

Editorial

Cierre del foramen oval permeable en el ictus criptogénico, ¿también en mayores de 60 años?



Closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: also in patients older than 60 years?

Jaime Masjuan*, Sebastián García-Madrona y Alicia de Felipe

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid, España

El término definido hace unos años «ictus criptogénico tipo ESUS» (del inglés *embolic stroke of undetermined sources*) pretendía, por un lado, estandarizar el proceso diagnóstico para establecer la etiología de un infarto cerebral y, por otro, buscar una nueva estrategia antitrombótica (con anticoagulantes de acción directa [ACOD]) encaminada a disminuir el alto porcentaje de recurrencias que sufren estos pacientes (5% anual)¹. El primer objetivo se ha conseguido y ha quedado estandarizado que el proceso diagnóstico debe incluir un estudio analítico, una tomografía computarizada o una resonancia magnética craneal, un estudio de los troncos supraaórticos y las arterias intracraneales, y un estudio cardiológico que incluya un ecocardiograma y un estudio de monitorización cardíaca de al menos 20 h¹. Aun así, un 20-25% de los ictus quedan clasificados como ictus criptogénicos, la gran mayoría de ellos de tipo ESUS, donde se desconoce el posible origen del émbolo que lo ha originado. Estos émbolos pueden estar en relación con placas de ateroma del cayado aórtico o de los troncos supraaórticos sin estenosis significativas o con la presencia de neoplasias (conocidas u ocultas). Además, también pueden tener un posible origen cardíaco en caso de fibrilación auricular (FA) oculta o presencia de fuentes cardioembólicas menores, como pueden ser ciertas valvulopatías o alteraciones de la contractilidad cardíaca². Entre estas alteraciones cardíacas también se debe considerar un foramen oval permeable (FOP).

Aproximadamente un 25% de la población general tiene un FOP, pero es conocido que su mera presencia no condiciona un mayor riesgo de padecer un ictus³. Sin embargo, la prevalencia del FOP es significativamente mayor en pacientes que han sufrido un ictus criptogénico que en pacientes con ictus de causa conocida o que en la población general⁴. Esta posible relación causal es más clara en pacientes jóvenes en comparación con pacientes mayores y menor en pacientes con factores de riesgo de aterosclerosis⁵. En la mayoría de los casos de ictus criptogénicos asociados a FOP no se puede establecer un mecanismo causal directo entre ambos. Solamente en casos muy concretos e infrecuentes, como pueden ser los ictus de la clase turista (embolia paradójica secundaria a trombosis venosa profunda en viajes prolongados en avión), los asociados a enfermedad tromboembólica venosa, en algunas situaciones de ictus perioperatorio o en los casos excepcionales donde se ha observado el trombo en el FOP, se puede establecer una relación causa-efecto definitiva⁶. Se ha intentado postular

diferentes mecanismos fisiopatológicos para explicar esta asociación, pero ninguno de ellos ha sido plenamente aceptado. Con el objetivo de diferenciar de manera más precisa los ictus criptogénicos realmente asociados al FOP de su presencia como mero «espectador» no causal, se han generado algunas escalas clínicas, de las que la escala RoPE (*Risk of Paradoxical Embolism*) es la más aceptada (tabla 1)⁷. Esta escala muestra una buena correlación entre las características clínicas del paciente y el riesgo de tener un ictus asociado a FOP (con valores de fracción atribuible que oscilan entre el 0% para pacientes con RoPE 0-3 y 88% en aquellos con RoPE 9-10), así como con la tasa de recurrencia de eventos isquémicos cerebrales.

La posibilidad técnica de cerrar el FOP por vía percutánea permitió un abordaje más pragmático de la posible asociación y de este modo estudiar durante décadas la eficacia de esta intervención en la recurrencia del ictus comparándolo con el tratamiento antitrombótico, fundamentalmente frente al ácido acetilsalicílico. Los diversos ensayos clínicos que se han ido realizando consiguieron demostrar la superioridad del cierre percutáneo cuando se hizo una buena selección de los pacientes, incluyéndose solamente ictus criptogénico y tras descartar el resto de posibles causas y un largo periodo de seguimiento⁸⁻¹¹. Sin embargo, estos ensayos clínicos solo incluyeron a pacientes menores de 60 años, cuya incidencia de ictus criptogénico es mucho mayor que en pacientes mayores, quienes presentan con mucha más frecuencia factores de riesgo cerebrovascular⁸⁻¹⁰.

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Wintzer-Wehekind et al.¹² publican un interesante trabajo donde se analiza, en una serie retrospectiva, la seguridad y la eficacia del cierre percutáneo del FOP en pacientes mayores de 60 años en comparación con menores de 60. El estudio, aun con las limitaciones de ser un estudio retrospectivo y unicéntrico, proporciona información interesante. Se incluyó a 475 pacientes consecutivos (90 de ellos mayores de 60 años) a quienes se realizó el cierre del FOP en un periodo muy amplio (2001-2018) y se hizo un seguimiento muy largo. Es muy importante analizar la población incluida en este tipo de estudios retrospectivos para poder valorar sus conclusiones. El proceso diagnóstico realizado para clasificar los ictus como criptogénicos fue similar al de los ensayos clínicos recientes⁸⁻¹⁰ y se incluyeron mayoritariamente FOP de alto riesgo (aquellos con *shunt* importante y/o presencia de aneurisma del septo interauricular). La presencia de factores de riesgo vascular fue significativamente mayor en los pacientes mayores de 60 años, lo que es habitual en nuestra práctica clínica, aunque cada vez es más frecuente su presencia en ictus en pacientes jóvenes¹³. Sin embargo, es importante reseñar que en este estudio se incluyó un porcentaje muy elevado de pacientes

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.009>

* Autor para correspondencia: Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Km. 9,1, 28034 Madrid, España.

Correo electrónico: jaime.masjuan@salud.madrid.org (J. Masjuan).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.09.021>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1
Características clínicas de paciente y puntuación establecida en escala RoPE

Características clínicas	Puntuación
Ausencia de hipertensión arterial	1
Ausencia de diabetes mellitus	1
No antecedentes de ictus o AIT previo	1
No tabaquismo	1
Infarto cortical en pruebas de imagen	1
Edad	
18-29 años	5
30-39 años	4
40-49 años	3
50-59 años	2
60-69 años	1
≥ 70 años	0
Puntuación total (suma de las puntuaciones individuales)	
Puntuación máxima (paciente < 30 años sin hipertensión, ni diabetes, ni antecedentes de ictus o AIT, no fumador, con infarto cortical en pruebas de imagen)	10
Puntuación mínima (paciente ≥ 70 años, con hipertensión, diabetes, antecedentes de ictus o AIT, fumador, sin antecedentes de infarto cortical)	0

AIT: ataque isquémico transitorio.

Modificado de Kent et al.⁷ con permiso de Wolters Kluwer y la American Academy of Neurology. Wolters Kluwer Health, Inc. y sus sociedades no se responsabilizan de la traducción de la fuente original ni de los posibles errores.

con ataque isquémico transitorio (AIT) (32,2%). El diagnóstico del AIT es clínico y frecuentemente puede confundirse con procesos diferentes de los de una isquemia cerebral y, por ese motivo, en los ensayos clínicos de cierre del FOP solo se incluyó a pacientes con un diagnóstico de infarto cerebral establecido por neuroimagen o con una evolución de los síntomas neurológicos > 24 h⁸⁻¹⁰. Al incluir a pacientes con AIT, el índice de posibles recurrencias o complicaciones vasculares disminuye drásticamente. Este es un hecho muy conocido en ensayos clínicos realizados en pacientes con AIT y últimamente solo se permite incluir a pacientes con AIT de alto riesgo (según escala ABCD2) o ictus menores, para evitar incluir simuladores de ictus («stroke mimics»).

En este estudio unicéntrico que cuenta con una larga experiencia en el cierre del FOP, los datos de seguridad del procedimiento fueron muy buenos, con un índice de complicaciones periprocedimiento y presencia de *shunts* residuales asombrosamente bajos y sin diferencias entre grupos. Uno de los riesgos más comentados de esta técnica es la posible aparición de rachas de FA en el posoperatorio, que en una población de más edad sería entendible que fuera mucho más frecuente. Sin embargo, en este estudio solo hubo un caso de FA y ocurrió en el grupo de los jóvenes¹². Waht et al.¹⁴ publicaron una serie también con pocas complicaciones, pero Merkler et al.¹⁵ describieron una elevada tasa de complicaciones mayores en pacientes mayores de 60 años (el 10,9 frente al 4,9%).

Durante el periodo de seguimiento de los pacientes, la tasa del combinado infarto cerebral/AIT fue del 5,5% en mayores frente al 2,6% en jóvenes (diferencias no significativas). Los 4 infartos cerebrales que ocurrieron no se relacionaron con el FOP. Para poder establecer una posible eficacia del cierre, hacen una estimación, en el grupo de más edad, del porcentaje de recurrencias de ictus que hubieran tenido según la escala RoPE⁷. Tras analizar los datos, los autores concluyen que teóricamente los porcentajes de recurrencia serían inferiores a los que deberían haber tenido si no se hubiera realizado el procedimiento¹².

En pacientes menores de 60 años está establecida la necesidad de un abordaje conjunto por neurólogos y cardiólogos para

establecer la indicación del cierre del FOP en un paciente con ictus tipo ESUS. Desde un punto de vista del diagnóstico, la combinación del Doppler transcraneal y el ecocardiograma transesofágico permiten cuantificar el *shunt*, así como sus características morfológicas¹⁶. Los resultados de un reciente metanálisis han demostrado que serían los FOP con *shunts* grandes y/o asociados a aneurisma del septo interauricular los que más se beneficiarían del cierre. En FOP pequeños, el beneficio del cierre sería mucho menor¹¹.

A la espera de ensayos clínicos en pacientes mayores de 60 años, el proceso diagnóstico del ictus criptogénico debe ser igual al de los jóvenes, y se debe incluir el estudio del FOP y definir bien sus características, especialmente en pacientes sin factores de riesgo vascular^{1,16}. En estos casos la colaboración entre cardiología y neurología debe ser todavía más estrecha, pues en los pacientes con riesgo de sufrir una FA oculta (de más edad, hipertensos o con dilatación de aurícula izquierda) se debe hacer una monitorización prolongada de al menos 3 semanas². Finalmente es importante que, en este grupo de población, busquemos factores predisponentes para la enfermedad tromboembólica venosa como situaciones de inmovilización, cirugías recientes o la presencia de trombofilias.

Un punto importante de este estudio, es la necesidad de mantener un tratamiento antiagregante indefinidamente. Tras el procedimiento, es práctica común un tiempo de doble antiagregación (3-6 meses) y después, antiagregación indefinidamente. Creemos que no se debe suspender la antiagregación, dado que generalmente no se puede establecer una relación directa entre el FOP y el ictus.

Se ha puesto sobre la mesa el posible papel de los ACOD en este subtipo de ictus. En los estudios RESPECT-ESUS y NAVIGATE-ESUS, se comparó dabigatrán a dosis ajustadas y rivaroxabán 15 mg/24 h frente a ácido acetilsalicílico en la prevención de recurrencias de ictus criptogénicos de tipo ESUS^{17,18}. Los resultados fueron buenos en cuanto a seguridad en el RESPECT-ESUS, pero ninguno de los 2 estudios consiguió demostrar la superioridad de los ACOD sobre el AAS^{17,18}. En estos 2 estudios se incluyó un número pequeño de pacientes con FOP. Sin embargo, el diseño de estos estudios no estaba realizado para ver el efecto de la intervención en el FOP, al no ser un requisito de su estudio previo, ni se recogieron datos del tipo de FOP. Por lo tanto, no se puede extraer ninguna conclusión del posible papel de los ACOD frente al AAS.

En la prevención secundaria de todo infarto cerebral, no solo se debe dar importancia al tratamiento antitrombótico o al cierre percutáneo en el subgrupo con FOP. Como ya se ha comentado, la presencia de factores de riesgo en ambos tipos de población (jóvenes y mayores) es muy frecuente. Es necesario que a los pacientes se les indique que, aunque el FOP pueda haber tenido relación con el ictus, la disminución de las recurrencias requiere, además del cierre del FOP y del tratamiento antiagregante, las demás medidas habituales en prevención cardiovascular, como son la modificación de los estilos de vida y el control de la presión arterial y de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad y la glucemia¹⁶. Solo en caso de que no exista ninguno de estos factores se puede acusar al FOP de haber producido el ictus. Por desgracia, es bastante habitual en la práctica clínica el caso del paciente que, tras el cierre del FOP, abandona el resto de las medidas preventivas, al tener la percepción errónea de que el único culpable es el FOP.

Se puede concluir que este estudio aporta valiosa información sobre el posible papel del cierre del FOP en la población mayor de 60 años que fue excluida de los ensayos clínicos. En espera de nuevos ensayos específicos para este subgrupo de población, el cierre del FOP se deberá reservar para FOP moderados-grandes asociados o no a aneurisma del septo interauricular en ictus criptogénicos recurrentes a pesar del mejor tratamiento médico y

tras haberse excluido otras posibles causas¹⁹. Otro posible subgrupo de pacientes sería aquel en que el ictus tuvo una clara relación temporal con algunas de las causas predisponentes a trombosis venosa ya mencionadas.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Masjuan ha recibido honorarios de Abbott por asesoría y conferencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13:429–438.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478–2486.
- Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:797–802.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105:2625–2631.
- Farb A, Ibrahim NG, Zuckerman BD. Patent foramen ovale after cryptogenic stroke assessing the evidence for closure. *N Engl J Med.* 2017;377:1006–1009.
- Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:403–415.
- Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81:619–625.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. CLOSE investigators Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011–1021.
- Soondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1033–1042.
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. RESPECT Investigators. Long term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1022–1032.
- Vaduganathan M, Qamar A, Gupta A, et al. Patent foramen ovale closure for secondary prevention of cryptogenic stroke: updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med.* 2018;131:575.
- Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients older than 60 years of age with cryptogenic embolism. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:219–224.
- González-Gómez FJ, Pérez-Torre P, DeFelipe A, et al. Ictus en adultos jóvenes: incidencia, factores de riesgo, tratamiento y pronóstico. *Rev Clin Esp.* 2016;216:345–351.
- Wahl A, Tai T, Praz F, et al. Late results after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism using the amplatzer PFO occluder without intraprocedural echocardiography: effect of device size. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:116–123.
- Merkler AE, Gialdini G, Yaghi S, et al. Safety outcomes after percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale. *Stroke.* 2017;48:3073–3077.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160–2236.
- Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source (RESPECT-ESUS). *N Engl J Med.* 2019;380:1906–1917.
- Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med.* 2018;378:2191–2201.
- Madhkour R, Meier B. PFO and cryptogenic stroke: when should it be closed? *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:369–372.