

---

# **Enfermedades cerebrovasculares**

## **Artículo de revisión**

---

KRANION 2007;7:79-86

# **Ictus criptogénico y *foramen* oval permeable: la visión del neurólogo o la necesidad de estudios aleatorizados**

J. SERENA Y M. AGUIRREGOMOZCORTA

---

## **RESUMEN**

Estudios recientes apoyan la existencia de una estrecha asociación etiopatogénica entre la existencia de un FOP y el ictus criptogénico. Las opciones terapéuticas que se utilizan actualmente en el tratamiento de estos pacientes incluye la antiagregación clásica, la anticoagulación a dosis habituales y la oclusión percutánea del FOP. La utilización o recomendación de dichos tratamientos se basa en factores de riesgo asociados al FOP, tanto clínicos (edad, detección de estados de hipercoagulabilidad, historia previa de ictus) como asociados al ShDI/FOP (tamaño del FOP, magnitud del ShDI, presencia de ASA). Sin embargo, actualmente no existe un consenso en relación con el tratamiento más adecuado, y sorprende la utilización y generalización de determinadas actitudes terapéuticas no basadas en evidencias clínicas.

---

## **ABSTRACT**

Recent studies lend support to there being a close aetiological and pathogenic association between the presence of PFO and cryptogenic stroke. The therapeutic options currently used in the treatment of these patients range from standard anti-aggregation and standard-dose anticoagulation to the percutaneous occlusion of the PFO. The use or recommendation of treatment is based both on the clinical risk factors associated with the PFO, such as age, detection of states of hypercoagulability and previous history of stroke, and on the risks associated to RLSH/PFO, such as the size of the PFO, magnitude of the RLSH and the presence of ASA. However, there is currently no consensus regarding the most suitable treatment and it is surprising to observe that certain therapeutic approaches are widespread despite not being based on the clinical evidence.

---

Servicio de Neurología  
Unidad de Ictus  
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta  
Girona

---

## **Dirección para correspondencia:**

Joaquín Serena  
Servicio de Neurología. Unidad de Ictus  
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta  
Avda. França, s/n  
17007 Girona  
E-mail: nrl.jserena@htrueta.scs.es

En esta revisión analizaremos las principales evidencias en las que podemos fundamentar el manejo de estos pacientes, incluyendo recomendaciones de manejo diagnóstico y terapéutico.

**Palabras clave:** *Shunt* derecha-izquierda. *Foramen* oval permeable. Ictus criptogénico. Doppler transcraneal.

Hasta un 30-40% de ictus isquémicos son de etiología indeterminada a pesar de un estudio etiológico adecuado, un porcentaje que aún es mayor en el ictus en pacientes jóvenes<sup>1</sup>. El *foramen* oval permeable (FOP) y el aneurisma del septo interauricular (ASA) asociados a FOP se han identificado como causas potenciales de ictus en este grupo de pacientes (Tabla 1)<sup>2-14</sup>. Diversos estudios han demostrado la asociación entre la magnitud del *shunt* derecha-izquierda (ShDI), el tamaño del FOP o la presencia de ASA con un incremento de riesgo de ictus<sup>15</sup>. Sin embargo, pocos trabajos han estudiado el riesgo de recurrencia y especialmente el riesgo de recurrencia en relación con los factores que se han implicado en un primer ictus.

## RIESGO DE RECURRENCIA EN ICTUS CRIPTOGENICO ASOCIADO A FOP

Aunque la asociación entre la presencia de ShDI/FOP e ictus criptogénico está bien establecida en numerosos estudios de cohortes<sup>2-14</sup>, hay muy pocos trabajos prospectivos que analicen la importancia del ShDI/FOP como predictor de ictus o de recurrencia y los que se han realizado muestran resultados dispares<sup>16-20</sup>. Además, sólo uno de ellos<sup>18</sup> ha analizado de forma aleatorizada la eficacia del tratamiento médico en prevención secundaria de ictus y ninguno ha comparado tratamiento médico con oclusión percutánea de forma prospectiva y aleatorizada.

En esta línea, el Grupo de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN) en el contexto del Proyecto Ictus ha llevado a cabo el estudio CODICIA, un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, con 3 años de seguimiento de pacientes que sufrieron un primer ictus criptogénico, con el objetivo principal de analizar el riesgo de recurrencia en relación con la presencia o no de ShDI/FOP ([www.estudio-codicia.org](http://www.estudio-codicia.org)). El riesgo de recurrencia en el estudio CODICIA ha sido bajo, y similar en pacientes

In this revision, the main evidence available for determining the best management of these patients will be analysed and diagnostic and therapeutic management recommendations will be made. (Kranion 2007;7:??-??)

Corresponding author: J. Serena, [nrl.jserena@htrueta.scs.es](mailto:nrl.jserena@htrueta.scs.es)

**Key words:** Right-left shunt. Permeable foramen ovale. Cryptogenic stroke. Transcranial doppler.

con y sin ShDI/FOP, tanto si se asociaba un ASA como si no, y tanto si el *shunt* era masivo como si no<sup>20</sup>.

Las conclusiones que podemos extraer de los resultados de los cuatro estudios prospectivos publicados en la literatura, a los que podemos añadir los del estudio CODICIA, son complementarias entre sí dado que no presentan un diseño uniforme (Tabla 2). El estudio Francés incluyó sólo a pacientes jóvenes (< 55 años) con ictus criptogénico, encontrando un incremento de riesgo de recurrencia en aquellos pacientes que presentaron la asociación de FOP con ASA, independientemente de la magnitud del FOP, y no encontrando un incremento de riesgo en pacientes con FOP o ASA aislados. A pesar de que desde su publicación existe una tendencia cada vez más generalizada de ocluir el FOP en paciente jóvenes con FOP y ASA, estos resultados no han sido confirmados en estudios posteriores (PICSS y CODICIA), y se fundamentan en un subgrupo de apenas 50 pacientes que sufrieron seis recurrencias en 4 años. El estudio PICSS, de forma similar al estudio Francés, se realizó utilizando la ecocardiografía transesofágica con contraste (ETE-c) en la evaluación del FOP, aunque en este caso no se limitó a estudiar a pacientes jóvenes. El estudio PICSS utilizó el diseño del ensayo clínico WARSS, de resultados negativos, y que aleatorizaba a los pacientes que habían sufrido un ictus no cardioembólico en dos ramas de tratamiento médico (anticoagulación vs antiagregación) en un intento de demostrar una mayor eficacia de la anticoagulación en pacientes que habitualmente reciben antiagregación. El estudio PICSS consiguió la inclusión de 630 pacientes del total de 2.206 incluidos en el estudio principal, un número suficiente para analizar el riesgo de recurrencia asociado a FOP y/o ASA en pacientes con ictus tanto de causa conocida como en el subgrupo de ictus criptogénico (n = 265). Los resultados de este estudio, único aleatorizado, no mostraron un incremento en el riesgo de recurrencia asociado a FOP, con o sin ASA, ni en pacientes con ictus de causa desconocida ni en el

**Tabla 1. Prevalencia de FOP con ecocardiografía y/o Doppler transcraneal: características de las series más relevantes**

Autor	Edad rango (media)	N.º de pacientes	Prevalencia FOP		Prevalencia en ictus criptogénico	Grupo control n (% FOP)
			c-ETE	c-DTC		
Lechat PH, 1988	< 55 (36)	60	40%*	n.r.	54%	100 (10)
Webster, 1988	< 44 (36,1)	40	50%*	n.r.	56%	40 (15)
Pearson, 1991	17-84 (59)	79	11,3%	n.r.	11,3%	No
Hausmann, 1992	18-84 (52 ± 10)	103	26,1%	n.r.	31,6%	116 (21,6)
De Belder MA, 1992	16-84	104	21,1%	n.r.	26%	94 (3,2)
Cabanes L, 1993	< 55 (40,2)	100	43%	n.r.	56,3%	50 (18)
Ranoux, 1993	< 55 (38,6)	68	47%	n.r.	57%	No
Schminke U, 1995	18-87 (57)	100	37%	39%	55%	No
Di Tullio M, 1992	(61,4 ± 15,7)	146	18%*	n.r.	42%	No
Klotzsch C, 1994	(61,4 ± 15,7)	111	45%	46%	77,5%	No
Anzola GP, 1995	18-75 (45 ± 14)	72	52,5%	47,5%	n.r.	No
Job FP, 1994	< 45	74	51,3%	47,3%	66%	63 (43)
Jones EF, 1994	(66 ± 13)	220	16%	n.r.	20%	202 (15)
Petty GW, 1997	(60 ± 3)	116	32%	n.r.	40%	No
Homma S, 1994	—	74	31%	n.r.	44%	No
Nighoghossian, 1996	23-59 (47 ± 8,9)	118	25,4%	n.r.	34%	No
Serena J, 1998	33-85 (64,8 ± 12)	208	37,2%	33,5%	56,6%	100 (28,2)

\*Estudios que utilizaron ecocardiografía transtorácica.

**Tabla 2. Riesgo anual de recurrencia en ictus criptogénico: estudios prospectivos**

	N (%)	FOP +	FOP -	RR	IC 95%
Bogousslavsky J, et al., 1996 <sup>16</sup>	140 (100%)	3,1	—	—	—
De Castro S, et al., 2000 <sup>19</sup>	160 (46,3%)	3,7	4,5	0,74	0,30-1,81
Mass JL, 2001 <sup>17</sup> (French PFO/ASA Study)	581 (37%)	1,5	1,8	0,90	0,46-1,82
Homma S, 2003 <sup>18</sup> (PICSS-Cryptogenic)	265 (39)	7,15	6,35	1,14	0,60-2,17
CODICIA, 2006 <sup>20</sup>	486 (40%)	2,5	2,9	0,89	0,65-1,15

— En paréntesis se recoge el porcentaje de pacientes con FOP.

— El estudio de Lausanne es de clase IV por la ausencia de grupo control. En la tabla se recoge el subgrupo de pacientes con ictus criptogénico.

— El estudio de La Sapienza es de clase II dado que el riesgo de recurrencia no fue ciego a la existencia de FOP/ASA.

— Tanto el estudio French PFO/ASA como el PICSS y los resultados del estudio español (CODICIA) se consideran de clase I.

— En el estudio Francés se observó un incremento de riesgo de recurrencia en el subgrupo en que se asociaba la presencia de un FOP con un ASA (n = 51; riesgo anual: 3,8%), no existiendo un incremento de riesgo relevante en pacientes sin FOP/ASA (1,1%) o con FOP (0,6% anual) o ASA aislados (0%).

grupo de ictus criptogénico. El diseño del estudio WARSS, y por lo tanto el del estudio PICSS, permitió evaluar por primera de vez de forma aleatorizada la eficacia del tratamiento anticoagulante frente al antiagregante en la prevención de recurrencias demostrando que la anticoagulación no resulta más eficaz que la antiagregación en la prevención de recurrencia.

Además de estos cuatro estudios, cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de recurrencia de ictus, existe un

estudio prospectivo que ha analizado el riesgo de un primer ictus<sup>21</sup>. Es interesante analizar este trabajo ya que, como hemos comentado, un 30% de la población sana es portadora de un FOP. I. Meissner, et al.<sup>21</sup> realizaron una ETE-c en una población de 585 sujetos sanos participantes en el estudio SPARC (*Stroke Prevention: Assessment Risk in a Community*) realizado en Rochester (una comunidad de 1.475 habitantes). Tras un seguimiento de 5 años la tasa anual de incidencia de eventos isquémicos fue del 1,19% (6,9% en

**Tabla 3. Riesgo anual de recurrencia en pacientes con FOP según tratamiento recibido. Resultados de estudios prospectivos**

	N (%)	Seguimiento (meses)	AAS	Anticoagulación	
Bogousslavsky J, et al., 1996 <sup>16</sup>	340 (41%)	36 (10-91)	—	—	—
De Castro S, et al., 2000 <sup>19</sup>	160 (46,3%)	31 (4-58)	—	—	—
Mass JL, 2001 <sup>17</sup> (French PFO/ASA Study)	581 (37%)	37,8 ± 9,7	1,6	—	—
Homma S, 2003 <sup>18</sup> (PICSS-Cryptogenic)	265 (39)	24	9	4,8	OR: 0,52 (IC 95%: 0,16-1,67)
CODICIA <sup>20</sup>	486 (40%)	24,3 ± 13,6	3,5	3,2	OR: 0,24 (IC 95%: 0,03-1,90)

El tiempo de seguimiento se expresa en media ± DE o mediana (rango) según sea el caso.

5,1 años de seguimiento), en la que ni la presencia de un FOP ni su magnitud eran predictores de un primer ictus (RR: 1,46; IC 95%: 0,74-2,88;  $p = 0,28$ ), como no lo era la presencia de ASA (RR: 3,72; IC 95%: 0,88-15,71;  $p = 0,07$ ). En este último caso existía una tendencia a la significación estadística, pero sólo eran 11 pacientes de los 581 del total (1,9%), no existiendo datos de riesgo en pacientes con ASA + FOP. Aunque este estudio se realizó en una población de edad relativamente avanzada (> 45 años; media  $66,9 \pm 13,3$ ), los datos fueron ajustados por la presencia de factores de riesgo vascular clásicos, y apoya nuevamente el bajo riesgo de ictus en población con FOP, en este caso sin eventos previos, no aconsejando ni la prevención primaria de ictus, ni terapias invasivas como la oclusión percutánea, ni el *screening* en ningún grupo concreto de riesgo.

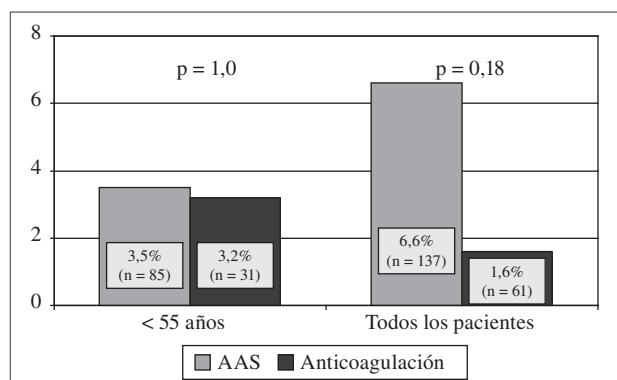
Entre estos estudios, y en relación con el análisis de recurrencias, destaca el riesgo tan elevado en el estudio PICSS (7%/año, en comparación con 2-3% en el resto de estudios prospectivos) y que se ha atribuido a la mayor prevalencia de factores de riesgo y a la mayor edad de los pacientes en este estudio ( $59,0 \pm 12,2$  años). En el estudio PICSS, la presencia de FOP no incrementaba el riesgo de recurrencia en el ictus criptogénico en paciente joven y sí en cambio en pacientes de edad igual o superior a 65 años<sup>22</sup>.

## MANEJO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON FOP

Tras los resultados del estudio Francés, el tratamiento anticoagulante en pacientes con ictus criptogénico y FOP se convirtió en práctica frecuente, recomendada en diversos foros por expertos en el tema, pese a que dicho estudio no evaluó la eficacia de ningún tratamiento (todos los pacientes recibieron antiagregación).

Lamentablemente, se siguen anticoagulando este tipo de pacientes a pesar de que el estudio Francés demostró un incremento de riesgo pero no la eficacia o superioridad de ningún tratamiento en dichos pacientes.

Con posterioridad al estudio PICSS, sólo el estudio del GEECV de la SEN ha analizado la eficacia de uno u otro tratamiento de forma prospectiva (Tabla 3). El estudio CODICIA no fue diseñado para analizar la eficacia de un tratamiento u otro, quedando a criterio del clínico la elección del tratamiento que considerara más adecuado. Sin embargo, el volumen de pacientes incluido ( $n = 486$ ) y el hábito de anticoagular a pacientes con ShDI/FOP permitió disponer de un volumen de pacientes en cada grupo que, con las limitaciones inherentes al diseño, permite hacer una aproximación a la eficacia del tratamiento médico en estos pacientes. En el estudio CODICIA un 20,8% de los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante para la prevención de recurrencias. Las conclusiones del estudio CODICIA son equivalentes al estudio PICSS: el tratamiento anticoagulante no es significativamente superior al antiagregante en la prevención de recurrencias de ictus (Figs. 1 y 2). Como muestra la figura 1, se observó una tendencia no significativa a un mayor beneficio de la anticoagulación sobre la antiagregación en el subgrupo de pacientes de mayor edad con ictus criptogénico, pero nuevamente sin diferencias entre pacientes con ShDI masivo o no. Pese a esta tendencia al mayor beneficio de la anticoagulación en el paciente adulto con ictus criptogénico, también observada en el estudio PICSS, los resultados y diseño de los estudios CODICIA, PICSS y WARSS no justifican la utilización prolongada de los mismos en el momento actual, especialmente si consideramos los efectos secundarios de los dicumarínicos, acumulables en el tiempo y que superan el riesgo de recurrencia de la evolución natural de la enfermedad (riesgo: > 2-3%/año, fatal 0,2%/año, [www.icsi.org](http://www.icsi.org)).

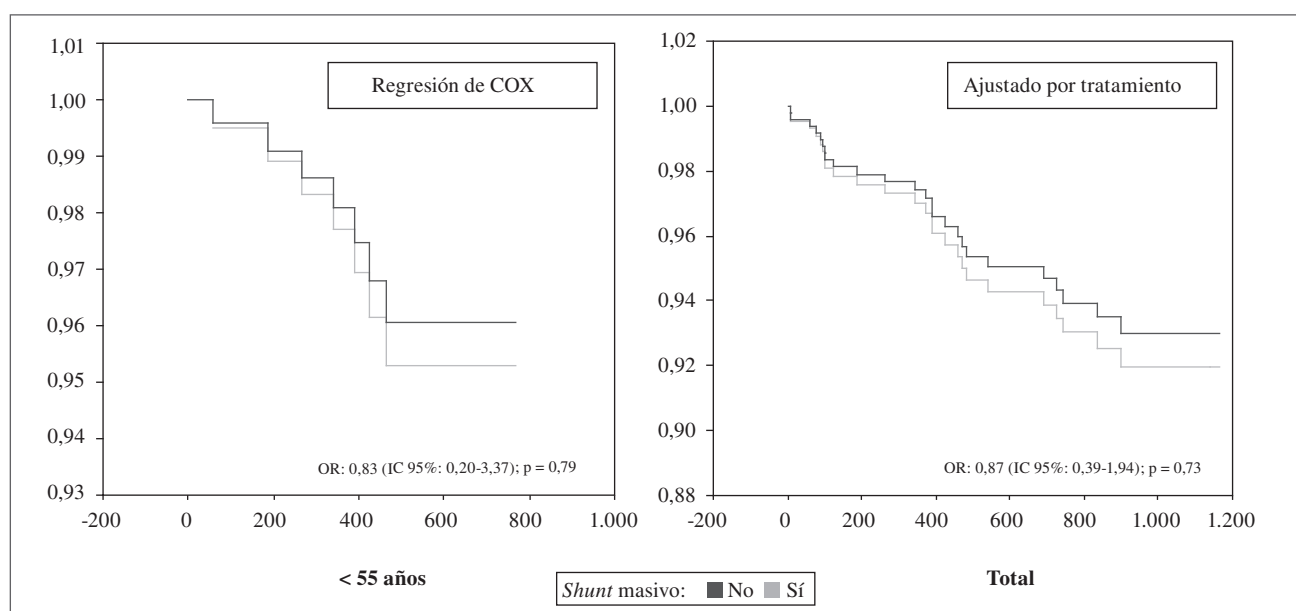


**Figura 1.** Riesgo de recurrencia en pacientes con ictus criptogénico y *shunt* derecha-izquierda masivo a través de un FOP, tanto en población joven (< 55 años) como en población de cualquier edad<sup>30</sup>.

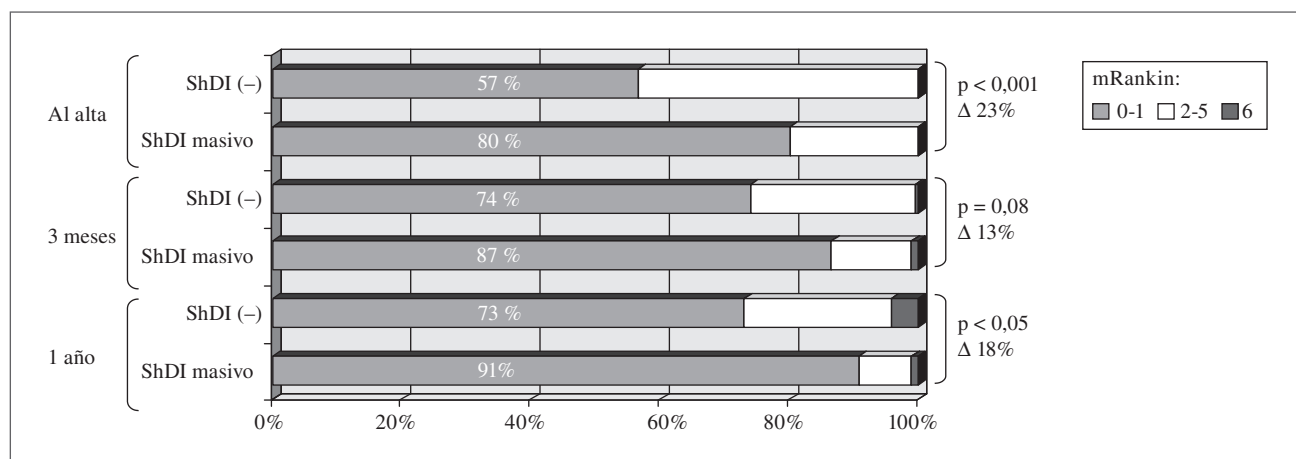
Un metaanálisis reciente publicado por P. Khairy, et al.<sup>23</sup> sugiere la superioridad de la oclusión percutánea sobre el tratamiento médico y concluye que la oclusión percutánea del FOP «podría prevenir un número importante de ictus criptogénicos», resaltando la «la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados». Probablemente, éste sea el punto clave: la oclusión percutánea sería la mejor opción terapéutica si en ensayos clínicos identificamos el grupo de riesgo que se beneficiaría del mismo. Mientras tanto, las evidencias existentes deberían desaconsejar la oclusión percutánea de un FOP, excepto en casos excepcionales, siempre tras la evaluación multidiscipli-

nar del paciente, y en nuestra opinión siendo indicada por un neurólogo experto en enfermedad vascular. Por otra parte, las conclusiones del metaanálisis de P. Khairy deben interpretarse con cautela, ya que presenta importantes defectos metodológicos, que, aunque no restan valor a la línea de trabajo que sugiere, impiden obtener conclusiones válidas sobre la superioridad de un tratamiento u otro. Son resultados derivados de estudios no controlados, con variables diferentes, no definidas previamente, sin homogeneidad en el *endpoint* de los diferentes estudios incluidos, con metodología muy variable en la detección del ShDI/FOP, sin comité de seguridad ni seguimiento de los eventos registrados. Las características basales de los pacientes incluidos tampoco son homogéneas entre los diferentes estudios; así, la prevalencia de factores clásicos determinantes de un incremento de riesgo de recurrencia, como una edad más avanzada, una mayor proporción de varones y una mayor prevalencia de factores de riesgo vascular clásicos (especialmente tabaquismo y diabetes), es significativamente mayor en los pacientes incluidos en los estudios que trataban médicamente a los pacientes, mientras que en los estudios en los que se indicó la oclusión percutánea del FOP, además de presentar menos factores de riesgo clásicos, presentaban un perfil de paciente con múltiples fenómenos embólicos.

Un aspecto poco evaluado e interesante a la hora de decidir qué intervención terapéutica realizar es el análisis de las consecuencias de sufrir un ictus asociado a



**Figura 2.** Estudio CODICIA. Riesgo de recurrencia en pacientes con ictus criptogénico según la magnitud del *shunt* derecha-izquierda. Regresión de COX ajustada por factores de confusión, incluido el tratamiento recibido, en población de pacientes jóvenes (< 55 años, izquierda) y en población de cualquier edad (derecha).



**Figura 3.** Pronóstico funcional valorado por la escala de Rankin modificada (mRankin) en pacientes con ictus criptogénico en el momento del alta hospitalaria, a los 3 meses y al año de haber sufrido el infarto cerebral (resultados estudio CODICIA)<sup>24</sup>.

ShDI/FOP. Cualquier intervención debe basarse en el balance riesgo/beneficio. El ictus criptogénico asociado a un ShDI presenta un riesgo anual de recurrencia bajo (Tabla 1), lo que asociado a la menor gravedad del ictus asociado a ShDI que demuestra el estudio CODICIA<sup>24</sup> aconseja ser cautelosos en el tratamiento elegido en prevención secundaria. Como muestra la figura 3, el ictus asociado a ShDI/FOP presenta un mejor pronóstico funcional que el ictus criptogénico sin ShDI/FOP. Ello es debido al menor volumen de infarto en el paciente con ictus criptogénico y ShDI en comparación con el volumen de infarto del ictus criptogénico sin ShDI, y sugiere que realmente el mecanismo de ictus en pacientes con y sin ShDI/FOP es diferente, lo que viene apoyado por una mayor prevalencia de factores de riesgo vascular clásicos en pacientes con ictus criptogénico sin ShDI. Los mecanismos de ictus implicados en el ShDI parecen menos agresivos que los implicados en pacientes sin ShDI. Con frecuencia tendemos a asimilar el descubrir una etiología con mayor gravedad o riesgo de recurrencia, que si la causa sigue siendo desconocida.

En la literatura en relación con el ictus criptogénico asociado a ShDI a través de un FOP, destaca el interés y el volumen de trabajos realizados desde la especialidad de cardiología, la escasa colaboración y estudios conjuntos entre cardiólogos y neurólogos, y las pautas de diagnóstico y tratamiento del ictus y sus consecuencias que nacen desde el ámbito cardiológico, lo que no deja de ser llamativo dado que nos encontramos ante pacientes que han sufrido o se sospecha que han sufrido un infarto cerebral. Los estudios de mayor calidad, que hemos ido mencionando previamente, se han realizado utilizando exclusivamente ETE-c. Tan sólo el estudio CODICIA utiliza el DTC-c como test diagnóstico de referencia y es el único que ha realizado ambos tests

diagnósticos en un estudio prospectivo en el que el ETE-c constituye un test diagnóstico complementario en la evaluación del ShDI a través del FOP, en la evaluación de la existencia de ASA, y especialmente en el estudio de otras fuentes cardioembólicas como causa del ictus. Pese a que con frecuencia se considera el estudio ETE-c como el test de referencia en la evaluación del ShDI a través del FOP, actualmente no existen dudas sobre la mayor sensibilidad del DTC-c en relación con el ETE-c en el diagnóstico del ShDI, ya sea a través del FOP, a través de fistulas pulmonares<sup>25</sup> o de otra malformación cardíaca como la CIA<sup>26</sup>. El estudio ETE no es tolerado por un 10% de los pacientes con ictus, la maniobra de Valsalva es más fácil de realizar, estandarizar y repetir con el DTC-c, que al ser inocuo y poco molesto constituye la herramienta ideal para ser utilizado de forma sistemática o en población control<sup>16-8,14,26</sup>.

Es importante resaltar que ambos tests diagnósticos son complementarios, y que si el DTC-c proporciona sensibilidad y facilidad de uso permitiendo un diagnóstico rápido en todo paciente evaluado por un ictus criptogénico, el ETE aporta especificidad demostrando si la causa es un FOP, asociado o no a ASA, evaluando las características de riesgo del mismo y especialmente permitiendo estudiar otras causas potenciales de ictus cardioembólico (ecocontraste espontáneo, trombos en orejuela izquierda, placas en arco aórtico, etc.).

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Desde un punto de vista práctico, como orientación y hasta que dispongamos de resultados de ensayos clínicos aleatorizados (Tabla 4), ante un ictus criptogénico deberemos pensar en la posibilidad de un ShDI a través



**Tabla 4. Evidencias y recomendaciones en relación al ictus criptogénico y ShDI/FOP**

Evidencias	Estudios en que se fundamenta	Recomendación
El riesgo de ictus en población sana con FOP es bajo	Meissner I, et al., 2006 <sup>21</sup>	No está justificado el <i>screening</i> de ShDI/FOP en sujetos sanos para prevención primaria
El test diagnóstico de referencia (mayor sensibilidad) es el DTC-c, que debe asociarse al estudio ETE por su especificidad e información en el estudio etiológico del ictus	Klotzsch C, et al., 1994 <sup>6</sup> Job FP, et al., 1994 <sup>7</sup> Anzola GP, et al., 1995 <sup>8</sup> Serena J, et al., 1998 <sup>14</sup> Jauss M, et al., 2000 <sup>26</sup>	El DTC-c es de realización obligatoria en el ictus criptogénico en paciente joven (< 55 años). No puede obviarse por la realización del ETE-c
La existencia de FOP o ASA aislados no se correlaciona con incremento claro del riesgo de ictus recurrente o <i>exitus</i>	Messe SR, et al., 2004 <sup>28</sup> ( <i>American Academy of Neurology</i> )	El estudio de ictus criptogénico debe completarse, siguiendo las guías del GEECV de la SEN. El tratamiento antiagregante es el tratamiento por defecto
Los pacientes jóvenes (< 55 años) con FOP + ASA representan un grupo especial de riesgo	Mas JL, et al., 2001 <sup>17</sup>	Seguimiento estrecho de estos pacientes en espera de resultados de estudios aleatorizados en curso que analicen la eficacia del tratamiento médico <i>vs</i> oclusión percutánea La oclusión percutánea no ha sido aprobada como tratamiento de primera elección en este grupo de pacientes
El tratamiento anticoagulante no es superior al antiagregante	Homma S, et al., 2002 <sup>18</sup> Serena J, et al., 2006 <sup>20</sup>	La anticoagulación no está indicada en pacientes con ictus criptogénico y FOP, con o sin ASA
No se ha demostrado la superioridad de ninguna alternativa terapéutica	Messe SR, et al., 2004 <sup>28</sup> ( <i>American Academy of Neurology</i> ) AHA, 2005 <sup>29</sup>	Como recomendación general, y hasta disponer de los resultados de estudios aleatorizados, los pacientes deben recibir tratamiento antiagregante
La oclusión percutánea de FOP podría ser una alternativa aceptable en pacientes de riesgo	Khairy P, et al., 2003 <sup>23</sup>	Considerarlo en situaciones concretas y especiales: – Recurrencia en pacientes con FOP + ASA – Estado de trombofilia asociado – Situaciones evidentes de riesgo de embolia paradójica (TVP)
La oclusión percutánea del FOP es preferible a la anticoagulación indefinida	www.icsi.org	Los efectos secundarios de la anticoagulación indefinida no son desdeñables y superan el riesgo de recurrencia de ictus. En pacientes de riesgo, en los que se considere la anticoagulación y ésta no sea un indicación formal (estados de trombofilia), la oclusión percutánea es probablemente mejor alternativa
El ictus criptogénico asociado a FOP es menos grave que el criptogénico sin FOP	Ustrell X, et al., 2005 <sup>24</sup>	El hecho de encontrar una causa potencial que explique el ictus no implica que éste sea más grave. El ictus criptogénico no asociado a ShDI es más grave, probablemente por asociarse a factores clásicos marcadores de aterotrombosis

Las recomendaciones recogidas se basan en datos disponibles actualmente, con frecuencia incompletos e insuficientes. Existen estudios aleatorizados en curso que pueden modificarlas en un futuro.

de un FOP, explorando esta posibilidad mediante un estudio DTC-c, cuantificando la magnitud del mismo mediante una maniobra de Valsalva correcta ([www.estudio-codicia.org](http://www.estudio-codicia.org)). El estudio se completará con un ETE-c si el resultado del DTC-c o el manejo del paciente con ictus criptogénico así lo aconsejan. Si no se detectan otras fuentes potenciales de ictus se iniciará prevención secundaria con AAS a las dosis habituales y en casos

puntuales, pendientes de resultados de estudios actualmente en marcha, oclusión percutánea del FOP. La anticoagulación debe evitarse como tratamiento de mantenimiento. Tanto si se detecta un ShDI/FOP con o sin ASA (grupo de riesgo), el estudio de ictus criptogénico debe continuar siguiendo las líneas marcadas por el grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN<sup>27</sup>. En nuestro centro la indicación de oclusión per-

cutánea se reserva actualmente a los pacientes con ShDI masivo a través de un FOP con ASA asociado que presentan una recurrencia. Si se realiza oclusión percutánea debe mantenerse antiagregación indefinida (p. ej. AAS 100-300 mg/d), como en cualquier ictus criptogénico.

La conclusión prematura de que un tratamiento es eficaz ha ocasionado más daño que beneficio en numerosas ocasiones; los ensayos clínicos en curso presentan un reclutamiento pobre que retrasa la posibilidad de conclusiones firmes que puedan definir los grupos de riesgo que se beneficiarían de la oclusión percutánea del FOP. La FDA insiste en la necesidad de realizar este tratamiento en el contexto de los ensayos en curso, controlados, evitando la utilización de un tratamiento no aprobado actualmente en esta indicación. Las guías de práctica clínica de la Academia Americana de Neurología, en una revisión reciente, concluyen que las evidencias existentes actualmente son insuficientes para recomendar la oclusión percutánea del FOP en el ictus criptogénico<sup>28</sup>. En el mismo sentido se pronuncia el *Stroke Council* de la *American Heart Association*, que recomienda insistentemente a los clínicos la inclusión de pacientes con ictus criptogénico y FOP en ensayos clínicos<sup>29</sup>. En el mejor de los casos, la finalización de los ensayos en curso permitiría aplicar este tratamiento de forma mucho más extensa y razonada de lo que se está haciendo actualmente. En el peor de los casos, se seguirán publicando series de pacientes y se prolongará la demostración, aprobación y beneficios potenciales de esta técnica en otros candidatos potenciales. Corresponde a los profesionales, pacientes, responsables de la administración y probablemente a la industria ser capaces de no prolongar la situación actual, demostrar el perfil de paciente que se beneficiará de este tratamiento y permitir su aplicación en toda la población, susceptible o no.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-90.
- Lechat PH, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52.
- Di Tullio M, Sacco R, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Int Med* 1992;117:461-5.
- Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-73.
- Di Tullio M, Sacco RL, Massaro A, et al. Transcranial Doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Int J Card Imaging* 1993;9:1-5.
- Klotzsch C, Janssen G, Berlitz P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-6.
- Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, et al. Comparison of transcranial Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994;74:381-4.
- Anzola GP, Renaldini E, Magoni M, Costa A, Cobelli M, Guindani M. Validation of transcranial Doppler sonography in the assessment of patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:194-8.
- Schminke U, Ries S, Daffertshofer M, Staedt U, Hennerici M. Patent foramen ovale: a potential source of cerebral embolism. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:133-8.
- Petty GW, Khandheria BK, Chu CP, Sicks JD, Whisnant JP. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction: a transesophageal echocardiographic study. *Arch Neurol* 1997;54:819-22.
- De Belder MA, Tourikis L, Leech G, Gamm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992;69:1316-20.
- Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol* 1994;74:596-9.
- Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. *Stroke* 1994;25:582-6.
- Serena J, Segura T, Pérez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998;29:1322-8.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. *Neurology* 1996;46:1301-5.
- Mas JL, Arquiza C, Lamy C, et al., 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;345:1740-6.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke study. *Circulation* 2002;105:2625-31.
- 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.
- Serena J, Bravo Y, Santamarina E, et al., for the investigator of CODICIA study on behalf of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Recurrent stroke is not associated with massive right-to-left shunt: preliminary results from the 3-year prospective Spanish multicentre study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21 Suppl 4:1[abstract].
- 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(2):440-5.
- Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP, PICSS Investigators. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke* 2004;35(9):2145-9.
- Khairy P, O'Donnell CP, Landberg MJ. Transcatheter closure vs. medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:753-60.
- Ustrell X, Serena J, Santamarina E, et al., for the CODICIA (Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke) Spanish Multicentre Study Group. Massive right-to-left shunt is associated with good prognosis in patient with cryptogenic ischaemic stroke. Preliminary results from the CODICIA Spanish Multicentre study. *Cerebrovasc Dis* 2005;19 Suppl 2:25.
- Aguirregomez M, Ustrell X, Ramíó-Torrentà LL, Serena J. Doppler transcranial como herramienta diagnóstica de la fístula arteriovenosa pulmonar aislada. *Neurología* 2006;21(1):40-3. Disponible en: [www.perso.wanadoo.es/jserenal/fistula.htm](http://www.perso.wanadoo.es/jserenal/fistula.htm)
- Jauss M, Zanette E, for the Consensus Conference. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agents and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-6.
- Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 25-63. ISBN: 84-8124-225-X. Depósito Legal: B-2618-06.
- Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al., Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(7):1042-50.
- The Stroke News-Summer 2004 Council Connections. American Heart Association web site. Help with ongoing clinical trials in stroke. Disponible en: [www.americanheart.org/downloadable/heart/1090961221386Stroke-Sum04.pdf](http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1090961221386Stroke-Sum04.pdf). Accessed May 15, 2005.
- Serena J. Foramen oval permeable: ¿cómo y de qué es factor de riesgo? *Neurología* 2006;21(10):689-94.