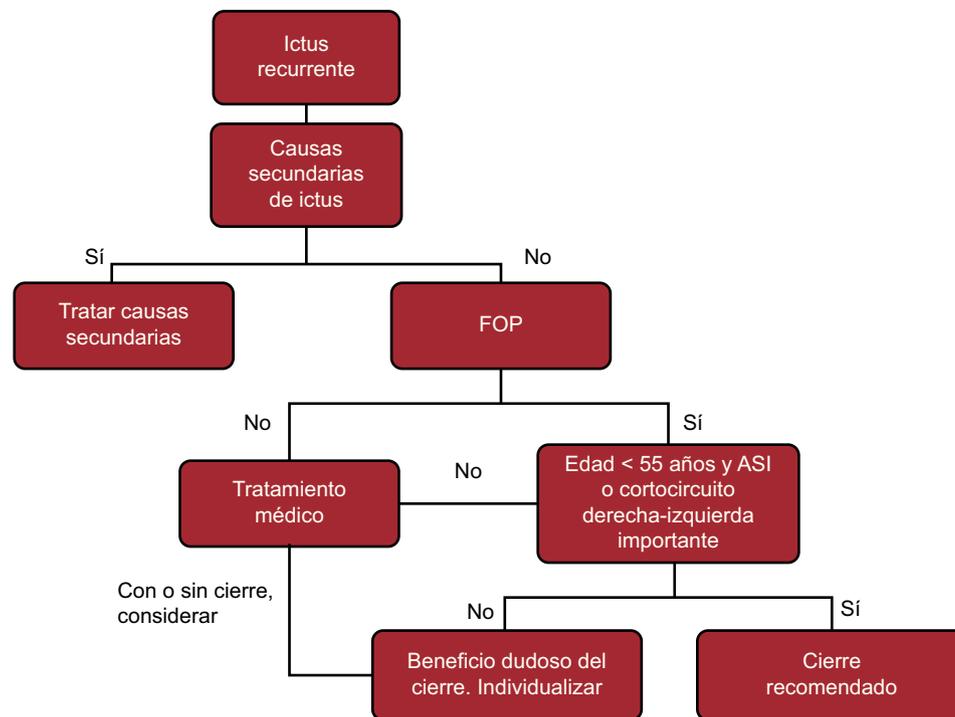


Figura 3. Algoritmo de manejo del ictus recurrente con foramen oval permeable. ASI: aneurisma del septum interauricular; FOP: foramen oval permeable. Según Leong et al¹².

El estudio MIST fue el primer estudio aleatorizado que evaluó el cierre del FOP con el sistema STARFlex para reducir los ataques de migraña recurrentes¹³. Se aleatorizó a 147 pacientes con FOP y migraña a cierre de FOP o simulación de intervención sin cierre, y se hizo el seguimiento correspondiente durante 3-6 meses. Pese a encontrar una alta prevalencia de cortocircuitos derecha-izquierda en pacientes con migraña y aura, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la recurrencia de cefaleas. El estudio PREMIUM está actualmente en marcha y probablemente finalizará su inclusión en 2014. Su objetivo primario es el análisis de la reducción de ataques de migraña utilizando el dispositivo APO. Hasta que no haya más pruebas, en el momento actual no hay datos que apunten a beneficio con el cierre sistemático del FOP para el tratamiento de la migraña.

SÍNDROME DE PLATIPNEA-ORTODESOXIA

El síndrome de platipnea-ortodesoxia es una entidad poco conocida y de difícil diagnóstico. La clínica principal es la disnea o hipoxemia en bipedestación que típicamente mejora en decúbito. Suele aparecer en gente mayor y se ha asociado a elongamiento aórtico y otras anomalías como neumonectomía, enfisema pulmonar o cirrosis hepática. Estas alteraciones anatómicas pueden producir un desplazamiento de la vena cava en bipedestación, de manera que en pacientes con FOP el flujo sanguíneo se orienta hacia este y produce un cortocircuito derecha-izquierda. El diagnóstico se realiza midiendo la saturación arterial en diferentes posiciones, y se puede realizar también un ecocardiograma dinámico para demostrar el FOP. El tratamiento definitivo del síndrome de platipnea-ortodesoxia es el cierre percutáneo del FOP, con una tasa de éxito cercana al 100% y baja tasa de complicaciones.

ENFERMEDAD POR DESCOMPRESIÓN

La enfermedad por descompresión es poco frecuente. Se debe a la formación de burbujas de aire en la circulación tras cambios importantes en la presión ambiental. Pueden verse afectados: buzos,

mineros, pilotos no comerciales e incluso astronautas, y podría no ser del todo benigna como se creía previamente. Se ha descrito mayor incidencia de lesiones asintomáticas objetivadas por tomografía computarizada o resonancia magnética en los cerebros de buzos. En pacientes con FOP, hay aumento de riesgo de lesión cerebral o espinal. En buzos con FOP, el riesgo de síntomas de descompresión y el riesgo de lesión cerebral visualizada por resonancia magnética son más altos. Además, cuanto mayor es el FOP, mayor posibilidad de sufrir un evento más grave, con síntomas que duren más de 24 h o que requieran tratamiento con cámara hiperbárica^{14,15}.

En el único estudio controlado y prospectivo realizado en submarinistas, se incluyó a 104 buzos con un total de 18.394 inmersiones durante un periodo de $5,3 \pm 0,3$ años. Se los dividió sin aleatorizar en 39 sin FOP, 26 con FOP cerrado y 39 con FOP no cerrado. Los submarinistas con FOP cerrado presentaron un menor número de episodios de enfermedad por descompresión sintomática y menor número de lesiones isquémicas cerebrales que los no tratados¹⁵.

Dada la actual falta de evidencia, consideramos que no está indicado el cribado sistemático de FOP en todos los submarinistas. De todas maneras, y teniendo en cuenta las consecuencias de un evento isquémico, se podría plantear un cribado de submarinistas profesionales, dada la frecuencia de las inmersiones, o submarinistas de media-alta profundidad, por el mayor riesgo de sufrir un accidente por descompresión. En todo caso, el cribado siempre es necesario tras la aparición de síntomas de descompresión. Finalmente, el cierre percutáneo se debería individualizar en función de que el paciente esté sintomático, tenga una anatomía con FOP de alto riesgo, de la modalidad y la frecuencia de las inmersiones o de que el paciente desee continuar con la actividad. La evidencia que respalda el cierre percutáneo de FOP en submarinistas es pobre, no porque los estudios realizados sean negativos, sino porque no se han realizado estudios aleatorizados.

CONCLUSIONES

El FOP es una entidad altamente prevalente en adultos (25%) que se ha asociado con mayor incidencia de ictus criptogénico.

Aunque hay una tendencia estadística en diversos estudios y un metanálisis a favor del cierre percutáneo, actualmente no tenemos suficiente evidencia para recomendar el cierre sistemático del FOP en todo paciente con ictus criptogénico. A la espera de los resultados del último estudio aleatorizado (REDUCE), hay unas situaciones clínicas específicas, como el ictus criptogénico recurrente en un paciente joven (< 55 años) con evidencia de trombosis venosa o anatomías de alto riesgo, en las que el cierre percutáneo podría estar justificado.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Freixa es consultor de St. Jude Medical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-González I, Solís J, Inglessis-Azuaje I, Palacios IF. Foramen oval permeable: situación actual. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:738–51.
2. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382–90.
3. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991–9.
4. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092–100.
5. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083–91.
6. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, Kirtane AJ, Sommer RJ, Beohar N. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:968–75.
7. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;169:101–5.
8. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2013;34:3342–52.
9. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, Dinicolantonio JJ, Lansky AJ, et al. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100:389–95.
10. DeSimone CV, Friedman PA, Noheria A, Patel NA, DeSimone DC, Bdeir S, et al. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation*. 2013;128:1433–41.
11. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444–51.
12. Leong MC, Uebing A, Gatzoulis MA. Percutaneous patent foramen ovale occlusion: current evidence and evolving clinical practice. *Int J Cardiol*. 2013;169:238–43.
13. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, 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;117:1397–404.
14. Cartoni D, De Castro S, Valente G, Costanzo C, Pelliccia A, Beni S, et al. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol*. 2004;94:270–3.
15. Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, Windecker S, Schwerzmann M, Meier B, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart*. 2011;97:1932–7.