

Foramen Oval Permeable; Implicaciones clínicas y terapéuticas.

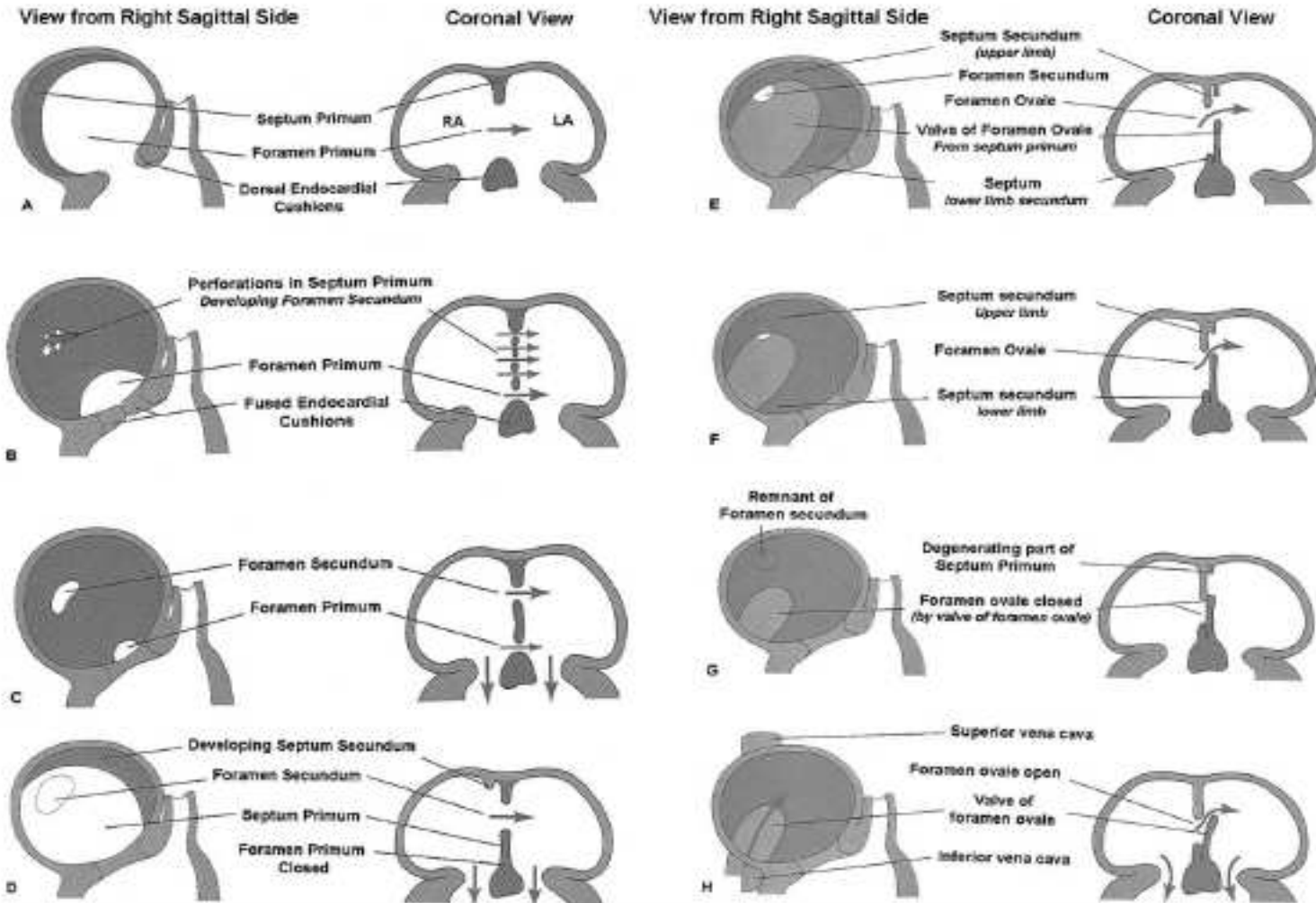
Alberto Núñez García
Servicio Cardiología HGUGM



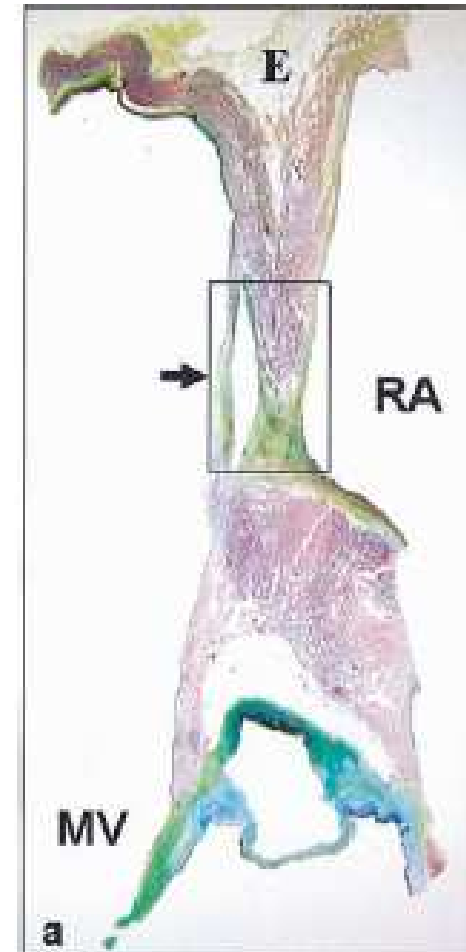
HISTORIA.

- ▶ 1564: Leonardo Botallo describe el FOP.
- ▶ 1877: Julius Cohnheim: asociación entre embolismo cerebral y FOP en mujeres jóvenes.
- ▶ 1881: Zahn acuña el término embolia paradójica.



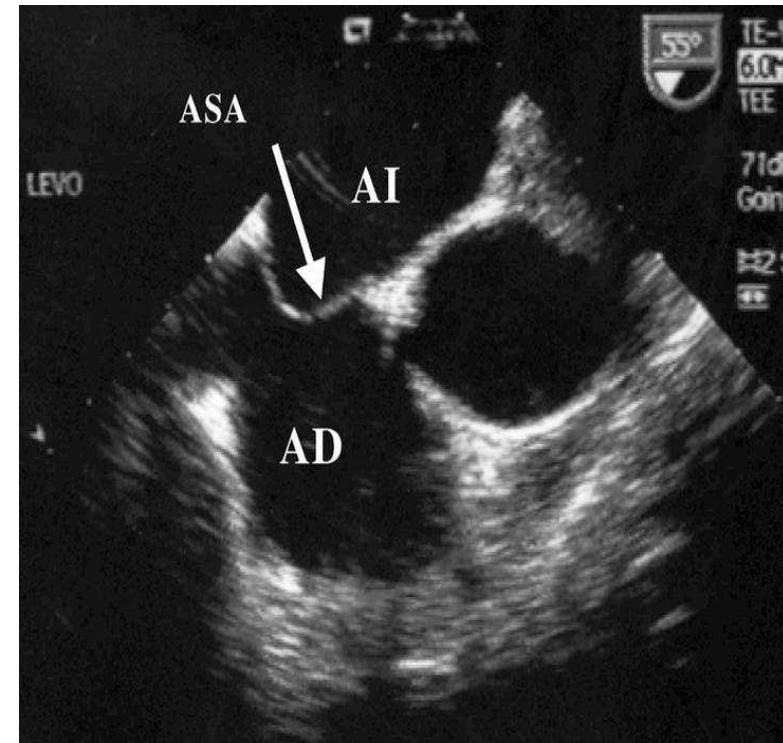


- ▶ Prev: 25-27% de adultos.
- ▶ Igual en hombres y mujeres.
- ▶ Disminuye con la edad.
- ▶ Tamaño medio 4.9 mm (1-19 mm).
- ▶ Aumenta con la edad



ASOCIACIONES

- ▶ **Aneurisma Septo Interauricular (ASA).**
 - Prev: 2-4%
 - 60-70% asocia FOP.
- ▶ **Red Chiari: Remanente válvula derecha seno venoso.**
 - 83% asocia FOP y 24% ASI.
- ▶ **Sd. Ebstein: 80% asocia FOP.**
- ▶ **Defectos SIA: 10% asocian FOP.**



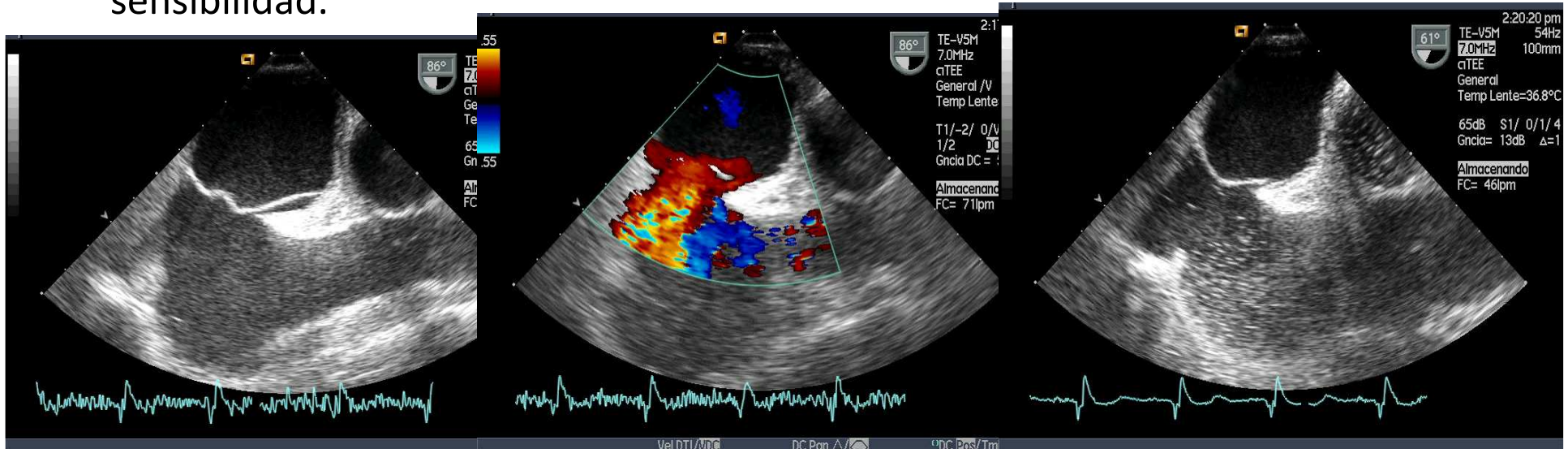
Diagnóstico.

- ▶ Se recomienda descartar FOP en ACV de origen desconocido.
- ▶ Posibilidades:
 - ▶ ECO-TT
 - ▶ ECO-TE
 - ▶ Ecografía transcraneal (ETC) con doppler en ACM tras inyección de suero fisiológico.



ECO-TE

- ▶ Patrón de referencia.
- ▶ La medición del tamaño se correlaciona con el tamaño medido con balón.
- ▶ Estudio Doppler y sobre todo inyección de SF (> sensibilidad desde VCI).
- ▶ Diagnóstico si paso de burbujas al lado izdo dentro de los 3 primeros ciclos tras opacificación máxima.
- ▶ El Valsalva y la tos aumentan la sensibilidad.



ECT-TT y Doppler ACM

▶ ECO-TT:

- ▶ Baja sensibilidad

▶ ETC.

- ▶ Sensibilidad superior al ETT.
- ▶ Detecta burbujas en ACM.
- ▶ No localiza shunt.

Autor	Año	Pacientes (n)	Técnica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Di Tullio ²²	1993	49	ETC	68	100
Devuyt ²³	1997	37	ETC	100	100
Belkin ²⁴	1994	43	ETT	50	92
Ha ²¹	2001	136	ETT*	63	100
Van Camp ²⁵	2000	109	ETT*	100	100
Daniels ²⁶	2004	256	ETT*	91	97
Madala ²⁷	2004	71	ETT*	100	82

*Segundo armónico.

▶ Cruz-González I. et al. *Rev Esp de Cardiol.* 2008.

MANIFESTACIONES POSIBLES.

- ▶ ACV/AIT criptogenéticos.
- ▶ Migrañas.
- ▶ Síndrome de descompresión.
- ▶ Síndrome platipnea/ortodesoxia.



- ▶ 40% de ACV/AIT isquémicos son de causa desconocida (criptogénicos).

- Prevalencia FOP en ACV criptogénicos <55 años 40-45%.

- En > 55 años asociación más dudosa.

TABLE 1. Relationship of Cryptogenic Stroke With PFO in Younger and Older Patients

Study	Patients, n	Age, y	PFO		P
			Cryptogenic, % (n/total)	Control, % (n/total)	
Younger patients					
Lechat et al ³	26	<55	54 (14/26)	10 (10/100)	<0.001
Webster et al ⁴	34	<40	56 (19/34)	15 (6/40)	<0.001
Cabanès et al ⁵	64	<55	56 (36/64)	18 (9/50)	<0.0001
De Belder et al ^{6*}	39	<55	13 (5/39)	3 (1/39)	...
Di Tullio et al ⁷	21	<55	47 (10/21)	4 (1/24)	<0.001
Hausmann et al ⁸	18	<40	50 (9/18)	11 (2/18)	<0.05
Total	46 (93/202)	11 (29/271)	
Older patients					
De Belder et al ^{6*}	64	>55	20 (13/64)	5 (3/56)	<0.001
Di Tullio et al ⁷	24	>55	38 (9/24)	8 (6/77)	<0.001
Hausmann et al ⁸	20	>40	15 (3/20)	23 (23/98)	NS
Jones et al ¹⁰	57	>50	18 (10/57)	16 (29/183)	NS
Total	21 (35/165)	15 (61/414)	

*Includes different stroke subtypes.

FOP Y ACV/AIT

- ▶ **Metanálisis Overell et al. Neurology 2000.**
 - ▶ Mayor riesgo de eventos isquémicos y recurrencias en pacientes < de 55 años con FOP que en los > de 55 años.
 - ▶ > Riesgo en pacientes con FOP+ASA.



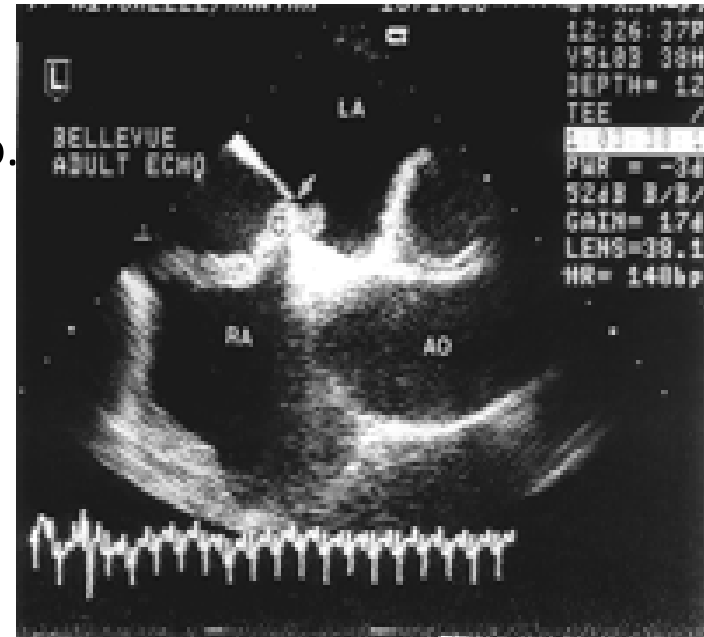


-
- ▶ FOP en sujetos con ACV criptogenético VS FOP de controles:
 - ▶ > Tamaño del FOP y del Shunt.
 - ▶ > Frecuencia de Shunt espontáneo.
 - ▶ > Movimiento de fosa oval.
 - ▶ > Frecuencia de V. Eustachio y Red de Chiari prominentes.
-



Posibles mecanismos

- ▶ Embolia paradójica.
 - Cramer et al. *Stroke* 2004: Mayor prevalencia de TVP en ACV criptogénico.
- ▶ Formación de trombos por arritmias auriculares relacionadas con el FOP.

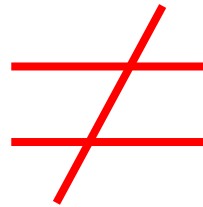


- Formación de trombos en el canal del FOP.
- Estados de hipercoagulabilidad relacionados con el FOP.

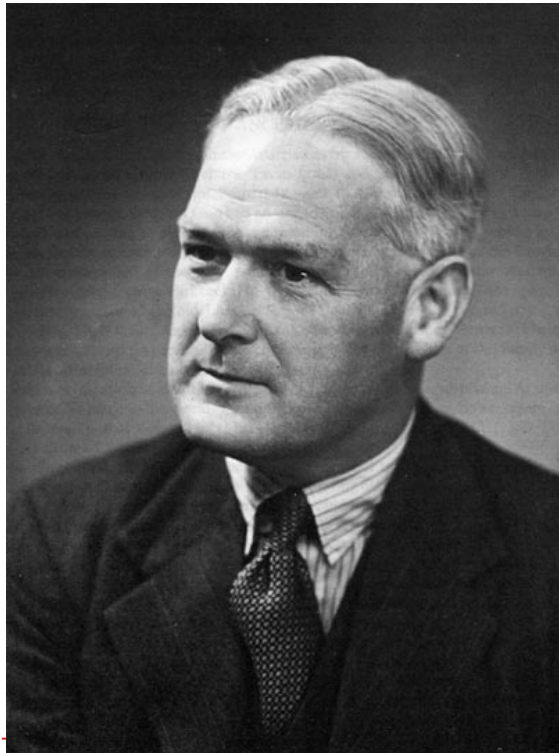


Pero...

ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA



ASOCIACIÓN CAUSAL



CRITERIOS DE BRADFORD HILL*

- Secuencia temporal
- Fuerza de la asociación
- Dosis - respuesta
- Consistencia
- Especificidad
- Plausibilidad biológica
- Coherencia
- Evidencia experimental
- Analogía



EXPEDITED REVIEWS

Patent Foramen Ovale: Innocent or Guilty?

Evidence From a Prospective Population-Based Study

Irene Meissner, MD,*|| Bijoy K. Khandheria, MD,† John A. Heit, MD,* George W. Petty, MD,*
Sheldon G. Sheps, MD,‡ Gary L. Schwartz, MD,‡ Jack P. Whisnant, MD,§ David O. Wiebers, MD,*||
Jody L. Covalt,¶|| Tanya M. Petterson,|| Teresa J. H. Christianson,|| Yoram Agmon, MD*

Rochester, Minnesota

Patent Foramen Ovale and the Risk of Ischemic Stroke in a Multiethnic Population

Marco R. Di Tullio, MD,* Ralph L. Sacco, MD,†‡ Robert R. Sciacca, ENGSCD,* Zhezhen Jin, PHD,§
Shunichi Homma, MD, FACC*

New York, New York

- FOP NO ES FR PARA EVENTOS NEUROLÓGICOS.
- NO SE RECOMIENDA TRATAMIENTO COMO PREVENCIÓN PRIMARIA



FOP Y ACV/AIT

▶ Causas para esta discordancia:

- ▶ Alta prevalencia de FOP.
- ▶ Relativo bajo riesgo de ACV/AIT.
- ▶ Presencia de sesgos.
- ▶ Distintas definiciones y métodos diagnósticos utilizados en los distintos estudios.



FOP Y ACV/AIT; PREVENCIÓN SECUNDARIA

- ▶ Opciones:
 - ▶ Tratamiento médico.
 - ▶ Cierre percutáneo/quirúrgico.
 - ▶ Tratamiento combinado.



FOP Y ACV/AIT; PREVENCIÓN SECUNDARIA

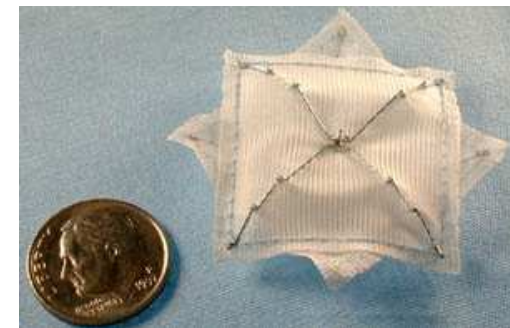
▶ Tratamiento médico:

- ▶ Estudio PICCS: No diferencia entre AAS y ACO. Más sangrados menores con ACO.
- ▶ Homma S. et al. *Circulation* 2002: No diferencia entre AAS y ACO.
- ▶ Guías AHA/ASA: Tto antiagregante (IIaB) salvo necesidad de ACO por otro motivo (IIaC)
- ▶ En otros estudios (no aleatorizados) ACO superior a AAS.
- ▶ Mass JL. et al. *NEJM* 2001: FOP+ASA > riesgo de recurrencia → Valorar uso de ACO?



FOP Y ACV/AIT; PREVENCIÓN SECUNDARIA

- ▶ Tratamiento percutáneo.
 - ▶ Éxito 85-100%. Muchos shunts residuales desaparecen con el tiempo.
 - ▶ Requiere tratamiento antiagregante/anticoagulante durante un período variable.
 - ▶ Recurrencias NRL al año 0-3.8% (cierres incompletos, trombosis dispositivo).
 - ▶ Complicaciones.
 - ▶ Mayores 1.5% (muerte, sangrado, taponamiento, TEP...).
 - ▶ Menores 8% (arritmias, fractura/embolización/trombosis del dispositivo...)



Tratamiento médico vs percutáneo

- ▶ No estudios randomizados.
- ▶ Khairy et al. *Ann Intern Med* 2003:
 - ▶ Recurrencia tratamiento médico: 3.8-12%.
 - ▶ Recurrencia tratamiento percutáneo: 0-4.9%.
- ▶ Actualmente 5 estudios randomizados en marcha:
 - ▶ RESPECT
 - ▶ CLOSURE I
 - ▶ REDUCE
 - ▶ CLOSE
 - ▶ PC-TRIAL
- ▶ Guías AHA/ASA: De momento datos insuficientes para recomendar el cierre del FOP tras un primer ACV/AIT. Considerarlo si recurrencia a pesar de tratamiento óptimo (IIB, C).



FOP Y MIGRAÑA CON AURA

- ▶ Prevalencia FOP/Shunt D-I en pacientes con Migraña con aura 48%.
- ▶ Migraña con aura FR para ACV criptogénico.
- ▶ Varios estudios retrospectivos han descrito la mejoría de síntomas tras cierre del FOP:
 - ▶ Morandi et al. J Interv Cardiol 2003
 - ▶ Reissman et al. JACC 2005.
 - ▶ Arzabal et al. JACC 2005.
- ▶ Mecanismos posibles:
 - ▶ Microembolias paradójicas.
 - ▶ Paso de sustancias vasoactivas (5HT) a circulación sistémica.



FOP Y MIGRAÑA CON AURA

Interventional Cardiology

Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) Trial

**A Prospective, Multicenter, Double-Blind, Sham-Controlled Trial to
Evaluate the Effectiveness of Patent Foramen Ovale Closure
With STARFlex Septal Repair Implant to Resolve
Refractory Migraine Headache**

Andrew Dowson, MBBS, PhD; Michael J. Mullen, MBBS, MRCP, MD; Richard Peatfield, MD, FRCP;
Keith Muir, MD, FRCP; Arif Anis Khan, MBBS, FCPS; Christopher Wells, MB, ChB, FRCA;
Susan L. Lipscombe, MB, ChB, MRCP; Trevor Rees, MB, ChB;
Joseph V. De Giovanni, MD, FRCP, FRCPCH, MOM; W. Lindsay Morrison, MD, FRCP;
David Hildick-Smith, MD, FRCP; Giles Elrington, MD; W. Stewart Hillis, MB, ChB, FRCP, FRCS;
Iqbal S. Malik, MA, MRCP, PhD; Anthony Rickards, MBBS, FRCP, FESC†

Circulation 2008.

FOP Y MIGRAÑA CON AURA; ESTUDIO MIST.

- ▶ Prospectivo, doble ciego y randomizado (cierre vs tto médico).
- ▶ No diferencias en objetivo 1º (cese de la migraña) ni 2º (mejoría de los síntomas).
- ▶ Análisis exploratorio, excluyendo 2 outliers en el brazo de intervención → el cierre si mejoró los síntomas.



FOP Y MIGRAÑA CON AURA; ESTUDIO MIST.

- ▶ Explicaciones posibles:
 - ▶ Estudios previos retrospectivos. Cierre de FOP por otro motivo (ACV, Sd. descompresión...)
 - ▶ En este estudio las migrañas eran muy severas (a diferencia de otros estudios). Menos susceptibles de responder al tto?
 - ▶ Objetivo 1º muy ambicioso. Puede que baja potencia para los objetivos 2º por el tamaño muestral.
 - ▶ Análisis a los 3-6 meses → Demasiado precoz?

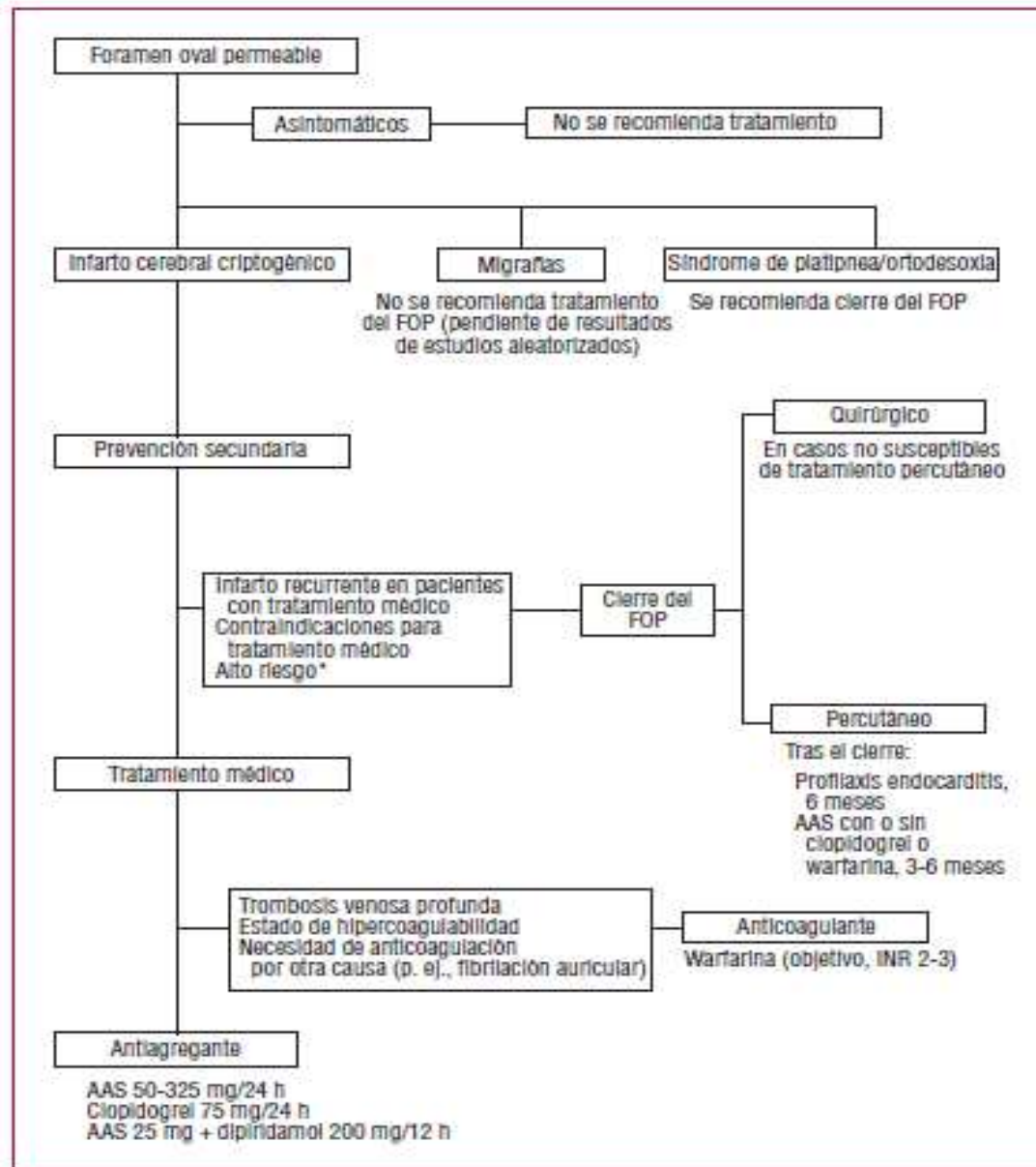


FOP Y SÍNDROME PLATIPNEA/ORTODESOXIA

- ▶ ~~Disnea y desaturación con la bipedestación.~~
- ▶ Defecto anatómico (shunt cardíaco/pulmonar) + funcional.
- ▶ En el caso del FOP con la bipedestación:
 - ▶ Flujo VCI se redirecciona hacia fosa oval.
 - ▶ Aumenta la compliance ventricular y disminuye la PAI.
 - ▶ Disminuye el volumen intravascular.
 - ▶ Tratamiento: cierre percutáneo



ALGORITMO DE ACTUACIÓN



*Incluye:

- ASA
- FOP grandes
- Shunt espontáneo.

Cruz-González I et al.
Rev Esp Cardiol. 2008.

CONCLUSIONES

- ▶ Alta prevalencia. Asociación estadística clara con ACV criptogenético sobre todo en < 55 años, aunque la asociación causal es más discutida. No indicado tratamiento como prevención 1ª.
- ▶ A la espera del resultado de estudios randomizados → Cierre percutáneo indicado en ACV criptogenético recurrente a pesar de tratamiento médico o contraindicación para el mismo. También en el síndrome platipnea/ortodesoxia.
- ▶ Asociación estadística con migraña con aura pero de momento no está indicado el cierre. Hace falta más evidencia.





Bibliografía



- ▶ Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
- ▶ Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population based estudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;81.
- ▶ Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke; a meta-analysis of case control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
- ▶ Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events in patients with foramen oval, atrial septal aneurysm or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
- ▶ Handke M, Harloff A, Olschewski M et al. Patent foramen oval and cryptogenetic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-8.
- ▶ Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen oval: patent foramen ovale in cryptogenetic stroke study. *Circulation* 2002;105:2625-31.
- ▶ Khairy P, O'Donnell CP, Landzbert MJ, et al. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;9:753-60.
- ▶ Ignacio Cruz-González, Jorge Solís, Ignacio Inglessis-Azuaje e Igor F. Palacios. Foramen oval permeable; situación actual. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(7):738-51.
- ▶ Hara H, Virmani R, Ladich E. et al. Patent Foramen Ovale: Current Pathology, Pathophysiology, and Clinical Status. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46:1768-1776.
- ▶ Homma S and Sacco R. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circulation* 2005;112;1063-1072.
- ▶ O'Gara P, Messe S, Murat E, et al. Percutaneous Device Closure of Patent Foramen Ovale for Secondary Stroke Prevention: A Call for Completion of Randomized Clinical Trials: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2009;119;2743-2747.
- ▶ Holmes D, Cohen H, Ruiz C. Patent Foramen Ovale, Systemic Embolization and Closure. *Current problems in Cardyology.* 2009;34:483-530.

