

DDM DATA CARDIOLOGÍA FORAMEN OVAL

GRUPO
DDM
CALIDAD HUMANA®

2018
SEPTIEMBRE



FORAMEN OVAL

INTRODUCCIÓN

El foramen oval permeable (FOP) es una variante de la anatomía cardíaca que se encuentra hasta en el 30% de los adultos⁽¹⁾ y que a menudo da lugar a un cortocircuito intracardíaco. El foramen oval es una parte necesaria del desarrollo fetal normal. Sin embargo, cuando no se cierra se asocia con una mayor tasa de accidentes cerebrovasculares criptogénicos, especialmente en aquellos con antecedentes de migrañas complejas⁽²⁾, lo que se ha comprobado en estudios retrospectivos. Esto, junto con los informes de casos de trombos en tránsito cruzando el septo a través del FOP⁽³⁾, llevó a algunos médicos a postular que el cierre percutáneo podría prevenir accidentes cerebrovasculares criptogénicos recurrentes. El cierre del FOP para esta indicación se ha evaluado en cuatro ensayos controlados aleatorios y en octubre de 2016, los datos de eficacia finalmente dieron lugar a la aprobación previa para el mercado por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) para el cierre del FOP transcáteter. Además, los FOP se han visto implicados en una variedad de otras afecciones, tales como platipnea-ortodesoxia⁽⁴⁾, enfermedades por descompresión⁽⁵⁾, migrañas⁽⁶⁾ y el cierre ha sido explorado con diversos grados de éxito en el tratamiento de estas afecciones. Esta revisión discute los resultados de los estudios, las estrategias de evaluación para el cierre de FOP y las indicaciones adicionales para el cierre de FOP.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR CRIPTOGÉNICO Y FOP

El accidente cerebrovascular es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los E.E. U.U. y en todo el mundo, con aproximadamente 795,000 personas que experimentan eventos cerebrovasculares nuevos o recurrentes cada año⁽⁷⁾. Aunque la prevención, el diagnóstico y el tratamiento agudo han avanzado significativamente en la era contemporánea, aproximadamente 25% de los accidentes cerebrovasculares no tienen etiología identificable⁽⁸⁾, por lo tanto, la prevención de estos llamados accidentes cerebrovasculares criptogénicos sigue siendo difícil de alcanzar. Sin embargo, varias etiologías potenciales, por ejemplo, fibrilación auricular paroxística, estados de hipercoagulabilidad (genéticos o adquiridos)⁽⁹⁾, vasculitis autoinmunes o inflamatorias o placa del arco aórtico, pueden estar presentes pero son difíciles de detectar en muchos de estos casos.

Otra etiología potencial es la embolización paradójica del trombo venoso a través de derivaciones intra y extracardíacas, como el defecto del tabique auricular, defecto del tabique ventricular, las malformaciones arteriovenosas pulmonares o el FOP. El FOP es el más común, se cree que ocurre entre el 25% y el 30% de los adultos; sin embargo es importante tener en cuenta que un FOP representa una anatomía variante normal en lugar de una verdadera patología. En el feto en desarrollo, la sangre relativamente oxigenada de la placenta se administra al feto a través de la vena umbilical,



FORAMEN OVAL

que regresa a la aurícula derecha. La sangre se desvía de la aurícula derecha a la aurícula izquierda preferentemente a través de la cresta de Eustaquio a través del foramen oval. Esto prioriza el suministro de oxígeno a la aorta ascendente y, por lo tanto a las arterias coronarias y a la circulación cerebral, mientras que el conducto arterioso persistente desvía el flujo de las arterias pulmonares a la aorta descendente⁽¹⁰⁾. Después del nacimiento, la resistencia vascular pulmonar disminuye, lo que provoca un rápido aumento del flujo, volumen de sangre y aumenta la presión de la aurícula izquierda; esto, a su vez, hace que el foramen oval similar a un colgajo se cierre y finalmente se selle con tejido endocárdico en la mayoría de las personas. Sin embargo, hasta en un tercio de las personas, sigue habiendo una comunicación de potencial residual con un grado y dirección variable de derivación.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

La evaluación de la derivación de derecha a izquierda a través de un FOP normalmente se realiza mediante ecocardiografía (ECO) para observar la aparición temprana de burbujas en la aurícula izquierda después de inyectar solución salina agitada a través de un catéter intravenoso⁽¹¹⁾. En el eco transtorácico, aparecen burbujas antes del tercer ciclo cardíaco y son altamente sugestivas de un cortocircuito intracardíaco, aunque algo menos de seis ciclos todavía puede ser consistente con cortocircuito intracardíaco. Períodos de tiempo más prolongados pueden ser sugestivos pero no están relacionados de forma definitiva con fuentes de cortocircuito intracardíacas u otras fuentes no cardíacas. Además, hacer que el paciente realice la maniobra de Valsalva durante la inyección salina agitada puede aumentar la sensibilidad⁽⁵⁾. El eco transesofágico, que se considera el estándar de oro, a menudo permite la visualización directa de las burbujas que cruzan el foramen oval. Sin embargo, es importante tener en cuenta que otras fuentes de cortocircuito pueden dar como resultado estudios de burbuja positivos. Estos incluyen defectos del tabique auricular (por ejemplo, seno coronario sin techo con vena cava superior persistente del lado izquierdo, ostium secundum, ostium primum o seno venoso), defecto del tabique ventricular y otros cortocircuitos congénitos o adquiridos.

Si bien este cortocircuito residual a través de un FOP es común en la población general, la prevalencia puede ser de hasta 50% en aquellos con ictus criptogénicos verdaderos como se ve en estudios observacionales⁽²⁾. Además, varios informes de casos han demostrado "trombo en tránsito" *in vivo* y *post mortem*, en el que se ve un trombo intacto dentro del FOP⁽³⁾. En conjunto, estas observaciones son consistentes con un síndrome de trombo venoso que emboliza a la aurícula derecha y a través del FOP hacia la circulación sistémica, que causa infarto embólico cerebrovascular u otros



FORAMEN OVAL

eventos embólicos sistémicos. De la misma manera, se cree que la embolia paradójica a través de un FOP contribuye en parte a estos accidentes cerebrovasculares criptogénicos.

ENSAYOS CLÍNICOS PARA EL CIERRE DEL FOP

Que el cierre transcatóter del FOP reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular criptogénico recurrente ha sido el tema de tres ensayos clínicos prospectivos: **CLOSURE I**, **RESPECT**, y **PC**. En **CLOSURE I**, los pacientes entre 18 y 60 años con un ataque isquémico transitorio previo (AIT) o accidente cerebrovascular y un FOP se asignaron al azar al cierre del FOP con un dispositivo STARFlex (NMT Medical) o al tratamiento médico con aspirina, warfarina o ambos a discreción de los médicos involucrados en el estudio. El punto final compuesto de **CLOSURE I** fue accidente cerebrovascular, AIT o muerte por cualquier causa en 30 días o por causa neurológica de 31 días a 2 años⁽¹²⁾. Aunque hubo una tendencia hacia el beneficio del cierre, no cumplió con la significación estadística.

Esto fue seguido por el ensayo de **PC**⁽¹³⁾ en el que los pacientes de 18 a 60 años con accidentes cerebrovasculares isquémicos, AIT o embolias periféricas y FOP se asignaron al azar al cierre del FOP con el dispositivo ocluidor PFO AMPLATZER (Abbott) más 1 a 6 meses de doble terapia antiplaquetaria o terapia médica con aspirina o anticoagulación. En este ensayo, el punto final compuesto fue muerte, accidente cerebrovascular, AIT o embolia sistémica, de nuevo hubo una tendencia hacia el beneficio del cierre sin alcanzar significación estadística.

Finalmente, el ensayo **RESPECT** incluyó sujetos de entre 18 y 60 años que tenían un accidente cerebrovascular previo y un FOP. El punto final en este ensayo fue accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular o muerte prematura por cualquier causa. En los datos presentados en la reunión de *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* en 2016, hubo un 45% de reducción del riesgo relativo de accidente cerebrovascular con un seguimiento promedio de 5,9 años en el brazo tratado con dispositivo de cierre transcatóter⁽¹⁴⁾. Los datos positivos a largo plazo de **RESPECT** finalmente llevaron a la aprobación previa de la FDA del AMPLATZER PFO Occluder para la prevención del accidente cerebrovascular recurrente. Un cuarto ensayo, el ensayo **REDUCE**, actualmente está completando el seguimiento. En **REDUCE**, los pacientes con ictus confirmado por imágenes se aleatorizaron 2:1 al cierre del FOP con el ocluidor septal Gore HELEX o CARDIOFORM frente al tratamiento médico. El punto final es un accidente cerebrovascular isquémico recurrente o un AIT confirmado por imágenes a los 2 años. La conclusión de este estudio fue que entre los pacientes con un FOP que había tenido un accidente cerebrovascular criptogénico, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico posterior fue menor entre los asignados al cierre del FOP combinado con la terapia antiplaquetaria



DDM DATA CARDIO Septiembre de 2018

FORAMEN OVAL

que entre los asignados a la terapia antiplaquetaria sola; sin embargo, el cierre del FOP se asoció con mayores tasas de complicaciones del dispositivo y fibrilación auricular¹⁵.

TABLA 1: Comparación y resultados de los cuatro principales ensayos aleatorizados que evalúan el cierre del foramen oval permeable (FOP) para la prevención del accidente cerebrovascular. TIA: ataque isquémico transitorio

ENSAYO CLÍNICO	DISPOSITIVO	POBLACIÓN	PUNTO PRIMARIO	DESCENLACE
CLOSURE	Ocluser STARFlex y PFO	Accidente cerebrovascular, AIT y FOP (edades 18-60)	Ictus, AIT, muerte por cualquier causa a 30 días o causas neurológicas de 31 días a 2 años	HR 0.78 (CI 0.45-1.35), P=0.37
PC TRAIL	Ocluser Amplatzer PFO	Accidente cerebrovascular, AIT, embolismo sistémico y FOP (edades 18-60)	Muerte, AIT, ictus o embolismo sistémico	HR 0.63 (CI 0.24-1.62), P=0.34
RESPECT	Ocluser Amplatzer PFO	Accidente cerebrovascular criptógeno y FOP (edades 18-60)	Ictus fatal, ictus, muerte temprana por cualquier causa	HR 0.55 (CI 0.305-0.999), P=0.046
REDUCE	Ocluser septal GoreHELEX y CARDIOFORM	Ictus criptógeno o AIT confirmado por imagen y FOP (edades 18-60)	Ictus isquémico recurrente o AIT confirmado por imagen	HR 0.23 (CI 0.09-0.62), P=0.002

En cada uno de estos ensayos, el cierre se comparó con el tratamiento médico¹²⁻¹⁵, que incluyó terapia antitrombótica o anticoagulante a discreción de los médicos tratantes. La aspirina fue la terapia antitrombótica más comúnmente utilizada. Un metaanálisis ajustado por puntaje de propensión de 2.385 pacientes (1.582 en el grupo antiplaquetario, 803 en el grupo de anticoagulantes) que comparó el tratamiento antitrombótico con el anticoagulante no encontró diferencias significativas entre



FORAMEN OVAL

los dos en un punto final compuesto de accidente cerebrovascular, AIT o muerte; aunque la warfarina confirió un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, parece que ambos son tratamientos potencialmente apropiados para la prevención secundaria⁽¹⁶⁾.

SEGURIDAD DEL DISPOSITIVO

Además de la eficacia demostrada, el éxito del procedimiento en los ensayos que utilizaron el dispositivo AMPLATZER fue superior al 95% en los ensayos **RESPECT** y **PC**; puede ser aún mayor en la práctica clínica, ya que esto representó la experiencia temprana en muchos de estos centros^(14,15). Una vez en su lugar, la erosión o embolización del dispositivo ha sido rara, con una serie de 1,000 pacientes consecutivos que muestran solo dos eventos de cualquiera de los dispositivos⁽¹⁷⁾. La trombosis es similarmente rara cuando los pacientes se colocan en regímenes antitrombóticos apropiados después del implante. Las complicaciones de acceso vascular se observan en hasta el 3,2% de los pacientes. La fibrilación auricular ocurrió de dos a cinco veces más frecuentemente en pacientes después de la implantación del dispositivo que en aquellos que recibieron terapia médica⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ y fue más común en el estudio **CLOSURE I**, que empleó el dispositivo StarFLEX frente al dispositivo AMPLATZER utilizado en **PC** y **RESPECT**. En los datos definitivos del estudio **RESPECT**, la fibrilación auricular ocurrió 0.25% en 3.141 pacientes-años después de la implantación del dispositivo, en contraste con 0.15% en 2.669 pacientes-años en pacientes tratados con terapia médica ($P = .37$)⁽¹⁶⁾.

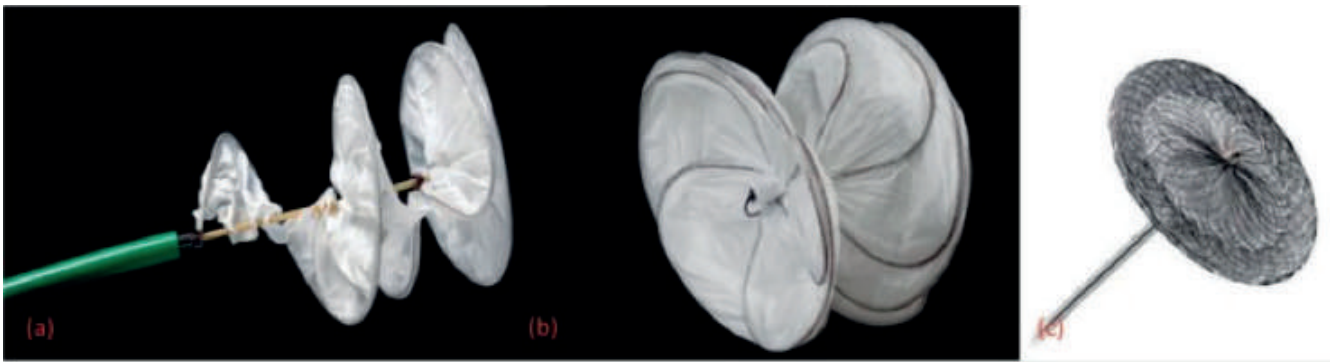


Figura 1. Dispositivo ocluidor de foramen oval permeable (FOP). Esta imagen muestra (a) el ocluidor septal GORE HELEX (W. L. Gore & Associates, Inc.), (b) el ocluidor septal cardioforme GORE y (c) el ocluidor PFO AMPLATZER (St. Jude Medical).

INDICACIONES MISCELÁNEAS DE CIERRE

Además de los eventos cerebrovasculares, el cierre del PFO se ha explorado en el tratamiento de otros estados patológicos o poblaciones de alto riesgo. Por ejemplo, es seguro, efectivo y general-



FORAMEN OVAL

mente resuelve los síntomas en pacientes con platipnea-ortodesoxia y cortocircuitos documentados de derecha a izquierda a través de un FOP⁽⁵⁾. Además, los pacientes con enfermedad descompresiva sintomática (DCI) tienen más probabilidades de tener FOP⁽⁶⁾ y el cierre de estos FOP se ha correlacionado con una menor incidencia de recurrencia y una disminución de las burbujas arteriales⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Los pacientes con DCI sintomática después del buceo dentro de las tasas normales de ascenso, especialmente aquellos con secuelas neurológicas, y un FOP demostrado se considera para el cierre del dispositivo si planean continuar buceando a profundidades mayores. Incluso en el contexto de un FOP, bucear a una profundidad inferior a 30 m rara vez se asocia con una DCI sintomática, por lo que es una alternativa evitar profundidades mayores de 15 a 20 m.⁽⁵⁾

CIERRE DE FOP PARA MIGRAÑA

Se ha demostrado que las personas con migrañas severas y aura tienen una mayor prevalencia de FOP con cortocircuito de derecha a izquierda⁽⁷⁾. Tres ensayos controlados aleatorios (**PRIMA**, **MIST** y **PREMIUM**) evaluaron el efecto del cierre del FOP sobre la reducción de los síntomas de la migraña⁽³⁾, ninguno de estos ensayos alcanzó el resultado primario, que fue la reducción en los días sin migraña (**PRIMA**), el cese de la migraña (**MIST**) y una reducción del 50% en los días de migraña (**PREMIUM**). Tanto **MIST** como **PREMIUM** demostraron una reducción estadísticamente significativa en los días de migraña por mes en los análisis secundarios. Además, esta reducción tendió a ser mayor en pacientes que tenían auras asociadas con sus migrañas⁽²⁰⁾. No está claro si la relación riesgo / beneficio favorece el procedimiento invasivo y la implantación permanente de dispositivos intracardíacos. En este momento, más estudios están evaluando el papel del cierre en esta condición.

CONCLUSIÓN

El FOP es una anomalía congénita que se encuentra en el 15% -35% de los individuos. Se asocia con el accidente cerebrovascular de origen indeterminado/accidente cerebrovascular criptogénico en aproximadamente el 32% de los individuos en diversos estudios. El cierre percutáneo del dispositivo es una opción segura y atractiva para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular criptogénico. Los ensayos aleatorizados han demostrado un beneficio de supervivencia en pacientes sometidos a cierre del dispositivo en comparación con el tratamiento médico. El conocimiento de esta condición y las opciones de tratamiento disponibles deben mejorarse y también deben comunicarse claramente a los pacientes. Un equipo combinado de un cardiólogo y un neurólogo, como un equipo de corazón y cerebro, parece ser una opción innovadora para una decisión correcta sobre una base individual y para evitar procedimientos innecesarios. Se necesitan ensayos multicéntricos para validar aún más el beneficio del cierre del dispositivo y para formular pautas claras para los



FORAMEN OVAL

pacientes de accidente cerebrovascular criptogénico con FOP.

REFERENCIAS

1. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009. April; 40 4: 1195–203.
2. Haeusler KG, Herm J, Hoppe B, et al. Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene polymorphisms compared to healthy blood donors and impact on secondary stroke prevention. *Hamostaseologie*. 2012; 32 2: 147– 52.
3. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: The SPARC Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999. October; 74 9: 862– 9.
4. Van Camp G, Franken P, Melis P, Cosyns B, Schoors D, Vanoverschelde JL. Comparison of transthoracic echocardiography with second harmonic imaging with transesophageal echocardiography in the detection of right to left shunts. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 1284– 7, A9.
5. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988. July 2; 2 8601: 11– 2.
6. Kohistani Z, Probst C. Paradoxical embolus stuck in a patent foramen ovale. *Thorac Cardiovasc Surg Rep*. 2016. December; 5 1: 60– 1.
7. Achesinski AL, Gunther WM, Pearman CB. Saddle Pulmonary Embolism with Paradoxical Coronary Artery Embolism through a Patent Foramen Ovale. *J Forensic Sci*. 2017. May; 62 3: 812– 4.
8. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. .; PC Trial Investigators Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013. March 21; 368 12: 1083– 91.
9. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke



FORAMEN OVAL

with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012. March 15; 366 11: 991– 9.

10. American College of Cardiology [Internet]. Washington, D.C.: American College of Cardiology; c2017. Carroll JD, Sarver J, Thaler D. Randomized evaluation of recurrent stroke comparing PFO closure to established current standard of care treatment; 2016 Nov 1 [cited 2017 Mar 20].

11. Rigatelli G, Pedon L, Zecchel R, et al. Long-Term Outcomes and Complications of Intracardiac Echocardiography-Assisted Patent Foramen Ovale Closure in 1,000 Consecutive Patients. *J Interv Cardiol.* 2016. October; 29 5: 530– 38.

12. Messé SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016. August 23; 87 8: 815– 21.

13. Nassif M, Lu H, Konings TC, et al. Platypnoea-orthodeoxia syndrome, an underdiagnosed cause of hypoxaemia: four cases and the possible underlying mechanisms. *Neth Heart J.* 2015. November; 23 11: 539– 45.

14. Shah AH, Osten M, Leventhal A, et al. Percutaneous Intervention to Treat Platypnea-Orthodeoxia Syndrome: The Toronto Experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016. September 26; 9 18: 1928– 38.

15. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, 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

16. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Abu Dabrh AM, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence. *Stroke.* 2012. February; 43 2: 422– 31.

17. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J.* 2004. June; 25 12: 1014– 20.



DDM DATA
CARDIOLOGÍA

DDM DATA CARDIO Septiembre de 2018

FORAMEN OVAL

18. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2016. July 7; 37 26: 2029– 36.
19. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, 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. March 18; 117 11: 1397– 404.
20. Charles A, Silberstein S, Sorenson S, et al. Patent foramen ovale closure with the AMPLATZER PFO occluder for the prevention of migraine. Presented at: the 57th Annual Meeting of the American Headache Society; 2015, June 20; Washington, D.C.