



**ABORDAJE DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE EN PREVENCIÓN DE
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR CRIPTOGÉNICO RECURRENTE**

Tutor: Dr. Pérez Baztárrica, Gabriel

Autor: Dr. Toro Correa, Hilde

Título a obtener: Especialista en Cardiología
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Buenos Aires – Argentina

Diciembre – 2022

Resumen

El foramen oval permeable es una lesión cardíaca congénita, la cual durante el periodo embriológico el musculo cardíaco presenta una abertura en el tabique interauricular entre las dos cavidades superiores del corazón formado por una solapa del septum primum que se abre por el flujo de sangre de la aurícula derecha a la izquierda, cuya prevalencia en la población en general es solo el 25%. Sin embargo, durante los últimos años, es motivo de controversia para determinar el tipo de tratamiento a seguir teniendo en cuenta la variedad de opciones y determinación de criterios, en la que se superpone una alta incidencia de riesgo de sufrir un “evento neurológico isquémico”. Siguiendo el margen, este estudio comprende un análisis y comparación de varios artículos basados en ensayos clínicos aleatorios (multinacional – multicéntrico) de cierre del foramen oval permeable aplicadas en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular criptogénico recurrente, teniendo en cuenta el criterio de valoración principal, población objeto de estudio, métodos empleados, resultados y conclusiones finales.

Palabras Claves: accidente cerebrovascular, anticoagulación, cierre percutáneo, foramen oval permeable, ictus Criptogénico.

Abstract

Patent foramen ovale is a congenital cardiac lesion, which during the embryological period the cardiac muscle presents an opening in the interatrial septum between the two upper chambers of the heart formed by a flap of the septum primum that is opened by the flow of blood from the right atrium to the left, the prevalence of which in the general population is only 25%. However, in recent years, it is a matter of controversy to determine the type of treatment to continue taking into account the variety of options and determination of criteria, in which a high incidence of risk of suffering an "ischemic neurological event" overlaps. Following the margin, this study comprises an analysis and comparison of several articles based on randomized clinical trials (multinational - multicenter) of Patent foramen ovale closure applied in patients who have suffered a recurrent cryptogenic stroke, taking into account the main endpoint, target population study, methods used, results and final conclusions.

Keywords: cerebrovascular accident, anticoagulation, percutaneous closure, patent foramen ovale, Cryptogenic stroke.

ABORDAJE DEL FORAMEN
OVAL PERMEABLE

Contenido

Resumen.....	2
Abstract	3
Introducción	8
Planteamiento del Problema.....	8
Objetivos	9
Objetivo General	9
Objetivos Específicos	9
Justificación.....	9
Marco Teórico.....	10
Abordaje del Foramen Oval Permeable	10
Diagnóstico del Foramen Oval Permeable	11
Métodos	11
Accidente Cerebrovascular.....	14
Ictus Criptogénico	17
Diseño Metodológico.....	18
Tipo de Investigación	19
Material y Método	19
Fuentes y Técnicas de Recolección de Información	20
Descripción del Estudio	20
Diseño del Estudio.....	21
Variables Analizadas.....	21
Población Objeto de Estudio	21
Factores de Riesgo.....	21
Criterios.....	21
Criterios de Inclusión	21
Criterios de Exclusión	21

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Ensayos Controlados Aleatorios (ECA).....	22
CLOSURE I.....	22
PC Trial.....	25
RESPECT	28
Gore REDUCE	32
CLOSE.....	35
DEFENSE - PFO	42
Análisis General de los ECA.....	45
Resultados	65
Discusión.....	67
Conclusión.....	69
Referencias.....	70

Listado de Tablas

Tabla 1. <i>CLOSURE I - Características Principales</i> ¡Error! Marcador no definido.	
Tabla 2. <i>PC Trial - Características Principales</i>	26
Tabla 3. <i>RESPECT: Características Principales</i>	29

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Tabla 4. Gore REDUCE - Características Principales	32
Tabla 5. CLOSE - Características Principales	36
Tabla 6. DEFENSE – PFO - PFO Características Principales	42
Tabla 7. Análisis General de los ECA en prevención secundaria del ictus criptogénico.....	46

Listado de Figuras

Figura 1. Cierre del FOP Vs Terapia Médica.....	24
Figura 2. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP - Terapia Médica	25
Figura 3. Cierre del FOP Vs Terapia Médica.....	27
Figura 4. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP - Terapia Médica	28
Figura 5. Cierre del FOP Vs Terapia Médica.....	30
Figura 6. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP - Terapia Médica	31
Figura 7. Cierre del FOP - Terapia Antiplaquetaria Sola	34
Figura 8. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP - Terapia Antiplaquetaria Sola.....	35
Figura 9. Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica	37
Figura 10. Cierre del FOP Vs Terapia Antiplaquetaria Sola	38
Figura 11. Anticoagulante FOP Vs Terapia Antiplaquetaria Sola	39
Figura 12. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP Vs Terapia Antiplaquetaria Sola	40
Figura 13. Eventos Desfavorables: Anticoagulantes Vs Terapia Antiplaquetaria Sola.....	41
Figura 14. Cierre del FOP Vs Terapia Médica.....	44
Figura 15. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP Vs Terapia Médica Sola	45
Figura 16. ECA - Rango de edad	49
Figura 17. ECA - Seguimiento en Años.....	50
Figura 18. Pacientes con FOP de Mayor Riesgo.....	51
Figura 19. Cierre del FOP: Incidencia de ACV Recurrente.....	52
Figura 20. Terapia Antitrombótica: Incidencia de ACV Recurrente	53
Figura 21. Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica - Incidencia de ACV Recurrente	54
Figura 22. Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica - AIT.....	55

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 23. <i>Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica - Sangrado Mayor</i>	56
Figura 24. <i>Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica - Causas de Muerte</i>	57
Figura 25. <i>Terapia Antitrombótica: Complicaciones Importantes</i>	58
Figura 26. <i>Cierre del FOP: Análisis de Eventos del Criterio de Valoración</i> <i>Principal</i>	59
Figura 27. <i>Terapia Antitrombótica: Análisis de Eventos del Criterio de Valoración</i> <i>Principal</i>	60
Figura 28. <i>Pacientes con Fibrilación Auricular de Nueva Aparición</i>	61
Figura 29. <i>Diferentes Dispositivos Utilizados para el Cierre del FOP</i>	62
Figura 30. <i>Número de Eventos de Fibrilación Auricular de Nueva Aparición Según</i> <i>Dispositivo</i>	63
Figura 31. <i>Cierre Efectivo del Dispositivo</i>	64

Introducción

Para aquellos pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) criptogénico se incrementa la presencia del foramen oval permeable (FOP). Dada esta condición, durante los últimos años, es motivo de controversia para determinar el tipo de tratamiento a seguir teniendo en cuenta la variedad de opciones y determinación de criterios, en la que se superpone una alta incidencia de riesgo de sufrir un “evento isquémico neurológico”. Razón por la cual, se analizarán los diferentes criterios de valoración de ACV criptogénico recurrente en pacientes con FOP, métodos aplicados para observar el grado de significancia, así como los resultados óptimos esperados, evaluando la prevalencia del mismo y las variables que intervienen en la implementación de procedimientos o terapias médicas aplicadas para la prevención de ACV criptogénico recurrente.

Este estudio comprende un análisis y comparación de varios artículos basados en ensayos controlados aleatorios (multinacional – multicéntrico) de cierre del FOP aplicadas en pacientes que han sufrido un ACV criptogénico recurrente, teniendo en cuenta el criterio de valoración principal, población objeto de estudio, métodos empleados, resultados y conclusiones finales.

Planteamiento del Problema

La medicina es y será considerada como una de las ciencias que va tomada de la mano a la par de la vanguardia en innovación, profundización e investigación de patologías y/o aplicabilidad de nuevas tendencias en procedimientos médicos para mejorar la calidad de vida de los pacientes y dar un paso agigantado en avance científico a nivel local, nacional e internacional. Actualmente los diferentes procedimientos o terapias médicas aplicadas en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente, es sinónimo de controversia, debido a la búsqueda incansable de un tratamiento óptimo y seguro, teniendo en cuenta variables en la que se evalúan diagnósticos del pacientes con o sin comorbilidad preexistentes. Es por ello que dentro del desarrollo de este estudio se logrará establecer e identificar la prevalencia de recurrencia de ACV criptogénico de la población objeto (pacientes entre 16 y 60 años con FOP), y cotejar los diferentes tratamientos aplicados frente a los pros y contras, que por adaptación y versatilidad, proporcionarán información útil y valiosa, en el campo complejo de la cardiología.

Objetivos

Objetivo General

Comparar los diferentes procedimientos o terapias médicas aplicadas en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente.

Objetivos Específicos

- ✓ Analizar el criterio de valoración de ACV criptogénico recurrente en pacientes con FOP.
- ✓ Evaluar la prevalencia de recurrencia de ACV criptogénico en pacientes con FOP.
- ✓ Revisar el método aplicado y los resultados obtenidos en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente.
- ✓ Analizar las variables que intervienen en la implementación de procedimientos o terapias médicas aplicadas en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente.

Justificación

Dentro del abordaje del FOP existe un riesgo de ACV criptogénico recurrente que con el paso de los años se incrementa razonablemente en pacientes con enfermedades vasculares y diagnósticos delimitados, cuya afección de aumento está estrechamente ligada al tipo de tratamiento aplicable: cierre percutáneo del FOP Versus terapia médica. En este sentido, se hace necesario realizar un análisis profundo para establecer un mecanismo adecuado y lograr prevenir en menor cuantía el riesgo y grado de vulnerabilidad de los pacientes con presencia de una lesión cardíaca congénita, que dan pie a complicaciones adyacentes. El cual tiene como finalidad de emprender el arduo trabajo de dirimir en las técnicas, métodos y/o procedimientos establecidos para la prevención de ACV criptogénico recurrente en pacientes con FOP, que desde el punto de vista crítico se logrará establecer a que pacientes dentro del rango edad estimado para este trabajo, cumplen con los requisitos para hacer el cierre y cuales no aplicarían.

Marco Teórico

Abordaje del Foramen Oval Permeable

El punto de partida del FOP inicia en la etapa embrionaria y durante la vida intrauterina, el músculo cardíaco presenta una abertura en el tabique interauricular entre las dos cavidades superiores del corazón formado por una solapa del septum primum que se abre por el flujo de sangre de la aurícula derecha a la izquierda. Después de nacer, el incremento de presión en la aurícula izquierda produce una combinación, dando cabida al cierre del foramen oval, cuya prevalencia en la población en general es solo el 25%, individuos en los cuales no se logra esta fusión (septum primum con el secundum) dando origen al FOP.

La incertidumbre y la variabilidad en la prevalencia del FOP, enmarca rumbos detectados de acuerdo a la singularidad del paciente, cuya frecuencia de aparición se da durante las tres primeras décadas de vida con un suave incremento de tamaño a medida que avanza la edad, es decir, durante la juventud los defectos de menor tamaño se van cerrando poco a poco. Sin embargo, aumenta hasta en un 40% la incidencia del FOP en pacientes con Ictus Criptogénico en un rango de edad hasta los 55 años (Di Tullio et ál., 1992).

De acuerdo a la interpretación de Zabala (2004):

El foramen oval permeable se ha relacionado con una serie de enfermedades, dentro de las que destacan los eventos vasculares cerebrales, que tienen como común denominador el embolismo paradójico. Su principal problema es el riesgo de recurrencia que, en algunos casos, se ha visto aumentado hasta 33 veces con respecto a la población sin foramen oval permeable. El tratamiento es aún controvertido y se debate entre el uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales, la cirugía o el cierre con dispositivo. (p. 5437)

Es por tanto que, en el estudio transversal de Di Tullio et ál. (1992), se plantearon objetivos para demostrar el rol del FOP con una reducción del riesgo de ictus criptogénico y la prevalencia basada en los resultados obtenidos:

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Los pacientes con ictus criptogénico tienen una mayor prevalencia de foramen oval permeable que los pacientes con ictus de causa determinada en todos los grupos de edad, incluso después de corregir la presencia de factores de riesgo de ictus reconocidos. Esto identifica el foramen oval permeable como un factor de riesgo de accidente cerebrovascular criptogénico. Independientemente de la edad del paciente, se debe considerar la ecocardiografía de contraste cuando se desconoce la causa del accidente cerebrovascular.

Diagnóstico del Foramen Oval Permeable

Métodos

Durante años se han diversificado técnicas de diagnóstico por imagen para generar a profundidad un análisis significativo en la detección del FOP en su máxima cuantía, las cuales son ampliamente usadas, y son soporte para dar respuesta al interrogante más común: dentro de las técnicas ecocardiográficas existentes - La ecocardiografía transtorácica (ETT), la ecocardiografía transesofágica (ETE) y el doppler transcraneal (DTC) - ¿cuál puede lograr mayor precisión en los resultados y asertividad?, ¿cuál es la alternativa más viable? y si de manera conjunta se puede establecer la pauta para futuros estudios y aplicabilidad en la práctica. Por tanto, la utilización del ETE ha generado mayores beneficios y permite además excluir otro tipo de causas adyacentes al FOP, incrementa la sensibilidad del ETT y es considerada el punto de referencia (Cruz-González et ál., 2008, p, 741).

No obstante, para el protocolo médico y toma de decisiones frente al FOP, no existe una guía pionera irremplazable y con indicadores jerárquicos que deban cumplirse tal cual en la práctica, sino estudios basados en resultados óptimos. Tal es el caso propósito que plantean dos formas iniciales para la atención del caso y dirime que:

Una vez confirmado el diagnóstico estructural, los dos principales ejes que deben evaluarse para guiar el tratamiento del FOP son: 1) la probabilidad de que el FOP tenga un rol relevante en el escenario clínico, y 2) la posibilidad de recurrencia del evento clínico observado. (Pristipino et ál., 2019, como se citó en Guamán, 2019)

Cimentado en la guía idealizada, el resultado de un estudio en España, arrojó otro tipo de conjetura (en paralelo a Cruz-González), cuyo propósito fue hacer un balance para dictaminar la eficacia y exactitud de estas técnicas ecocardiográficas para el diagnóstico y

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

cuantificación del FOP, mediante práctica simultánea en 134 pacientes el uso de DTC – ETT y DTC – ETE respectivamente.

En definitiva concluyeron que:

La ETT permite un adecuado diagnóstico y cuantifica la severidad del FOP. La ETE tiene menor sensibilidad y tiende a subestimar la severidad del cortocircuito. (...) Esta técnica estaría indicada particularmente en casos de mala calidad de imagen o cuando se plantee el cierre del FOP para hacer una adecuada valoración morfológica del tabique interauricular” (González-Alujasa et ál., 2010).

La escasa evidencia y las notables inconsistencias en el criterio de los diferentes estudios, llevaron a (Schneider et ál., 1996) a realizar un análisis del FOP mediante ecocardiografía transesofágica (ETE), para determinar la sensibilidad y grado de especificidad para su detección. Con este estudio se logró establecer que en los primeros latidos existe más de una burbuja en la aurícula izquierda, se proclama la necesidad divergente del cortocircuito derecha-izquierda, cuya presencia limita la eficacia “por lo que se prefiere la modalidad de ecocardiograma transesofágico (ETE). El Doppler color en el ETE ha registrado una sensibilidad y especificidad de 100% para detectar FOP”.

El diagnóstico del FOP como responsable del evento cerebral se dice que debe ser por exclusión de otras causas; sin embargo, cada día existe más estudios que confirman esta relación, así como que al cerrarlo, el riesgo de eventos repetidos se disminuye importantemente, por lo que se recomienda que aún en pacientes sin historia de enfermedad cardíaca que tengan un evento vascular cerebral embólico, se realice un ecocardiograma combinado con prueba de inyección de burbujas, para descartar la presencia de FOP. (Vuadens y Bogousslavsky, 1998)

Otros autores convergen en que “debido al bajo nivel de la evidencia, ningún estudio es considerado de elección, y en la mayoría de los casos el diagnóstico preciso de FOP necesita aunar los aportes de diferentes técnicas”, (Pristipino et ál., 2019). Con ésta presunción, cada análisis representa el estudio de distintas variables que se conjugan alrededor del FOP (padecimientos, enfermedades, población objeto, grado de significancia en la metodología, entre otros) y finalmente desglosan el criterio clínico a partir de los resultados observados.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Wilmshurst et ál. (2000), en su estudio plantearon una mejoría en la sintomatología de los pacientes debido a los efectos generados por el cierre del FOP sobre la migraña, la cual presenta una doble relación entre FOP y enfermedad vascular cerebral (ECV), es por ello que durante años la existencia de diversos padecimientos (orthodeoxia platypnea, embolismo paradójico y embolismo sistémico no cerebral, isquemia cerebral transitoria, infarto cerebral embólico, migraña etc) y derivaciones cardíacas, se le atribuye una asociación al FOP.

En el año 2004, Cerdeira profundizó en las diferentes técnicas de diagnóstico para el FOP y elegir la mejor dentro de resultados arrojados, teniendo en cuenta los pros y contras de cada una. En primera instancia el ETE logra definir tamaño y posible asociación del FOP con aneurisma del septum y permite ahondar en otros tipos de causas de cardioembolia, por lo que resulta totalmente fiable y el más adecuado, sin embargo no es accesible, es invasivo por lo que es imposible realizar la maniobra de Valsalva debido a que el paciente debe ser sedado.

En segundo lugar el uso del ETT es un método sencillo y arroja una sensibilidad a la mitad del valor esperado, por lo que es un mecanismo improductivo, cuya solución es el uso del DTC, que finalmente, no es invasivo, presenta una sensibilidad y especificidad mejor de lo esperado. Sin embargo, logró diagnosticar la presencia del Shunt, más no la de otros trastornos o patologías asociados al FOP; en el caso de pacientes con presencia de “cardiopatía conocida la ETT suele ser suficiente para detectar las anomalías cardíacas... La ETE proporciona una resolución superior de la aurícula izquierda y el arco aórtico, especialmente en la detección de un aneurisma del tabique auricular y del FOP”. (Schuchlenz et ál., 2000, como se citó en Cruz-González et ál., 2008).

Debido a la gran variedad de subtipos de accidentes cerebrovasculares, no existe un método único para tratar a los pacientes con accidentes cerebrovasculares. Para cada situación, el examen inicial, incluida la evaluación cuidadosa del historial neurológico y médico, es el elemento principal para determinar el tratamiento y el manejo más adecuados. A pesar de los avances en las nuevas tecnologías de neuroimagen, la evaluación clínica siempre será esencial y debe realizarse con rapidez y precisión. (Nendaz et ál., 1997)

En concordancia, se ha reportado un incremento exponencial de riesgo cuando hay presencia de aneurisma del septum interatrial (ASA) en pacientes con FOP, lo que quiere

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

decir, que la asociación directa de este último repercute en un aumento significativo. La sola presencia de ASA solo repercute hasta en un 4% de la población y con asociación al FOP en un 70%.

Otros autores examinaron la asociación existente del FOP, ASA y ACV:

La presencia de FOP aislado en cualquier edad aumenta el riesgo relativo entre 1.34 y 1.83 veces, pero asociado a ASA incrementa el riesgo entre 3.9 y 4.96 veces. Especialmente en la población de pacientes menores de 55 años, este riesgo se incrementa 3.1 veces con FOP aislado, 6.14 veces con ASA y 15.59 veces con la asociación de FOP + ASA. (Overell et ál., 2000 y Mas et ál., 2001)

Sloan et ál. (2004), evalúa el desempeño de la ecografía Doppler transcraneal para la detección del FOP, de acuerdo al estudio “recomienda realizar ETE con contraste para detectar FOP y cortocircuito interauricular en el escenario agudo del ictus”. Otros coinciden en que la confluencia de técnicas genera resultados óptimos en los pacientes y exactitud en el dictamen. Según Tobe et ál. (2015) “el ultrasonido Doppler transcraneal con contraste puede detectar un cortocircuito de derecha a izquierda, pero tiene dificultades para ubicar su localización, por lo que puede ser usado en conjunto con el ETT y el ETE, para mejorar la precisión diagnóstica”.

El meta-análisis de estudios prospectivos planteado por Mojadidi et ál. (2014), logró un resultado favorable mediante el uso de la Ecocardiografía bidimensional con imágenes de segundo armónico para el diagnóstico de cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda, se obtuvo una sensibilidad y especificidad en el rango de 91 – 93% respectivamente, para el diagnóstico de FOP. Es por ello que, “el ecocardiograma transtorácico (ETT) es usualmente la primera modalidad de imagen realizada”.

Accidente Cerebrovascular

El accidente cerebrovascular (ACV), es responsable de más de una cuarta parte de las muertes documentadas a nivel mundial y causante de discapacidad grave en el adulto, sin embargo, la asociación directa de ésta con el FOP no representa una evidencia significativa para la elegibilidad del tratamiento. Para la población de adultos mayores de 55 años, la embolia paradójica asociada al FOP es una de las principales causas de ACV criptogénico, cuya atribución data de siglos atrás.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

La Organización Mundial de la Salud (OMS) precisa los ataques al corazón y los ACV como fenómenos agudos debido a obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro, así mismo, define la enfermedad cerebro vascular como el rápido desarrollo de signos clínicos de disturbios de la función cerebral o global, con síntomas que persisten 24 horas o más, o que llevan a la muerte con ninguna otra causa evidente que el origen vascular.

El síntoma más común del ACV Según la OMS “es la pérdida súbita, generalmente unilateral, de fuerza muscular en los brazos, piernas o cara. (...) existen otros síntomas como: entumecimiento en la cara, piernas o brazos; confusión, dificultad para hablar o comprender lo que se dice; problemas visuales en uno o ambos ojos; dificultad para caminar, mareos, pérdida de equilibrio o coordinación; cefalea intenso de causa desconocida; y debilidad o pérdida de conciencia”.

Para pacientes con ACV criptogénico con asociación a FOP no se encuentra establecido un tipo de procedimiento específico por las innumerables variables que rodean su estudio y afecciones derivadas, es decir, cada paciente es único y responde de manera diferente a los tratamientos. Por tal razón, la manera más sensata para deliberar por el bienestar del mismo, es la evaluación individual y determinar el riesgo – beneficio que implicaría recomendar la alternativa final (tratamiento percutáneo/quirúrgico vs tratamiento médico con fármacos antiagregantes/ anticoagulantes, entre otros).

En el transcurso del año 1992, se realiza la inclusión del catéter por primera vez, para el cierre del FOP, sin embargo, con el avance tecnológico, médico y de los diferentes tratamientos aplicados para los ensayos clínicos y lograr establecer un procedimiento líder en prevención de recurrencia de ACV. Ésta intromisión, generó efectos desfavorables y restrictivos para los ensayos clínicos aleatorios, para lograr una comparación acertada en cuanto al nivel de aceptación y significancia del cierre del FOP con el dispositivo de Amplatzer o mediante terapia médica en pacientes con embolia criptogénica.

Furlan et ál. (2012), da inicio a un ensayo para evitar ACV mediante el cierre del FOP, analizando principalmente la optimización de estos procedimientos: tratamiento médico vs el percutáneo/quirúrgico, determinó que no hubo un resultado significativo entre ambos y la diferencia porcentual fue mínima 1,3%. Cuya población y criterio de valoración principal fue seguimiento a pacientes de 18 – 60 años con asociación al Ictus.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Para determinar el efecto seguro mediante el cierre del FOP frente al tratamiento antiplaquetario Vs tratamiento antiplaquetario solo, Søndergaard et ál. (2017), en su estudio clínico realizó una asignación aleatoria de pacientes entre 18 - 59 años con ACV criptogénico dentro de los 6 meses asociados al FOP para prevenir ACV recurrente o infarto cerebral nuevo. Los resultados arrojaron que el cierre del FOP mediante tratamiento antiplaquetario solo, produjo eventos adversos graves relacionados con el dispositivo y fibrilación auricular, lo que generó una complicación superior al 5%. Por otra parte, se apreció una menor tasa de dificultad 1% aproximado, entre los pacientes seleccionados para cierre del FOP combinado con terapia antiplaquetaria.

Como antesala, se tuvieron en cuenta criterios más estrictos para analizar la eficacia Cierre del FOP vs tratamiento médico, en pacientes de 18-60 años que habían tenido un ACV criptogénico dentro de los 9 meses cuyo periodo de seguimiento fue mayor al del anterior estudio (5,9 años). El uso del ocluser Amplatzer para FOP en este ensayo resultó confiable y con resultados óptimos, pero “no hubo un beneficio significativo del cierre de un foramen oval permeable sobre el tratamiento médico solo en el análisis por intención de tratar” (Carroll et al., 2013).

Existen alternativas tangentes para prevenir la embolia criptogénica en pacientes con FOP, situación apremiante que es motivo de estudio en los diferentes ensayos, así como la búsqueda incansable para obtener resultados esperados, se convierte en la meta de muchos científicos. Para Meier et ál. (2013), - PC Trial - lograr detectar si el cierre del FOP es superior tratamiento médico y que a su vez, redujera significativamente el riesgo de eventos embólicos recurrentes, sería el protagonista. Los resultados derivados no fueron reveladores: primero el cierre del FOP con el dispositivo Amplatzer no redujo el riesgo y el porcentaje deseado fue inferior de acuerdo a la terapia médica, tuvo en periodo de seguimiento de 4,1 años y un punto negativo fue la terminación anticipada del ensayo y dentro de las disociaciones se dedujo que a largo plazo el cierre del FOP representaba un mejor beneficio.

La prevención del ACV recurrente es uno de los factores principales ensayos y estudios clínicos, con el fin de lograr reducir el riesgo en los pacientes con ACV criptogénico asociado al FOP. Años más tarde se realizó una comparación y análisis (de varios estudios) entre el cierre del FOP Vs terapia antitrombotica (anticoagulación o antiplaquetarios); siguiendo con la premisa inicial, se concluyó que “El cierre del FOP es superior a la terapia

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

antitrombótica para prevenir la recurrencia del ictus después de un ictus criptogénico... El cierre del FOP se asoció con un mayor riesgo de fibrilación auricular.” (Turc et ál., 2018), y presentó menor frecuencia en pacientes con terapia antitrombótica, reducción del riesgo en pacientes con ACV recurrente e incrementó en pacientes con aneurisma del tabique auricular. Teniendo en cuenta cada uno de los análisis, se puede decir que el cierre percutáneo del FOP llegaría a convertirse en el tratamiento más seguro en prevención de eventos recurrentes.

Ictus Criptogénico

Distintos estudios han demostrado la asociación entre el FOP e Ictus Criptogénico. En la actualidad el tratamiento de estos pacientes es controvertido, aunque hay datos a favor del cierre percutáneo del FOP. El Ictus, término procedente del latín, se utiliza para describir el carácter brusco y súbito del proceso, es decir, las consecuencias de la interrupción súbita del flujo sanguíneo a una parte del cerebro, es así como su correspondencia anglosajona “Stroke” expresa lo mismo. Según su definición, el Ictus es un “Síndrome clínico, presumiblemente de origen vascular, que se caracteriza por el desarrollo rápido de signos de afectación neurológica focal y que duran más de 24 horas o llevan a la muerte”, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad.

Los resultados de (West et ál, 2018), indican que:

El ictus es considerado como criptogénico cuando no es posible identificar su causa. Esta situación representa 20% - 40% de los casos, y es más frecuente en pacientes jóvenes. El cierre percutáneo del foramen oval permeable es una de las opciones terapéuticas propuestas para el ictus criptogénico (IC), este es un procedimiento poco complejo y con una baja tasa de complicaciones (< 1%). La frecuencia de FOP en personas que presentan IC es de 60% y, si estos tienen migraña con aura frecuente, la frecuencia aumenta a 93%.

Según (Mas et al., 2001), “El FOP y el aneurisma del tabique auricular se han identificado como posibles factores de riesgo de accidente cerebrovascular”, en su estudio arrojó un resultado significativo, los cuales constituyen un subgrupo con riesgo sustancial, para aquellos pacientes con presencia de ambas anomalías cardíacas. Cabe resaltar que esta

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

información es limitada, pero es cuantioso deliberar el mayor riesgo de accidente cerebrovascular recurrente en estas asociaciones.

La recurrencia de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) en pacientes con FOP podría deberse a mecanismos que no están mediados por el mismo. Las características clínicas que se han demostrado como predictores estadísticamente significativos son el Aneurisma del Septum Interauricular (ASIA), el tamaño del FOP, los trastornos de la coagulación, el uso de ácido acetilsalicílico en lugar de anticoagulante oral y la edad (>mayor a 55 años), dado el estudio (Pristipino et ál., 2019).

Otro padecimiento circundante genera una mención especial:

En pacientes con ictus criptogénico que presentan migraña, existe una alta prevalencia (79%) de FOP con cortocircuito de derecha a izquierda. El momento del accidente cerebrovascular en los migrañosos generalmente no está relacionado con un ataque de migraña. Estas observaciones son consistentes con la hipótesis de que el mecanismo del accidente cerebrovascular en los migrañosos es más probable que se deba a una embolia paradójica. Los futuros esquemas de clasificación de accidentes cerebrovasculares criptogénicos deben considerar la inclusión del PFO como una categoría etiológica separada. (West et ál, 2018)

Zabal (2004) por su parte, hace alusión de tres mecanismos como posibles causantes de eventos embólicos a razón del FOP, debido a la recurrencia del mismo, siendo las arritmias atriales paradójicas, el foco de atención, debido a la cuantificación incrementada en la anatomía de la fosa oval (> 1.3 cm) y amplitud del septum primum (> 0.8 cm).

Diseño Metodológico

En este apartado se hará descripción de la ruta de investigación empleada, para dar respuesta a los objetivos del estudio, punto clave para definir las técnicas de recolección de

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

la información, con el que se busca describir, analizar y comparar el comportamiento de una variable frente a otras y los criterios de selección de estudio estimado.

Tipo de Investigación

Según el nivel de medición y análisis de la información, se empleó:

- Investigación Cuantitativa: que a través del análisis estadístico existente en los estudios clínicos a valorar se permitirá una aproximación estadística del comportamiento de las variables en el criterio de inclusión como el de exclusión.

- Investigación Descriptiva: Se busca describir el método aplicado y los resultados obtenidos en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente con base a los diferentes procedimientos o terapias médicas aplicadas en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente.

- Investigación Teórica: se trata de analizar las variables que intervienen en la implementación de procedimientos o terapias médicas aplicadas en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente y considerar el criterio de valoración de ACV criptogénico recurrente en pacientes con FOP

Material y Método

Las herramientas aplicadas para la obtención de la información, permitieron dar una mayor claridad y asertividad para el análisis y comparativo de los diferentes procedimientos o terapias médicas aplicadas en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente para dar cumplimiento a los objetivos específicos.

- Método Mixto Convergente: se abordaron los datos existentes y para realizar un comparativo de los diferentes procedimientos o terapias médicas aplicadas en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente y mediante la discusión dar una conclusión final.

- Método Estudio de Casos: mediante la selección de varios estudios clínicos se busca analizar el criterio de valoración, las variables que intervienen, la prevalencia de recurrencia de ACV criptogénico en pacientes con FOP y los resultados obtenidos en los mismos.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Fuentes y Técnicas de Recolección de Información

Como fuente secundaria se dio aprovechamiento a la Tecnología de la Información, para la consulta en bases de datos como: Science Direct, Pubmed (Medline), clinicals trials, Cochrane Library, Scielo, Nejm. Empleando las estrategias de búsqueda o palabras claves (accidente cerebrovascular, anticoagulación, cierre del foramen oval permeable, embolia paradójica, foramen oval permeable, ictus criptogénico, terapia médica, cierre percutáneo etc) en español e inglés respectivamente.

Se realizó consulta literaria y bibliográfica de artículos científicos en idioma español e inglés, específicamente de aquellos estudios relacionados con el abordaje del foramen oval permeable en la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) criptogénico recurrente y sus asociaciones a otros padecimientos, informes de autores reconocidos sobre la temática de estudio, estadísticas y conceptos descriptivos enfocados en el tema. Análisis sistemático de literatura, ensayos clínicos aleatorios (ECA) multicéntrico - multinacional, análisis de subgrupos y metarregresión, pacientes con recurrencia de ACV.

El estudio se rige de acuerdo a consideraciones éticas y principios para las investigaciones médicas en seres humanos (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial).

Descripción del Estudio

Se seleccionaron seis ensayos controlados aleatorios (multinacional – multicéntrico) para comparar los diferentes procedimientos o terapias médicas aplicadas en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente, teniendo en cuenta el criterio de valoración principal, población objeto de estudio, métodos empleados, resultados y conclusiones finales. Los ensayos descritos a continuación, fueron elegidos para el desarrollo de la investigación y cumplimiento de los objetivos planteados, por su breve título y línea de tiempo en concordancia a la temática escogida como común denominador: CLOSURE I (2012), PC TRIAL (2013), RESPECT (2013, 2017), Gore REDUCE (2017), CLOSE (2017) Y DEFENSE - PFO (2018). Para la elaboración de los gráficos y tablas solo se tuvo en cuenta los valores más representativos de acuerdo a los datos obtenidos de cada uno de los ensayos, la información completa y detallada se encuentra en los originales.

ABORDAJE DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE **Diseño del Estudio**

Pacientes sin diferenciación de género entre 16 y 60 años con diagnóstico de ACV criptogénico con foramen oval permeable, mediante estudio de ensayos clínicos de referencia internacional y realizar una comparación de las variables que intervienen, el criterio y resultados obtenidos en la implementación de procedimientos en pacientes con FOP para la prevención de ACV criptogénico recurrente.

Variables Analizadas

Población Objeto de Estudio

Pacientes sin diferenciación de género entre 16 y 60 años con diagnóstico de ACV criptogénico con foramen oval permeable que mediante fuentes secundarias se obtuvo información necesaria.

Factores de Riesgo

Pacientes entre 16 y 60 años con otros padecimientos asociados al FOP: Accidente cerebrovascular recurrente, migrañas, fibrilación auricular, aneurisma del tabique.

Criterios

Criterios de Inclusión

Pacientes entre 16 y 60 años con diagnóstico de ACV criptogénico con foramen oval permeable. En el que se abordará la prevalencia de recurrencia de ACV criptogénico de la población objeto con FOP, realizando una comparación de los diferentes tratamientos de cierre percutáneo, tratamientos antiplaquetarios y terapia médica basado en los distintos estudios.

Criterios de Exclusión

Pacientes menores de 16 años y mayores de 60 años con diagnóstico diferente de causa de ACV que no sea foramen oval permeable.

Para actuar en prevención de ACV criptogénico recurrente en pacientes con FOP y determinar las tasas de riesgo producto de las intervenciones que se realizan a nivel mundial, es y seguirá siendo objeto de investigación, tal como se plantea en este trabajo. Diferentes técnicas como el cierre percutáneo, terapia médica, tratamiento antiplaquetario, tratamiento antiplaquetario solo o terapia antitrombótica entre otros, cumplen diferentes roles que de manera independiente o conjunta, arrojan resultados reveladores o no significativos. Esta selección óptima no conduce al criterio y diagnóstico definitivo para disminuir el riesgo adyacente frente al paciente a tratar.

Para dar inicio a la intromisión comparativa de los estudios seleccionados: CLOSURE I (2012), PC TRIAL (2013), RESPECT (2013 - 2017), Gore REDUCE (2017), CLOSE (2017) Y DEFENSE - PFO (2018); se ahondará de manera deductiva y descriptiva para distinguir las características y hallazgos establecidos, permitiendo un claro juicio y discernimiento crítico en el marco del abordaje de la temática, discusión y conclusión final.

CLOSURE I

Dentro del abordaje del foramen oval permeable existe un riesgo de ACV criptogénico recurrente que con el paso de los años se incrementa razonablemente en pacientes con enfermedades vasculares y diagnósticos delimitados, cuya afección de aumento está estrechamente ligada al tipo de tratamiento aplicable, para este estudio en particular representaba un enfrentamiento entre el cierre percutáneo del FOP y la terapia médica. Con una muestra de 909 pacientes y un seguimiento de 2 años, los criterios de valoración demostraron con la aplicación de dos métodos, los resultados siguientes de describen en la tabla 1.

Tabla 1. *CLOSURE I - Características Principales*

Ítems	Cierre del FOP	Terapia Médica
Pacientes Asignados	447	462
Total Muestra	909	
Rango Edad	46,3	45,7
Período Ensayo	Junio 2003 - Octubre 2008	

ABORDAJE DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE

Seguimiento	2 años	
Criterio de Inclusión	Pacientes de 18 a 60 años; ACV criptogénico / AIT dentro de los 6 meses; FOP; (ETE con un estudio de burbujas).	
Criterio de Exclusión	Otra posible causa de evento neurológico	
Dispositivo	STARFlex	
Cegamiento	Ensayo de superioridad prospectivo, de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado. Con una proporción 1:1	
Régimen Estándar Antiplaquetario	Clopidogrel (75 mg) durante 6 meses y Aspirina (81 a 325 mg) durante 2 años.	Warfarina (índice normalizado internacional proporción de 2,0 a 3,0), Aspirina (325 mg al día) o ambos.
Resultado Primario	Una combinación de ACV o AIT durante el seguimiento, muerte por cualquier causa durante los primeros 30 días y muerte por causas neurológicas entre 31 días y 2 años.	

Nota: Datos obtenidos de *Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale* (p. 991- 998) por Furlan et ál. (2012), N Engl J Med 2012; 366:991-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1009639.

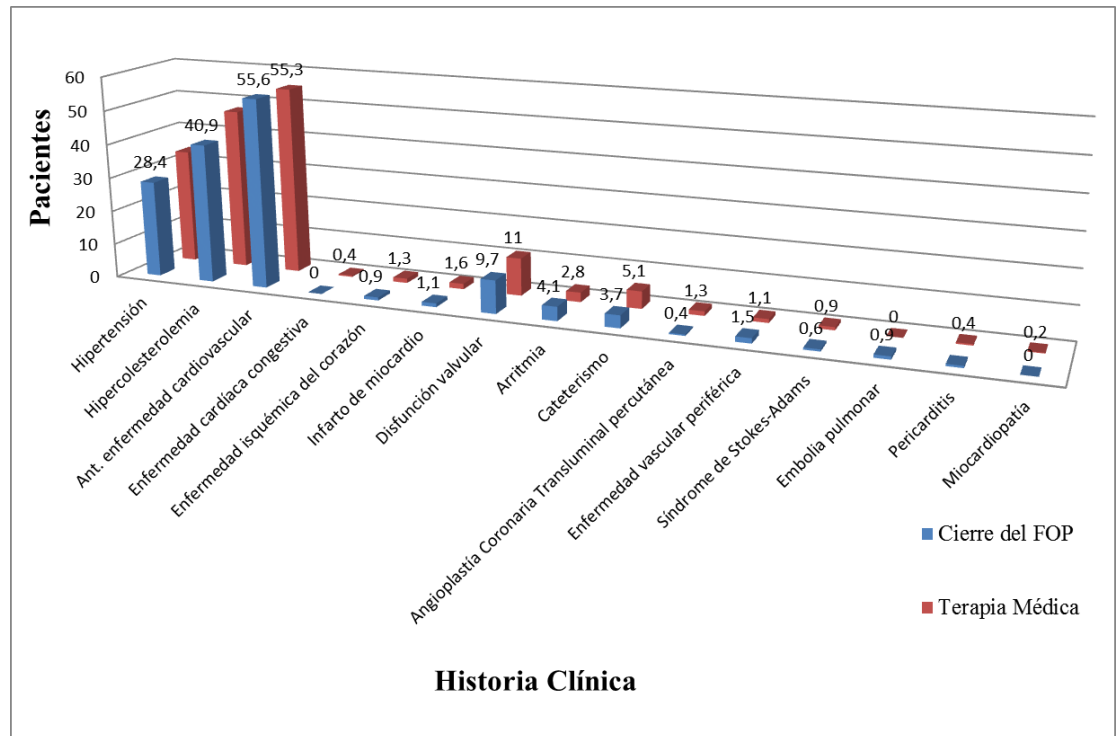
Un punto clave en el estudio era demostrar la existencia de alternativas para explicar la recurrencia de los ACV, pero la complejidad para precisar las causas del mismo, son múltiples. Por tanto, resulta dificultoso aseverar que uno de los dos procedimientos, es mejor que el otro. La conclusión del estudio, teniendo en cuenta los hallazgos y resultados finales, les tomó puntualizar a Furlan et al. (2012) que “los pacientes que presentaron accidente cerebrovascular criptogénico o AIT y foramen permeable ovale, no encontramos diferencias significativas entre el cierre con un dispositivo percutáneo más terapia antiplaquetaria y terapia médica sola con respecto a la prevención del ictus recurrente” (p. 998).

En la figura 1. Se indican los criterios de exclusión (posibles causas de evento neurológicos) determinados mediante la historia clínica de los pacientes a elección de este ensayo.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 1. Cierre del FOP Vs Terapia Médica



Nota: Datos obtenidos de *Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale* (p. 994) por Furlan et ál. (2012), N Engl J Med 2012; 366:991-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1009639.

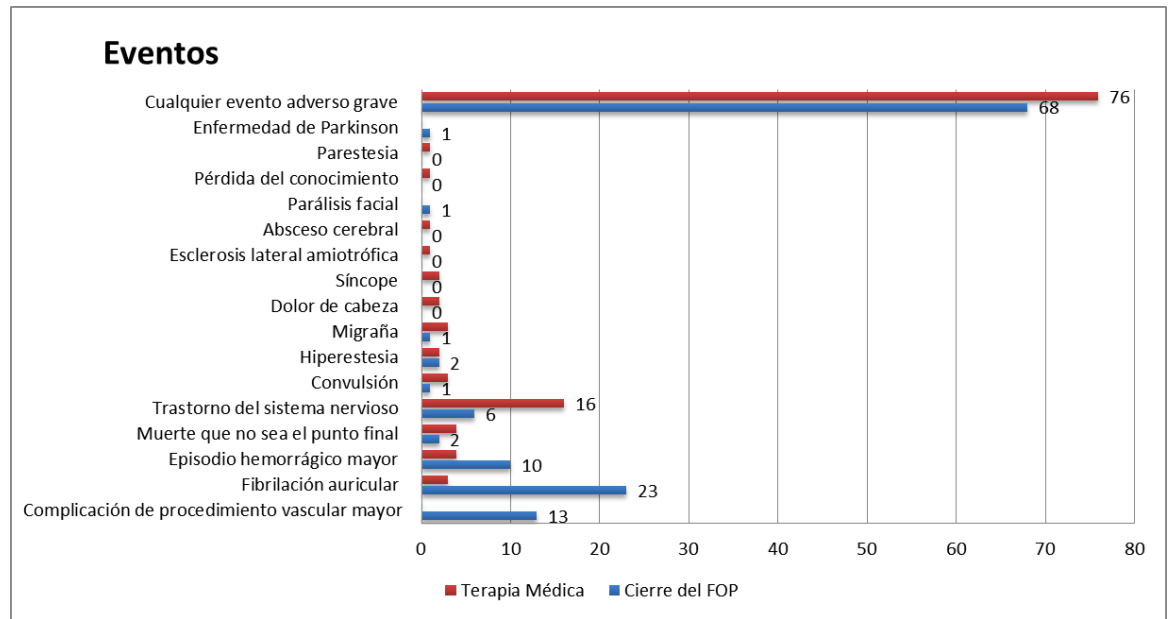
De los 447 pacientes registrados para el cierre del FOP el 28,4% corresponden a 151 pacientes que sufrían hipertensión, el 40,9% hipercolesterolemia correspondiente a 212 pacientes y por antecedentes familiares cardiovascular los 247 pacientes corresponden el 55,6%. Sin embargo para los 462 pacientes asignados para la terapia médica presentó 47,4% de hipercolesterolemia de 189 pacientes, 5,1% cateterismo y un 11% para disfunción valvular.

Los eventos desfavorables graves identificados, calculados del total de pacientes ubicados tanto en el grupo de cierre del FOP como en la terapia médica, se indican en la Figura 2.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 2. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP - Terapia Médica



Nota: Datos obtenidos de *Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale* (p. 998) por Furlan et ál. (2012), N Engl J Med 2012; 366:991-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1009639.

Los resultados indican que para aquellos pacientes asignados a terapia médica 16 presentaron trastorno del sistema nervioso y 76 casos de diferentes eventos adversos graves y 6 muertes (causadas por metástasis, suicidio, shock séptico y esclerosis lateral amiotrófica). Por otra parte el grupo de cierre del FOP sumó 2 muertes por paro y arritmia cardíaca, 13 procedimientos vasculares con mayor complicación y 23 casos de fibrilación auricular, con una reducción de 8 casos de eventos adversos graves.

PC Trial

El FOP siendo tan pequeño, genera tal persistencia y compromiso en la investigación médica actual. Suele parecer frágil y sencillo ante la vista del común, pero elegir una alternativa de tratamiento totalmente eficaz en pacientes con embolia criptogénica – que es el planteamiento inicial de este ensayo – bien sea mediante el cierre del FOP con el dispositivo de Amplatzer o la terapia médica. El análisis se llevó a cabo con una muestra de 414 pacientes, las edades medias de cada grupo no sobrepasaron los 45 años, las características del estudio se reflejan en la tabla 2.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Tabla 2. *PC Trial - Características Principales*

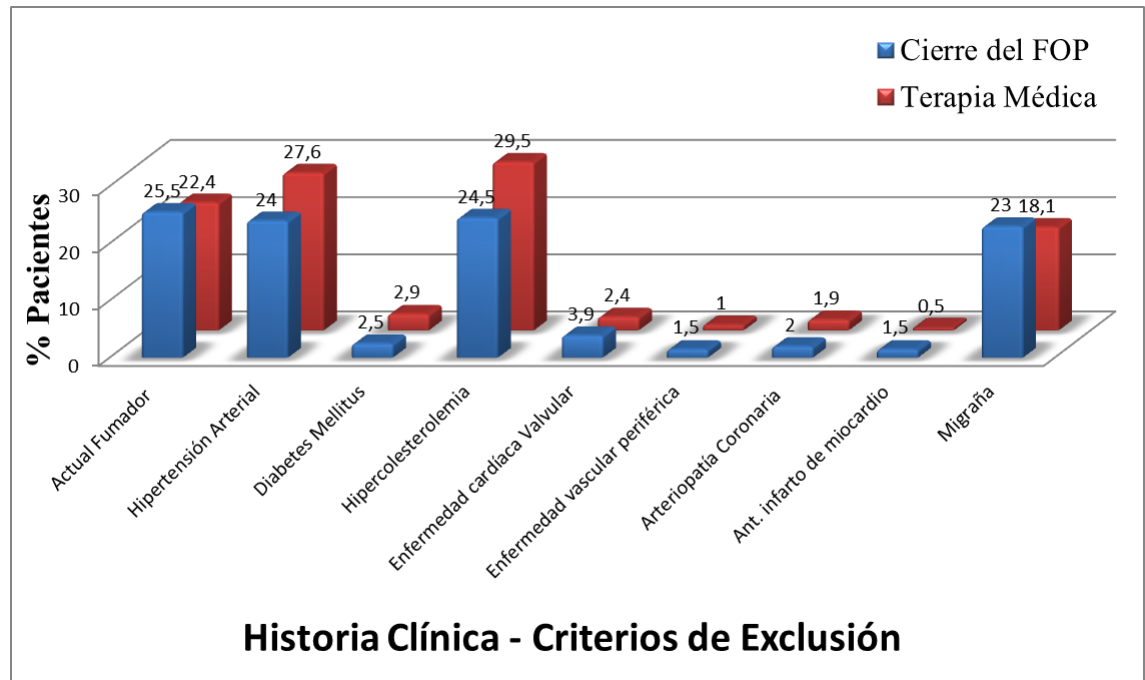
Ítems	Cierre del FOP	Terapia Médica
Pacientes Asignados	204	210
Total Muestra	414	
Rango Edad	44,3	44,6
Período Ensayo	Febrero 2000 - Febrero 2009	
Seguimiento	4,1 años	4 años
Criterio de Inclusión	Pacientes menores de 60 años; ACV; FOP; AIT / SE (ETE con un estudio de burbujas).	
Criterio de Exclusión	Otra posible causa de evento neurológico	
Dispositivo	Amplatzer	
Cegamiento	Ensayo de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado Proporción 1:1	
Régimen Estándar Antiplaquetario	Aspirina (100-325 mg) por lo menos 5 - 6 meses y Clopidogrel (75 - 150 mg) al día durante 1- 6 meses o Ticlopidina (250 - 500 mg).	Al menos un antitrombótico fármaco (anticoagulante o antiplaquetario).
Resultado Primario	Una combinación de ACV o AIT no fatal, muerte, no hubo eventos embólicos.	

Nota: Datos obtenidos de *Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism* (pp, 1083 – 1091) por Meier et ál. (2013), N Engl J Med 2013; 368:1083-1091 DOI: 10.1056/NEJMoa1211716.

Los resultados clínicos emitidos, revelaron que no hubo diferencia significativa entre las dos alternativas a comparar sin subestimar que el número de pacientes asignados a terapia médica supera en 6 al grupo del cierre del FOP, en una razón de 5 – 7 de AIT en el orden mencionado y 1- 5 ACV fatal respectivamente. Por tanto para Meier et ál. (2013) “El cierre de un foramen oval permeable para la prevención secundaria de la embolia criptogénica no resultó en una reducción significativa en el riesgo de eventos embólicos recurrentes o muerte en comparación con la terapia médica”. Supeditado a ello, la identificación previa del criterio de exclusión, interviene de manera significativa para aportar datos objetivos y observar si responden de manera eficiente a las alternativas. Siendo este un peldaño de arranque para el inicio de la investigación. Véase Tabla 3.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

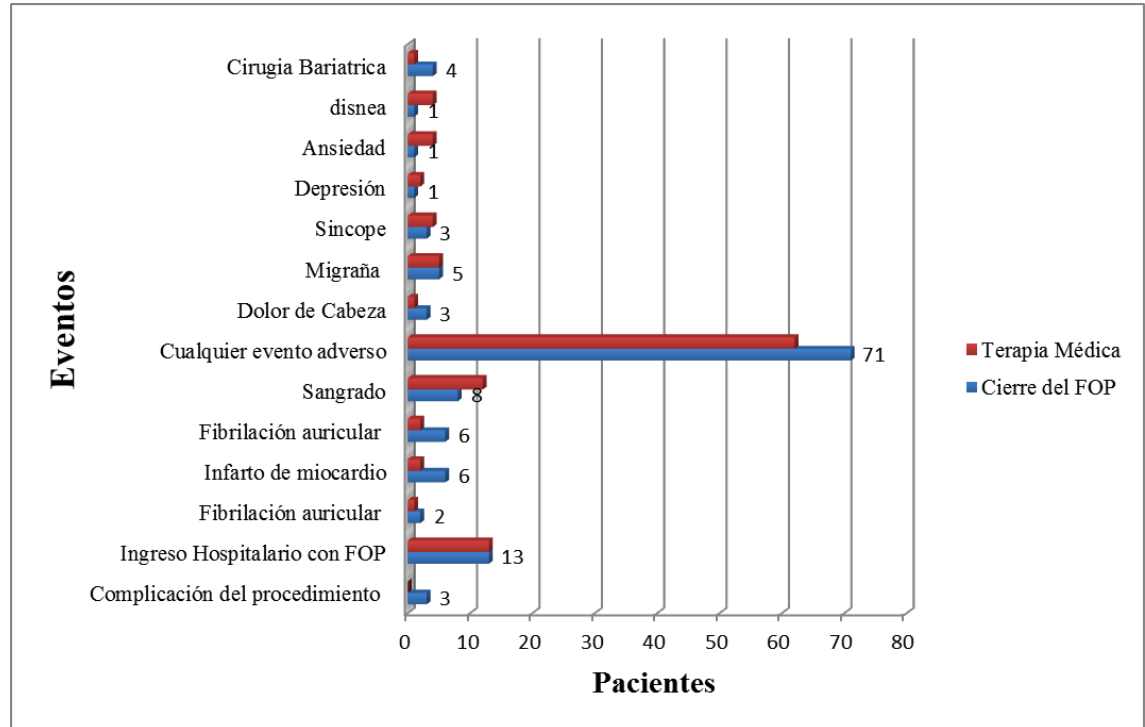
Figura 3. Cierre del FOP Vs Terapia Médica

Nota: Datos obtenidos de *Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism* (pp- 1083 – 1086) por Meier et ál. (2013), N Engl J Med 2013; 368:1083-1091 DOI: 10.1056/NEJMoA1211716.

De los 204 pacientes asignados de manera aleatoria para el cierre del FOP, el 25.5% se encuentra dentro del grupo de fumadores y el 23% presenta Migraña superior al tratamiento médico, obtuvo además un 1% de diferencia para aquellos con antecedentes de infarto de miocardio. La Hipertensión arterial e Hipercolesterolemia representó el porcentaje más alto para el grupo de terapia médica con un 27,6% y 29,5% respectivamente frente al cierre. Los resultados negativos sugieren mayor atención para el análisis. Véase Figura 4.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 4. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP - Terapia Médica

Nota: Datos obtenidos de *Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism* (pp- 1086 – 1089) por Meier et ál. (2013), N Engl J Med 2013; 368:1083-1091 DOI: 10.1056/NEJMoa1211716.

Un 34,8% de los pacientes del grupo del cierre del FOP presentaron eventos desfavorables correspondientes a 71 pacientes como se indica en la Figura 4, así mismo se evidenció sangrado en 8 pacientes durante la implantación del dispositivo en contraposición a los que si aceptaron de manera exitosa el procedimiento, de los 6 infartos de miocardio solo se produjeron 2 de manera riesgosa. Sin embargo, el 29,5% perteneciente a terapia médica reportó 12 pacientes con hemorragia como reacción de la administración de los medicamentos, igual número de pacientes con FOP ingresaron a hospitalización en los dos grupos de estudio.

RESPECT

De manera sucesiva, con ensayos precedentes e igual finalidad, Carroll et ál. (2013), hizo frente a otros investigadores, añadiendo asiduidad en el seguimiento de los casos de manera individual para lograr establecer el grado de eficiencia del cierre del FOP frente a la terapia médica, en pacientes con ACV criptogénico y FOP en prevención de ACV isquémico

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

recurrente, así como fallecimiento prematuro. De acuerdo a la Tabla 3, se describe la asignación aleatoria de pacientes para el estudio y los resultados obtenidos.

Tabla 3. RESPECT: Características Principales

Ítems	Cierre del FOP	Terapia Médica
Pacientes Asignados	499	481
Total Muestra	980	
Rango Edad	45,7	46,2
Período Ensayo	Agosto 2003 - Diciembre 2011	
Seguimiento	5,9 años	
Criterio de Inclusión	Pacientes de 18 a 60 años; ACV dentro de los 9 meses; FOP.	
Criterio de Exclusión	Otra posible causa de evento neurológico.	
Dispositivo	Amplatzer	
Cegamiento	Ensayo de etiqueta abierta y controlada, multicéntrico y aleatorizado, con adjudicación ciega de eventos de punto final Proporción 1:1	
Régimen Estándar Antiplaquetario	Aspirina (81 a 325 mg) + Clopidogrel al día durante 1 mes, seguido de monoterapia con Aspirina durante 5 meses.	Cuatro terapias: Aspirina, Warfarina, Clopidogrel, + combinación de Aspirina y Dipyridamol de liberación prolongada. Aspirina + Clopidogrel se eliminó en 2006.
Resultado Primario	Una combinación de muerte temprana por causas cardiovasculares, ACV isquémico recurrente no fatal.	

Nota: Datos obtenidos de *Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke* (pp, 1092 - 1100) por Carroll et ál. (2013), N Engl J Med 2013; 368: 1092-1100. DOI: 10.1056 / NEJMoa1301440 y de *Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke* (pp. 1022 – 1031) por Saver et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377:1022-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1610057.

Según Carroll et ál. (2013),

En pacientes de entre 18 y 60 años que habían tenido un accidente cerebrovascular isquémico criptogénico, no hubo un beneficio significativo del cierre de un foramen oval permeable sobre el tratamiento médico solo en el análisis por intención de tratar.

ABORDAJE DEL FORAMEN

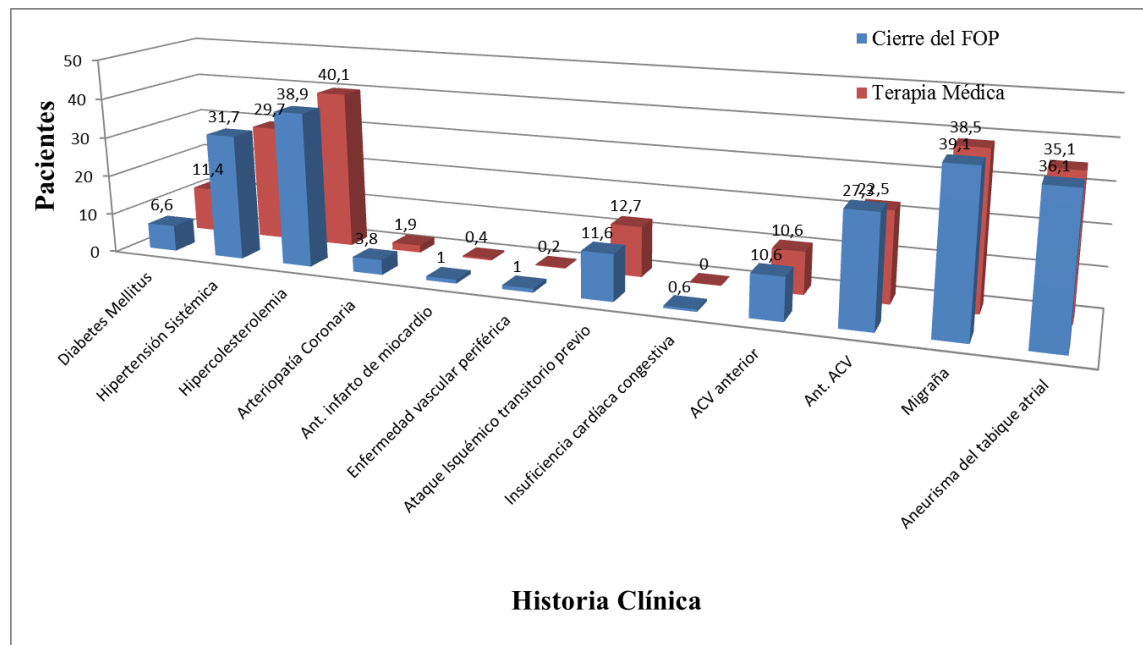
OVAL PERMEABLE

La superioridad del cierre con el uso del Amplatzer PFO Occluder se demostró en dos análisis secundarios pre especificados, con una baja tasa de riesgos asociados (p, 1100).

Siguiendo en este razonamiento, el uso del dispositivo según Saver et ál. (2017), se relacionó “con una menor tasa de accidentes cerebrovasculares isquémico recurrente que la terapia médica sola durante un período de seguimiento prolongado. El cierre del FOP se asoció con una tasa más alta de tromboembolismo venoso que la terapia médica sola”. (p, 1031)

La figura 5, hace referencia a los 980 pacientes asignados al estudio con respecto al historial clínico evidenciado, de acuerdo a las dos variantes comportamentales: terapia médica y cierre del FOP.

Figura 5. Cierre del FOP Vs Terapia Médica



Nota: Datos obtenidos de *Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke* (pp, 1092 - 1097) por Carroll et ál. (2013), N Engl J Med 2013; 368: 1092-1100. DOI: 10.1056 / NEJMoa1301440.

De los 499 pacientes situados en el grupo de cierre del FOP, el 39,1% presentó Migraña, 31,7% hipertensión sistémica y 3,8% Arteriopatía coronaria. Así mismo, se evidenció igual porcentaje de ACV anterior (10,6%) correspondiente a 53 pacientes para el grupo de cierre y 51 para el grupo de tratamiento respectivamente. En este último grupo, el

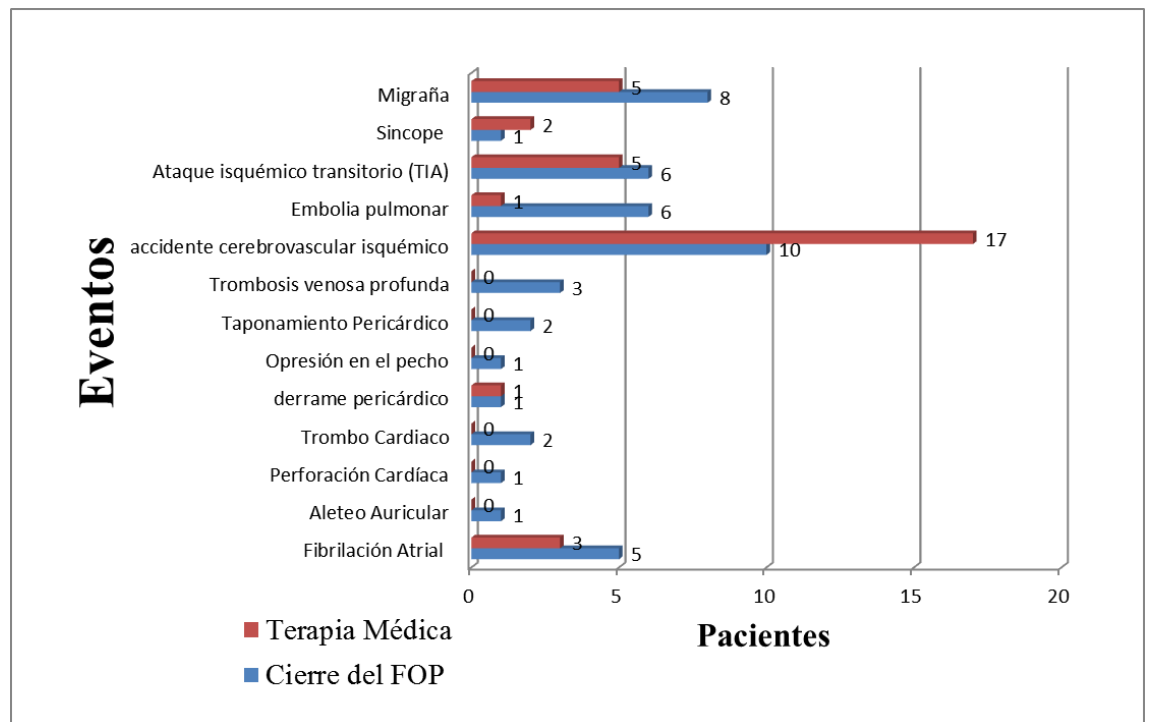
ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

40,1% presentó hipercolesterolemia y 11,4% diabetes mellitus valores realmente significativos entre otros padecimientos.

A continuación, se desligan los eventos desfavorables como resultado del seguimiento realizado a los pacientes dentro de cada grupo de estudio.

Figura 6. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP - Terapia Médica



Nota: Datos obtenidos de *Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke* (pp, 1092 - 1100) por Carroll et ál. (2013), N Engl J Med 2013; 368: 1092-1100. DOI: 10.1056 / NEJMoA1301440.

En la figura 6, se puede observar la cantidad de pacientes que presentaron eventos significativos y decisivos en la medición de operatividad y eficacia de los tratamientos aplicados. Dentro del grupo de terapia médica 17 pacientes presentaron ACV isquémico (el mayor número de casos) en comparación con el otro grupo, y en 6 de los eventos distinguidos en el estudio no hubo ningún paciente relacionado (trombosis, aleteo auricular, perforación cardíaca, trombo cardíaca, opresión del pecho y taponamiento pericardio), sin embargo ambos presentaron un caso de derrame pericárdico. En cambio, para el grupo de cierre del FOP, tuvo presencia en la mayoría de eventos, 8 casos de migraña, 6 de embolia pulmonar

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

como los más relevantes. Cabe resaltar que ocurrieron un total de 9 muertes que no se asociaron.

Gore REDUCE

Conviene señalar que durante los años, las limitantes nacientes dentro del estudio del FOP han generado innumerables resultados, tanto positivo como negativo, que resulta contradictorio y representa un dilema para determinar el mejor método y sondear las probabilidades para prevenir ACV recurrentes en pacientes con FOP posterior a un ACV criptogénico. En este aparte, se planteó como propósito confrontar los resultados del cierre del FOP más la terapia antiplaquetaria en contraste con la terapia antiplaquetaria sola. En la tabla 4, se sintetiza las derivaciones más importantes:

Tabla 4. Gore REDUCE - Características Principales

Ítems	Cierre del FOP + Terapia Antiplaquetaria	Terapia Antiplaquetaria Sola
Pacientes Asignados	441	223
Total Muestra	664	
Rango Edad	45,6	44,8
Período Ensayo	Diciembre 2008 - Febrero 2015	
Seguimiento	3,2 Años	
Criterio de Inclusión	Pacientes de 18 a 59 años; ACV dentro de los 6 meses; FOP.	
Criterio de Exclusión	Otra posible causa de evento neurológico	
Dispositivo	Helex (implantado hasta finales de 2012) Cardioform (implantado desde finales de 2012 en adelante).	
Cegamiento	Ensayo de etiqueta abierta y controlado, multinacional, prospectivo, aleatorizado y con adjudicación ciega de eventos de punto final. Proporción 2:1	
Régimen Estándar Antiplaquetario	Clopidogrel (300 mg) antes o después del procedimiento y durante 3 días con dosis de (75 mg / día) y luego reanudaron o iniciaron la opción de terapia antiplaquetaria elegida. .	Aspirina (75 - 325 mg / día ó combinación de Aspirina (50 - 100 mg / día) y Diripidamol (225 - 400 mg / día) o Clopidrogel (75 mg / día).
Ítems	Cierre del FOP + Terapia Antiplaquetaria	Terapia Antiplaquetaria Sola

ABORDAJE DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE

Resultado Primario	ACV isquémico de 24 meses después de alta médico, compuesto de ACV isquémico clínico recurrente o infarto cerebral.
-------------------------------	---

Nota: Datos obtenidos de *Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke* (pp, 1033 - 1042) por Søndergaard et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377:1033-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1707404.

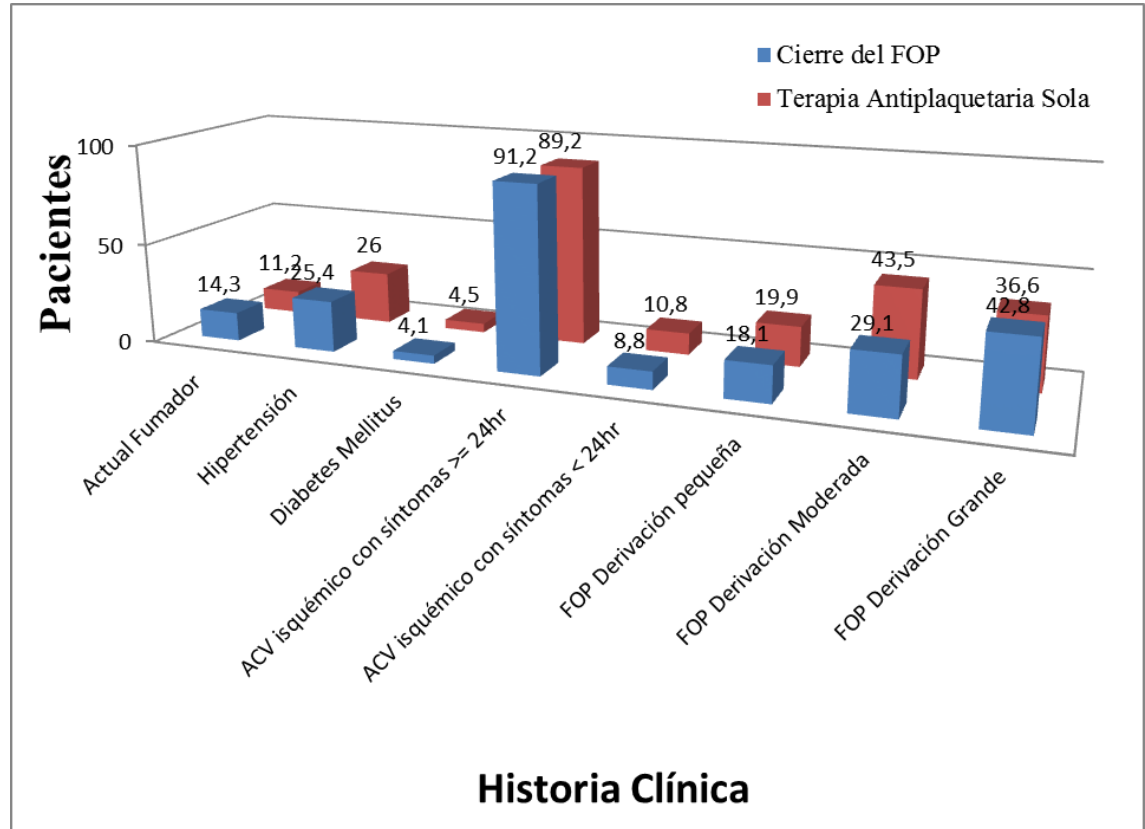
En pocas palabras, para Søndergaard et ál. (2017) basado en los resultados, “el cierre del FOP se asoció con tasas más altas de complicaciones del dispositivo y fibrilación auricular” (p, 1033). Por consiguiente, “los riesgos de un accidente cerebrovascular recurrente y un nuevo infarto cerebral fueron significativamente menores con el cierre del FOP más la terapia antiplaquetaria que con la terapia antiplaquetaria sola” (Søndergaard et ál., 2017, p, 1042).

De los 664 pacientes incluidos en el ensayo, se seleccionaron 441 para el grupo de cierre del FOP + terapia antiplaquetaria y 223 al grupo de terapia antiplaquetaria sola, con el diseño de determinar el resultado óptimo de los tratamientos para prevenir ACV recurrentes en pacientes con FOP posterior a un ACV criptogénico. Es por ello que en la figura 7, se contrasta el historial clínico de los pacientes y cuáles fueron los que presentaron mayor significancia en el desarrollo del estudio como respuesta clave para conclusión final.

Como se puede observar, el 91,2% del cierre del FOP presentó mayor incidencia de ACV isquémico con síntomas posterior a las 24 horas, frente al 89,2 de pacientes del grupo de terapia antiplaquetaria sola; para este último se produjo una derivación moderada del FOP correspondiente al 43,5% mayor al grupo de cierre (29,1%). Tales padecimientos y disyuntivas como hipertensión, diabetes mellitus y actual fumador representan valores homogéneos en ambos grupos. Como contraste se presentó una derivación grande del FOP de 42,8% del cierre y 36,6% del grupo de terapia, entre otros.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

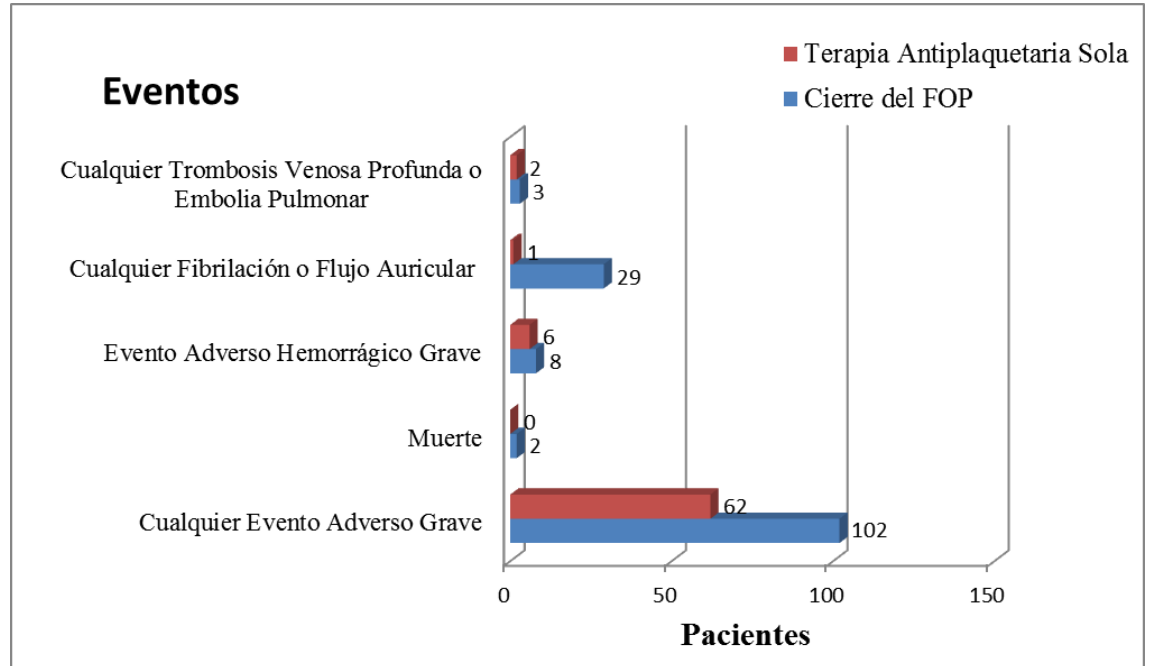
Figura 7. Cierre del FOP - Terapia Antiplaquetaria Sola

Nota: Datos obtenidos de *Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke* (pp, 1033 – 1037) por Søndergaard et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377:1033-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1707404.

De los eventos desfavorables frente a las dos disyuntivas, 102 pacientes pertenecientes al grupo de cierre presentaron cualquier evento adverso grave (definidos por los investigadores en el ensayo), 29 pacientes cualquier evento de fibrilación o flujo auricular frente a un solo caso del grupo contrario, 3 embolia pulmonar y 0 muertes registradas, como se pueden identificar en la tabla 8. Entretanto, el grupo de terapia antiplaquetaria sola obtuvo 2 muertes, 6 eventos adversos hemorrágicos grave (aparato reproductor, visual, gastrointestinal, etc) y 62 casos presentaron cualquier evento adverso grave.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 8. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP - Terapia Antiplaquetaria Sola

Nota: Datos obtenidos de *Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke* (pp, 1033 – 1037) por Søndergaard et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377:1033-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1707404.

Søndergaard et ál. (2017), “Los eventos adversos graves ocurrieron en el 23,1% de los pacientes en el grupo de cierre del FOP y en el 27,8% de los pacientes en el grupo de antiagregantes solo” (p, 1033).

CLOSE

Ciertamente se vislumbra la interminable proyección objetiva de prevención de ACV criptogénico recurrente en pacientes con FOP, para obtener el beneficio tácito entre el cierre del FOP o la anticoagulación frente a la terapia antiplaquetaria. En pocas palabras, hace referencia en la eficacia del tratamiento aplicado para prevenir ACV recurrente, sin embargo, estos autores emplearon un método aleatorio de dos grupos: el primero cierre del FOP vs terapia antiplaquetaria sola y el segundo anticoagulantes vs terapia antiplaquetaria sola con datos combinados entre estos grupos. En la tabla 5, se observan los datos básicos y concluyentes del ensayo.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Tabla 5. CLOSE - Características Principales

Ítems	Cierre del FOP	Terapia Antitrombótica (Anticoagulación o Antiplaquetarios)
Pacientes Asignados	238	Antiplaquetaria Sola - 235 Anticoagulante - 187
Muestra	663	
Rango Edad	42,9	43,8 - 43,8 - 44,7
Período Ensayo	Diciembre 2008 - Diciembre 2016	
Seguimiento	5,3 Años	
Criterio de Inclusión	Pacientes de 16 a 60 años; ACV dentro de los 6 meses; FOP; aneurisma del tabique auricular o SPI grande.	
Criterio de Exclusión	Otra posible causa de evento neurológico	
Dispositivo	Criterio del investigador, 11 utilizados: Amplatzer - FOP, Intrasept - FOP, Premere, STARFlex, Amplatzer cribriform, Figulla Flex II - FOP, Atrisept II, Amplatzer ASD, Figulla Flex II UNI, Septal Gore, Figulla Flex II ASD	
Cegamiento	Ensayo de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado Proporción 1:1:1	
Régimen Estándar Antiplaquetario	Aspirina (75 mg/ día) + Clopidogrel (75 mg/ día) para 3 meses, seguido de terapia antiplaquetaria sola para el resto del ensayo.	*Grupo de Anticoagulantes Orales: Antagonista Vitamina K (índice normalizado internacional proporción de 2,0 a 3,0) ó con anticoagulantes directos. *Grupo Tratamiento Antiplaquetario Solo ó Cierre del FOP + Tratamiento Antiplaquetario Solo: Aspirina, Clopidogrel ó Combinación de Aspirina + Diripidamol de liberación prolongada (excepto durante los 3 meses posteriores al cierre del FOP durante los cuales se utilizó el tratamiento antiplaquetario dual).
Resultado Primario	Accidente cerebrovascular (fatal o no fatal, isquémico o hemorrágico)	

Nota: Datos obtenidos de *Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke* (pp, 1011 – 1020) por Mas et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377: 1011-1021 DOI: 10.1056 / NEJMoa1705915

Siguiendo en este razonamiento, Mas et ál. (2017), concluyeron que:

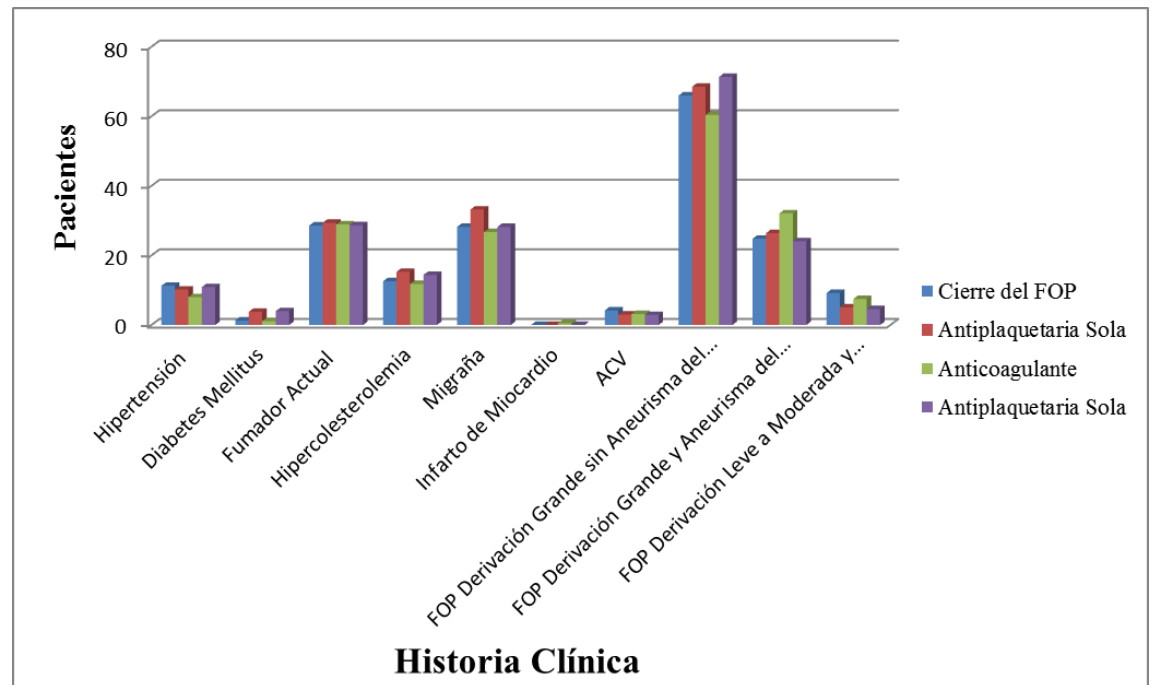
ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PEFMEARI F

Entre los pacientes que habían tenido un accidente cerebrovascular criptogénico atribuido a FOP con un aneurisma del tabique auricular asociado o una derivación interauricular grande, la tasa de recurrencia del accidente cerebrovascular fue menor entre los asignados al cierre del FOP combinado con tratamiento antiplaquetario que entre los asignados al tratamiento antiplaquetario solo. El cierre del FOP se asoció con un mayor riesgo de fibrilación auricular. (p, 1011)

Conviene señalar, que de los 663 pacientes incluidos dentro del ensayo, se realizó una aleatorización en grupos teniendo en cuenta las contraindicaciones existentes entre ellos de acuerdo a los diferentes escenarios: cierre del FOP vs terapia antiplaquetaria sola y Anticoagulantes vs terapia antiplaquetaria sola, véase Figura 9.

Figura 9. Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica



Nota: Datos obtenidos de *Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke* (pp, 1011 – 1020) por Mas et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377: 1011-1021 DOI: 10.1056 / NEJMoa1705915

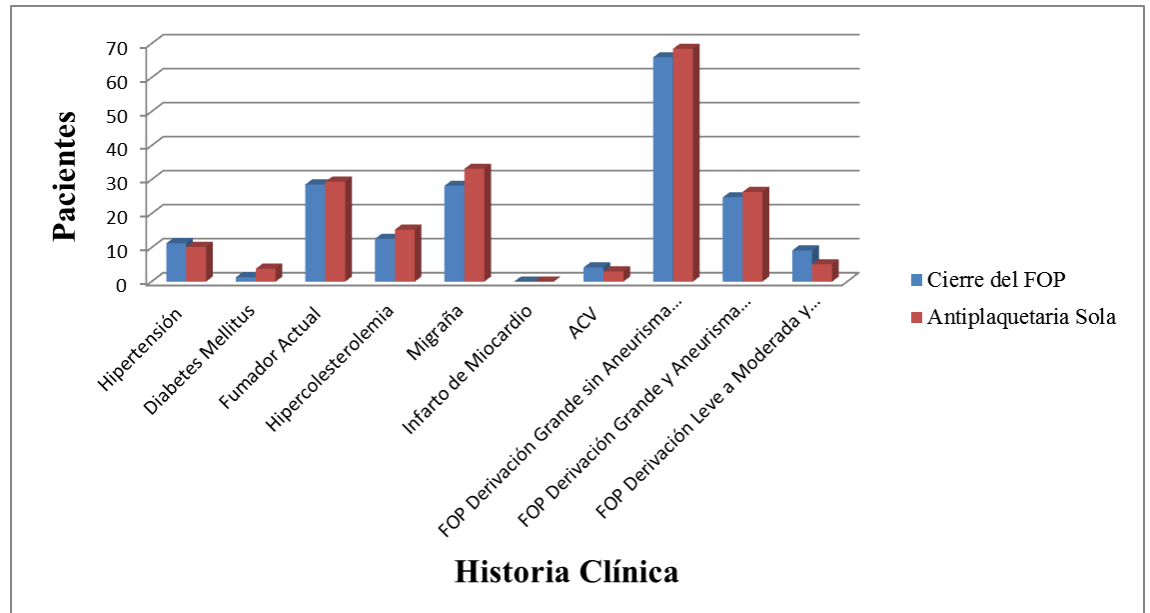
Dato relevante dentro de la comparación de los grupos, solo el 0,5% tuvo infarto de miocardio que corresponde al grupo de anticoagulante y en ninguno de los grupos restante se produjo, de igual forma la derivación grande del FOP sin aneurisma del tabique auricular

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVATO DEFMEARI F

presentó los picos más altos en cada frente. En las figuras 10 y 11 se muestra de manera detallada las características más relevantes de la historia clínica de los pacientes de estudio.

Figura 10. Cierre del FOP Vs Terapia Antiplaquetaria Sola

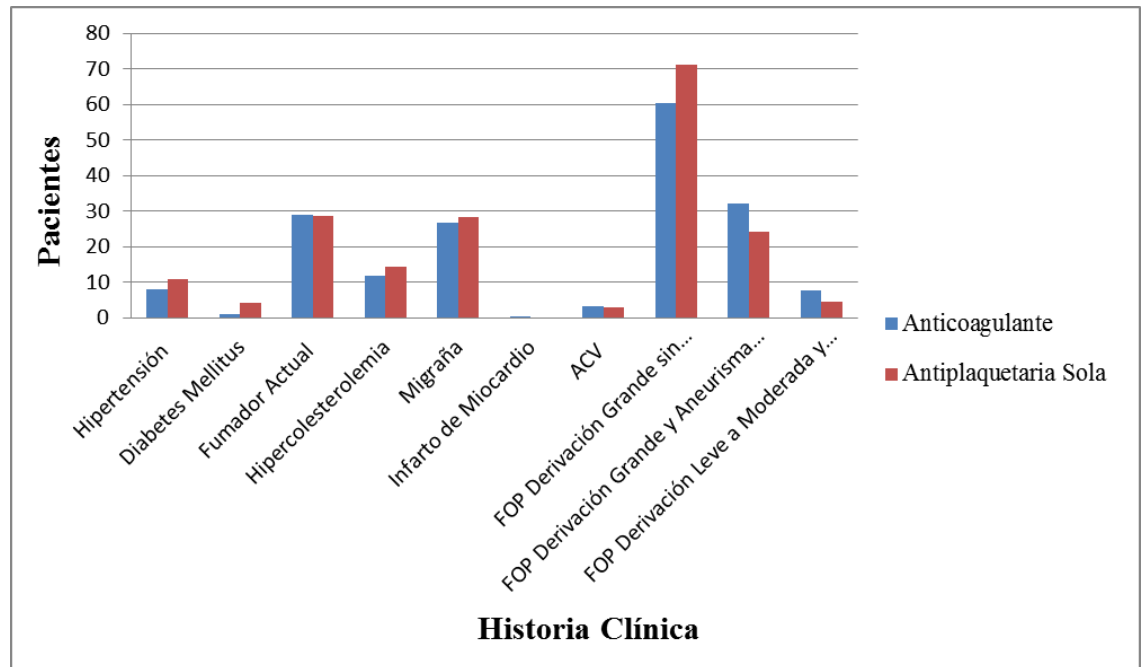


Nota: Datos obtenidos de *Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke* (pp, 1011 - 1015) por Mas et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377: 1011-1021 DOI: 10.1056 / NEJMoa1705915

Como se puede observar en la figura 10, la primera comparación es entre el cierre del FOP con un total de 238 pacientes y terapia antiplaquetaria sola con 235 respectivamente, en este grupo, el 66% de los pacientes del cierre presentaron derivación grande del FOP sin aneurisma del tabique auricular frente a un 68% del grupo antiplaquetario y el 33,2% del grupo de cierre presentó migraña en contraste a un 28,2%, siendo estas las cifras más significativas. De los fumadores actuales ambos presentan un porcentaje similar, siendo esta una condición bastante común.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 11. Anticoagulante FOP Vs Terapia Antiplaquetaria Sola

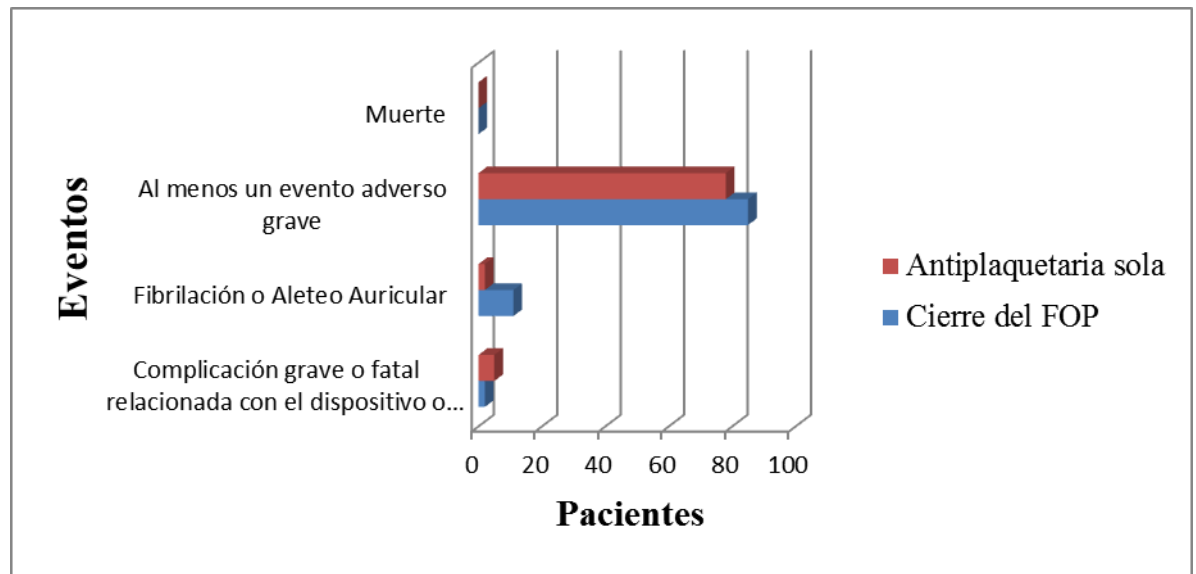
Nota: Datos obtenidos de *Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke* (pp, 1011 – 1020) por Mas et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377: 1011-1021 DOI: 10.1056 / NEJMoa1705915

La segunda comparación es entre la terapia anticoagulante con un total de 187 pacientes y terapia antiplaquetaria sola con 174 asignaciones, en este grupo presentaron derivación grande del FOP sin aneurisma del tabique auricular un 60,4% y 71,3% respectivamente. Solo el 0,5% tuvo infarto de miocardio que corresponde al anticoagulante. El 3,2% de pacientes de tratamiento anticoagulante presentó ACV mayor en 0,3% de los pacientes de antiplaquetaria sola.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 12. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP Vs Terapia Antiplaquetaria Sola



Nota: Datos obtenidos de *Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke* (pp, 1011 - 1020) por Mas et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377: 1011-1021 DOI: 10.1056 / NEJMoa1705915

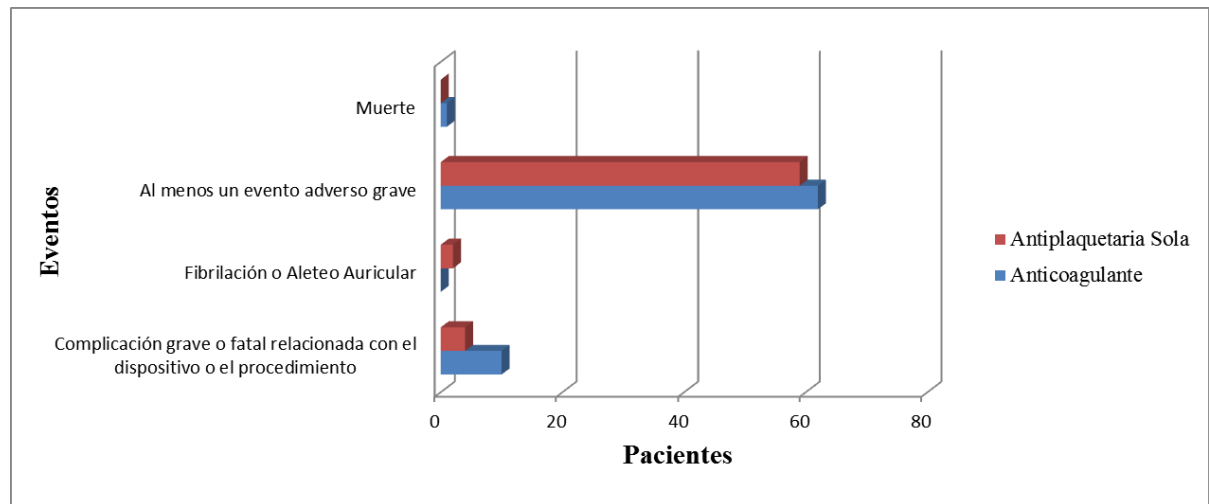
En la figura 12, se observa que de los 238 pacientes asignados al cierre de FOP 11 presentaron fibrilación o aleteo auricular y 2 en el grupo de terapia antiplaquetaria sola, 2 complicaciones graves relacionada con el dispositivo y 5 complicaciones graves relacionada con el tratamiento, y los eventos adversos graves representaron el 78% para este último y el 85% del total de pacientes del grupo antiplaquetario solo. No se presentó muertes en ninguno de los grupos.

En consecuencia, Mas et ál. (2017), determina que “las características basales y la duración media del seguimiento no difirieron significativamente entre el grupo de cierre del FOP y el grupo de antiagregación solo” (p, 1016), pero, los resultados demostraron someramente que los ACV criptogénicos tienen una tendencia alta de ser causados por el FOP.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 13. *Eventos Desfavorables: Anticoagulantes Vs Terapia Antiplaquetaria Sola*



Nota: Datos obtenidos de *Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke* (pp, 1011 - 1020) por Mas et ál. (2017), N Engl J Med 2017; 377: 1011-1021 DOI: 10.1056 / NEJMoa1705915

Los eventos desfavorables más significativos, se presentan en la figura13, sin embargo, Mas et ál. (2017), hace una aclaración primordial:

Entre los 187 pacientes del grupo de anticoagulantes, 5 se perdieron durante el seguimiento, 1 no recibió anticoagulación y 38 interrumpieron la anticoagulación. Entre los 174 pacientes en el grupo de antiagregantes solo, 1 se perdió durante el seguimiento y 9 interrumpieron el tratamiento. (p, 1017)

De los pacientes asignados a la terapia antiplaquetaria sola, 2 presentaron fibrilación o aleteo auricular mientras que en el grupo de anticoagulantes no hubo ningún evento relacionado, seguido a ello, se identificaron 10 complicaciones graves o fatales relacionadas y 4 para el grupo de antiplaquetario solo. Los eventos adversos graves representaron el 62% para este último y el 59% del total de pacientes del grupo anticoagulantes. Solo se presentó una muerte en el grupo de anticoagulantes.

ABORDAJE DEL FORAMEN
 OVAL PERMEABLE
DEFENSE - PFO

Llegado a este punto, los antecedentes enmarcados al estudio del FOP y su respuesta ante las técnicas aplicadas para determinar cuan valiosa es el efecto en los pacientes, quiénes finalmente son el punto de inflexión en el auge de la investigación médica. Dentro de este marco, se pautó un paralelo entre el cierre del FOP y el uso de la terapia médica para determinar el grado de eficacia en pacientes con ACV criptogénico y que dentro del criterio de inclusión hubiese evidencia de FOP de alto riesgo determinada.

En la tabla 6, se puede apreciar los elementos más importantes del ensayo, no obstante, en la implementación, Lee et ál. (2018), propone un bosquejo significativo a merced de la obtención de buenos resultados:

Un hallazgo que sugiere que el efecto beneficioso del cierre del FOP con un dispositivo percutáneo puede maximizarse agregando las características morfológicas del FOP, evaluadas por la ETE, a la Criterios de selección del procedimiento. Por lo tanto, además de la evaluación sistemática y estandarizada para la exclusión de muchas afecciones clínicas necesarias para considerar que un accidente cerebrovascular es criptogénico, la evaluación morfológica para diagnosticar las características positivas del FOP debe incorporarse como un criterio estricto adicional para mejorar el beneficio del cierre del FOP. (p, 2341)

Tabla 6. *DEFENSE – PFO - PFO Características Principales*

Ítems	Cierre del FOP	Terapia Médica
Pacientes asignados a cada grupo	60	60
Total Muestra	120	
Rango Edad	49,1	54,5
Período Ensayo	Septiembreb 2011 - Octubre 2017	
Seguimiento	2,8 Años	
Criterio de Inclusión	Pacientes de 18 a 80 años; ACV criptogénico $\leq$ 6 meses; FOP verificado por TEE con tabique auricular hipermovilidad (excursión $\geq$ 10 mm) o ASA (excursión $\geq$ 15 mm) o grande Tamaño del FOP ($\geq$ 2 mm).	
Criterio de Exclusión	Otra posible causa de evento neurológico	
Dispositivo	Amplatzer	
Ítems	Cierre del FOP	Terapia Médica

ABORDAJE DEL FORAMEN OVAL PFO

Cegamiento	Ensayo de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado Proporción 1:1	
Régimen Estándar Antiplaquetario	Combinación de Aspirina (100 mg / día) y Clopidogrel (75 mg / día) durante 6 meses, seguidos de Aspirina en monoterapia durante 5 meses.	Apirina, Combinación de Aspirina y Clopidogrel (75 mg / día) ó Aspirina en combinación con Cilostazol (200 mg / día). Warfarina (índice normalizado internacional proporción de 2,0 a 3,0).
Resultado Primario	Una combinación de ACV isquémico fatal o muerte, aneurisma del tabique auricular, sangrado mayor (hemorragia intracerebral espontánea, entre otros).	

Nota: Datos obtenidos de *Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO Trial* (pp, 2335 - 2342) por Lee et ál. (2018), PMID: 29544871 DOI: 10.1016 / j.jacc.2018.02.046.

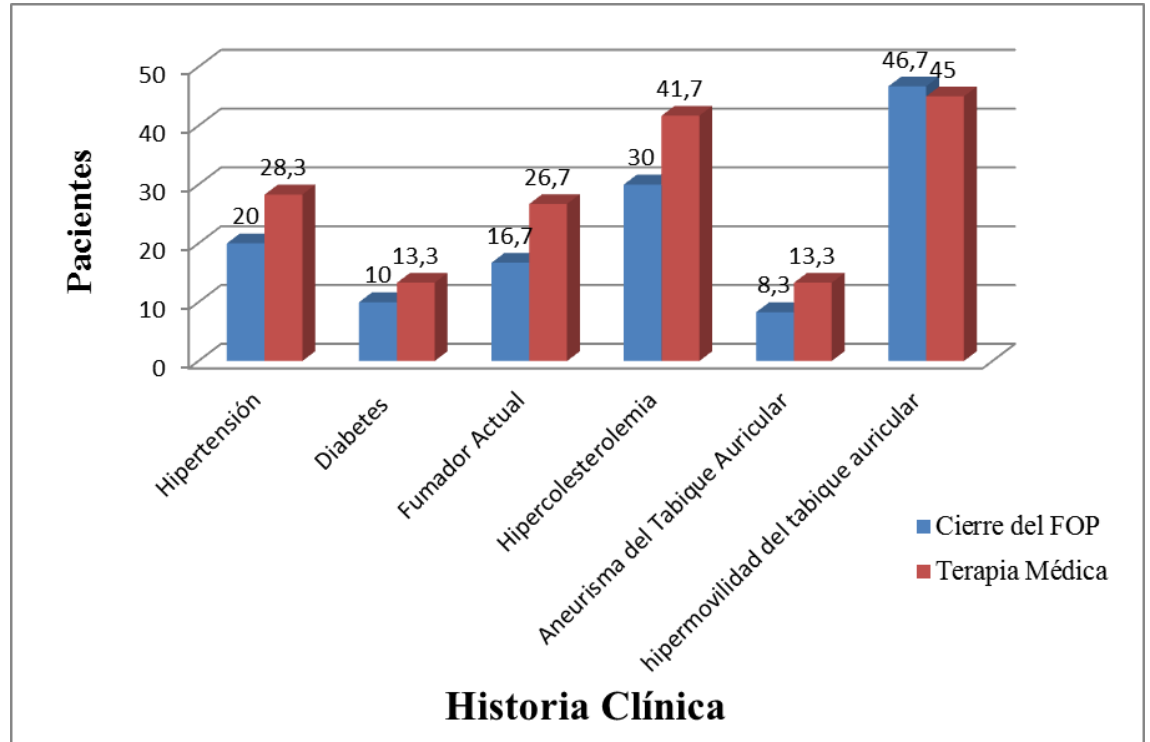
Lee et ál. (2018), “El criterio de valoración principal fue una combinación de accidente cerebrovascular, muerte vascular o trombólisis en el infarto de miocardio (TIMI), una hemorragia mayor definida durante 2 años de seguimiento” (p, 2338). De acuerdo a los autores, este criterio solo se produjo en pacientes que presentaron ACV isquémicos recurrentes y en el grupo asignado a terapia médica. Una inferencia a destacar es que el ensayo quedó inconcluso y se logró demostrar que el cierre del FOP fue la alternativa sobresaliente frente al tratamiento médico, por la alta tasa de éxito del cierre con dispositivo.

Las características de padecimientos incluidas en los criterios y proporcionadas en la historia clínica de los pacientes, son determinantes para el grado de eficacia en los tipos de tratamientos aplicados, en la que se asignaron 120 pacientes y de manera equitativa, fueron distribuidos en dos grupos: cierre del FOP y terapia médica. En la Figura 14, se muestran los más relevantes.

De los 60 pacientes asignados al cierre con dispositivo, la tasa más alta fue del 46,7% de hipermovilidad del tabique auricular por una diferencia de 1,7% superior al grupo de terapia médica, se demostró que el 26,7% eran fumadores actuales y tan solo 10 del grupo contrario. Para este último, significó un 13,3% de pacientes con aneurisma del tabique auricular, 41,7% con hipercolesterolemia y 28,3% correspondiente a 17 pacientes con hipertensión.

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 14. Cierre del FOP Vs Terapia Médica

Nota: Datos obtenidos de *Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO Trial* (pp, 2335 - 2339) por Lee et ál. (2018), PMID: 29544871 DOI: 10.1016 / j.jacc.2018.02.046.

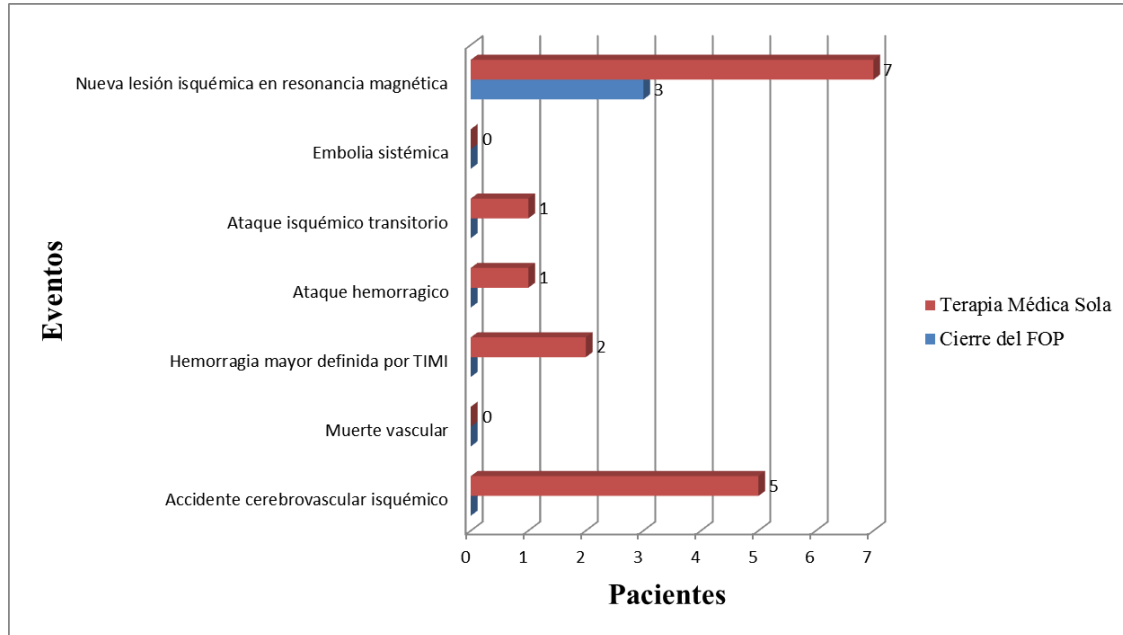
Lee et ál. (2018), manifestaron que:

Las características morfológicas del FOP y el tabique auricular adyacente, evaluadas por la ETE, son determinantes importantes del beneficio clínico del cierre del FOP con dispositivo percutáneo en pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico. En los pacientes que tuvieron un accidente cerebrovascular criptogénico reciente atribuido a FOP con un FOP grande, aneurisma del tabique auricular o hiperlaxitud, la tasa de la variable principal compuesta, así como la recurrencia del accidente cerebrovascular fue menor con el cierre combinado del FOP. (p, 2342)

ABORDAJE DEL FORAMEN

OVAL PERMEABLE

Figura 15. Eventos Desfavorables: Cierre del FOP Vs Terapia Médica Sola



Nota: Datos obtenidos de *Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO Trial* (pp, 2340 - 2341) por Lee et ál. (2018), PMID: 29544871 DOI: 10.1016 / j.jacc.2018.02.046.

Dentro de los eventos desfavorables, solo 3 pacientes del grupo de cierre del FOP presentaron nueva lesión isquémica en resonancia magnética y 7 en el grupo de terapia médica sola. No hubo muerte vascular ni embolia sistémica reportada en ninguno de los dos grupos. Sin embargo, el mayor número de casos en complicaciones los lideró el grupo de terapia médica, el 4,9% con hemorragia mayor definida por TIMI, el 10,5% ACV isquémico que corresponde a 2 pacientes, 1 ataque isquémico transitorio y 1 ataque hemorrágico, en contraparte el grupo de cierre no presentó casos con respecto a estas últimas afecciones. Véase Figura 15.

Análisis General de los ECA

Previamente, se individualizó los apartes característicos de cada uno de los ensayos, que configuran la esencialidad para el desarrollo del criterio final como consecuencia de los resultados obtenidos en los mismos. En la Tabla 7, podemos ver el acopio sincronizado de las partes fundamentales de los ECA, con 11 ítems comunes para su posterior apreciación:

Tabla 7. *Análisis General de los ECA en prevención secundaria del ictus criptogénico.*

ITEMS	CLOSURE I ¹	PC TRIAL ²	RESPECT ³⁻⁴	GORE REDUCE ⁵	CLOSE ⁶	DEFENSE-PFO ⁷
Total Muestra	909	414	980	664	663	120
Edad Promedio	46	44,45	45,95	45,2	43,8	51,8
Período del Ensayo	Junio 2003 - Octubre 2008	Febrero 2000 - Febrero 2009	Agosto 2003 - Diciembre 2011	Diciembre 2008 - Febrero 2015	Diciembre 2008 - Diciembre 2016	Septiembre 2011 - Octubre 2017
Seguimiento	2 Años	4 - 4,1 Años	5,9 Años	3,2 Años	5,3 Años	2,8 Años
Criterio de Inclusión	Pacientes de 18 a 60 años; ACV criptogénico / AIT dentro de los 6 meses; FOP; (ETE con un estudio de burbujas).	Pacientes < 60 años; ACV; FOP; AIT / SE (ETE con un estudio de burbujas).	Pacientes de 18 a 60 años; ACV dentro de los 9 meses; FOP.	Pacientes de 18 a 59 años; ACV dentro de los 6 meses; FOP.	Pacientes de 16 a 60 años; ACV dentro de los 6 meses; FOP; aneurisma del tabique auricular o SPI grande.	Pacientes de 18 a 80 años; ACV criptogénico ≤ 6 meses; FOP verificado por TEE con tabique auricular.
Criterio de Exclusión	Otra posible causa de evento neurológico.					
Dispositivo	STARFlex	Amplatzer	Amplatzer	Helex (implantado hasta finales de 2012) Cardioform (implantado desde finales de 2012).	Amplatzer - FOP, Intrasept - FOP, Premere, STARFlex, Amplatzer cribriform, Figulla Flex II - FOP, Atriasept II, Amplatzer ASD, Figulla Flex II UNI, Septal Gore, Figulla Flex II ASD.	Amplatzer

Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639¹; PC Trial NEJMoa1211716²; Respect NEJMoa1211716³ y NEJMoa1610057⁴; Gore Reduce NEJMoa1707404⁵; Close NEJMoa1705915⁶ y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046⁷.

ITEMS	CLOSURE I ¹	PC TRIAL ²	RESPECT ³⁻⁴	GORE REDUCE ⁵	CLOSE ⁶	DEFENSE-PFO ⁷
Cegamiento	Ensayo prospectivo, de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado, con una proporción 1:1	Ensayo de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado, con una proporción 1:1	Ensayo de etiqueta abierta, multicéntrico y aleatorizado, adjudicación ciega de eventos de punto final, con una proporción 1:1	Ensayo de etiqueta abierta, multinacional, prospectivo, aleatorizado y adjudicación ciega de eventos de punto final, con una proporción 2:1	Ensayo de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado, con una proporción. 1:1:1	Ensayo de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado, con una proporción. 1:1
Régimen Estándar Antiplaquetario Grupo Cierre del FOP	Clopidogrel (75 mg) durante 6 meses y Aspirina (81 a 325 mg) durante 2 años.	Aspirina (100-325 mg) por lo menos 5 - 6 meses y Clopidogrel (75 - 150 mg / día) durante 1-6 meses o Ticlopidina (250 - 500 mg).	Aspirina (81 a 325 mg) + Clopidogrel al día durante 1 mes, seguido de monoterapia con Aspirina durante 5 meses.	Clopidogrel (300 mg) antes o después del procedimiento y durante 3 días con dosis de (75 mg / día) y luego reanudaron o iniciaron la opción de terapia antiplaquetaria elegida. .	Aspirina (75 mg/ día) + Clopidogrel (75 mg/ día) para 3 meses, seguido de terapia antiplaquetaria sola para el resto del ensayo.	Combinación de Aspirina (100 mg / día) y Clopidogrel (75 mg / día) durante 6 meses, seguidos de Aspirina en monoterapia durante 5 meses.

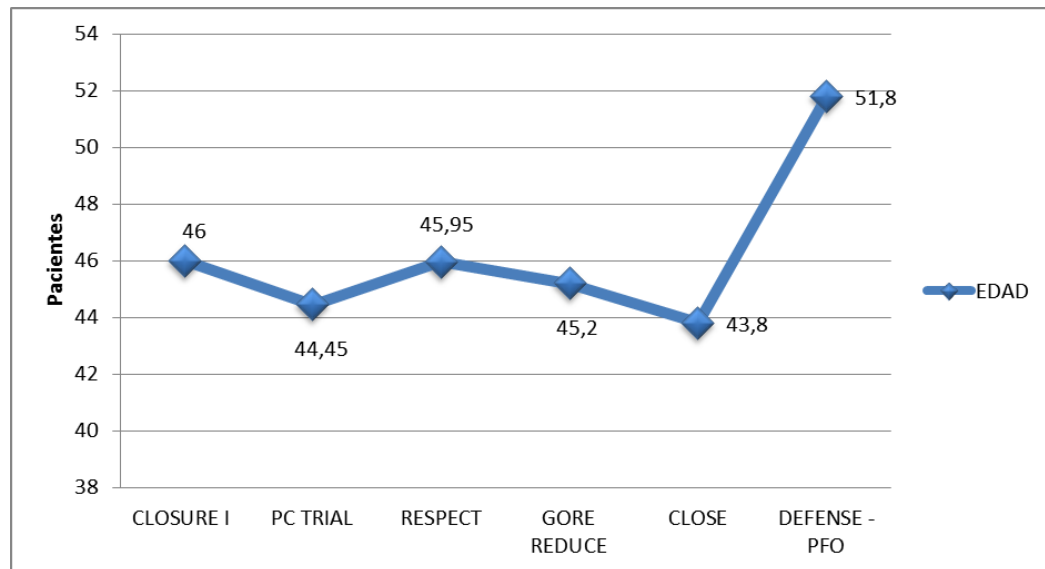
Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639¹; PC Trial NEJMoa1211716 ²; Respect NEJMoa1211716 ³ y NEJMoa1610057 ⁴; Gore Reduce NEJMoa1707404 ⁵; Close NEJMoa1705915 ⁶ y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046 ⁷.

ITEMS	CLOSURE I ¹	PC TRIAL ²	RESPECT ³⁻⁴	GORE REDUCE ⁵	CLOSE ⁶	DEFENSE-PFO ⁷
Régimen Estándar Antiplaquetario	Warfarina (Índice Normalizado Internacional – INI - proporción de 2,0 a 3,0), Aspirina (325 mg al día) o ambos.	Al menos un antitrombótico fármaco (anticoagulante o antiplaquetario).	Aspirina, Warfarina, Clopidogrel y Aspirina + Dipyridamol de liberación prolongada. La Aspirina + Clopidogrel (se eliminó en 2006).	Aspirina (75 - 325 mg / día ó combinación de Aspirina (50 - 100 mg / día) y Dipyridamol (225 - 400 mg / día) o Clopidogrel (75 mg / día).	*Anticoagulantes Orales: Antagonista Vitamina K (INI proporción de 2,0 a 3,0) ó con anticoagulantes directos. *Tratamiento Antiplaquetario Solo ó Cierre del FOP + Tratamiento Antiplaquetario Solo: Aspirina, Clopidogrel ó Combinación de Aspirina + Dipyridamol de liberación prolongada. Tratamiento antiplaquetario dual posterior al cierre del FOP.	Aspirina, Combinación de Aspirina y Clopidogrel (75 mg / día) ó Aspirina en combinación con Cilostazol (200 mg / día). Warfarina (índice normalizado internacional proporción de 2,0 a 3,0).
Resultado Primario	Combinación de ACV o AIT en el seguimiento, muerte por cualquier causa (30 días) y muerte por causas neurológicas (31 días y 2 años).	Combinación de ACV o AIT no fatal, muerte, no hubo eventos embólicos.	Combinación de muerte temprana por causas cardiovasculares, ACV isquémico recurrente no fatal.	ACV isquémico de 24 meses compuesto de ACV isquémico clínico recurrente o infarto cerebral.	ACV (fatal o no fatal, isquémico o hemorrágico).	Combinación de ACV isquémico fatal o muerte, aneurisma del tabique auricular, sangrado mayor (hemorragia intracerebral espontánea, entre otros).

Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639¹; PC Trial NEJMoa1211716²; Respect NEJMoa1211716³ y NEJMoa1610057⁴; Gore Reduce NEJMoa1707404⁵; Close NEJMoa1705915⁶ y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046⁷.

En la Tabla 7, se describe de manera general los 6 ensayos de estudio, que están basados en muestras aleatorias de pacientes con FOP, que cumplían con criterios de inclusión establecidos tales como el rango de edad, padecimientos como ACV criptogénico, entre otras causas de eventos neurológicos como indicadores excluyentes.

Figura 16. ECA - Rango de edad



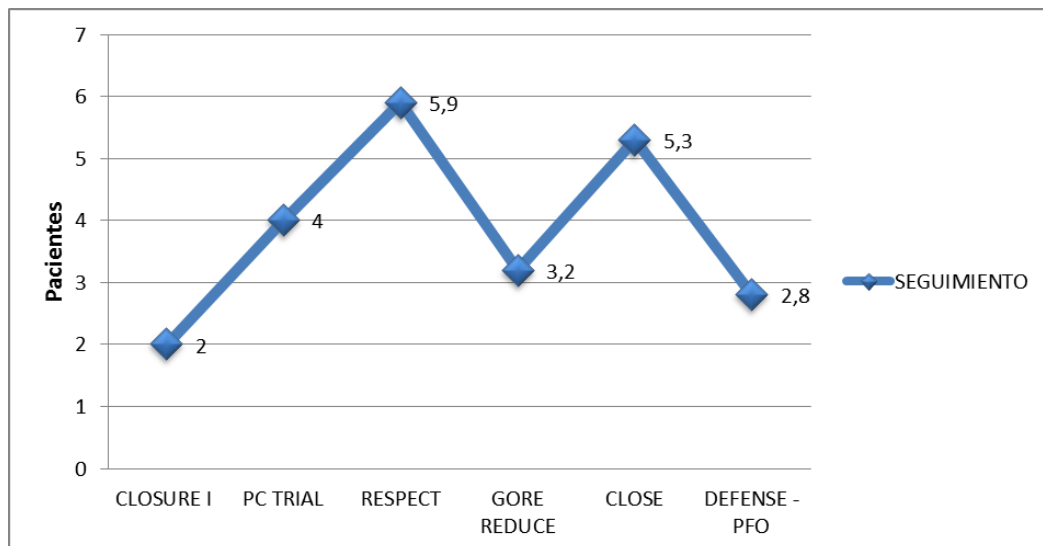
Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

Como común denominador se estableció un rango de edad de 18 a 60 años, donde la edad mínima establecida era de 16 y 80 años como la máxima, cada uno de estos pacientes contaban con características asociadas al FOP pertinente a los criterios. En la Figura 16, se puede distinguir la edad promedio de cada ECA, tal es el caso del DEFENSE-PFO que representa la mayor edad (51,8 años), seguido del CLOSURE I equivalente a 46 años, RESPECT con 45,9 años, GORE REDUCE registró 45,2 años, PC TRIAL 44,4 años y CLOSE con la menor edad promedio 43,8 años. Con la sumatoria de estas edades se puede determinar un promedio general, concerniente a 46,8 años, esta cifra constituye un indicador que permite dirigir el enfoque hacia este grupo.

Cada uno de los ECA se inició en un periodo determinado y cuyo seguimiento a razón del éxito, debido al cronograma planteado según el criterio de los investigadores y por los costos

generados. En la Figura 17, se evidencia que el estudio RESPECT, registró la mayor duración con 5,9 años, seguido de 5,3 años correspondiente a CLOSE.

Figura 17. ECA - Seguimiento en Años

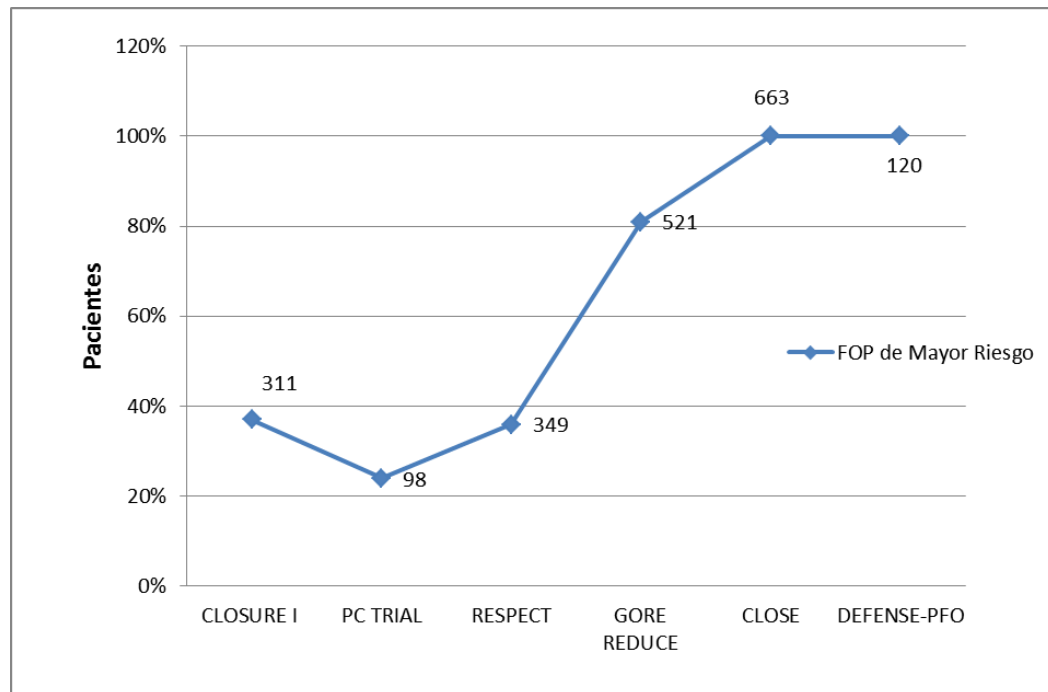


Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

El menor tiempo empleado fue de 2 años para el caso del CLOSURE I, frente al DEFENSE-PFO de 2,8 años, aun cuando éste no se logró concluir. Para el caso de GORE REDUCE y PC TRIAL de manera respectiva establecen un punto promedio de 4 y 3,2 años, tiempo estimado para observar el efecto de las alternativas aplicadas en los pacientes con FOP en prevención del ACV criptogénico recurrente.

Deliberadamente y por las estimaciones de Kaplan- Meier, del total de pacientes asignados aleatoriamente para cada estudio y en cumplimiento del criterio principal, se pudo discriminar el valor porcentual de pacientes con presencia de FOP de mayor riesgo como se puede observar en la figura 18.

Figura 18. *Pacientes con FOP de Mayor Riesgo*



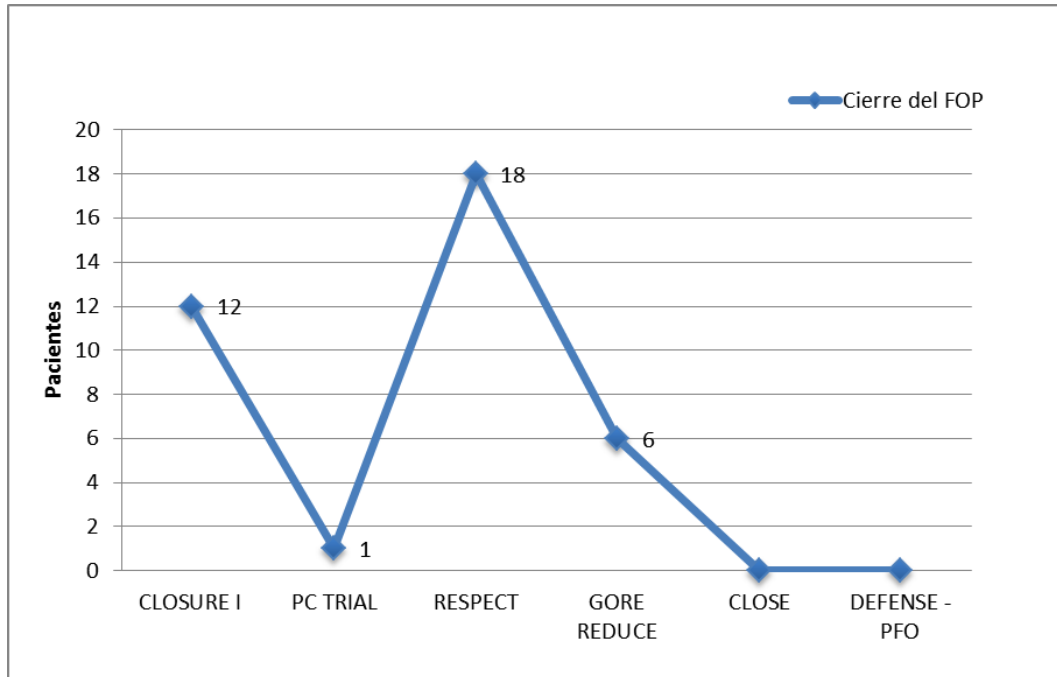
Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

Analizando las características anatómicas del FOP como la hipermovilidad, aneurisma del tabique auricular o la derivación, para determinar la presencia de FOP de mayor riesgo. Para el caso de DEFENSE-PFO mostró una condicionante $\geq 10\text{mm}$ de hipermovilidad, con derivación grande y con presencia de ASA, que representó un 100%, valor que corresponde a la totalidad de la muestra, caso equivalente en el grupo de CLOSE. Así mismo, GORE REDUCE presentó un 80% de pacientes con FOP de mayor riesgo, cuya ASA no estuvo especificada, adicional a ello tuvo una derivación moderada. Sin embargo, solo 98 pacientes de PC TRIAL presentaron esta afección, seguido de CLOSURE I – RESPECT cada uno con 36% y 37% respectivamente con presencia de ASA como determinante factible.

Dentro de las estimaciones que se presentaron en los ECA, se establecieron varias casillas específicas, que se consideraron importantes y que dentro del análisis no podíamos excluirlas: Incidencia de ACV recurrente, Aneurisma Isquémico Transitorio (AIT), Sangrado Mayor, Causas de Muerte y Complicaciones Importantes.

Incidencia de ACV recurrente se comparó frente a cada ensayo y con pacientes asignados tanto en el grupo de cierre del FOP como en el grupo de terapia antitrombótica. Véase Figura 19.

Figura 19. Cierre del FOP: Incidencia de ACV Recurrente



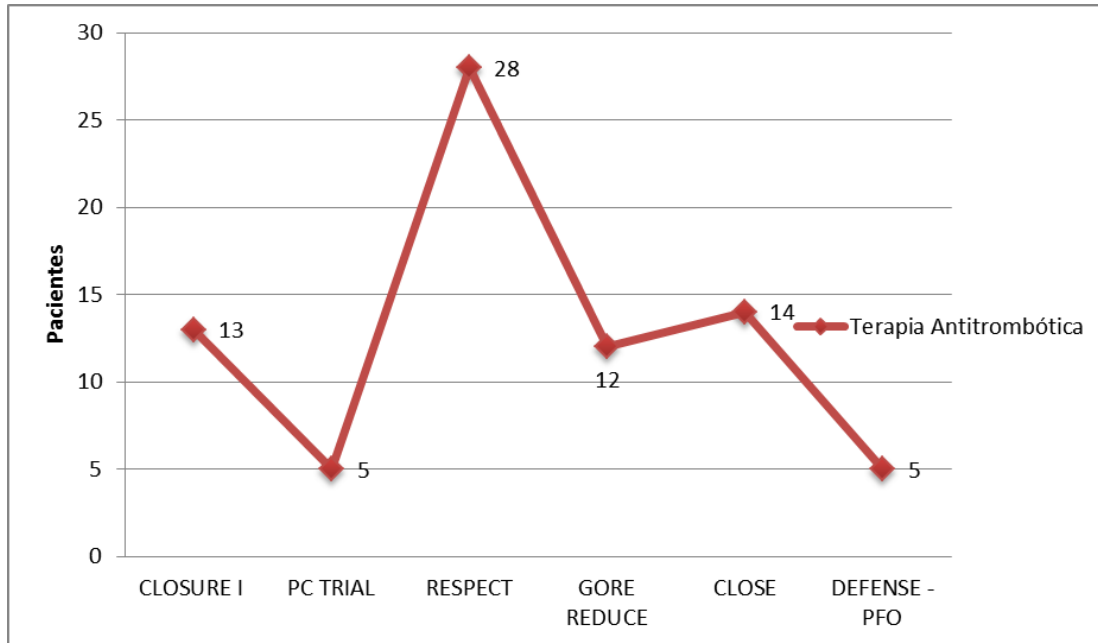
Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

En el grupo de cierre del FOP de CLOSURE I, se presentaron 12 eventos frente a RESPECT, cuyos efectos repercutieron en 18 pacientes, siendo éste el que presentó el mayor número de incidencias. Por otra parte, no hubo incidencia de ACV recurrente en CLOSE y DEFENSE-PFO, ya que las estimaciones se basaron en un total de 100 pacientes y un periodo de seguimiento establecido. Tal es el caso de PC TRIAL y GORE REDUCE, los cuales presentaron menor afección 1 – 6.

Siguiendo con las estimaciones, se planteó el efecto de la incidencia de ACV recurrente en pacientes asignados al grupo de terapia antitrombótica, para evaluar el grado de ocurrencia. Es por tanto, que en la Figura 20, se puede dimensionar claramente los resultados obtenidos. Los

ensayos de PC TRIAL y DEFENSE-PFO presentaron igualdad de condición en sus pacientes con una precisión de 5 – 5 pacientes respectivamente.

Figura 20. *Terapia Antitrombótica: Incidencia de ACV Recurrente*



Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

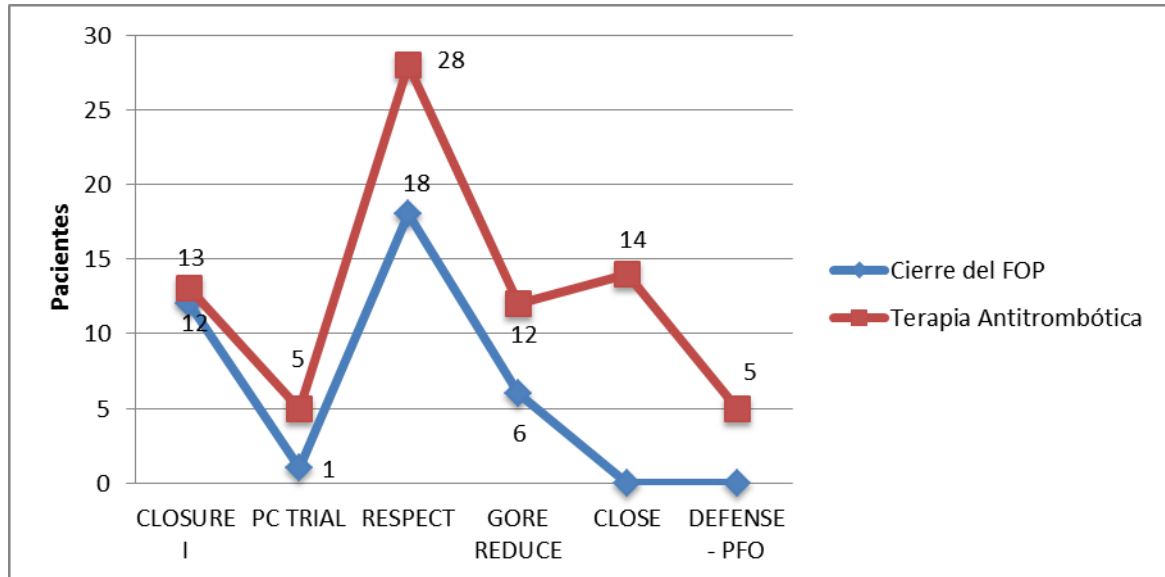
Aunado a ello, RESPECT obtuvo la mayor significancia en incidencia de ACV recurrente, con 28 pacientes en total. De manera sucesiva por cantidad de pacientes y con un punto de diferencia sistemática, los ensayos de GORE REDUCE, CLOSURE I y CLOSE presentaron 12, 13 y 14 eventos relacionados.

Para establecer la mayor incidencia de ACV recurrente en los pacientes que de manera aleatoria fueron asignados al cierre del FOP o en su contraparte terapia antitrombótica. Basado en esta proposición, la figura 21, hace referencia a la fusión de los resultados descritos en la Figura 19 y Figura 20, con la finalidad de mostrar una perspectiva general de cada ensayo.

RESPECT presentó mayor incidencia tanto en el grupo de cierre del FOP como en el grupo de terapia antitrombótica con 18 y 28 pacientes, seguidamente de CLOSURE I con 12 en el primer orden y 13 en el segundo grupo. En tercer lugar y no menos importante, se ubica GORE REDUCE

el cual presentó 6 eventos de incidencia en pacientes asignados al cierre y 12 en el grupo de antitrombótico.

Figura 21. Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica - Incidencia de ACV Recurrente



Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

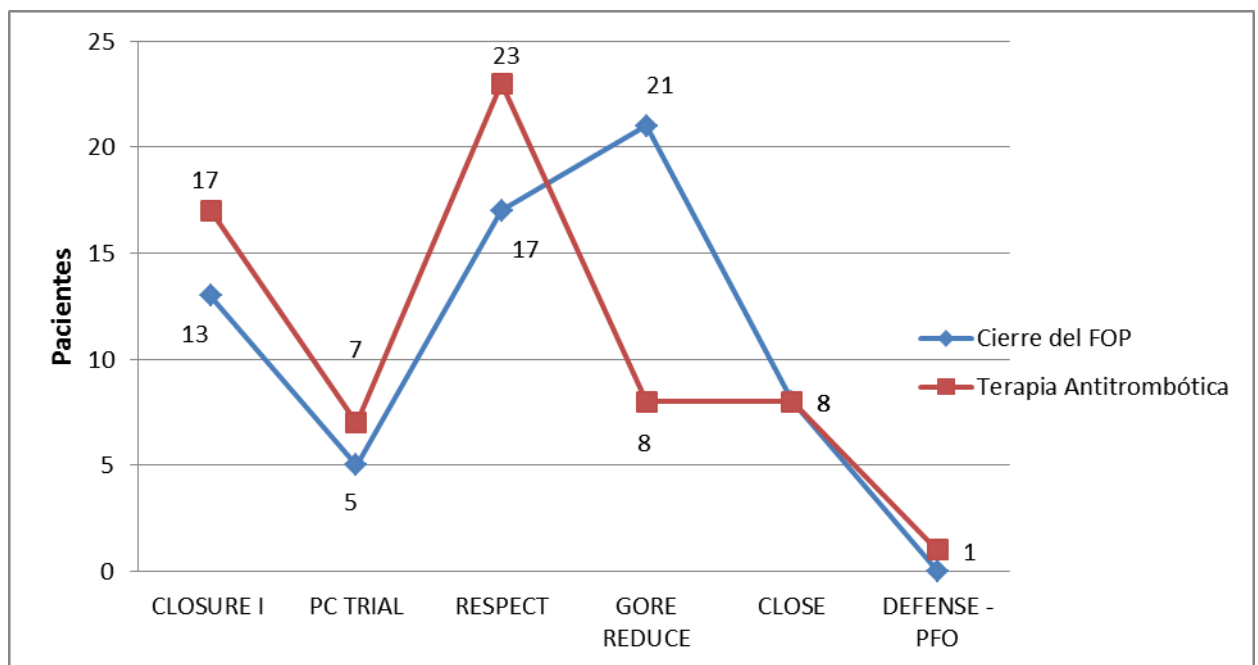
Reanudando la descripción, PC TRIAL presentó menor afección en ambos grupos, con una distribución de 1 y 5 respectivamente. No obstante, el grupo de cierre del FOP en el ensayo CLOSE determinó 0 pacientes con incidencia de ACV recurrente y 14 en el grupo contiguo, razón similar ocurrió en DEFENSE-PFO con incidencia nula y 5 en el grupo de terapia.

Entretanto, los valores estimados en relación a la totalidad de eventos resultantes en el grupo de cierre y terapia antitrombótica, tiene una especial particularidad como efecto adverso en los pacientes, que se pueden catalogar como puntos básicos en el direccionamiento crítico de los investigadores para alcanzar resultados óptimos sobre la marcha.

Conviene señalar el total de eventos resultantes de ataque isquémico transitorio representado en la Figura 22, que ciertamente reúne los datos más relevantes: seguimiento de 2 años, pacientes situados en cada grupo y el cociente de riesgo que permitirá mayor claridad en el análisis. En esta parte, se puede observar que tanto GORE REDUCE como CLOSE presentaron 8

eventos de ataque isquémico transitorio en el grupo de terapia y 8 en el grupo de cierre para este último ensayo. La mayor inclinación es liderada por RESPECT, correspondiente a 23 eventos con AIT del total de pacientes ubicados en el grupo de terapia antitrombótica frente a 21 ubicados en el grupo de cierre de GORE REDUCE. Paralelamente, se concentraron un total de 17 eventos en cada grupo de tratamiento, para CLOSURE I en el grupo de terapia y para RESPECT en el grupo de cierre.

Figura 22. Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica - AIT



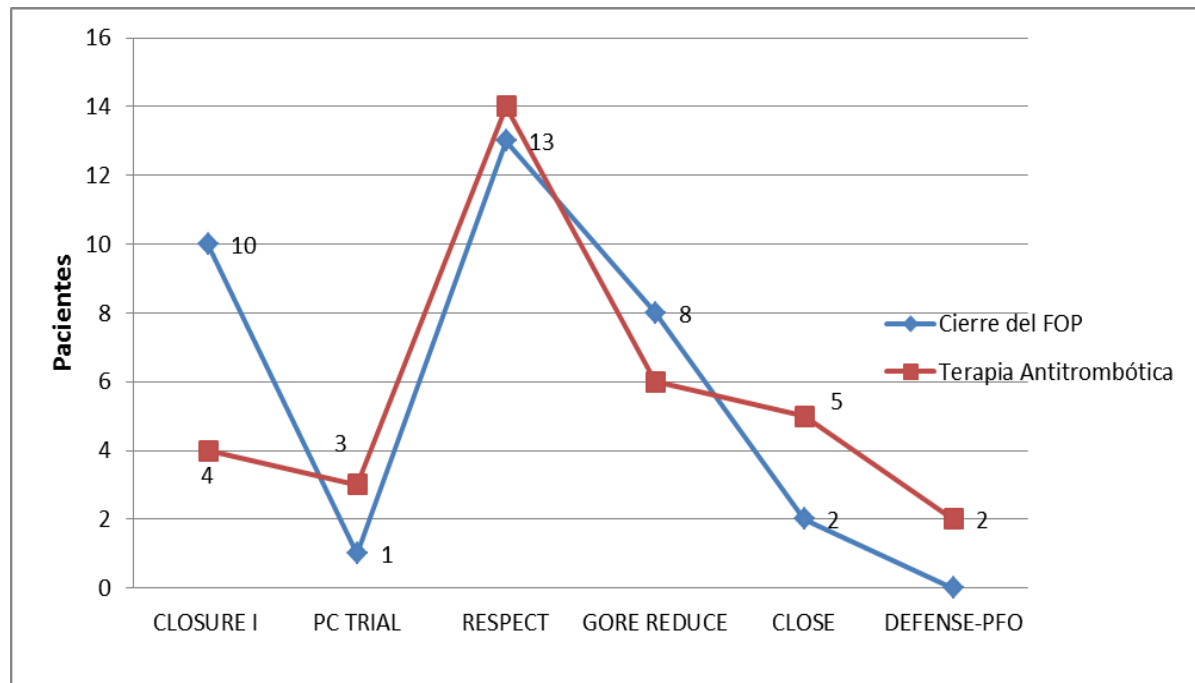
Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

Al mismo tiempo, PC TRIAL representó un total de 5 eventos de AIT en el grupo de cierre frente a 0 de DEFENSE-PFO, que aunque no difiere del resto, corresponde en menor cuantía esta afección, sin embargo, presentó un solo caso en el grupo de terapia antitrombótica.

Siguiendo este razonamiento, en la Figura 23, se puede observar el total de pacientes que presentaron sangrado mayor tanto en el grupo de cierre con dispositivo como en el grupo de terapia; en este caso en particular RESPECT sigue liderando los eventos para el criterio de valoración principal, 13 en el grupo de cierre frente a 14 del otro grupo. Así mismo, DEFENSE-

PFO representa el menor valor en ambos grupos con 0 y 2. Por otra parte, CLOSURE I obtuvo 10 casos en el grupo de cierre, frente a 8 de GORE REDUCE; con una menor proporción en el grupo de terapia antitrombótica, CLOSE presentó 5 superando en 2 eventos de AIT por encima de PC TRIAL, que obtuvo solo 3.

Figura 23. Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica - Sangrado Mayor



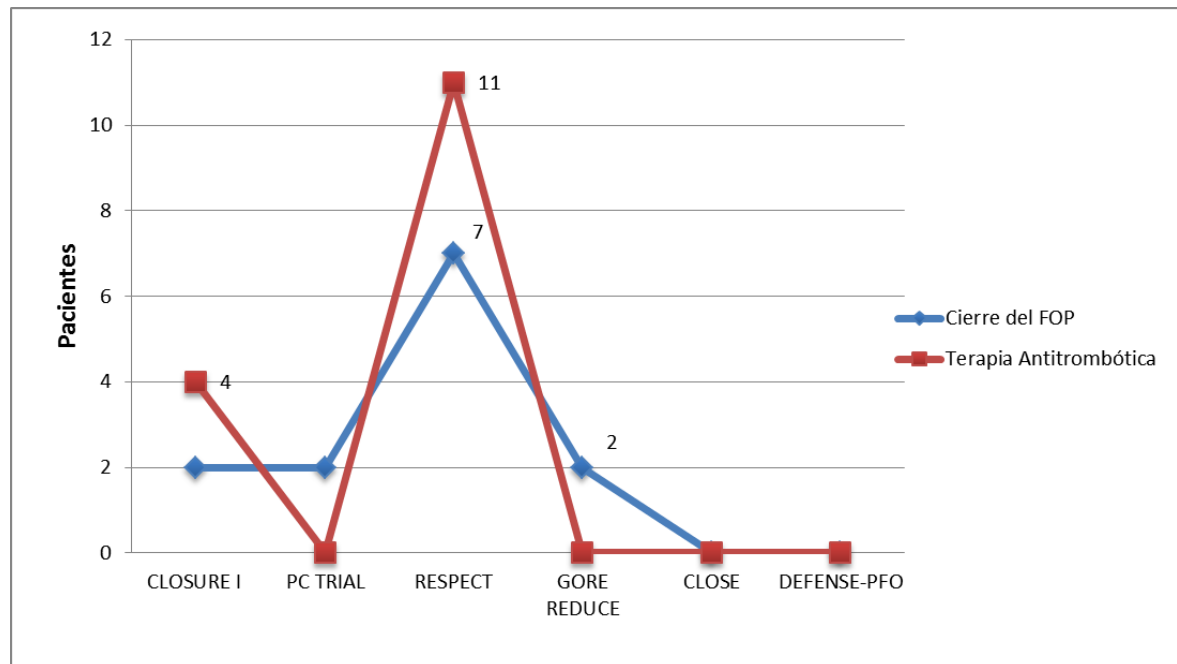
Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

Llegados a este punto, se define la paradoja más compleja y que seguirá representando un misterio absoluto: la muerte, aun cuando las opciones latentes y los avances contractuales desestiman la naturalidad del ser en su máxima plenitud, existe un poder subjetivo, por llamarlo de esa forma, que confluye de manera inmersa o inherente en el profesional de la salud y es salvar y extender el periodo de vida, aplicando sus conocimientos a través de la investigación de las técnicas existentes y basados en la responsabilidad y compromiso con el paciente.

De acuerdo a este paréntesis, la mortalidad es el margen de error de las investigaciones y del día a día, al que no se desea llegar, sin embargo, ocupa un ítem bastante significativo, que

revela el porqué de las cosas y de la incidencia del mismo. En la Figura 24, se sintetiza el total de muertes por todas las causas existentes en los pacientes, que se sometieron a cierre del FOP o terapia antitrombótica.

Figura 24. Cierre del FOP Vs Terapia Antitrombótica - Causas de Muerte



Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

PC TRIAL, GORE REDUCE, CLOSE y DEFENSE-PFO no presentaron muertes dentro del grupo de terapia antitrombótica, en comparación con RESPECT que obtuvo la mayor mortalidad, 11 pacientes, frente a 4 de CLOSURE I. En cambio para el grupo de cierre con dispositivo, hubo una constante de 2 muertes en cada uno de los siguientes ensayos: CLOSURE I, PC TRIAL y GORE REDUCE. RESPECT por su parte se mantuvo por encima con 7, mientras que CLOSE y DEFENSE-PFO se mantuvieron en la misma tendencia con cero muertes dentro del grupo del cierre del FOP. La sumatoria final de muertes por grupo se establece de la siguiente forma: 15 muertes en el grupo de cierre y 13 en el grupo de terapia médica.

Adicional a ello, las complicaciones que resultan durante o después de los procedimientos empleados, hacen parte de la estadística de la investigación y revelan información importante para

las decisiones finales. En la Figura 25 se establece el efecto de las complicaciones importantes en los pacientes asignados al grupo de cierre del FOP.

Figura 25. *Terapia Antitrombótica: Complicaciones Importantes*



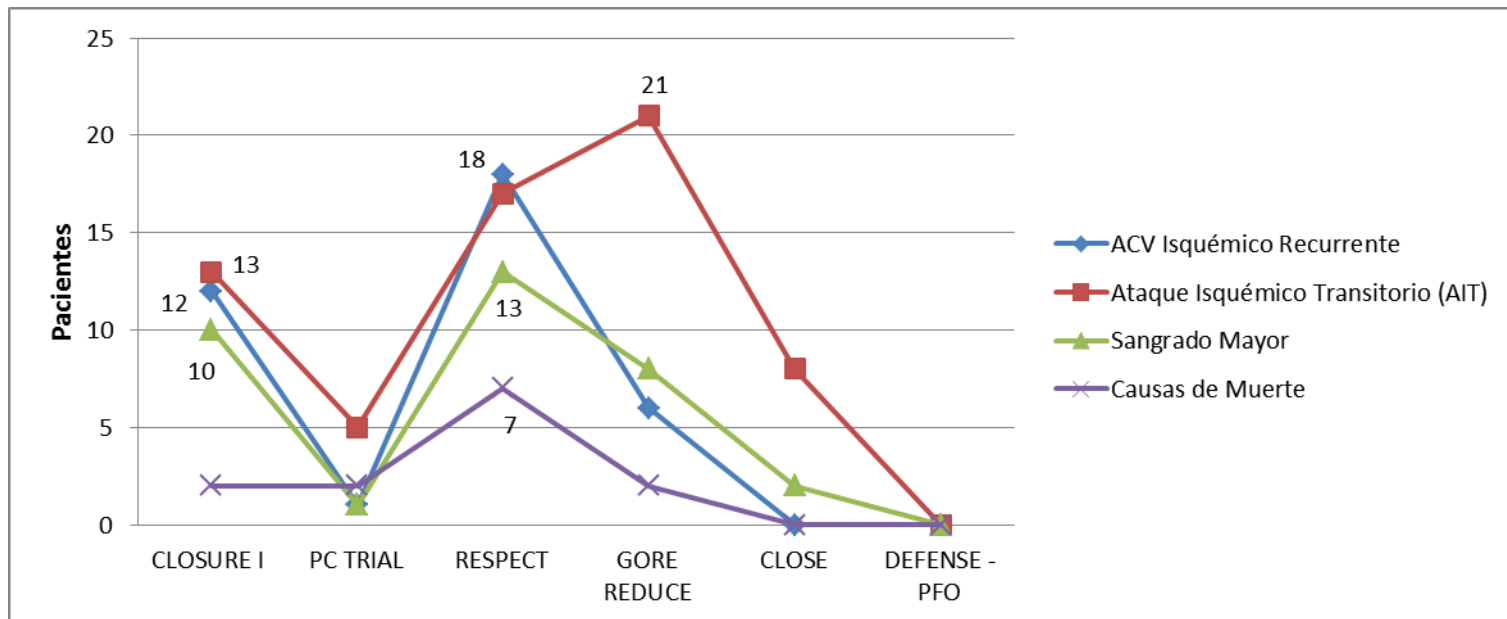
Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

El menor número pacientes con complicaciones por cierre del FOP se dio en el ensayo de PC TRIAL con 0 casos y DEFENSE-PFO con 2; asimismo, GORE REDUCE, RESPECT Y CLOSURE I evidenciaron de manera respectiva, un total de 11, 12 y 13 complicaciones de pacientes que fueron asignados de manera aleatoria a este grupo de cierre. Por otra parte CLOSE obtuvo la mayor incidencia con 14 eventos, en la que podemos resumir un total de 52 de los ECA.

ABORDAJE DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE

En la Figura 26, se sintetizan las estimaciones de Kaplan-Meier de cada uno de los eventos del Criterio de Valoración Principal que se presentaron en pacientes asignados al grupo del cierre del FOP como lo son: Incidencia de ACV recurrente, Aneurisma Isquémico Transitorio (AIT), Sangrado Mayor y Causas de Muerte, las cuales fueron descritas anteriormente.

Figura 26. Cierre del FOP: Análisis de Eventos del Criterio de Valoración Principal

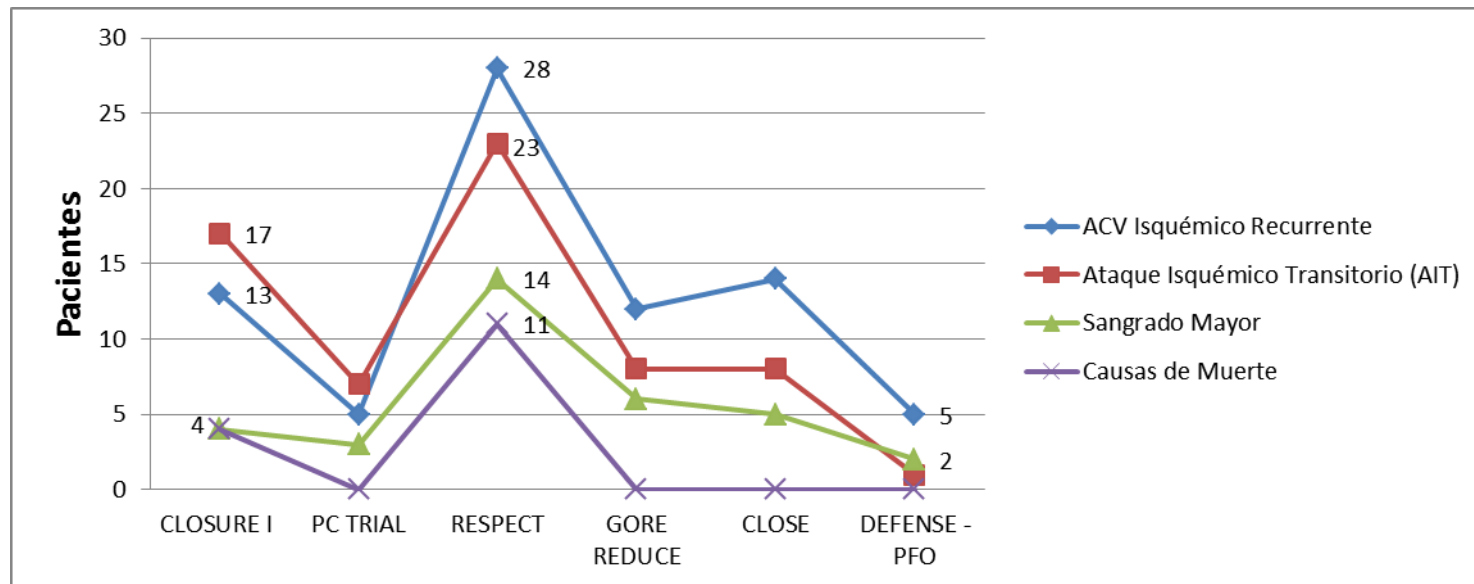


Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

ABORDAJE DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE

En la Figura 27, se sintetizan las estimaciones de Kaplan-Meier de cada uno de los eventos del Criterio de Valoración Principal que se presentaron en pacientes asignados al grupo de Terapia Antitrombótica como lo son: Incidencia de ACV recurrente, Aneurisma Isquémico Transitorio (AIT), Sangrado Mayor y Causas de Muerte, las cuales fueron descritas anteriormente.

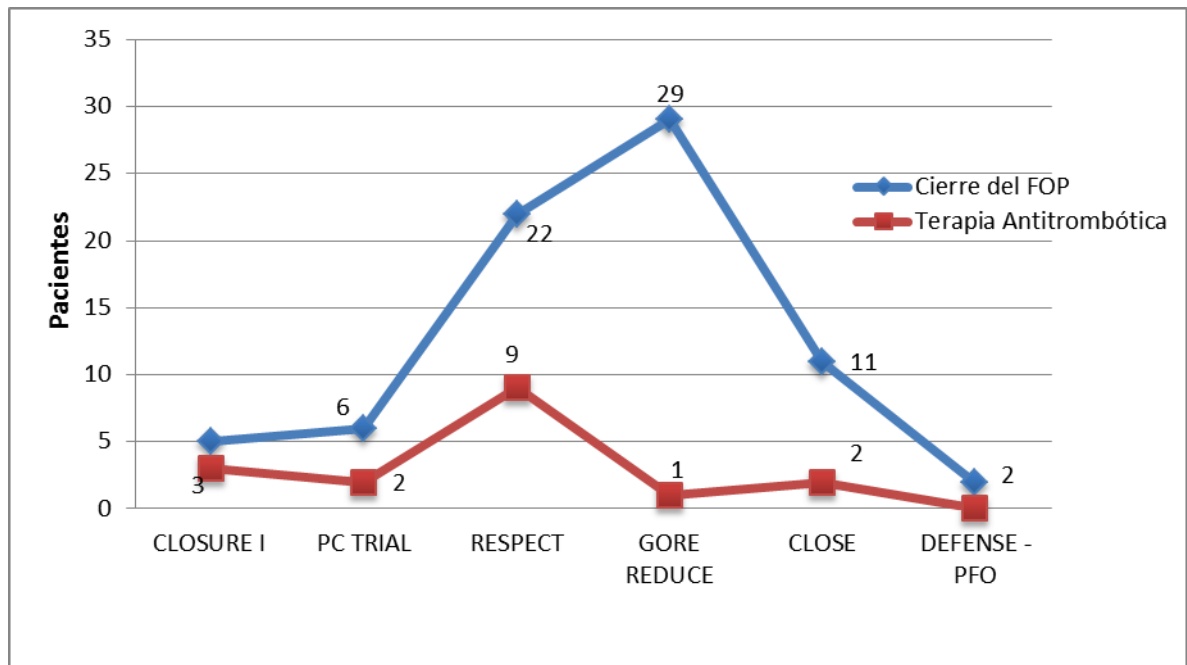
Figura 27. Terapia Antitrombótica: Análisis de Eventos del Criterio de Valoración Principal



Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

Al analizar los efectos procedentes independientemente de la alternativa a la cual fueron asignados los pacientes con FOP, se destaca la fibrilación auricular de nueva aparición como se indica en la figura 28, la cual presentó mayor incidencia dentro del grupo de cierre del FOP.

Figura 28. *Pacientes con Fibrilación Auricular de Nueva Aparición*



Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

El ensayo de CLOSE obtuvo 11 pacientes con presencia de fibrilación y PC TRIAL 6 dentro del mismo grupo de cierre. En el grupo de terapia de DEFENSE-PFO no hubo presencia. CLOSE, DEFENSE-PFO y PC TRIAL de manera equivalente con 2 casos de fibrilación auricular en el grupo de terapia antitrombótica, mientras que CLOSURE I se mantuvo con 5 en el grupo de cierre en comparación con el de terapia en el que se reportaron 3 pacientes del mismo ensayo. El primer lugar lo ocupa GORE REDUCE con 29 casos frente a 1 del grupo de terapia, por su parte RESPECT registró 22 en comparación con el segundo grupo, 9 eventos.

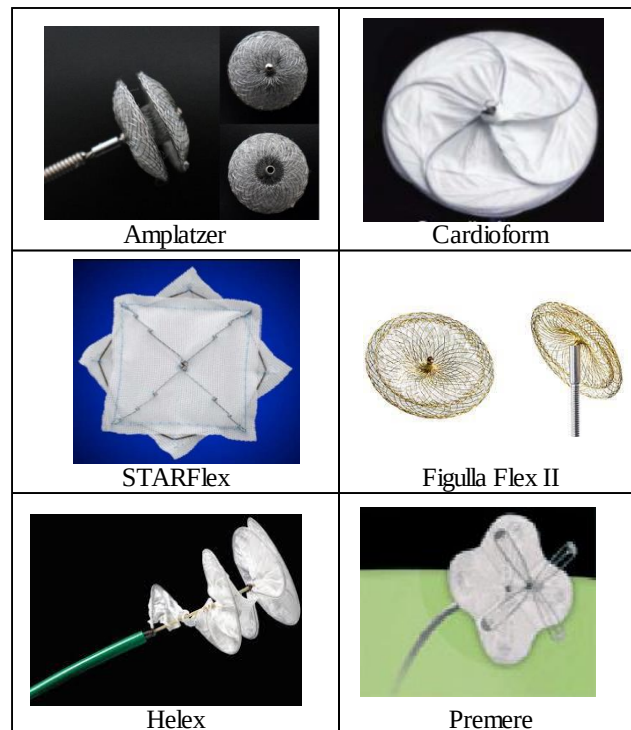
Como se indicó en la descripción anterior, la mayor incidencia ocurrió dentro del grupo de cierre del FOP, esto nos permite ahondar un poco más, basándonos en el tipo de dispositivo de

ABORDAJE DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE

cierre empleado por los investigadores y observar la eficacia o complicación que generan estos en los pacientes.

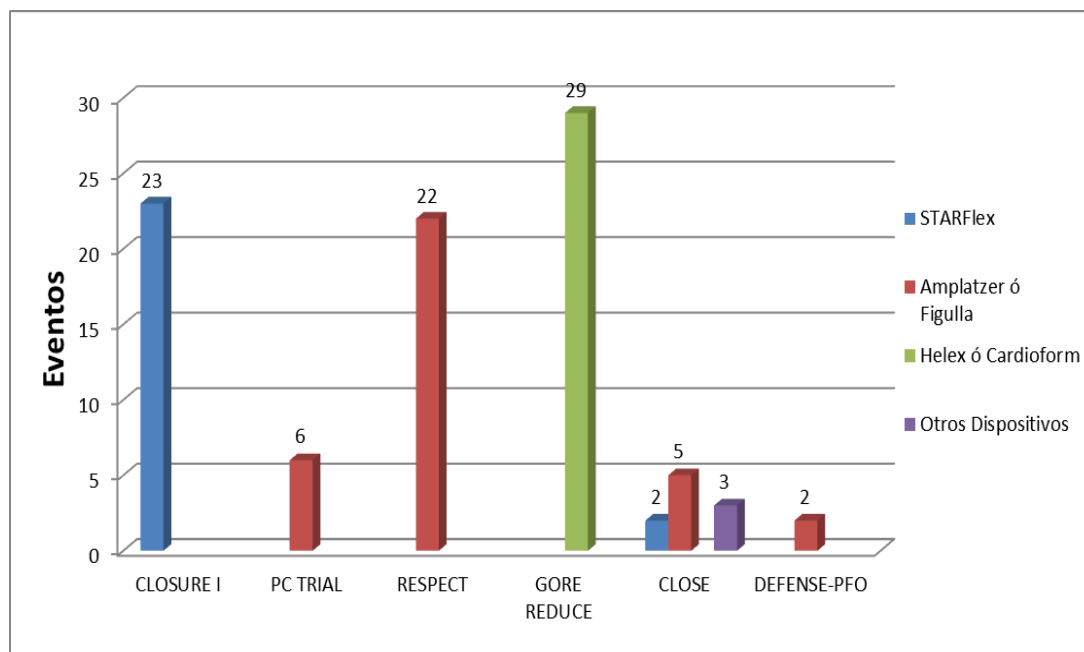
En la Figura 29, se discriminan algunos dispositivos empleados por cada ensayo para el cierre del FOP. Starflex se utilizó en CLOSURE I y CLOSE, Amplatzer ó Figulla en RESPECT, DEFENSE-PFO, PC TRIAL y CLOSE; Helex o Cardioform en GORE REDUCE, otros dispositivos como Premere entre otros para, el ensayo de CLOSE.

Figura 29. *Diferentes Dispositivos Utilizados para el Cierre del FOP*



Nota: Imágenes obtenidas de *Patent Foramen Ovale: Current State Of The Art* por Cruz-González (2008) (p, 747), Rev Esp Cardiol. 2008; 61(7):738-51; <https://www.japanlifeline.com/information/detail.html?year=2015&id=20160112-348266b5> y <https://sanaremedprod.com/cocoon-ventricular-septal-occluder/>

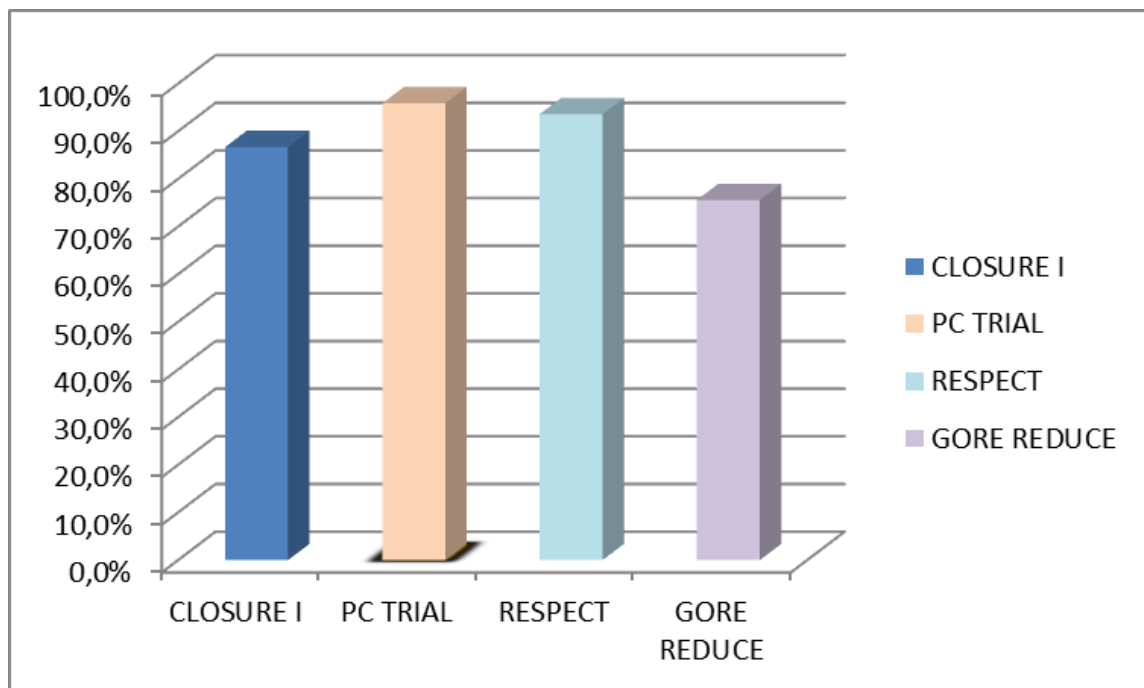
Figura 30. Número de Eventos de Fibrilación Auricular de Nueva Aparición Según Dispositivo



Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

En la Figura 30, se discriminan los distintos dispositivos empleados por cada ensayo para el cierre del FOP, como son: Starflex en CLOSURE I con una incidencia de 23 casos y CLOSE con 2 casos; Amplatzer ó Figulla en RESPECT con presencia en 22 pacientes, DEFENSE-PFO en 2 y PC TRIAL con 6 respectivamente; Helex o Cardioform en GORE REDUCE con 29, el cual obtuvo la mayor incidencia de fibrilación auricular; y Otros Dispositivos (Premere, Atriasec, Intrasec, Septal Gore) en CLOSE con 3 casos, cabe resaltar que este ensayo empleó 11 dispositivos para el cierre y la elección del mismo estuvo definida por cada investigador.

Figura 31. *Cierre Efectivo del Dispositivo*



Nota: Datos obtenidos de Closure I (2012), NEJMoa1009639; PC Trial NEJMoa1211716; Respect NEJMoa1211716 y NEJMoa1610057; Gore Reduce NEJMoa1707404; Close NEJMoa1705915 y Defense-PFO j.jacc.2018.02.046.

En la figura 31, se observa de manera parcial el cierre efectivo de los dispositivos utilizados para el cierre del FOP en cada uno de los ensayos. Se puede concluir generalizadamente, que los pacientes a quienes se les ocluyó el FOP con dispositivo representaron un alto porcentaje de efectividad durante la implantación del mismo con una leve disminución en las complicaciones posteriores con respecto a la terapia médica.

Resultados

Se analizaron 6 ensayos controlados aleatorios como generalización de los datos, en la que se identificaron 3750 pacientes con una edad promedio de 46,8 años, los cuales fueron sometidos al azar y asignados en distintos grupos con la proporcionalidad de referencia indicada por los investigadores, un porcentaje para intervención de cierre del FOP, haciendo uso de dispositivos como: STARFlex para CLOSURE I, Amplatzer en tres ensayos (PC TRIAL, RESPECT y DEFENSE-PFO), Helex o Cardioform en GORE REDUCE y 11 dispositivos que fueron definidos a criterio del investigador en el ensayo CLOSE, y otro porcentaje para terapia médica o antitrombótica, para ambos grupos se empleó un régimen estándar antiplaquetario en uno para contrarrestar el efecto del cierre con dispositivo y en el otro a largo plazo.

El sistema de cierre empleado en CLOSURE I para prevenir ACV recurrente, no fue garante en la determinación final de la investigación y la correlación entre el grupo de terapia médica, por tanto no representó una cuantía superior estadísticamente hablando. En primera instancia la muestra asignada fue menor en el grupo de cierre de FOP con 447 pacientes, haciendo uso del dispositivo STARFlex, pues sumó 2 muertes por paro y arritmia cardíaca, 13 procedimientos vasculares con mayor complicación, 23 casos de fibrilación auricular y 68 casos de eventos adversos graves; el porcentaje de éxito del dispositivo fue del 86,7%. Mientras que el grupo de tratamiento antitrombótico con un total de 462 pacientes, donde 16 presentaron trastorno del sistema nervioso, superó en 8 casos de eventos adversos graves y 6 muertes (causadas por metástasis, suicido, shock séptico y esclerosis lateral amiotrófica).

Cuyo caso heterogéneo se presentó en el ensayo PC TRIAL, en su intento por comparar el efecto y mayor beneficio del cierre del FOP (204 pacientes) con respecto a la terapia médica (210 pacientes) para reducir los eventos embólicos como concluyente, solo logró demostrar la positividad en la eficacia de implantación del dispositivo. El 34,8% de los pacientes del grupo del cierre del FOP presentaron eventos desfavorables correspondientes a 71 pacientes, de los 6 infartos de miocardio solo se produjeron 2 de manera riesgosa, 7 ataques isquémicos transitorios y 5 ACV fatales; el porcentaje de éxito del dispositivo fue del 95,9%. Sin embargo, el 29,5% perteneciente a terapia médica reportó 12 pacientes con hemorragia como reacción de la administración de los

medicamentos, 5 pacientes con AIT y 1 ACV fatal, lo que significa que no hubo gran relevancia entre las dos alternativas.

Dentro de las consideraciones estimadas de RESPECT, muy a pesar de que se desarrolló en 5,9 años, no se logró el objetivo planteado en prevenir ACV isquémico recurrente o muerte puesto que la expectativa fue desbordada. La terapia médica contó con un asignación de 481pacientes, representó el mayor número de casos de ACV isquémico en comparación con el grupo de cierre del FOP, que de los eventos distinguidos en el estudio, se relacionó con mayor presencia de casos de trombosis, fibrilación atrial, perforación cardíaca, AIT entre otros, con un total de 499 pacientes para ser intervenidos. Revelando finalmente, una equivalencia con el ensayo anterior con respecto al uso del mismo dispositivo, la legitimidad y buen manejo en el procedimiento, no permitió esclarecer la superioridad de los métodos aplicados. Sin embargo, se destaca que el cierre con el oclisor de Amplatzer representó una tasa favorable de éxito en la intervención correspondiente al 93,6% porcentaje final acoplado con el análisis de largo plazo sobre la misma muestra.

Una fijación prominente y a la vez arriesgada, GORE REDUCE hace la intromisión de dos tipos de dispositivos en el grupo de cierre del FOP - Helex o Cardioform a definición del investigador - para dar el paso más efectivo en la prevención del ACV recurrente. En pocas palabras, no logró demostrar la eficacia del cierre del FOP en combinación con la terapia antiplaquetaria cuya asignación aleatoria fue de 441pacientes, frente a la terapia antiplaquetaria sola con 223 pacientes para su valoración. Ésta última presentó 2 muertes, 6 eventos adversos hemorrágicos graves y 62 pacientes con cualquier evento adverso grave, en comparación con el grupo de cierre, de los cuales 29 pacientes presentaron cualquier evento de fibrilación o flujo auricular frente a un solo caso del grupo contrario, 3 con embolia pulmonar, muerte nula y 102 pacientes con cualquier evento adverso grave. El porcentaje de éxito del dispositivo fue del 75,6%. No obstante estableció una pauta significativa, se redujo el riesgo de ACV recurrente e infarto cerebral en la fusión del grupo de cierre con la terapia antiplaquetaria sola.

Los criterios a elección atribuidos al ensayo CLOSE fueron más rígidos, en primer lugar con asociación a las características estructurales del tabique auricular, el uso de 11 dispositivos de cierre del FOP distribuidos de manera aleatoria a elección del investigador y una proporción de 3 grupos a comparar con un total de 663 pacientes, sumado a esto ocupa el segundo lugar en periodo

de seguimiento de 5,3 años de los ECA en mención. Las estimaciones demostrativas de los eventos presentados, incluyen derivación grande del FOP sin aneurisma del tabique auricular con los picos más altos en cada frente, 66% de los pacientes del grupo de cierre y 68% del grupo antiplaquetario siendo estas las cifras más significativas, seguido de una condición bastante común, como el de fumador actual en donde los grupos presentan un porcentaje similar. Por otra parte no hubo incidencia de ACV recurrente en el grupo de cierre del FOP pero si obtuvo el mayor número de casos asociados a complicaciones importantes con un total de 14 pacientes.

DEFENSE-PFO mostró una condicionante $\geq 10\text{mm}$ de hipermovilidad, con derivación grande y con presencia de ASA, que representó un 100%, valor que corresponde a la totalidad de la muestra, 120 pacientes en total. Comparte similar asociación de características estructurales del tabique auricular con el anterior ECA, ya que ésta condición en particular mostró grandes ventajas para la valoración efectiva del cierre del FOP y es un atenuante no descartable que permitirá el desarrollo de un criterio fructuoso y esperanzador para los pacientes. El mayor número de casos en complicaciones los lideró el grupo de terapia médica, el 4,9% con hemorragia mayor definida por TIMI, el 10,5% ACV isquémico que corresponde a 2 pacientes, 1 ataque isquémico transitorio y 1 ataque hemorrágico, en comparación el grupo de cierre que no presentó casos con respecto a estas afecciones. Dentro de los eventos desfavorables, solo 3 pacientes del grupo de cierre del FOP presentaron nueva lesión isquémica en resonancia magnética y 7 en el grupo de terapia médica sola. No hubo incidencia de ACV recurrente en el grupo de cierre del FOP y no se produjo muerte vascular ni embolia sistémica reportada en ninguno de los dos grupos. Todos los pacientes a quienes se les ocluyeron el FOP, el procedimiento resultó exitoso.

Discusión

La correspondencia entre estos ensayos es la importancia factible para determinar la eficacia entre el cierre del FOP y el tratamiento médico empleados en pacientes con FOP para prevenir ACV criptogénico recurrente, lo cual significa un reto en el arbitraje médico, pues siguen apareciendo eslabones que circundan las causas y extienden un paradigma soez en la elección.

Mediante los datos analizados, se puede establecer una constante a favor del cierre según los resultados obtenidos y el nivel de significancia entre los eventos adversos que emergieron durante y después de la implantación de los diferentes dispositivos en los ECA, que generaron un

efecto lenitivo frente a las derivaciones de la terapia médica. La divergencia entre el tiempo de seguimiento y el total de la muestra en cada uno, describió un patrón que influyó en la determinación final.

CLOSURE I, ensayo publicado en el año 2012, se aventuró en la prevención de ACV recurrente, en la disyuntiva del cierre frente a la terapia médica, los valores estimados en un periodo de 2 años no demostraron una reducción del mismo y los resultados de los pacientes asignados a cada grupo no fueron óptimos. El 36% presentó FOP de mayor de riesgo, 15 pacientes presentaron incidencia de ACV recurrente, 12 en el grupo de cierre y 13 en el grupo de terapia, resultados que no difirieron en la proyección de los investigadores.

Corrido el año 2013, PC TRIAL hace su aparición, con una muestra relativamente menor (414 pacientes) y con un seguimiento de 4 años aproximadamente, los resultados esperados no cumplieron con una reducción en la prevención secundaria de la embolia criptogénica y no hubo diferencia significativa entre las dos alternativas a comparar. Presentó el menor número de pacientes con FOP de mayor riesgo, y ambos grupos con mínima incidencia de ACV recurrente, 1 en el cierre y 5 en el grupo de terapia médica. Logró demostrar la positividad en la eficacia de implantación del dispositivo.

Para el mismo año, con un tamaño de muestra mayor de 980 pacientes y seguimiento mayor de 5,9 años, RESPECT introduce su valoración como contrapartida de los anteriores ensayos. Demostró una alta incidencia de ACV recurrente en ambos grupos, presencia de FOP de mayor riesgo correspondiente al 37% del total de la muestra, alta incidencia de AIT y mayor sangrado. Dentro del grupo de cierre se presentaron 22 pacientes con fibrilación auricular de nueva aparición frente a 9 del grupo de terapia médica. Considerando un efecto positivo del cierre de FOP con dispositivo que con el tratamiento. Para el año 2017 se complementa esta razón con un análisis de largo plazo, en la que se estimó la superioridad del cierre de FOP por la alta tasa de éxito en el procedimiento y menor incidencia de ACV recurrente.

Seguido a ello, GORE REDUCE, se caracterizó por confrontar los resultados del cierre del FOP más la terapia antiplaquetaria en contraste con la terapia antiplaquetaria sola; de los 664 pacientes, el 80% presentó FOP de mayor riesgo, cuya ASA no estuvo especificada y tuvo una derivación moderada, 6 eventos de incidencia de ACV recurrente en pacientes asignados al cierre

y 12 en el grupo de antitrombótico, además obtuvo una alta incidencia de AIT y de fibrilación auricular de nueva aparición con el uso del dispositivo. 102 pacientes del grupo de terapia se asociaron con eventos adversos graves. Con ello la factibilidad del cierre del FOP estuvo por encima de la alternativa de tratamiento médico.

El ensayo CLOSE que comparte igual año de publicación junto con RESPECT y GORE REDUCE, direccionó su investigación con un seguimiento de 5,3 años, donde el 100% de los pacientes presentó ASA o derivación grande; en lo que respecta a la objetividad, era obtener el beneficio tácito entre el cierre del FOP o la anticoagulación frente a la terapia antiplaquetaria, situación que acaeció generando una proximidad tangible a favor del grupo de cierre del FOP con la inclusión de características anatómicas como variante beneficiosa para tener en cuenta. De igual forma, se determinó 0 pacientes con incidencia de ACV recurrente y 14 en el grupo terapia antitrombótica.

Para el caso DEFENSE-PFO, con la menor muestra dentro de los ECA a comparar, presentó FOP de mayor riesgo, ASA o derivación grande correspondiente al total de la muestra 120 pacientes, incidencia nula de ACV recurrente y de AIT, frente al grupo de terapia con 5 y 1 evento respectivamente. El grupo de cierre tuvo 2 eventos de fibrilación auricular de nueva aparición. La mayoría de casos por complicaciones los lideró el grupo de terapia médica, el 4,9% con hemorragia mayor definida por TIMI, el 10,5% ACV isquémico que corresponde a 2 pacientes, 1 ataque isquémico transitorio y 1 ataque hemorrágico, en contraparte el grupo de cierre que no presentó casos. Por lo que se consideró un mayor efecto del uso del dispositivo para el cierre del FOP que representó menor afección en cada uno de los eventos adversos y complicaciones.

Conclusión

Después de un análisis profundo y con la proporcionalidad de referencia inicial y en atención a pacientes con diagnóstico de ACV criptogénico con foramen oval permeable, el abordaje y criterio desarrollado constituyeron la guía para referir el cierre del FOP como tratamiento eficaz en la prevención, con base al porcentaje de éxito en el proceso de implantación

del dispositivo y la menor tasa cuantificable de eventos adversos y complicaciones adyacentes, durante y después del procedimiento, en comparación con la terapia médica que resulta de una austera entrega por parte del paciente para regir su día a día con sumisión al medicamento y seguimiento por la parte médica a cargo así como en el cierre. Claro está que el tipo de dispositivo a emplear cumple un rol transcendental y dentro de la observancia se dio un alto porcentaje de éxito, un caso no menos importante es la fibrilación auricular de nueva aparición que representó valores porcentuales en cada uno de los ensayos de 5,7% para CLOSURE I, 2,9% PC TRIAL, 4,4% RESPECT, 6,6% GORE REDUCE, 4,6% CLOSE Y 3,3% DEFENSE-PFO, en lo que se puede definir como una media del 5%. No obstante, no se puede pasar desapercibido a aquellos pacientes con una contraindicación mayor o aquellos que son candidatos propicios al cierre pero desertores del mismo, que podrían incluirse dentro de la medicación a largo plazo, donde la decisión final será propicia para el bienestar del paciente.

Referencias

Di Tullio, M., Sacco , R., Gopal, A., Mohr, JP., Homma,S. (1992). *“El foramen oval permeable como factor de riesgo de accidente cerebrovascular criptogénico”*. Anales de medicina interna, Vol 117 (6), 461-465. 10.7326 / 0003-4819-117-6-461.

Schneider, B., Zienkiewicz, T., Jansen, V., Hofmann, T., Noltenius, H., Meinertz T. (1996).

“Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings”. Am J Cardiol. 1996;77(14):1202-9. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00163-4.

Nendaz, M., Sarasin, FP., Bogousslavsky, J. (1997). *“How to prevent stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: anticoagulants, antiaggregants, foramen closure or nothing?”*. Eur Neurol 1997; 37: 199–204 (DOI: 10.1159 / 000117442)

Vuadens, P, M., Bogousslavsky, J, MD. (1998). *“Diagnosis as a guide to stroke therapy”*. Lancet 1998; 352 Suppl 3: SIII5-9 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)90087-3

Wilmshurst, PT., Nightingale, S., Walsh, KP., Morrison, WL. (2000). *“Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons”*. Lancet 2000; 356: 1648-1651. DOI: 10.1016 / s0140-6736 (00) 03160-3.

Schuchlenz, HW., Weihs, W., Horner, S., Quehenberger, F. (2000). *“The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular event”*. PMID: 11042234. DOI: 10.1016 / s0002-9343 (00) 00530-1

Overell, JR., bone, I., Lees, KR. (2000). *“Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of casecontrol studies”*. Neurology 2000; 55: 1172-1179. DOI: 10.1212 / wnl.55.8.1172.

Mas, JI, M.D., Arquizan, C, M.D., Lamy, C, M.D., Zuber, M, M.D., Cabanes, L, Ph.D., Derumeaux, G, M.D., Coste, J, Ph.D. (2001). *“For the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group: Recurrent Cerebrovascular Events Associated With Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, Or Both”*. N Engl J Med 2001; 345: 1740-1746. DOI: 10.1056 / NEJMoa011503.

- Zabal, C, M.D. (2004). *“Foramen oval permeable. Definición del Problema y Tratamiento”*. . Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. México, D.F. INCICH, Juan Badiano N°1, Col. Sección XVI. 140802004:S437-S441.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2004/acs042bm.pdf>
- Sloan, MA., Alexandrov, AV., Tegeler, CH., Spencer, MP., Caplan, LR., Feldmann, E., Wechsler, LR., Newell, DW., Gómez, CR., Babikian, VL., Lefkowitz, D., Goldman, RS., Armon, C., Hsu, CY., Goodin, DS. . (2004). *“Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology”*. Neurology 2004;62(9):1468-81. DOI: 10.1212/wnl.62.9.1468.
- Ortega Trujillo, J.R., Suárez de Lezo Herreros de Tejada, J., García Quintana, A., Melián Nuez, F., Rodríguez Delgado, R., Medina Fernández-Aceytuno, A. (2006). *“Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Platypnea-Orthodeoxia”*. España. .Servicio de Cardiología - Neumonología Hospital Universitario de Gran Canaria. Rev Esp Cardiol. 2006;59(1):78-81.
- Cruz-González, I., Solis, J., Inglessis-Azuaje, I., Palacios, I.F. (2008). *“Patent Foramen Ovale: Current State Of The Art”*. Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts,USA. Rev Esp Cardiol. 2008;61(7):738-51.
- González-Alujasa, T., Evangelistaa, A., Santamarinab, E., Rubierab, M., Gómez-Boscha, Z., Rodríguez-Palomaresa, JF., Aveglianoa, G., Molinab, C., Álvarez-Sabínb, J., García-Doradoa, D. (2010). *“Diagnosis and Quantification of Patent Foramen Ovale. Which Is the Reference Technique? Simultaneous Study With Transcranial Doppler, Transthoracic and Transesophageal Echocardiography”*. Vol. 64. Núm. 2. DOI: 10.1016/j.recesp.2010.10.009

Furlan, A.J, M.D., Reisman, M, M.D., Massaro, J, Ph.D., Mauri, L, M.D., Adams, H, M.D., Albers, G.W, M.D., Felberg, R, M.D., Herrmann, H, M.D., Kar, S, M.D., Landzberg, M, M.D., Raizner, A, M.D., Wechsler, L, M.D., for the Closure I investigators. (2012). *“Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale”*. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. N Engl J Med 2012; 366:991-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1009639.

Schmelkes, C y Schmelkes, N. (2012). *“Manual para la Presentación de Anteproyectos e Informes de Investigación (tesis)”*. México, D.F. 3^{era} Edición. Págs. 51 – 83. Oxford.

Carroll, JD, Ph.D., Saver, J, MD., Thaler, DE, MD, Ph.D., Smalling, RW, MD, Ph.D., Berry, S, Ph.D., MacDonald, L, MD., Marks, D, MD y Tirschwell, D, MD, for the Respect investigators. (2013). *“Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke”*. N Engl J Med 2013; 368: 1092-1100. DOI: 10.1056 / NEJMoa1301440

Meier, B, M.D - Ph.D., Kalesan, B, Ph.D., Mattle, H.P, M.D., Khattab, A.A, M.D., Hildick-Smith, D, M.D., Dudek, D, M.D., Andersen, G, M.D., Ibrahim, R, M.D., Schuler, G, M.D., Walton, A.S, M.D., Wahl, AS, M.D., Windecker, S M.D - Ph.D., Jüni, P, M.D., for the Pc Trial investigators. (2013). *“Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism”*. N Engl J Med 2013; 368:1083-1091 DOI: 10.1056/NEJMoa1211716.

Mojadidi, MK1., Winoker, JS., Roberts, SC., Msaouel, P., Gevorgyan, R., Zolty, R. (2014). *“Two-dimensional echocardiography using second harmonic imaging for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies”*. Int J Cardiovasc Imagin. 2014; 30(5):911-23. DOI: 10.1007/ s10554-014-0426-8.

Hernández, R., Collado, C y Baptista, M. (2014). *“Metodología de la investigación”*. México, D.F. 6^{ta} Edición. Págs. 58 - 267. McGraw-Hill.

Tobe, J., Bogiatzi, C., Munoz, Cm., Tamayo, A., Spence, JD. (2015). *“Transcranial doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale”*. Can J Cardiol.2016; 32(8):986. e9-986. e16. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.12.009.

Saver, JL, M.D., Carroll, J, M.D., Thaler, D, M.D., Ph.D., Smalling, R, M.D., Ph.D., MacDonald, L, M.D., Marks, D, M.D., Tirschwell, D, M.D., for the RESPECT Investigators. (2017). *“Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke”*. N Engl J Med 2017; 377: 1022-1032. DOI: 10.1056 / NEJMoA1610057

(2017). *“Persistencia del agujero oval (PAO)”* American Heart Association editorial staff and reviewed by science and medicine advisers. <https://www.goredforwomen.org/es/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects/patent-foramen-ovale-pfo>

Mas, J-L, M.D., Derumeaux, G, M.D., Guillon, B, M.D., Massardier, E, M.D - Ph.D., Hosseini, H, MD, Ph.D., Mechtouff, L, M.D - Ph.D., Arquizan, C, M.D., Béjot, Y, M.D, Ph.D., Vuillier, F, M.D - Ph.D., Detante, O, M.D, Ph.D., Guidoux, C, M.D, Canaple, S, MD, et ál., for the Close investigators. (2017). *“Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke”*. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. N Engl J Med 2017; 377: 1011-1021 DOI: 10.1056 / NEJMoA1705915.

Søndergaard, L, M.D., Rhodes, JF, M.D., Kasner, SE, M.D., Andersen, G, M.D., D.M.Sc., Iversen, H.K, M.D., D.M.Sc., Nielsen-Kudsk, JE, M.D., D.M.Sc., Settergren, M, M.D., Ph.D., Sjöstrand, C, M.D., Ph.D., Roine, R.O, M.D., Hildick-Smith, D, M.D., Spence, J.D, M.D., Thomassen, L, M.D., for the Gore REDUCE Clinical Study investigators. (2017). *“Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke”*. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. N Engl J Med 2017; 377:1033-42. DOI: 10.1056/NEJMoA1707404. (pp, 1033 – 1042)

- Fortuni, F., Crimi, G., Leonardi, S., Angelinid, F., Raisaro, S., Lanzarinic, L.F., Oltrona Visconti, L., Ferrario, M., De Ferrari, G.M. (2018). “*Closure of Patent Foramen Ovale or Medical Therapy Alone for Secondary Prevention of Cryptogenic Cerebrovascular Events*”. Italian Federation of Cardiology. J Cardiovasc Med 2018, 19:000–000; DOI:10.2459/JCM.0000000000000648.
- Turc, G, MD, PhD., Calvet, D, MD, PhD., Guerin, P, MD, PhD., Sroussi, M, MD., Chatellier, G, MD, PhD; Mas, JL, MD. (2018). “*Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study*”. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008356. DOI: 10.1161/JAHA.117.008356.
- West, BH., Nouredin N., Mamzhi, Y, Low, CG., Coluzzi, AC., Shih, EJ., Fleming, R., Saver, J., Liebeskind, D., Charles, A., Tobis, J. (2018). “*Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke*”. Stroke 2018;49(5):1123-1128. DOI: 10.1161 / STROKEAHA.117.020160
- Lee, PH., Song, JK., Kim, J., Heo, R., Lee, S., Kim, DH., Song, JM., Kang, DH., Kwon, S., Kang, DW., Lee, D., Kwon, H., Yun, SC., Sun, B., Park, JH., Lee, JH., Jeong, H., Song, HJ., Kim, J., Park, SJ. (2018). “*Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO Trial*”. PMID: 29544871 DOI: 10.1016 / j.jacc.2018.02.046
- Guamán, C, M.D. (2019). “*Foramen Oval Permeable e Ictus Criptogénico*”. Revista Uruguaya de Cardiología. Vol.34 N° 2. 2019; 34: 185-19. 1 DOI: 10.29277/cardio.34.2.11.
- Sánchez, C. (08 de febrero de 2019). Normas APA – 7ma (séptima) edición. Normas APA (7ma edición). <https://normas-apa.org/>
- Pristipino, C., Sievert, H., D’Ascenzo, F., Mas, JL., Meier, B., Scacciatella, P., Hildick-Smith, D., Gaita, F., Toni, D., Kyrle, P., Thomson, J., Derumeaux, G., Onorato, E., Sibbing, D., Germonpré, P., Berti, S., Chessa, M., Bedogni, F., Dudek, D., Hornung, M., Zamorano,

J., . European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); European Stroke Organisation (ESO); European Heart Rhythm Association (EHRA); European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI); Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC); ESC Working group on GUCH; ESC Working group on Thrombosis; European Haematological Society (EHA). (2019). *“European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism”*. EuroIntervention. 14 (13): 1389 -1402. PMID: 30141306. DOI: 10.4244 / EIJ-D-18-00622

Organización Mundial de la Salud – OMS. <https://www.who.int/>