



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

FORAMEN OVAL ESTADO DEL ARTE Y REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE SU ABORDAJE

**FORAMEN OVALE STATE OF THE ART AND
LITERATURE REVIEW ABOUT YOUR APPROACH**

María Alejandra Velásquez Quiroga
Universidad Industrial de Santander - Colombia

Vanya Esther Vargas Vargas
Universidad de Santander UDES - Colombia

Ingrith Salas Hine
Universidad de Santander UDES - Colombia

María Fernanda Cárdenas Moya
Universidad de Santander UDES – Colombia

José Miguel Barón Martínez
Universidad de Santander UDES – Colombia

Cristian Camilo Ballasteros López
Universidad de Santander UDES – Colombia

Nicolas Zurek Duran
Universidad de Santander UDES – Colombia

Jonantan Ferley Vasquez Castro
Universidad de Santander UDES – Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.13324

Foramen Oval Estado del Arte y Revisión de la Literatura sobre su Abordaje

María Alejandra Velásquez Quiroga¹

maleja.velasquez444@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-6649-9150>

Medico General

Universidad Industrial de Santander

Colombia

Vanya Esther Vargas Vargas

vannyavargas2806@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-3398-1978>

Medico General

Universidad de Santander UDES

Colombia

Ingrith Salas Hine

ingrithsalas24@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-9572-7507>

Medico General

Universidad de Santander UDES

Colombia

María Fernanda Cárdenas Moya

Mfcm610@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-2184-0447>

Medico General

Universidad de Santander UDES

Colombia

José Miguel Barón Martínez

jbaronmartinez99@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8425-9989>

Medico General

Universidad del Sinu

Colombia

Cristian Camilo Ballesteros López

cristian.ballesteros1@correo.uis.edu.co

<https://orcid.org/0009-0008-2046-8627>

Medico General

Universidad Industrial de Santander

Colombia

Nicolas Zurek Duran

Nikolasnay@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-3747-4994>

Medico General

Universidad Industrial de Santander

Colombia

Jonatan Ferley Vasquez Castro

vasquezj02@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-0243-1742>

Medico General

Universidad Industrial de Santander

Colombia

¹ Autor principal

Correspondencia: maleja.velasquez444@gmail.com

RESUMEN

El foramen oval permeable (FOP) es una anomalía común que afecta entre el 20% y el 34% de la población adulta. Para la mayoría de las personas, es un hallazgo benigno; sin embargo, en algunas personas, el FOP puede abrirse ampliamente para permitir que el émbolo paradójico pase de la circulación venosa a la arterial, lo que se asocia con accidente cerebrovascular y embolización sistémica. El cierre percutáneo del FOP en pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico se ha llevado a cabo durante varios años y se han comercializado varios ocluidores septales para fines específicos. Ensayos controlados aleatorizados recientes han demostrado que el cierre del FOP en pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico se asocia con tasas reducidas de accidente cerebrovascular recurrente. Después de una breve descripción de la anatomía de un FOP, este artículo considera la evidencia del cierre del FOP en el accidente cerebrovascular criptogénico. El artículo también aborda otras posibles indicaciones para el cierre, como la embolización arterial sistémica, la enfermedad por descompresión, el síndrome platipnea-ortodesoxia y la migraña con aura. El artículo establece las investigaciones previas al procedimiento y la preparación del procedimiento. Finalmente, el artículo brinda una descripción general del procedimiento en sí, incluida la discusión de los dispositivos de cierre.

Palabras clave: accidente cerebrovascular, foramen oval permeable, cierre del foramen oval permeable, migraña, síndrome platipnea-ortodesoxia

*Artículo recibido 10 julio 2024
Aceptado para publicación: 15 agosto 2024*



Foramen Ovale State of the Art and Literature Review About Your Approach

ABSTRACT

Patent foramen ovale (FOP) is a common abnormality affecting between 20% and 34% of the adult population. For most people, it is a benign finding; however, in some people, the FOP can open widely to enable paradoxical embolus to transit from the venous to arterial circulation, which is associated with stroke and systemic embolisation. Percutaneous closure of the FOP in patients with cryptogenic stroke has been undertaken for a number of years, and a number of purpose-specific septal occluders have been marketed. Recent randomised control trials have demonstrated that closure of FOP in patients with cryptogenic stroke is associated with reduced rates of recurrent stroke. After a brief overview of the anatomy of a FOP, this article considers the evidence for FOP closure in cryptogenic stroke. The article also addresses other potential indications for closure, including systemic arterial embolisation, decompression sickness, platypnoea–orthodeoxia syndrome and migraine with aura. The article lays out the pre-procedural investigations and preparation for the procedure. Finally, the article gives an overview of the procedure itself, including discussion of closure devices.

Keywords: stroke, patent foramen ovale, patent foramen ovale closure, migraine, platypnoea–orthodeoxia syndrome



INTRODUCCION

El foramen oval permeable (FOP, por sus siglas en inglés) es común y ocurre en 20 a 34 % de la población (1). En la mayoría de los bebés, el foramen oval se cierra poco después del nacimiento, con una reducción de la resistencia vascular pulmonar que eleva la presión de la aurícula izquierda por encima de la de la aurícula derecha durante las primeras respiraciones, cerrando el tabique. En una proporción significativa de individuos, los tabiques auriculares primum y secundum no se fusionan y el foramen oval permanece incompletamente cerrado.

Existe una comunicación residual, pero transitoria, entre las aurículas derecha e izquierda, que es particularmente probable que se abra durante acciones que causan subidas y bajadas repentinas de la presión intratorácica, como estornudos, tos o esfuerzo. Los cambios de presión que abren transitoriamente un FOP a menudo se pueden producir pidiendo a los pacientes con un FOP que realicen y luego liberen una maniobra de Valsalva.

En la mayoría de los adultos, un FOP aparecerá solo como un hallazgo fortuito durante la investigación cardíaca, o es más probable que no se detecte. Algunos FOP pueden abrirse ampliamente, proporcionando un conducto para que los trombos, el aire o los péptidos vasoactivos viajen desde la circulación venosa a la arterial, lo que provoca un émbolo paradójico.

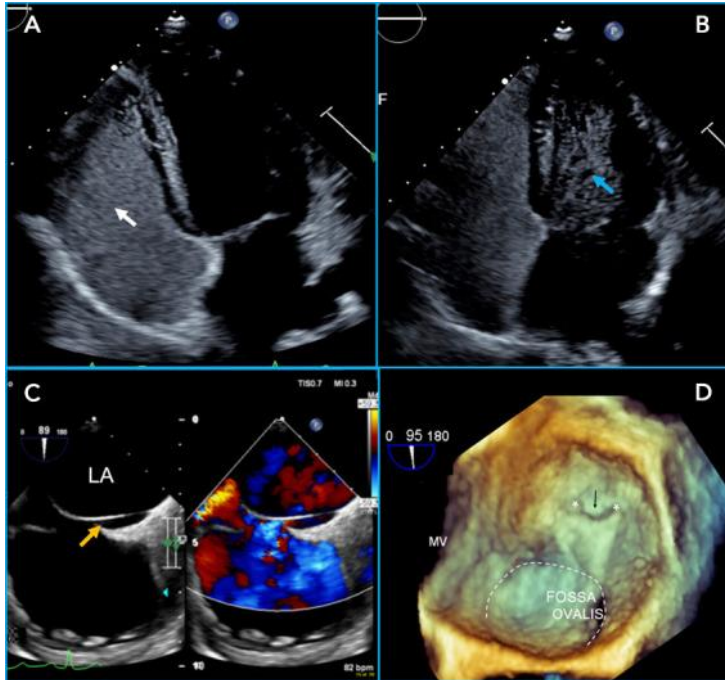
Esta transferencia está asociada con varios fenómenos clínicos, que incluyen accidente cerebrovascular criptogénico, émbolo sistémico, migraña con aura y enfermedad por descompresión en buzos. El cierre percutáneo del FOP proporciona una solución práctica y elegante al problema del FOP en individuos cuidadosamente seleccionados. Esta revisión evalúa la evidencia para el cierre del FOP, analiza qué pacientes se deben considerar para este tratamiento y revisa cómo se debe realizar el procedimiento.

La anatomía del foramen oval permeable

A medida que el corazón se desarrolla en el feto, los tabiques primum y secundum crecen y se superponen. Al nacer, el FOP debe cerrarse. En pacientes con FOP, el crecimiento del tabique interauricular es normal; sin embargo, la comunicación entre las aurículas derecha e izquierda (FOP) no se cierra después del parto (Figura 1).

Este fenómeno es distinto de un orificio en cualquiera de los tabiques, que constituiría una comunicación interauricular (CIA), una entidad separada con diferentes consecuencias funcionales y diferentes indicaciones para el cierre, la tabla 1 compara FOP y CIA.

Figura 1: Evaluación ecocardiográfica de un foramen oval permeable



A y B: estudio de eco burbuja transtorácica. A: Vista apical de cuatro cámaras. Se observa que la solución salina agitada después de la inyección IV llena la cavidad del ventrículo derecho (flecha blanca). B: se ven burbujas en la aurícula izquierda (AI) y el ventrículo dentro de tres ciclos cardíacos (flecha azul). C: una imagen de eco transesofágica 2D (90°) de un foramen oval permeable (FOP; flecha naranja) con derivación evidente en el Doppler de flujo color. D: el mismo FOP se ve en 3D, visto desde la aurícula izquierda. Los puntos de unión del tejido septum primum se muestran con asteriscos blancos. El FOP que desemboca en la aurícula izquierda se ve entre estos dos puntos. El tejido septum secundum está detrás, y esta superposición de tejido se extiende hasta el techo de la fosa oval, delimitada por la línea punteada blanca. Por lo tanto, el túnel del FOP se extiende desde la parte superior de la fosa oval hasta la abertura del FOP. AI = aurícula izquierda; VM = válvula mitral; AD = aurícula derecha.

Tabla 1. Comparación del foramen oval permeable y los defectos del tabique interauricular

Características	Foramen oval permeable	Comunicación interauricular
Anatomía	La fusión de los tabiques auriculares primum y secundum no ocurre en un bebé, lo que conduce a la apertura de la válvula de mariposa	La falla congénita de la superposición de los tabiques auriculares conduce a un orificio en el tabique auricular)
Derivación	El cortocircuito de derecha a izquierda ocurre cuando la presión de la aurícula derecha excede la presión de la aurícula izquierda (generalmente transitoria después de un aumento y una caída rápidos de la presión torácica)	Derivación continua de izquierda a derecha (por lo general)
Epidemiología	20–34% de la población adulta(1)	1,6/1.000 nacidos vivos(48)
Consecuencias	En la mayoría de los casos no hay consecuencias clínicas y el defecto no se detecta Puede permitir émbolos paradójicos	El cortocircuito continuo de izquierda a derecha puede provocar una carga de volumen del corazón derecho, lo que puede reducir la supervivencia a largo plazo si no se corrige Puede aumentar la presión de la arteria pulmonar, reducir la tolerancia al ejercicio y promover la arritmia También puede permitir una embolia paradójica (indicación para el cierre)

A pesar de sus diferencias, tanto los FOP como las CIA pueden permitir el tránsito de una embolia paradójica. La superposición de los tabiques auriculares primum y secundum en un FOP forma una válvula de mariposa que generalmente solo se abre cuando la presión de la aurícula derecha excede la presión de la aurícula izquierda. Los FOP están funcionalmente cerrados la mayor parte del tiempo, ya que la presión de la aurícula derecha suele ser menor que la presión de la aurícula izquierda. Este gradiente de presión se puede revertir mediante maniobras que modifican la presión intratorácica (p. ej., estornudar, toser o esforzarse para defecar), lo que permite que se abra el FOP y que sangre, trombo o cualquier otra sustancia pase de la aurícula derecha a la izquierda.

Indicaciones para el cierre del foramen oval permeable

Accidente cerebrovascular criptogénico

A menudo, a pesar de una extensa investigación, no se puede encontrar una causa clara para el accidente cerebrovascular. Las causas que pueden identificarse incluyen fibrilación auricular, enfermedad aterosclerótica, disección carotídea y patología intracerebral, como hemorragia o lesiones ocupantes de espacio ([2](#) , [3](#)). La causa del accidente cerebrovascular permanece desconocida en hasta el 40 % de los pacientes con un diagnóstico de accidente cerebrovascular. Estos se designan como accidentes cerebrovasculares criptogénicos. En presencia de un FOP, la presunta causa del ictus es un émbolo

paradójico. Como se conoce la causa probable, el término "criptogénico" es una clasificación errónea, pero sigue en uso en toda la literatura. Un término alternativo es accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado, que se utilizó por primera vez en 2014. Este todavía clasifica erróneamente el accidente cerebrovascular de la embolia paradójica, donde se conoce la causa (4 –6).

Zahn describió por primera vez el émbolo paradójico en 1881 (7). La translocación de un trombo venoso a la circulación arterial en las condiciones hemodinámicas en las que está abierto un FOP conduce a un accidente cerebrovascular embólico. El tránsito del trombo se produce tras un rápido ascenso y descenso de la presión en la aurícula derecha a través de los mecanismos antes mencionados. El canal FOP proporciona brevemente una comunicación entre las aurículas. Este mecanismo está respaldado por estudios de casos que muestran trombos a través de un FOP (8 - 10). También existe una asociación entre el accidente cerebrovascular criptogénico y la trombosis venosa en pacientes con un FOP (11).

Los primeros ensayos aleatorizados de cierre del FOP (Evaluación del sistema de cierre STARFlex en pacientes con accidente cerebrovascular y/o ataque isquémico transitorio debido a embolia paradójica presunta a través de un foramen oval permeable (CLOSE I) y cierre percutáneo del foramen oval permeable con el FOP de Amplatzer Occluder With Medical Treatment inpatients with Cryptogenic Embolism (PC Trial)) no demostró la superioridad del cierre en comparación con la terapia médica (12 , 13). Sin embargo, los estudios fueron confusos por el poder limitado, el cruce alto entre los grupos, la falta de aleatorización de los pacientes cuyos accidentes cerebrovasculares probablemente fueron causados por FOP y el uso inconsistente de anticoagulantes en el grupo de terapia médica (14). Además, el ocluser STARFlex utilizado en CLOSURE I se abandonó en Europa debido a la preocupación por los defectos residuales y la formación de trombos en el lado izquierdo (15). Algunos han llegado a la conclusión de que el equilibrio numérico en estos ensayos fue suficiente para recomendar una solución mecánica única en casos de embolia paradójica en lugar de anticoagulación de por vida (16 , 17). Sin embargo, el cierre del FOP recibió una recomendación de Clase III en las pautas de la American Heart Association/American Stroke Association de 2014 según los resultados de estos ensayos.

No obstante, ensayos aleatorizados adicionales aprendieron lecciones de estudios neutrales anteriores y demostraron que el cierre del FOP es superior al tratamiento médico para la prevención del accidente

cerebrovascular recurrente. Los primeros resultados del ensayo Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing FOP Closure to Established Current Standard of Care Treatment (RESPECT) fueron neutrales para el cierre del FOP, pero el seguimiento prolongado de los pacientes demostró una reducción del accidente cerebrovascular isquémico en comparación con el tratamiento médico (HR 0,55; 95 % IC (0,31–0,999), $p = 0,046$, número necesario a tratar (NNT) 45 (18 , 19).

El estudio clínico del dispositivo Gore Septal Occluder para el cierre del FOP en pacientes con accidente cerebrovascular (REDUCE) demostró que el cierre del FOP produjo una mejora significativa en la tasa clínica de accidente cerebrovascular isquémico (1,4 versus 5,5 %; $p = 0,002$; NNT = 25) en comparación con la terapia antiplaquetaria sola (20). El estudio Device Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Strokepatients With High-Risk FOP (DEFENSE FOP) mostró que el cierre del FOP redujo un criterio de valoración compuesto de accidente cerebrovascular, muerte vascular y trombólisis en hemorragia mayor por infarto de miocardio a los 2 años en comparación con el tratamiento médico (0 versus 12,9 % , $p=0,013$, NNT=8) (21). Por último, en el ensayo Cierre del FOP o anticoagulantes versus tratamiento antiplaquetario para prevenir la recurrencia del accidente cerebrovascular (CLOSE), ningún paciente que recibió el cierre del FOP experimentó un accidente cerebrovascular isquémico en comparación con 14 en el grupo de antiplaquetarios (HR 0,03; IC del 95 % (0–0,26); $p<0,001$; NNT=17) (22). Los metanálisis de estos ensayos confirman que el cierre del FOP reduce el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con FOP y accidente cerebrovascular criptogénico.(23 – 25) La reducción del riesgo absoluto es baja (1,0 accidente cerebrovascular por 100 años-paciente), pero es necesario contra el período prolongado en el que es probable que los pacientes más jóvenes estén en riesgo. Los pacientes con aneurisma del tabique interauricular o grandes derivaciones pueden obtener un mayor beneficio. En estos ensayos, y en metanálisis posteriores, la fibrilación auricular (FA) se produjo con más frecuencia en los pacientes que se sometieron al cierre del FOP que en los que recibieron tratamiento médico solo. Sin embargo, este hallazgo no pareció contrarrestar la reducción general de accidentes cerebrovasculares en esta población. Los ensayos aleatorios del cierre del FOP para la prevención del accidente cerebrovascular isquémico recurrente se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Ensayos aleatorizados que compararon el cierre del foramen oval permeable con el tratamiento médico

Estudio	Año	Dispositivo	Muestra	Puntos finales	Resultados	Comentarios
CLOSURE 1(12)	2012	Sistema de cierre septal STARFlex	909	Compuesto de muerte (0-30 días), muerte neurológica (≥ 31 días), accidente cerebrovascular o AIT a los 2 años de seguimiento	Reducción no significativa del punto final primario (HR 0,78; IC 95 % (0,45–1,35) p=0,37)	Formación de trombo auricular izquierdo en grupo de cierre Cierre inadecuado a los 2 años
PC Trial(13)	2013	Ocluser de FOP Amplatzer	414	Compuesto de muerte, ictus, AIT o embolismo periférico a los 4,5 años	Reducción no significativa del punto final primario (HR 0,63; IC 95 % (0,24–1,62); p=0,34)	Ensayo con poca potencia Gran volumen de cruce al cierre del FOP durante el seguimiento
RESPECT(18,19)	2013 Datos a largo plazo publicados en 2017	Ocluser de FOP Amplatzer	980	Combinado de muerte prematura, ictus o AIT	Reducción no significativa del criterio principal de valoración en la mediana de seguimiento de 2,1 años (HR 0,49; IC del 95 % (0,22–1,11); p=0,08) El seguimiento a largo plazo (mediana de 5,9 años) mostró una reducción significativa con el cierre (HR 0,55 ;IC 95% (0,31-0,99);p=0,046)	Como el análisis tratado muestra un beneficio a favor del cierre incluso en el punto de tiempo temprano.
CLOSE(22)	2017	11 dispositivos aprobados (Amplatzer FOP Occluder >50%)	663	Accidente cerebrovascular fatal o no fatal	Reducción significativa del ictus con oclusión en comparación con el tratamiento antiplaquetario solo (HR 0,03, IC del 95 % (0-0,26); p<0,001)	Aleatorización 1:1:1 Cierre del FOP versus antiplaquetarios versus anticoagulación
Gore REDUCE(20)	2017	Ocluser septal helex o ocluser septal cardioformo	664	Criterios de valoración de coprimarios de ictus clínico e incidencia de nuevos infartos cerebrales	Reducción significativa del ictus clínico en la mediana de seguimiento de 3,2 años (HR 0,23; IC del 95 % (0,09–0,62); p=0,002) Reducción significativa del	Aleatorización 2:1 al cierre del FOP

					infarto cerebral nuevo (RR 0,51; IC del 95 % (0,29–0,91); p= 0.04)
DEFENSE FOP(21)	2018	Oclisor de FOP Amplatzer	120	Accidente cerebrovascular, muerte vascular o hemorragia mayor a los 2 años de seguimiento	Reducción significativa del punto final primario con el cierre del FOP. Sin eventos en el brazo de cierre del FOP versus 12,9 % de tasa de eventos a 2 años en el brazo de medicación sola (p=0,013)

Los datos observacionales indican que la FA posterior al cierre puede ser transitoria, con un menor riesgo de accidente cerebrovascular que la FA con otra etiología (26). Ningún ensayo o estudio observacional ha demostrado una reducción de la mortalidad con el cierre del FOP y, de hecho, se ha realizado un metanálisis de múltiples ensayos ante lo cual tampoco se encontró un efecto benéfico significativo (27 – 29). Puede haber un beneficio, pero seguirá siendo difícil de probar sin grandes ensayos aleatorios con períodos de seguimiento muy largos.

Los pacientes inscritos en los ensayos de cierre del FOP eran jóvenes, con pocos estudios que incluyeran pacientes mayores de 60 años. Los pacientes mayores pueden tener un mayor riesgo absoluto de embolia paradójica, pero desenredar esto de otras causas de accidente cerebrovascular que también aumentan con el tiempo es un desafío. Los pacientes debían tener síntomas compatibles con accidente cerebrovascular y confirmación de isquemia o infarto en imágenes cerebrales transversales.

También se requirió confirmación ecocardiográfica transesofágica de la presencia de un FOP. Los estudios excluyeron a los pacientes con una causa atribuible alternativa para su accidente cerebrovascular y requirieron una inscripción no mayor de 6 a 9 meses después del accidente cerebrovascular índice.

Una de las principales explicaciones alternativas para el accidente cerebrovascular embólico es la FA, y esto se excluyó en todos los pacientes. Los estudios han demostrado que, a mediano y largo plazo, el cierre del FOP es rentable en los sistemas de atención médica de los EE. UU. y el Reino Unido (30 –

32). Además, los estudios observacionales a más largo plazo han mostrado tasas de accidente cerebrovascular muy bajas (<1 %), incluso hasta 12 años después del cierre del FOP (33).

Los criterios estrictos de estos estudios son importantes y deben respetarse en la práctica clínica. Hay poca o ninguna evidencia para el tratamiento del FOP fuera de estos criterios, y no hay un beneficio sintomático del cierre en pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico. Los pacientes que cumplan con los criterios de cierre del ensayo deben ser considerados para este tratamiento con preferencia a la terapia médica. La selección de pacientes se decide mejor en una reunión de un equipo multidisciplinario que incluye médicos expertos en neurología/accidentes cerebrovasculares y cardiólogos de implantes e imágenes.

Embolización Sistémica

Es probable que los émbolos paradójicos se presenten con un accidente cerebrovascular isquémico, ya que el cerebro es extremadamente sensible a la isquemia y también recibe una gran proporción del gasto cardíaco. Sin embargo, se ha descrito embolización sistémica en las extremidades, el intestino y las arterias coronarias (10 , 34 – 36). No existen pruebas de ensayos aleatorizados que demuestren que el cierre del FOP en el caso de embolización sistémica inexplicable sea protector. Sin embargo, el cierre parecería ser una estrategia razonable en casos seleccionados. Por ejemplo, el cierre del FOP estaría indicado en un paciente joven que presenta un infarto agudo de miocardio de origen embólico, con arterias coronarias por lo demás normales y sin factores de riesgo de aterosclerosis o fibrilación auricular. Las indicaciones son similares a las del ictus criptogénico. Es importante destacar que se debe tener cuidado para excluir causas alternativas y esto puede requerir imágenes intravasculares, como la tomografía de coherencia óptica, para excluir la ruptura de la placa en la arteria coronaria.

También se recomienda la resonancia magnética cardíaca para confirmar un patrón compatible con cardiopatía isquémica.

Enfermedad por descompresión

Los buzos y los pilotos de gran altitud, que pasan rápidamente de entornos de alta a baja presión, pueden sufrir enfermedades por descompresión. Los cambios repentinos de presión hacen que se formen burbujas de nitrógeno dentro de los tejidos y se acumulen en la circulación venosa. Estas burbujas se filtran del torrente sanguíneo a través de la difusión capilar pulmonar, pero si el retorno a la presión

baja (o el ascenso desde la profundidad para los buzos) es demasiado rápido, entonces este proceso de filtración pulmonar puede verse abrumado. Las burbujas de gas pueden entrar en la circulación arterial sistémica (37). Las burbujas siguen aumentando de tamaño, provocando traumatismos en los tejidos e incluso la oclusión de los vasos. Hay una amplia gama de síntomas, desde dolor muscular y articular leve, mareos, fatiga, dolor de cabeza, erupción cutánea y parestesia, hasta dificultades respiratorias graves, confusión, falta de coordinación motora y parálisis. Una derivación de derecha a izquierda, como un FOP, permite que las burbujas de nitrógeno pasen por alto el filtro pulmonar, lo que aumenta el riesgo de que los ascensos generalmente seguros provoquen una embolización sistémica.

Los perfiles de buceo suelen estar diseñados para limitar el tiempo en profundidad y ascender lentamente hacia la superficie, minimizando el riesgo de enfermedad por descompresión. La aparición de líneas de descompresión, a pesar del uso de perfiles de buceo seguros, implica un mayor riesgo de derivación de derecha a izquierda. Se debe considerar la investigación de comunicación interauricular o FOP (38 , 39). Un estudio de seguimiento longitudinal no aleatorio mostró que el cierre del FOP redujo tanto los eventos neurológicos sintomáticos como las lesiones cerebrales totales entre los buceadores recreativos con FOP y enfermedad por descompresión, en comparación con los que continuaron buceando sin cierre (40).

Un registro prospectivo reciente evaluó 489 buzos recreativos para FOP utilizando Doppler transcraneal. Esto demostró que un FOP grande era un factor de riesgo independiente importante para la enfermedad por descompresión no provocada (HR 92; IC del 95 % (12,5-689); $p < 0,001$) (41). Un estudio reciente señaló que en una cohorte de 59 buzos con enfermedad por descompresión y el cierre del FOP, cuatro continuaron teniendo enfermedad por descompresión durante el período de seguimiento de 10 años. Se demostró que esto se debe a una derivación residual, a pesar de que se informó un cierre exitoso (42). Cuando un buzo profesional desee continuar buceando, se podría recomendar el cierre del FOP. Alternativamente, se debe considerar la interrupción del buceo o la reducción de los perfiles de buceo provocativos. Si el buceo es recreativo, entonces el análisis riesgo-beneficio de seguir buceando con un cierre de FOP es menos claro y, sin duda, el riesgo del procedimiento debe sopesarse cuidadosamente frente a los beneficios de seguir buceando.

Síndrome de platipnea-ortodesoxia

El síndrome de platipnea-ortodesoxia es una condición rara caracterizada por disnea y desaturación posicional en individuos con FOP. En ciertas posiciones del cuerpo, la geometría del tabique auricular se altera, lo que permite que un flujo continuo de sangre desoxigenada de la vena cava inferior fluya a través del FOP. La desoxigenación generalmente se observa cuando el paciente está sentado, pero las saturaciones de oxígeno se normalizan cuando el paciente está acostado (43). La distorsión de la geometría del tabique interauricular puede ser causada por cirugía torácica y cardiorácica, como neumonectomía, dilatación aórtica y cirugía aórtica, o puede no tener una causa identificable.

Los chorros regurgitantes de la válvula tricúspide también pueden dirigirse a través del FOP. Las presiones de la cavidad subyacente no afectan el síndrome de platipnea-ortodesoxia, y responde bien al cierre del FOP siempre que las presiones de la arteria pulmonar no estén muy elevadas. Este no suele ser el caso. Una serie de casos de 54 pacientes demostró que el cierre percutáneo fue seguro y eficaz para el síndrome de platipnea-ortodesoxia (44).

Migraña con Aura

La migraña es común en los jóvenes. Se relaciona con aura en aproximadamente un tercio de los casos (45 , 46). La migraña con aura se ha relacionado con derivaciones de derecha a izquierda, como el FOP (47 , 48). Las derivaciones grandes se asocian particularmente con migraña con aura (49). La transferencia de una sustancia vasoactiva, generalmente filtrada por la circulación pulmonar a la circulación sistémica, es el mecanismo propuesto para la relación entre la migraña y el FOP (47).

Varios estudios no aleatorizados informaron una mejoría en los síntomas de los pacientes después del cierre (50). En el ensayo Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST), los pacientes con migraña refractaria con aura se asignaron al azar al cierre percutáneo del FOP o a un procedimiento simulado. No hubo diferencia en el cese de la cefalea o la reducción de los días sin cefalea. Sin embargo, la población del ensayo tenía una frecuencia relativamente baja de migraña y una frecuencia alta de derivaciones residuales después del cierre; este ensayo usó la misma prótesis que el ensayo de accidente cerebrovascular CLOSURE 1 negativo con problemas similares. Estos factores de confusión pueden haber influido negativamente en el resultado del ensayo (51).

Más recientemente, los ensayos sobre el cierre percutáneo del FOP en la migraña con aura (PRIMA) y la investigación prospectiva aleatoria para evaluar la incidencia de la reducción del dolor de cabeza en sujetos con migraña y FOP mediante el uso del ocluidor de FOP de Amplatzer en comparación con el tratamiento médico (PREMIUM) (52 , 53). Ambos estudios fueron negativos para sus criterios de valoración primarios, aunque hubo algunas reducciones en el dolor de cabeza. Estos efectos fueron pequeños y ocurrieron a expensas de las complicaciones del procedimiento. La evidencia del cierre del FOP no es lo suficientemente sólida como para ofrecer una recomendación de rutina para el cierre del FOP en la migraña con aura.

Procedimiento de cierre del foramen oval permeable

Investigaciones previas al procedimiento

Dado que el accidente cerebrovascular criptogénico es la indicación más común para el cierre, se debe hacer hincapié en la investigación en busca de causas alternativas del accidente cerebrovascular. Se deben realizar imágenes cerebrales transversales para confirmar el diagnóstico de un accidente cerebrovascular embólico. Es poco probable que los accidentes cerebrovasculares lacunares sean de naturaleza embólica.

La FA es la fuente más común de trombo, con estudios que sugieren que el 13 % de los pacientes con FA tienen un trombo cardíaco (54). En el 90 % de los pacientes con FA no valvular, el trombo estaba ubicado en el apéndice auricular izquierdo (54). La presencia de FA en el contexto de un ictus es indicación de anticoagulación, no estando indicado el cierre de un FOP.

Ningún estudio ha demostrado que el cierre de un FOP confiera un beneficio adicional. La monitorización del ECG es obligatoria para excluir la FA y la duración depende de los factores de riesgo del paciente. Recomendamos en pacientes jóvenes (< 50 años) sin factores de riesgo, utilizar un mínimo de 72 horas de registro electrocardiográfico de superficie ambulatorio, y en mayores de 50 años, utilizar 6 meses de registro en bucle implantable. La grabación de bucle implantable tiene la ventaja de una vigilancia del ritmo extendida; sin embargo, es propenso a falsos positivos y falsos negativos (55 – 57). Falta evidencia concluyente sobre la mejor estrategia para diagnosticar la FA. La alta carga de ectópicos supraventriculares en el ECG ambulatorio o el tamaño auricular agrandado aumenta la probabilidad de FA y puede indicar que se requiere un registro de bucle implantable en un paciente más joven.

Las imágenes de la carótida deben excluir una enfermedad importante de la placa carotídea. Se debe considerar la detección de trombofilia, pero su naturaleza compleja con resultados inconsistentes significa que a menudo se requieren investigaciones repetidas. La trombofilia a menudo predispone a la trombosis venosa más que a la arterial. La interpretación de resultados complejos puede ser difícil y debe realizarse junto con hematólogos que tengan un interés especial en la trombosis.

La investigación de primera línea para excluir un trombo intracardíaco es la ecocardiografía transtorácica. Una serie de condiciones, además de la fibrilación auricular, están asociadas con el trombo cardíaco, que podría embolizarse y causar un accidente cerebrovascular. Estos incluyen infarto de miocardio, aneurisma ventricular izquierdo, mixoma auricular, miocardiopatía no compactada, insuficiencia ventricular izquierda y estenosis mitral. Antes del cierre del FOP, todos estos deberían haber sido excluidos como la fuente potencial del accidente cerebrovascular.

Una investigación clave mientras se trabaja con pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico es la ecocardiografía de contraste de burbujas. Un FOP necesita producir una derivación de derecha a izquierda para causar un accidente cerebrovascular. Los estudios de contraste de burbujas se realizan inicialmente con ecocardiografía transtorácica, sin necesidad de sedación. La solución salina agitada se inyecta a través de una cánula venosa periférica (idealmente colocada en la parte inferior del cuerpo, pero la fosa antecubital izquierda suele ser una opción más realista), mientras el paciente suelta una maniobra de Valsalva o inhala. En presencia de un cortocircuito cardíaco, deberían aparecer burbujas en el lado izquierdo del corazón dentro de los tres o cuatro ciclos cardíacos posteriores a su llegada a la aurícula derecha. La aparición tardía de burbujas puede reflejar una derivación pulmonar. El estudio debe ser realizado por un operador experimentado. El procedimiento puede requerir múltiples repeticiones para confirmar el diagnóstico. Figura 1 muestra un estudio de burbujas con transmisión de burbujas de derecha a izquierda. El Doppler transcraneal es una alternativa no invasiva al ecocardiograma de contraste. Es un método confiable para evaluar la presencia de un shunt de derecha a izquierda, aunque no delinea la anatomía del FOP (58 , 59).

Un estudio de burbuja transtorácica positivo o un estudio Doppler transcraneal después de un accidente cerebrovascular criptogénico indica la necesidad de una ecocardiografía transesofágica (ETE) detallada. Si es necesario, se puede realizar un estudio de burbujas adicional utilizando ETE. Esto permite que el

equipo estructural del corazón determine con precisión la anatomía del FOP. La evaluación de un FOP se muestra en la Figura 1. Un ETE también permite la exclusión de derivaciones alternativas, como defectos del tabique ventricular, drenaje venoso pulmonar anómalo o defectos del seno venoso. Una guía detallada para la evaluación ETE de FOP está fuera del alcance de esta revisión y se ha revisado bien en otro lugar.(60)

Múltiples especialidades (incluidos médicos especialistas en accidentes cerebrovasculares o neurólogos, especialistas en imágenes cardíacas, radiólogos y cardiólogos intervencionistas) están involucrados en las decisiones de diagnóstico y tratamiento para el accidente cerebrovascular criptogénico con FOP. La investigación debe considerarse en un entorno multidisciplinario, con un enfoque holístico para el manejo del paciente.

El procedimiento de cierre

El cierre se realiza como un procedimiento ambulatorio en muchos centros. El procedimiento puede llevarse a cabo en un laboratorio de cateterismo estándar utilizando guía fluoroscópica y monitorización fisiológica. Los pacientes que se someten a este procedimiento tendrán un riesgo reducido de accidente cerebrovascular a largo plazo, pero no obtendrán ningún beneficio sintomático inmediato de este procedimiento. Por lo tanto, se deben tomar todas las medidas posibles para reducir las complicaciones. En opinión de los autores, el procedimiento debe estar, en la medida de lo posible, libre de complicaciones, porque incluso una pequeña tasa de complicaciones probablemente neutralice el beneficio sobre la terapia médica óptima. El acceso venoso femoral guiado por ultrasonido, la guía ecocardiográfica, la anticoagulación adecuada y el cuidado especial para reducir el riesgo de embolia gaseosa son importantes para garantizar este objetivo.

La guía periprocedimiento con ETE o ecocardiografía intracardíaca es obligatoria, según la opinión de los autores, para lograr el mejor resultado de manera consistente (61 , 62). Además, se considera obligatoria dentro de las pautas de puesta en servicio en el Reino Unido y se recomienda en la Society for Cardiovascular Angiography e Intervenciones, Declaración de consenso de 2019 (63 , 64).

Aunque el procedimiento puede ser realizado por operadores muy experimentados solo con fluoroscopia, la guía ecocardiográfica permite la evaluación de la anatomía del tabique interauricular, la visualización directa de la posición del dispositivo y la relación con las válvulas aórtica y mitral antes

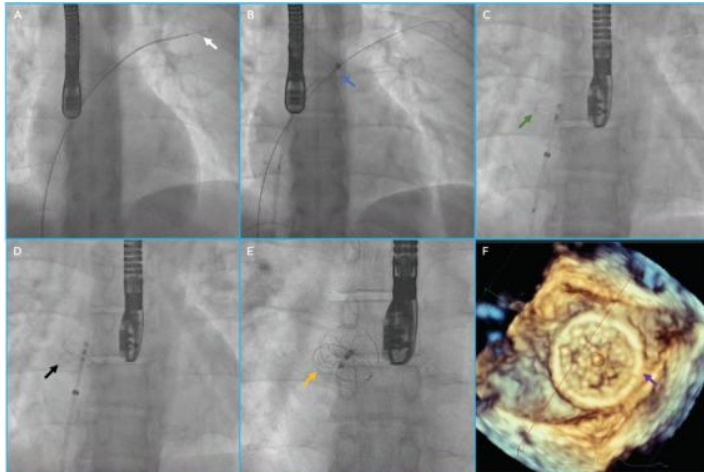
de la liberación del dispositivo. Por lo general, se requiere anestesia general para facilitar la TOE, lo que puede aumentar el costo y la duración del procedimiento.

El procedimiento se realiza desde la vena femoral con guía ecográfica para la punción. Debe administrarse una anticoagulación adecuada (80 a 100 UI/kg de heparina no fraccionada). Se utiliza un catéter de diagnóstico multipropósito de 6 Fr y una guía con punta en J de 0,035" para cruzar el FOP y se pasa a una vena pulmonar (por lo general, la vena pulmonar superior izquierda). Luego se puede cambiar por una guía rígida. El tamaño del FOP se puede realizar tanto antes como después de cruzarlo con el cable, lo que puede provocar que el túnel del FOP se ensanche y se acorte. El software de imágenes tridimensionales se puede utilizar para determinar la apertura auricular izquierda y derecha máxima y la longitud mínima del túnel. Por lo general, no se requiere medir el tamaño del FOP con globo, pero se puede realizar utilizando herramientas angiográficas cuantitativas y confirmar con ETE o ecocardiografía intracardíaca. Una proyección fluoroscópica craneal oblicua anterior izquierda puede ayudar con esto, ya que el tabique se ve de perfil. Se utilizan globos compatibles con graduaciones marcadas, pero el tamaño del globo aún puede acortar y ensanchar el FOP. El acortamiento puede ser deseable si hay un túnel FOP particularmente largo, pero esto puede aumentar el tamaño del orificio, lo que requiere un dispositivo más grande (65). El tamaño exacto dependerá de la elección del dispositivo utilizado.

Una vez que se completa el dimensionamiento, se puede pasar un dispositivo apropiado (con vaina de liberación) a la aurícula izquierda a través del FOP. Se despliega el disco auricular izquierdo, seguido del disco derecho. Asegurarse de que la vaina de colocación permanezca desaireada y enjuagada durante todo el procedimiento minimiza el riesgo de embolia gaseosa o trombótica. Después de desplegar el dispositivo, se debe confirmar la posición adecuada con ecocardiografía y fluoroscopia antes de liberar el dispositivo. Si el dispositivo se coloca mal después de soltarlo, se puede usar una trampa de cuello de cisne grande para recuperar el dispositivo. Los pasos involucrados en un procedimiento de cierre de FOP se muestran en la Figura 2.



Figura 2. Procedimiento de cierre del foramen oval permeable



Se muestra (A) un alambre que cruza un foramen oval permeable hacia la vena pulmonar superior izquierda con un catéter Judkins Right 4 (flecha blanca). La vaina de colocación (flecha azul) se hace avanzar a través del foramen oval permeable sobre el alambre rígido (B) y el dispositivo, un ocluser septal Gore Cardioform, se despliega (C, D) con el disco auricular izquierdo (flecha verde) desplegado primero, y luego se apone al tabique interauricular. A continuación, se despliega el disco auricular derecho (flecha negra), pero el dispositivo no se suelta hasta que el operador esté satisfecho con la posición, tanto con la fluoroscopia como con la ecocardiografía. Se muestra un dispositivo liberado (E; flecha amarilla) utilizando una ecocardiografía transesofágica 3D (F; flecha morada) vista desde la aurícula izquierda.

La evidencia de la terapia antiplaquetaria después de la implementación del dispositivo sigue siendo incompleta. La trombosis del dispositivo sigue siendo una complicación temida del cierre del FOP. En nuestra práctica, la aspirina y el clopidogrel generalmente se administran durante 6 meses, pero la evidencia de esto es limitada y la práctica varió notablemente entre los ensayos. La interrupción más temprana de la terapia antiplaquetaria doble se relacionó con una mayor frecuencia de eventos cerebrovasculares menores en un metanálisis a nivel de estudio de ensayos de cierre del FOP (66). Los estudios de observación a largo plazo indicaron que esta es una práctica segura (33).

Algunos operadores precargan a los pacientes con antiplaquetarios, pero nuevamente, la evidencia de esto es incierta. La terapia antiplaquetaria única, generalmente clopidogrel 75 mg al día, se continúa indefinidamente, ya que el dispositivo puede tardar hasta 5 años en endotelizarse.

La declaración de consenso de la Asociación Europea de Intervenciones Cardiovasculares Percutáneas recomienda este enfoque en la actualidad (66).

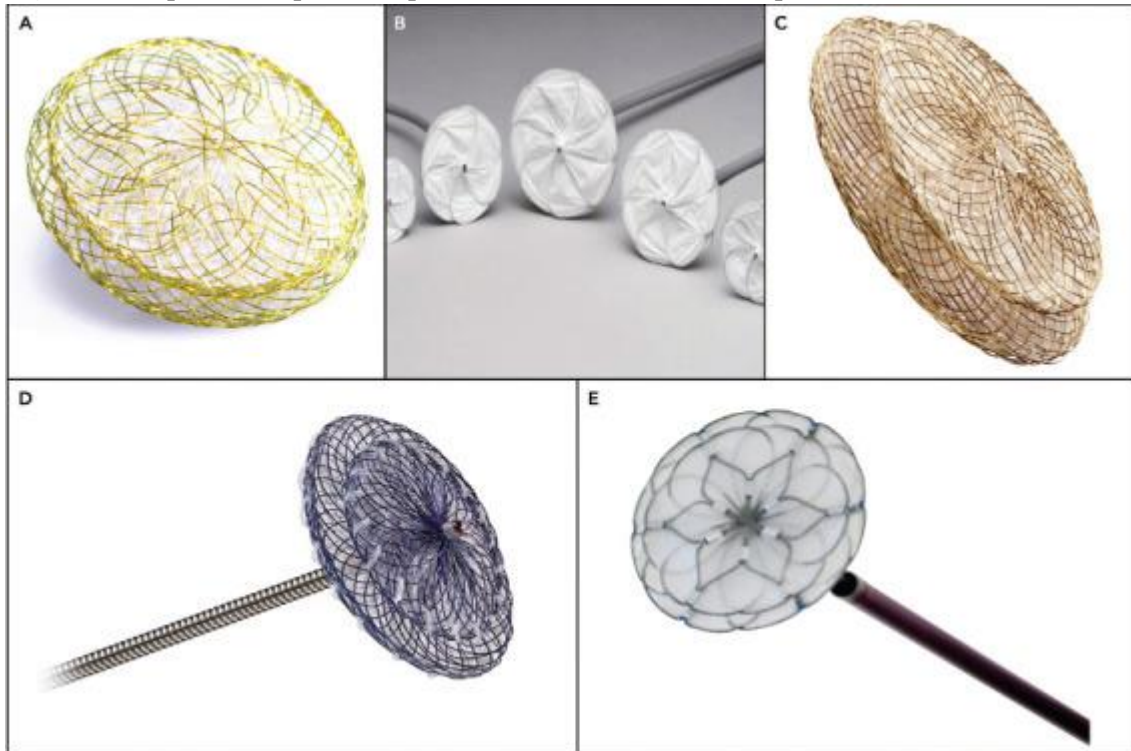
El seguimiento es importante, pero persiste la incertidumbre sobre el plazo adecuado. Dado que la mayoría de los dispositivos se endotelizan durante un período de aproximadamente 6 meses, en esa etapa se podría considerar repetir el estudio de burbujas. El tiempo es de particular relevancia cuando el FOP se ha cerrado por motivos laborales, como el buceo profesional.

Dispositivos de cierre

Se ha comercializado un gran número de dispositivos con diferentes formas y tamaños. Muchos han recibido el estado de la marca CE en la UE. En los EE. UU., la Administración de Alimentos y Medicamentos ha aprobado menos dispositivos debido a la necesidad de pruebas aleatorias antes. La mayoría de los dispositivos tienen un diseño de doble disco, conectados por una cintura corta. El Gore Septal Occluder (WL Gore and Associates) y el Amplatzer FOP Occluder (Abbott Vascular) son dos de los dispositivos más utilizados y se muestran en la figura 3. El Gore Septal Occluder está construido con cinco alambres de nitinol cubiertos con politetrafluoroetileno expandido (67).

La experiencia clínica inicial ha demostrado que es un dispositivo versátil con fácil implementación, alto éxito en el procedimiento y bajas tasas de complicaciones (68 , 69). Amplatzer FOP Occluder es también un dispositivo a base de nitinol. Este dispositivo se ha utilizado con mayor frecuencia en ensayos clínicos aleatorios. Por lo tanto, la base de evidencia para su uso es muy sólida (21 , 22). Hay muchos otros dispositivos disponibles comercialmente, incluido el ocluidor Occlutech FOP (Occlutech International) y Ultrasept (Cardia), además de tecnologías basadas en suturas, como NobleStitch (HeartStitch).

Figura 3. Dispositivos aprobados para el cierre del foramen oval permeable



A: Oclisor Ceraflex FOP. B: Oclisor septal cardioformo de Gore. C: Oclisor Figulla Flex II. D: Oclisor de FOP Amplatzer. E: Dispositivo de cierre de FOP Ultrasept. Estos dispositivos están aprobados para el cierre del foramen oval permeable, siendo los dispositivos Amplatzer y Gore los más utilizados.

Direcciones futuras

Hay una serie de preguntas de investigación pendientes con respecto al cierre del FOP que deben responderse. En primer lugar, debe establecerse el régimen antiplaquetario o anticoagulante óptimo que equilibre el riesgo de ictus recurrente o embolia frente al riesgo de hemorragia. La orientación actual se basa en declaraciones de consenso y las estrategias adoptadas en los ensayos clínicos mencionados anteriormente. Los metanálisis no han mostrado ningún beneficio adicional claro para la anticoagulación cuando el FOP no se cierra después de un accidente cerebrovascular (70). Serían bienvenidos más estudios que evalúen el beneficio de la anticoagulación y la duración óptima de la terapia antiplaquetaria doble. La simplificación del procedimiento con el uso de ecocardiografía no invasiva puede ser atractiva, pero no se recomienda en las declaraciones de consenso (64). Actualmente

se está realizando un ensayo clínico para establecer la seguridad y la eficacia de un abordaje fluoroscópico con apoyo de ecocardiografía transtorácica (NCT03828825).

La identificación de un alto riesgo de accidente cerebrovascular asociado con FOP antes del primer accidente cerebrovascular sigue siendo el boleto dorado. Algunos han publicado estudios con sistemas de puntuación para identificar el FOP de alto riesgo, pero estos no identificaron a los pacientes antes del accidente cerebrovascular criptogénico, cuando el FOP suele ser silencioso (71). Los pacientes con trombofilia hereditaria que tienen FOP pueden ser candidatos para el cierre profiláctico del FOP. Los estudios observacionales indicaron que las personas de este grupo que tienen un cierre del FOP tienen una incidencia reducida de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (72). Se necesitan ensayos aleatorizados para evaluar si este grupo se beneficiaría, pero será difícil reclutarlos, dada la relativa pequeño número de pacientes en este grupo.

En un estudio observacional reciente de pacientes que se sometieron a cirugía, se encontró una incidencia significativamente más alta de accidente cerebrovascular isquémico durante un período de 1 año en aquellos con FOP (73). Este riesgo se mitigó para aquellos que recibieron terapia antiplaquetaria doble o anticoagulación, o aquellos que se sometieron al cierre del FOP. Estos datos de observación generan hipótesis, pero sugieren que puede haber una población que podría identificarse para beneficiarse del cierre inicial, pero se requerirían más ensayos clínicos bien diseñados para justificar esto contra el riesgo del procedimiento.

Además, hay datos limitados para apoyar las diferencias en el tratamiento por subgrupo. Un metanálisis de ensayos que informan el resultado por género (RESPECT, REDUCE, CLOSE), sugirió que hubo una reducción significativa en los hombres y una reducción numérica no significativa en el accidente cerebrovascular para las mujeres. La mayoría de los pacientes tratados en estos estudios eran hombres. Se requiere más trabajos para identificar si existen diferencias significativas en estos grupos. Del mismo modo, también podrían examinarse las diferencias entre grupos étnicos.

Finalmente, la expansión a otras indicaciones, en particular para el alivio de la migraña, requiere una mejor calidad de la evidencia para establecer recomendaciones. El GORE CARDIOFORM Septal Occluder Migraine Clinical Study (estudio RELIEF) planificado es un ensayo controlado aleatorizado simulado del cierre del FOP para el alivio de la migraña con reclutamiento previsto que inicio en 2020

y se encuentra para la publicación de esta revisión en desarrollo. Un procedimiento simulado es importante para descubrir el fuerte efecto placebo asociado con los estudios de migraña (NCT04100135).

CONCLUSIÓN

En esta revisión, se han discutido las principales indicaciones para el cierre del FOP (ictus criptogénico, embolización sistémica paradójica, síndrome de platipnea-ortodesoxia y enfermedad por descompresión), junto con la evidencia sólida para el cierre. Las habilidades requeridas para este procedimiento deben aprenderse con la ayuda de cardiólogos intervencionistas experimentados que puedan supervisar y asesorar a quienes comienzan con el cierre del FOP. La atención al detalle en la indicación del procedimiento y la minimización de los riesgos para el paciente durante el cierre son claves para un servicio de cierre del FOP eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:148–60. doi: 10.1038/nrcardio.2010.224.
2. Handke M, Harloff A, Olschewski M et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med.* 2007;357:2262–8. doi: 10.1056/NEJMoa071422.
3. Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24:35–41. doi: 10.1161/01.STR.24.1.35.
4. Hart RG, Diener -C, Coutts SB et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13:429–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-
5. Zaman MO, Mojaddedi S, Nietlispach F et al. FOP-mediated stroke: exposing the misnomer of “cryptogenic” stroke. *Am J Cardiol.* 2019;123:2059–60. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.03.031.
6. Ntaios G. Embolic stroke of undetermined source. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:333–40. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.024.
7. Zahn FW. Thrombosis of several branches of the inferior vena cava with consecutive emboli in the pulmonary, splenic, renal and right iliac arteries. *Rev Méd de la Suisse Rom.* 1881;1:227–37.

8. Choong CK, Calvert PA, Falter F et al. Life-threatening impending paradoxical embolus caught “red-handed”: successful management by multidisciplinary team approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:527–8.e8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.10.090.
9. Madani H, Ransom PA. Paradoxical embolus illustrating speed of action of recombinant tissue plasminogen activator in massive pulmonary embolism. *Emerg Med J.* 2007;24:441. doi: 10.1136/emj.2006.045104.
10. Kim RJ, Girardi LN. “Lots of clots”: multiple thromboemboli including a huge paradoxical embolus in a 29-year old man. *Int J Cardiol.* 2008;129:e50–2. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.116.
11. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke.* 2004;35:46–50. doi: 10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB.
12. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366:991–9. doi: 10.1056/NEJMoa1009639.
13. Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368:1083–91. doi: 10.1056/NEJMoa1211716.
14. Messe SR, Kent DM. Still no closure on the question of FOP closure. *N Engl J Med.* 2013;368:1152–3. doi: 10.1056/NEJMe1301680.
15. Thaler DE, Wahl A. Critique of closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: the hole truth? *Stroke.* 2012;43:3147–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.659599.
16. Meier B. Closure of the patent foramen ovale with dedicated Amplatzer occluders: closing in on a mechanical vaccination. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:80–1. doi: 10.1002/ccd.21651.
17. Nietlispach F, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale: an underutilized prevention? *Eur Heart J.* 2016;37:2023–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv376.
18. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:1092–100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440.
19. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1022–32. doi: 10.1056/NEJMoa1610057.



20. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1033–42. doi: 10.1056/NEJMoa1707404.
21. Lee PH, Song JK, Kim JS et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-FOP trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2335–42. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046.
22. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011–21. doi: 10.1056/NEJMoa1705915.
23. Turc G, Calvet D, Guerin P et al. 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.
24. Abo-Salem E, Chaitman B, Helmy T et al. Patent foramen ovale closure versus medical therapy in cases with cryptogenic stroke, meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2018;265:578–85. doi: 10.1007/s00415-018-8750-x.
25. Darmoch F, Al-Khadra Y, Soud M et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45:162–9. doi: 10.1159/000487959.
26. Elgendy AY, Elgendy IY, Mojadidi MK et al. New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention.* 2019;14:1788–90. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00767.
27. Ha FJ, Adams H, Palmer S. Device closure for patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke: a paradigm in evidence. *Med J Aust.* 2019;211:343. doi: 10.5694/mja2.50341.
28. Wahl A, Jüni P., Mono M-L et al. Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation.* 2012;125:803–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030494.
29. Schulze V, Lin Y, Karathanos A et al. Patent foramen ovale closure or medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 2018;107:745–55. doi: 10.1007/s00392-018-1224-4.

30. Volpi JJ, Ridge JR, Nakum M Cost-effectiveness of percutaneous closure of a patent foramen ovale compared with medical management in patients with a cryptogenic stroke: from the US payer perspective. *J Med Econ.* 2019. pp. 1–8.
31. Leppert MH, Poisson SN, Carroll JD et al. Cost-effectiveness of patent foramen ovale closure versus medical therapy for secondary stroke prevention. *Stroke.* 2018;49:1443–50. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020322.
32. Hildick-Smith D, Turner M, Shaw L et al. Evaluating the cost-effectiveness of percutaneous closure of a patent foramen ovale versus medical management in patients with a cryptogenic stroke: from the UK payer perspective. *J Med Econ.* 2019;22:131–9. doi: 10.1080/13696998.2018.1548355.
33. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C et al. Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:278–87. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.061.
34. Ahmed S, Sadiq A, Siddiqui AK et al. Paradoxical arterial emboli causing acute limb ischemia in a patient with essential thrombocytosis. *Am J Med Sci.* 2003;326:156–8. doi: 10.1097/00000441-200309000-00011.
35. Kleber FX, Hauschild T, Schulz A et al. Epidemiology of myocardial infarction caused by presumed paradoxical embolism via a patent foramen ovale. *Circ J.* 2017;81:1484–9. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0995.
36. Pavoni D, Zanuttini D, Spedicato L et al. Large interatrial thrombus-in-transit resulting in acute myocardial infarction complicated by atrioventricular block and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1329. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.084.
37. Butler BD, Hills BA. The lung as a filter for microbubbles. *J Appl Physiol Respir Env Exerc Physiol.* 1979;47:537–43. doi: 10.1152/jappl.1979.47.3.537.
38. Wilmshurst PT, Byrne JC, Webb-Peploe MM. Relation between interatrial shunts and decompression sickness in divers. *Lancet.* 1989;2:1302–6. doi: 10.1016/S0140-6736(89)91911-9.



39. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Hear J.* 2004;25:1014–20. doi: 10.1016/j.ehj.2004.04.028.
40. Billinger M, Zbinden R, Mordasini R et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart.* 2011;97:1932–7. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300436.
41. Honeček J, Šrámek M, Šefc L et al. High-grade patent foramen ovale is a risk factor of unprovoked decompression sickness in recreational divers. *J Cardiol.* 2019;74:519–23. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.04.014.
42. Vanden Eede M, Van Berendoncks A, De Wolfe D et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale for the secondary prevention of decompression illness in sports divers: mind the gap. *Undersea Hyperb Med.* 2019;46:625–32.
43. Godart F, Rey C, Prat A et al. Atrial right-to-left shunting causing severe hypoxaemia despite normal right-sided pressures. Report of 11 consecutive cases corrected by percutaneous closure. *Eur Hear J.* 2000;21:483–9. doi: 10.1053/euhj.1999.1944.
44. Shah AH, Osten M, Leventhal A et al. Percutaneous intervention to treat platypnea-orthodeoxia syndrome: the Toronto experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:1928–38. doi: 10.1016/j.jcin.2016.07.003.
45. Burch RC, Loder S, Loder E et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache.* 2015;55:21–34. doi: 10.1111/head.12482.
46. Lipton RB, Liberman JN, Kolodner KB et al. Migraine headache disability and health-related quality-of-life: a population-based case-control study from England. *Cephalalgia.* 2003;23:441–50. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00546.x.
47. Finocchi C, Del Sette M. Migraine with aura and patent foramen ovale: myth or reality? *Neurol Sci.* 2015;36(Suppl 1):61–6. doi: 10.1007/s10072-015-2163-8.

48. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology*. 2005;65:1415–8. doi: 10.1212/01.wnl.0000179800.73706.20.
49. Anzola GP, Morandi E, Casilli F et al. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: data from 420 patients. *Neurology*. 2006;66:765–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000201271.75157.5a.
50. Butera G, Biondi-Zoccai GG, Carminati M et al. Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:494–504. doi: 10.1002/ccd.22232.
51. Dowson A., Mullen MJ., Peatfield R. et al. 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. *Circulation*. 2008;117:1397–404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271.
52. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Hear J*. 2016;37:2029–36. doi: 10.1093/eurheartj/ehw027.
53. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the PREMIUM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2766–74. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1105.
54. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755–9. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X.
55. Cotter PE, Martin PJ, Ring L et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology*. 2013;80:1546–50. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.
56. Sanna T, Diener HC, Passman RS et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478–86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.



57. Podd SJ, Sugihara C, Furniss SS et al. Are implantable cardiac monitors the “gold standard” for atrial fibrillation detection? A prospective randomized trial comparing atrial fibrillation monitoring using implantable cardiac monitors and DDDR permanent pacemakers in post atrial fibrillation ablation patients. *Europace*. 2016;18:1000–5. doi: 10.1093/europace/euv367.
58. Nemeč JJ, Marwick TH, Lorig RJ et al. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol*. 1991;68:1498–502. doi: 10.1016/0002-9149(91)90285-S.
59. Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:236–50. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.011.
60. Rana BS, Thomas MR, Calvert PA et al. Echocardiographic evaluation of patent foramen ovale prior to device closure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:749–60. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.01.007.
61. Yared K, Baggish AL, Solis J et al. Echocardiographic assessment of percutaneous patent foramen ovale and atrial septal defect closure complications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:141–9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.832436.
62. Bechis MZ, Rubenson DS, Price MJ. Imaging assessment of the interatrial septum for transcatheter atrial septal defect and patent foramen ovale closure. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6:505–24. doi: 10.1016/j.iccl.2017.05.004.
63. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Percutaneous patent foramen ovale closure for the prevention of recurrent cerebral embolic stroke in adults (around the age 60 years and under). NHS England: 2019. https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/07/Clinical-Commissioning-Policy_Percutaneous-patent-foraman-ovale-closure-for-the-prevention-of-recurrent-cerebr.pdf
64. Horlick E, Kavinsky CJ, Amin Z et al. SCAI expert consensus statement on operator and institutional requirements for FOP closure for secondary prevention of paradoxical embolic stroke. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93:859–74. doi: 10.1002/ccd.28111.

65. Venturini JM, Retzer EM, Estrada JR et al. A practical scoring system to select optimally sized devices for percutaneous patent foramen ovale closure. *J Struct Hear Dis.* 2016;2:217–23. doi: 10.12945/j.jshd.2016.009.15.
66. Pristipino C, Sievert H, D’Ascenzo F et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J.* 2019;40:3182–95. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649.
67. Sondergaard L, Loh PH, Franzen O et al. The first clinical experience with the new GORE® septal occluder (GSO) *EuroIntervention.* 2013;9:959–63. doi: 10.4244/EIJV9I8A160.
68. MacDonald ST, Daniels MJ, Ormerod OJ. Initial use of the new GORE® septal occluder in patent foramen ovale closure: implantation and preliminary results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81:660–5. doi: 10.1002/ccd.24405.
69. Hardt SE, Eicken A, Berger F et al. Closure of patent foramen ovale defects using GORE® CARDIOFORM septal occluder: results from a prospective European multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90:824–9. doi: 10.1002/ccd.26993.
70. Romoli M, Giannandrea D, Eusebi P Aspirin or anticoagulation after cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 2020. pp. 1–6.
71. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T et al. Identification of high-risk patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: development of a scoring system. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32:811–6. doi: 10.1016/j.echo.2019.03.021.
72. Buber Y, Orion D, Borik S et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale is associated with lower incidence cryptogenic strokes among patients with inherited thrombophilias treated with anticoagulant or antiaggregant therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(Suppl.):962. doi: 10.1016/S0735-1097(17)34351-6.
73. Friedrich S, Ng PY, Platzbecker K et al. Patent foramen ovale and long-term risk of ischaemic stroke after surgery. *Eur Heart J.* 2019;40:914–24. doi: 10.1093/eurheartj/ehy402.