

Editorial

KRANION 2007;7:55-7

Foramen oval permeable e ictus criptogénico: ¿un dilema sin clausura?

La sección de neurovascular del presente número de *Kranion* se ocupa de forma monográfica sobre un tema de permanente actualidad: foramen oval permeable (FOP) e ictus. Se ha pretendido exponer en dos interesantes artículos la visión que sobre el tema tienen cardiólogos y neurólogos vasculares^{1,2}. Aparte de poner de manifiesto la distancia que separa el enfoque de unos y otros especialistas sobre el problema, la lectura de las dos revisiones permite concluir que sobre este asunto existen numerosos interrogantes sin resolver. A estas alturas de siglo XXI conviene reconocer que la neurología basada en la evidencia todavía tiene sus límites y no es capaz de aportar soluciones válidas para un gran número de problemas que se plantean en la clínica diaria. Y esto es así, bien porque la investigación clínica no ha sido aún capaz de desarrollar el suficiente grado de evidencia respecto a un problema clínico concreto, o bien porque intervienen circunstancias y factores de diversa índole que hacen difícil abordar dicho problema con el rigor lógico necesario para alcanzar conclusiones científicas suficientemente válidas y sólidas. Como intentaremos analizar en estas líneas, las incertidumbres que rodean al problema que nos ocupa (FOP e ictus) tienen su origen en motivos pertenecientes a los dos tipos antes señalados.

En primer lugar, no queda claro cuándo podemos establecer una relación de causalidad entre el FOP y el ictus. El FOP es una anomalía cardíaca congénita frecuente en la población general, cuya frecuencia parece ser mayor en los pacientes menores de 50 años con ictus de origen criptogénico.

No está en discusión que el FOP puede ser una causa de isquemia cerebral. El artículo que firman Calvo Orbe L, et al. en este número de *Kranion* revisa en detalle los posibles mecanismos patogénicos por los que el FOP puede causar un ictus isquémico¹. Sin embargo, en estudios recientes llevados a cabo con individuos sanos seleccionados aleatoriamente de la población general, no se ha podido demostrar que la presencia de FOP se asocie a un incremento significativo del riesgo de padecer un primer ictus³. Por lo tanto, ante un paciente con ictus y FOP, en ausencia de otras posibles causas de isquemia cerebral, lo primero que cabe preguntarse es si el FOP puede ser el responsable del ictus o sólo es un espectador inocente. Para resolver esta duda pueden ser de utilidad las exploraciones complementarias que permitan evaluar si el mecanismo del ictus es embólico, como la secuencia de difusión de la resonancia magnética cerebral⁴. Del mismo modo, será necesario esclarecer si ha podido existir un fenómeno de embolismo paradójico que apoye la participación del FOP en la génesis del ictus. Una vez tengamos más claro que el paciente ha presentado un ictus de mecanismo embólico probablemente relacionado con un FOP, podremos pasar a plantearnos interrogantes sobre la actitud terapéutica más adecuada a seguir.

La segunda dificultad a la hora de establecer el tratamiento preventivo de los pacientes con ictus y FOP radica en estimar el riesgo de recurrencia clínica relacionado con la presencia del FOP. Siguiendo el principio deontológico de *primum non nocere*, el empleo de terapias preventivas invasi-

vas como el cierre percutáneo del FOP estaría justificado siempre que el riesgo de recurrencia bajo otros tratamientos no invasivos fuese claramente mayor. En este sentido, a nuestro juicio se han realizado sólo dos estudios de suficiente tamaño muestral para evaluar el riesgo de recurrencia en los pacientes con FOP sometidos a tratamiento médico⁵⁻⁷. Tanto el estudio del grupo francés de FOP como el estudio PICSS concluyeron que el riesgo de recurrencia de ictus en los pacientes con FOP aislado que reciben tratamiento antitrombótico es bajo e incluso inferior al riesgo de recurrencia de los pacientes con ictus criptogénico sin FOP, observación que ha sido replicada en el estudio CODICIA, coordinado por el proyecto ICTUS de la Sociedad Española de Neurología y glosado en el artículo de Serena J, et al., que aparece en este número de *Kranion*². Por lo tanto, en el caso de pacientes con ictus y FOP aislado, la primera opción debería ser el tratamiento médico, y dentro de éste, tras los resultados de PICSS debería preferirse la antiagregación. Sin embargo, este esquema es demasiado sencillo y no refleja la complejidad de la realidad clínica, ya que el riesgo de recurrencia podría variar en función de la presencia de determinados factores, los más importantes de los cuales son: 1) la existencia de aneurisma del *septum* interauricular; 2) el tamaño del FOP; 3) la magnitud del cortocircuito o *shunt* derecha-izquierda, y 4) la edad. Respecto al aneurisma del *septum*, su presencia se asoció a un riesgo elevado de recurrencia en el estudio francés⁶, pero no en el PICSS⁸. En cuanto al tamaño del FOP o la magnitud del *shunt*, que puede cuantificarse usando el Doppler transcraneal⁹, no pareció asociarse a un exceso de riesgo de recurrencia ni en el estudio PICSS ni en el estudio CODICIA, si bien sería deseable conocer la influencia de este factor en un grupo de pacientes más jóvenes que los incluidos en dichos estudios. Por último, algunos estudios sugieren que el FOP no supone un factor de riesgo para ictus en los pacientes mayores de 50 años¹⁰. En definitiva, son necesarios más estudios para identificar qué factores caracterizan a los pacientes de alto riesgo en los que el tratamiento médico otorgaría una reducción insuficiente del riesgo de sufrir nuevos ictus, y que, por lo tanto, podrían beneficiarse de técnicas como el cierre percutáneo¹¹.

En tercer lugar, una vez hayamos asumido que el FOP puede ser la causa y que nuestro paciente pertenece a un grupo de riesgo elevado, la incertidumbre persistirá en cuanto a qué actitud te-

rapéutica tomar, ya que no se ha demostrado la superioridad del cierre percutáneo sobre el tratamiento médico en ningún ensayo clínico aleatorizado. Es de esperar que en 2008 culminen dos ensayos clínicos en los que se compara la eficacia de la clausura percutánea del FOP con la del mejor tratamiento médico en la prevención de ictus recurrente tras un primer episodio isquémico cerebral. Se trata de los estudios CLOSURE-1 y RESPECT, cuyas características pueden consultarse en www.strokecenter.org/trials. No obstante, estos ensayos clínicos se enfrentan a dificultades importantes que pueden impedir que de ellos se obtengan conclusiones firmes. Primero, el reclutamiento está siendo más lento de lo esperado, debido, entre otras razones, a la presión comercial existente para colocar dispositivos percutáneos. Segundo, dado el bajo riesgo de recurrencia observado en los estudios previamente citados, podría no alcanzarse un número de eventos suficientemente alto como para hallar diferencias significativas entre los grupos terapéuticos. Por último, existe el riesgo de reducir el problema a su dimensión mecánica y ver en el cierre percutáneo del FOP la solución definitiva para no presentar nuevos ictus en un futuro, olvidando así que en la prevención secundaria del ictus intervienen múltiples factores y que en cualquier caso debe asegurarse un control adecuado de los factores de riesgo vascular, lo que aún estamos lejos de conseguir¹². Pese a estas dificultades, confiemos en que estos estudios vengan a solucionar gran parte de nuestras dudas respecto al tratamiento de los pacientes con ictus y FOP¹³.

El tratamiento de los pacientes con ictus criptogénico y FOP es, pues, un problema no resuelto que tiene una importante repercusión en la práctica clínica. En este contexto, consideramos un acierto de este número de *Kranion* dar a los lectores la oportunidad de contrastar visiones discordantes sobre el tema. Para acabar, en cualquier caso, ayuden o no los ensayos clínicos en marcha, será necesario cultivar la colaboración interdisciplinar y establecer protocolos comunes de actuación entre cardiólogos y neurólogos con el fin de encontrar la mejor solución para este grupo de pacientes con ictus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo Orbe L, Sánchez-Aquino R, Galeote G, Sánchez-Recalde A, Díez-Tejedor E, Moreno R. Ictus criptogénico y foramen oval permeable. Tratamiento con el cierre percutáneo. *Kranion* 2007;7:73-82.

2. Serena J, Aguirregomozcorta M. Ictus criptogénico y foramen oval permeable: la visión del neurólogo o la necesidad de estudios randomizados. *Kranion* 2007;7:99-102.
3. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-5.
4. Santamarina E, González-Alujas MT, Muñoz V, et al. Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging* 2006;16:334-40.
5. Mas JL, Zuber M, for the French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale or atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or TIA. *Am Heart J* 1995; 140:1083-8.
6. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al., 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;345:1740-6.
7. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105:2625-31.
8. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1066-72.
9. Serena J, Segura T, Pérez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Davales A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998;29:1322-8.
10. Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin MA. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol* 1994;74:596-9.
11. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-13.
12. Arquizan C, Touze E, Moulin T, Woimant F, Ducrocq X, Mas JL, Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Blood pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:41-5.
13. Donnan GA, Davis SM. Patent foramen ovale and stroke: closure by further randomized trial is required! *Stroke* 2004;35:806.

Juan F. Arenillas