

Accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con cierre percutáneo del foramen oval permeable

Ischemic Stroke in Patients with Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure

ALEJANDRO E. CONTRERAS¹, MATÍAS MARTÍNEZ¹, ADOLFO FERRERO GUADAGNOLI², JONATHAN MIARA LÓPEZ², ALEJANDRO R. PEIRONE²

RESUMEN

Introducción: El foramen oval permeable se encuentra en alrededor del 50% de los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular criptogénico. La recurrencia de un accidente cerebrovascular isquémico luego del cierre percutáneo del foramen oval permeable es de alrededor del 1% anual.

Objetivo: Evaluar la prevalencia de recurrencia de accidente cerebrovascular isquémico en nuestra población tratada con cierre percutáneo del foramen oval permeable.

Material y métodos: Se incluyeron en forma retrospectiva desde enero de 2007 hasta septiembre de 2015 todos los pacientes con diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico criptogénico a quienes mediante técnica percutánea se les ocluyó un foramen oval permeable. En el seguimiento se detectaron los casos en los que se diagnosticó recurrencia de evento en la forma de un nuevo accidente cerebrovascular isquémico y/o ataque isquémico transitorio posterior al cierre percutáneo.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes, con edad promedio al momento del procedimiento de 47 años (20-71 años), el 50% eran mujeres, el 79% habían tenido un accidente cerebrovascular y el 21% un ataque isquémico transitorio. El puntaje de RoPE fue de 7,07 puntos (3-10 puntos). El cierre percutáneo fue exitoso en todos los casos. En un período de seguimiento (mediana 989 días, intervalo intercuartil 670-1.766 días) se identificaron dos pacientes (7%) que tuvieron un nuevo accidente cerebrovascular. En ambos pacientes se repitió un ecocardiograma transesofágico y se encontró foramen oval permeable cerrado sin fugas residuales.

Conclusiones: La frecuencia de recurrencia de accidente cerebrovascular es baja luego del cierre percutáneo del foramen oval permeable y posiblemente un buen número de los casos recurrentes no sean prevenibles con su cierre.

Palabras clave: Foramen oval permeable - Dispositivo Ocluser Septal - Accidente cerebrovascular - Defectos del tabique interatrial/Cirugía

ABSTRACT

Background: The prevalence of patent foramen ovale is approximately 50% in patients who have suffered a cryptogenic stroke. The recurrence of ischemic stroke after percutaneous patent foramen ovale closure is approximately 1% per year.

Objective: The aim of this study was to evaluate the prevalence of recurrent ischemic stroke in our population undergoing percutaneous patent foramen ovale closure.

Methods: All patients with diagnosis of cryptogenic ischemic stroke who underwent percutaneous patent foramen ovale closure between January 2007 and September 2015 were retrospectively included. Follow-up detected patients who had either a recurrent stroke and/or a transient ischemic attack after percutaneous patent foramen ovale closure.

Results: Twenty eight patients with average age of 47 years (20-71 years) at the time of the procedure were included in the study. Fifty percent of patients were females, 79% had previous history of stroke and 21% of transient ischemic attack. The RoPE score was 7.07 points (3-10 points) and percutaneous closure was successful in all cases. During follow-up (median 989 days, interquartile range 670-1766 days), two patients (7%) had a new stroke. In both patients, transesophageal echocardiography revealed closed patent foramen ovale without residual leak.

Conclusions: The incidence of a recurrent stroke is low after percutaneous patent foramen ovale closure and it is possible that a significant number of recurrent cases will not be preventable with its closure.

Key words: Foramen Ovale, Patent - Septal Occluder Device - Stroke - Heart Septal Defects, Atrial/surgery

Abreviaturas

ACV	Accidente cerebrovascular	FA	Fibrilación auricular
AIT	Ataque isquémico transitorio	FOP	Foramen oval permeable

REV ARGENT CARDIOL 2017;85:223-226. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v85.i3.9817>

Recibido: 01/02/2017 - Aceptado: 05/04/2017

Dirección para separatas: Dr. Alejandro Contreras - Naciones Unidas 346 - (5016) Córdoba, Argentina - Tel. 543514688220 - e-mail: aletreras@hotmail.com

Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina

¹ Servicio de Cardiología

² Servicio de Cardiología Intervencionista

INTRODUCCIÓN

El foramen oval permeable (FOP) se encuentra en alrededor del 25% de las personas en la población general e incrementa su presencia hasta el 50% en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) criptogénico. (1) Durante la última década, su consideración como factor de riesgo de sufrir un evento isquémico neurológico ha sido controversial.

Los estudios clínicos que compararon el tratamiento médico *versus* el cierre percutáneo del FOP en pacientes jóvenes que sufrieron un ACV criptogénico no demostraron diferencias significativas con respecto a las recurrencias. (2) En estos estudios, la recurrencia de un ACV isquémico fue de alrededor del 1% anual. Evidencia reciente durante el reanálisis de uno de estos estudios (RESPECT) sugirió una tasa menor de recurrencia de ACV isquémico criptogénico en los pacientes con tratamiento percutáneo. (3)

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la prevalencia de recurrencia de ACV isquémico en nuestra población tratada con cierre percutáneo del FOP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en forma retrospectiva desde enero de 2007 hasta septiembre de 2015 todos los pacientes con diagnóstico de ACV isquémico criptogénico a los que mediante técnica percutánea se les ocluyó un FOP. En esta cohorte de pacientes se detectaron los casos en que se diagnosticó recurrencia de evento en la forma de un nuevo ACV isquémico y/o ataque isquémico transitorio (AIT) posterior el cierre percutáneo. Se excluyeron los pacientes que tenían una causa probable de ACV [p. ej., fibrilación auricular (FA)] o que presentaron migraña. El diagnóstico de FOP se realizó en todos los casos mediante un ecocardiograma transesofágico con inyección de solución fisiológica agitada y maniobra de Valsalva. El criterio de diagnóstico de FOP y aneurisma del *septum* interauricular fue según las recomendaciones actuales. (4) Se consideró FOP grande a aquel con un pasaje mayor de 20 burbujas. Todos los pacientes fueron evaluados con neuroimágenes (resonancia magnética nuclear con difusión) para confirmar el diagnóstico de ACV isquémico y/o AIT. Además, rutinariamente se descartaron otras causas responsables de ocurrencia del evento isquémico mediante electrocardiograma, Holter de 24 horas, ecografía Doppler color de los vasos del cuello, ecocardiograma transesofágico y panel completo para trombofilia, excluyendo la presencia de títulos elevados de anticuerpos anticardiolípidos, anticoagulante lúpico, hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de antitrombina III, factor V de Leiden y mutaciones del gen de protrombina. Todos los pacientes fueron evaluados por un especialista en neurología. La decisión de realizar el tratamiento percutáneo de cierre del FOP fue discutida entre neurólogos, cardiólogos clínicos, ecocardiografistas, angiólogos y cardiólogos intervencionistas. En casos problema se tuvo en cuenta la opinión del médico de cabecera y la preferencia individual del paciente. El dispositivo utilizado en cada intervención se seleccionó de acuerdo con la longitud total del *septum* interauricular y con la presencia de aneurisma del *septum* interauricular. Todos los procedimientos de implante de dispositivos se realizaron bajo anestesia general con administración de heparina sódica intravenosa y profilaxis antibiótica de rutina. La totalidad de los procedimientos fueron guiados mediante fluoroscopia y ecocardiografía transesofágica. Durante el

seguimiento, los pacientes se mantuvieron con aspirina 100 mg/día en forma indefinida.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa InfoStat/P (Universidad Nacional de Córdoba, 2015). Las variables categóricas se expresan en porcentaje y las variables continuas, en promedio y rangos.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con normativas para estudios observacionales, respetándose los principios de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

En el período de estudio se identificaron 40 pacientes a los que se les ocluyó el FOP en forma percutánea. Se excluyeron 12 pacientes: 9 fueron intervenidos por migraña, 1 tenía FA, 1 tenía embolias de otros territorios no cerebrales y 1 tenía trombosis de arteria de la retina.

Los 28 pacientes restantes se incluyeron en este estudio. Todos ellos presentaban antecedentes de ACV isquémico o AIT de origen criptogénico, tenían un promedio de edad al momento del procedimiento de 47 años (20-71 años), el 50% eran mujeres y el 79% habían tenido un ACV. El puntaje de RoPE (*Risk of Paradoxical Embolism score*) fue de 7,07 puntos (3-10 puntos) para toda la cohorte y ningún paciente había presentado FA, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y/o enfermedad vascular periférica (Tabla 1).

El cierre percutáneo fue exitoso en todos los casos y los dispositivos usados fueron pfm Nit Occlud® PFO en 14 pacientes (50%), Amplatzer® PFO en 9 pacientes (32%), Occlutech Figulla® PFO en 4 pacientes (14%) y Cardia Atriasept® en 1 paciente (4%).

En un período de seguimiento (mediana 989 días, intervalo intercuartil 670-1.766 días) se identificaron dos pacientes (7%) que tuvieron un nuevo ACV confirmado tanto por un neurólogo clínico como por obtención de neuroimágenes. El primer paciente con recurrencia fue un varón de 69 años, con un puntaje de RoPE inicial de 4 puntos, en quien el evento se objetivó a los 124 días del cierre de FOP. El segundo paciente también

Tabla 1. Características de la población

Variable	
Edad	47 años (20-71 años)
Accidente cerebrovascular / Ataque isquémico transitorio	22 (79%) / 6 (21%)
Diabetes	3 (11%)
Tabaquismo	2 (7%)
Dislipidemia	2 (7%)
Hipertensión arterial	6 (21%)
Puntaje RoPE	7,07 puntos (3-10 puntos)
Foramen oval permeable grande	25 (96,1%)
Aneurisma del <i>septum</i> interauricular	12 (48%)

fue un varón, de 53 años, con un puntaje de RoPE de 6 puntos, en quien el nuevo evento ocurrió a los 1.705 días del cierre percutáneo. Ambos tuvieron recuperación neurológica completa luego de la recurrencia. En ambos casos se realizó un ecocardiograma transesofágico incluyendo simultáneamente una prueba de burbujas mediante inyección de solución salina agitada, descartándose cortocircuitos residuales a través de los dispositivos (ausencia de pasaje de burbujas de derecha a izquierda en reposo y con maniobra de Valsalva); se observó que ambos ocluidores estaban adecuadamente posicionados en el *septum* interauricular, aunque no se pudo identificar el mecanismo del ACV.

DISCUSIÓN

El riesgo de ACV recurrente a largo plazo es de alrededor del 10% al año, del 25% a los 5 años y del 40% a los 10 años, aproximadamente, y este riesgo es mayor en pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática, enfermedad vascular o trombogénica activa y en aquellos que suspenden el tratamiento antiplaquetario y/o antihipertensivo. (5) El principal hallazgo de nuestra serie de pacientes fue que la tasa de recurrencia de ACV isquémico luego del cierre percutáneo del FOP fue baja. Solo dos pacientes tuvieron recurrencia de ACV isquémico (7%).

En los últimos años se han publicado tres estudios clínicos aleatorizados en los que se comparó el cierre percutáneo *versus* el tratamiento conservador (aspirina, antiplaquetarios o anticoagulantes) en pacientes portadores de FOP y ACV isquémico.

El primero de ellos, el estudio CLOSURE I, que incluyó 909 pacientes con un seguimiento de 2 años, no encontró diferencias en la tasa de recurrencias de ACV, que fue del 2,9% en la rama de tratamiento percutáneo. (6) El segundo estudio, PC Trial, incluyó 414 pacientes con un seguimiento algo más prolongado, de hasta 4 años, objetivó una recurrencia de ACV en el grupo tratamiento percutáneo del 0,5%, que no difirió de la recurrencia en el grupo que recibió tratamiento médico. (7) Por último, el estudio RESPECT, que incluyó 980 pacientes con un seguimiento de 2,5 años, en el que la recurrencia encontrada de ACV isquémico fue del 2%, similar a la rama tratamiento médico. Sin embargo, este último trabajo fue el único que incluyó un análisis preespecificado de comparación de recurrencias según el tratamiento recibido y no por intención de tratar. En este análisis diferido, el tratamiento percutáneo fue superior al tratamiento médico (HR 0,27, IC 95% 0,10-0,75; $p < 0,007$). (8)

Es interesante recalcar que en el estudio CLOSURE I, en la mayoría de los eventos recurrentes se identificó otra causa atribuible al ACV isquémico, que fue diferente de una embolia paradójica a través del FOP. (6)

El seguimiento a largo plazo de los pacientes del estudio RESPECT presentado recientemente mostró que el cierre percutáneo tiene beneficios para preve-

nir un ACV recurrente criptogénico. (3) En nuestra experiencia, los dos casos detectados de recurrencia de ACV isquémico tenían ausencia de *shunt* residual, por lo que asumimos que no fueron eventos secundarios a embolia paradójica.

Continúa siendo un dilema la toma de decisiones acerca del tratamiento de prevención secundaria de ACV criptogénico, influida por la frecuencia incrementada de detección de FOP en la población general. Un puntaje (RoPE) desarrollado en base a 12 estudios que incluyeron variables como edad, factores de riesgo e imágenes, podría ser de utilidad en este difícil escenario clínico. En los pacientes con puntaje bajo (0 a 3 puntos), el FOP puede ser solo una coincidencia y la tasa de recurrencia a los 2 años se estima en alrededor del 20%; en los pacientes con puntaje alto (9-10 puntos), en cambio, el FOP puede ser la causa del ACV isquémico con alta probabilidad, siendo la tasa de recurrencia estimada a los 2 años de aproximadamente el 2%. En nuestros pacientes, el puntaje RoPE fue en promedio de 7 puntos, con un 72% de chances de que el evento índice (ACV isquémico o AIT) pudiera considerarse secundario a embolia paradójica y con una tasa de recurrencia estimada en alrededor del 6% (entre 2% y 10%). (9) Los dos casos detectados de recurrencia tenían un puntaje RoPE de 3 y 6 puntos, y si a esto le sumamos que no presentaron *shunt* residual según se demostró mediante ecocardiograma transesofágico, posiblemente fueron casos mal seleccionados inicialmente para tratamiento percutáneo.

No existe una indicación precisa sobre qué pacientes se beneficiarían mediante el tratamiento percutáneo del FOP asociado con ACV isquémico; sin embargo, pacientes menores de 60 años, con aneurisma del *septum* interauricular, cortocircuito de tamaño grande de derecha a izquierda a través de su FOP y un puntaje RoPE alto (9-10 puntos), impresionan en la actualidad ser los mejores candidatos para esta intervención. (10)

Por último, la tasa de recurrencia también parece depender del dispositivo implantado y en este sentido los estudios con el ocluidor AMPLATZER® PFO, que ha sido el más utilizado mundialmente, nos indicaría que fue el que obtuvo los mejores resultados y la menor tasa de complicaciones. (11) En nuestra experiencia, en los casos de recurrencia no encontramos complicaciones (p. ej., trombosis) relacionadas con los dispositivos.

CONCLUSIONES

Observamos que la frecuencia de recurrencia de ACV fue baja, coincidente con la observada en los estudios clínicos aleatorizados descriptos, aunque debemos admitir las limitaciones de nuestro trabajo (tamaño muestral pequeño y diseño retrospectivo). Posiblemente un buen número de los casos recurrentes no sean prevenibles con el cierre del FOP, lo cual nos alerta sobre una estricta selección de los pacientes candidatos a tratamiento percutáneo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9. <http://doi.org/h7t>
2. Udell JA, Opatowsky JR, Khairy P, Silversides CK, Gladstone DJ, O'Gara PT, et al. Patent foramen ovale closure vs medical therapy for stroke prevention: meta-analysis of randomized trials and review of heterogeneity in meta-analyses. *Can J Cardiol* 2014;10:1216-24. <http://doi.org/f6k4sk>
3. Traina MI, Tuzcu ME. PFO closure: End of an era or beginning of a new chapter? *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:133-4. <http://doi.org/b766>
4. Saric M, Armour AC, Arnaout S, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:1-42. <http://doi.org/f75wxg>
5. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011;42:1489-94. <http://doi.org/bjmk3w>
6. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-9. <http://doi.org/bqnj>
7. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-91. <http://doi.org/b767>
8. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, McDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092-100. <http://doi.org/b768>
9. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619-25. <http://doi.org/f5c232>
10. Suradi HS, Hijazi ZM. Patent foramen ovale: Stroke and device closure. *Cardiol Clin* 2016;34:231-40. <http://doi.org/f8p36f>
11. Hernandez J, Moreno R. Percutaneous closure of patent foramen ovale: "closed" door after the last randomized trials? *World J Cardiol* 2014;6:1-3. <http://doi.org/b769>