

# Eficacia del cierre percutáneo del foramen oval permeable en la prevención de eventos recurrentes comparado con el tratamiento médico estándar en pacientes con EVC isquémica criptogénica: Revisión sistemática y meta-análisis

*Efficacy of percutaneous closure of patent foramen ovale in preventing recurrent events, compared with standard medical therapy in patients with cryptogenic ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis*

Salas-Gutiérrez Irving,<sup>\*†</sup> Reyes-Melo Israel,<sup>\*†</sup> Chiquete Erwin,<sup>\*†</sup>  
Ruiz-Flores Manuel Leonardo,<sup>\*\*</sup> Cantú-Brito Carlos<sup>\*</sup>

\* Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, D.F.; México.

\*\* Departamento de Psiquiatría Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, Ciudad de México, D.F.; México.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Aún no es claro cuál es el tratamiento más efectivo para la prevención de un infarto cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) recurrente en pacientes con foramen oval permeable y enfermedad cerebral aguda (EVC) isquémica criptogénica.

**OBJETIVO:** Determinar la eficacia del cierre percutáneo del foramen oval permeable en la prevención de EVC isquémica recurrente en pacientes con EVC criptogénica.

**MÉTODOS:** Se realizó la búsqueda en PubMed, EMBASE, KoreaMed, LILACS y The Cochrane Library. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evaluaran la eficacia del cierre percutáneo del foramen oval permeable comparado con el tratamiento médico estándar para la prevención de EVC recurrente en adultos con EVC criptogénica. Se recalcularon los riesgos relativos [RR, e intervalo de confianza (IC) de 95%] para el desenlace primario de infarto cerebral fatal o no fatal, AIT o muerte por cualquier causa. El análisis combinatorio del tamaño del efecto se calculó con base en la población de intención a tratar (ITT) para el desenlace primario.

**RESULTADOS:** De 108 referencias inicialmente identificadas, se incluyeron tres estudios que reunieron a satisfacción los criterios para este análisis: CLOSURE-I ( $n = 909$ ), PC Trial ( $n = 980$ ) y RESPECT ( $n = 414$ ); publicados entre 2012 y 2013. El metaanálisis de los tres estudios fue sobre 2,303 pacientes del grupo de intención a tratar declarado en cada ensayo clínico (cierre percutáneo  $n = 1,150$ ; tratamiento médico  $n = 1,153$ ). El análisis combinado recalculado no demostró una reducción significativa del riesgo para el evento primario de infarto cerebral fatal o no fatal, AIT o muerte por cualquier causa (RR: 0.72; IC del 95%: 0.49-1.06). Este efecto no fue diferente con la exclusión secuencial de cada estudio.

**CONCLUSIONES:** La mejor evidencia disponible muestra que el cierre percutáneo del foramen oval permeable no es superior al tratamiento médico estándar en la prevención de EVC isquémica recurrente o muerte en pacientes con EVC criptogénica.

**Palabras clave.** Cierre percutáneo, foramen oval permeable, infarto cerebral, isquemia cerebral transitoria, tratamiento médico.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** It is not clear what is the most effective treatment for the prevention of recurrent stroke or transient ischemic attack (TIA) in patients with patent foramen ovale and cryptogenic ischemic cerebrovascular disease (CVD).

**Correspondencia:** Dr. Erwin Chiquete.

Departamento de Neurología y Psiquiatría.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, Tlalpan. Ciudad de México, México, C.P. 14439.

Tel. (52) 55-5487-0900; Ext. 2522. Fax (52) 55-5485-1228.

Correo electrónico: erwinchiquete@hotmail.com.

Artículo recibido: Agosto 1, 2013.

Artículo aceptado: Septiembre 19, 2013.

<sup>†</sup> Los Dres. Salas-Gutiérrez, Reyes-Melo y Chiquete contribuyeron de forma equitativa en este estudio, por lo que comparten la primera autoría.

**OBJECTIVE:** To determine the efficacy of the percutaneous closure of patent foramen ovale in the prevention of recurrent stroke in patients with cryptogenic stroke or TIA.

**METHODS:** We performed a search in PubMed, EMBASE, KoreaMed, LILACS, and the Cochrane Librarydatabases. We included randomized controlled trials evaluating the efficacy of percutaneous closure of patent foramen ovale compared with standard medical therapy for the prevention of recurrent stroke in adults with cryptogenic CVD. Were recalculated relative risks [RR, and 95%confidence interval (CI)] for the primary outcome of fatal or non-fatal stroke, TIA or all-cause mortality. The combined analysis of the effect size was calculated based on the intention-to-treat population (ITT) for the primary outcome.

**RESULTS:** Of 108 references initially identified, we included 3 studies that satisfactorily met the criteria for this analysis: CLOSURE-I (n = 909), PC Trial (n = 980) and RESPECT (n = 414), published between 2012 and 2013. The meta-analysis of the 3 studies was on 2,303 patients in the intention-to-treat populations of each study (percutaneous closure n = 1,150; n = 1,153 medical treatment). The combined analysis recalculated showed no significant reduction of the risk for the primary endpoint of fatal or non-fatal stroke, TIA or all-cause mortality (RR: 0.72; 95% CI: 0.49-1.06). This effect was not different with the sequential exclusion of each study.

**CONCLUSIONS:** The best available evidence to date shows that percutaneous closure of patent foramen ovale is not superior to standard medical therapy in preventing recurrent stroke or death in patients with cryptogenic acute ischemic CVD.

**Key words:** Medical treatment, patent foramen ovale, percutaneous closure, stroke, transient ischemic attack.

## INTRODUCCIÓN

**E**n aproximadamente 30 a 40% de las personas que sufren de enfermedad vascular cerebral (EVC) aguda isquémica no se encuentra una causa específica a pesar de una evaluación exhaustiva; estos casos se clasifican como EVC criptogénica.<sup>1</sup> Hasta en la mitad de las veces, en el ecocardiograma transesofágico se encuentra un foramen oval permeable (FOP). Por tanto, el embolismo paradójico se postula como la etiología de estos eventos vasculares. No obstante, el FOP es una anomalía muy frecuente, que se observa en 25% de la población general.<sup>2-4</sup>

Un estudio poblacional mostró que la presencia de FOP no incrementa el riesgo de EVC cuando se comparó con el riesgo de sujetos pareados con la misma edad.<sup>5</sup> De forma contraria, otros estudios han identificado un riesgo aumentado de EVC en pacientes con FOP de gran tamaño y la presencia de aneurisma del septum interauricular.<sup>6</sup> No ha sido aún dilucidada la mejor estrategia de prevención secundaria en los pacientes con EVC criptogénica que tienen FOP. A pesar de ello, se ha extendido a la práctica médica el uso de dispositivos para realizar el cierre percutáneo del defecto interauricular.<sup>7</sup> Asimismo, el beneficio del tratamiento médico estándar, ya sea antiagregación o anticoagulación, es poco claro.<sup>8</sup>

En un ensayo clínico recientemente publicado que evaluó la eficacia del cierre percutáneo del FOP comparado con el tratamiento médico estándar, la intervención percutánea no demostró mayor beneficio que la terapia médica y en el grupo de cierre ocurrió con mayor frecuencia fibrilación auricular como efecto adverso.<sup>9</sup> El cierre percutáneo del FOP conlleva a un riesgo periprocedimiento de hemorragia, arritmias y embolización del dispositivo, aunado a un mayor costo cuando se compara con el tratamiento médico. Sin embargo, el uso de anticoagulantes a largo plazo confiere también un riesgo de hemorragia y el inconveniente de que requiere de un apego al consumo del fármaco para su efectividad.<sup>1</sup> Por ello consideramos de capital importancia realizar una revisión sistemática

de los ensayos clínicos que evalúen la eficacia del cierre percutáneo del FOP comparado con el tratamiento médico estándar en pacientes con EVC criptogénica.

## MÉTODOS

El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis fue el de determinar la eficacia del cierre percutáneo del FOP comparado con el tratamiento médico estándar (antiagregación, anticoagulación o ambos combinados) en la prevención de infarto cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT) recurrente en pacientes con EVC criptogénica.

### Criterios de selección de los estudios

- **Tipos de estudios.** Ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúan la eficacia del cierre percutáneo del FOP comparado con el tratamiento médico estándar para la prevención de infarto cerebral o AIT en pacientes con EVC isquémica criptogénica, con un seguimiento mínimo de dos años.
- **Tipos de participantes.** La población es de pacientes mayores de 18 años de edad con FOP y EVC isquémico criptogénico.
- **Tipos de intervenciones.** Cierre percutáneo del FOP con cualquier dispositivo y tratamiento médico con cualquier tipo de antiagregante plaquetario y/o anticoagulante, sin importar las dosis.
- **Desenlaces.** Infarto cerebral o AIT o muerte por cualquier otra causa.

### Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda en PubMed (MEDLINE), hasta el 26 de junio del 2013; OVID (EMBASE), hasta el 1 de julio de 2013; KoreaMed, hasta el 30 de junio de 2013; Scielo (LILACS) hasta el 30 de junio del 2013; y en el Registro Cochrane de ensayos Controlados (*The Cochrane Library*) hasta el 1 de julio del 2013. Se identificaron informes adicionales

nales a partir de la lista de referencia de los artículos obtenidos. No se realizó búsqueda de literatura gris. En resumen, los términos de búsqueda fueron: "percutaneous closure of patent foramen ovale", "PFO closure", "medical therapy", "medical treatment", "anticoagulation therapy", "antiplatelet therapy", "stroke". La búsqueda fue limitada a población adulta, sólo ensayos clínicos y artículos publicados en inglés y español. Estrategia general de búsqueda en bases de datos:

- #1. percutaneous closure of patent foramen ovale.
- #2. PFO closure.
- #3. Medical therapy.
- #4. Medical treatment.
- #5. Anticoagulation therapy.
- #6. Antiplatelet therapy.
- #7. Stroke.
- #8. #1 OR #2.
- #9. #3 OR #4 OR #5 OR #6.
- #10. #8 AND #9 AND #7.

### Selección de los estudios

Sólo se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados controlados que cumplían con los criterios de elegibilidad para este estudio. Dos de los autores (Salas-Gutiérrez y Ruiz-Flores) identificaron los artículos apropiados de forma independiente. En caso de desacuerdo, se realizó discusión y hubo participación de un tercer autor (Reyes-Melo) para definir la controversia. Dos investigadores (Salas-Gutiérrez y Reyes-Melo), de forma independiente, extrajeron los datos y otorgaron puntuación a la calidad de los ensayos, de acuerdo con el instrumento CONSORT. Se fijó como punto de corte una puntuación mayor al 60% para incluirlos en el análisis final. Los criterios de elegibilidad consistieron en lo siguiente:

1. Ensayos clínicos que evalúan la eficacia del cierre percutáneo del FOP comparado con el tratamiento médico estándar para la prevención de infarto cerebral o muerte por cualquier causa en adultos con EVC isquémica criptogénica, con un seguimiento mínimo de dos años.
2. EVC isquémica criptogénica se refiere a aquellos pacientes adultos con EVC en los que se han descartado al menos las siguientes etiologías: enfermedad de grandes vasos extra o intracraneales, EVC de vasos pequeños, cardioembolismo (fibrilación auricular, enfermedad valvular cardiaca, coágulos intracavitarios), enfermedades protrombóticas (anticuerpos antifosfolípidos, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, resistencia a la proteína C activada, policitemia vera, anemia de células falciformes).
3. Diagnóstico de FOP mediante estudio de ecocardiograma trans-esofágico.
4. Diagnóstico de EVC isquémica mediante estudio de tomografía computada de cráneo o resonancia magnética cerebral.
5. Se incluyeron solamente ensayos clínicos aleatorizados controlados.

6. El desenlace primario y más importante es la prevención de EVC isquémica o muerte.

### Análisis de la información

Un investigador independiente a la búsqueda y selección de los estudios (Chiquete) recalcó los riesgos relativos [RR, o cocientes de riesgo y sus intervalos de confianza (IC) de 95%] para el desenlace primario de infarto cerebral fatal o no fatal, isquemia cerebral transitoria (ICT) o muerte por cualquier causa, el cual fue el mismo en los tres estudios. El análisis combinatorio del tamaño del efecto se calculó con base en la población de intención a tratar (*intention-to-treat, ITT population*) sólo para el desenlace primario. La heterogeneidad de los combinamientos del tamaño del efecto se evaluó mediante las pruebas  $\chi^2$  e  $I^2$ . Un autor (Chiquete) hizo los análisis del cuerpo de evidencia y realizó simulaciones para encontrar las características mínimas del tamaño de muestra de un estudio hipotético que de forma combinada (aunque no de forma aislada) pueda conformar un nuevo metaanálisis que favorezca al grupo de cierre percutáneo del FOP. Se usó el programa computacional Review Manager 5.2 (*Rev Manversion 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012*) para todos los cálculos y la generación de figuras con análisis combinatorios.

### RESULTADOS

La búsqueda generó un total de 108 referencias: se excluyeron inicialmente 91 por no tratarse de reportes sobre ensayos clínicos controlados, y ocho artículos duplicados (encontrados en más de una base de datos) fueron también eliminados. De los nueve artículos restantes para inspección, seis fueron excluidos, ya que no presentaban datos completos sobre la población, o el tiempo en el que se había tenido una evaluación posterior de los pacientes. En dos de ellos se observó que los criterios de EVC no estaban bien definidos y en otros dos no se realizó un estudio de ecocardiografía transesofágica posterior al cierre del foramen oval. Por lo tanto, se incluyeron tres estudios: CLOSURE-I ( $n = 909$ ),<sup>10</sup> PC Trial ( $n = 980$ )<sup>11</sup> y RESPECT ( $n = 414$ );<sup>12</sup> publicados entre 2012 y 2013, todos en *The New England Journal of Medicine* (*Tabla 1*).

El meta-análisis de los tres estudios fue sobre 2,303 pacientes del grupo de intención a tratar declarado, en cada ensayo clínico (1,150 pacientes en el grupo de cierre percutáneo y 1,153 en el grupo de tratamiento médico). El estudio RESPECT mostró un desbalance entre las personas-año analizadas debido a una importante tasa de deserción en el grupo de tratamiento médico. El análisis combinado del RR recalculado (no ajustado) de cada estudio [CLOSURE-I (RR: 0.83; IC de 95%: 0.50-1.39); PC trial (RR: 0.54, IC de 95%: 0.24-1.22); RESPECT (RR: 0.66; IC de 95%: 0.26-1.66)] no demostró una reducción significativa del riesgo para el evento primario de infarto cerebral fatal o no fatal, AIT o muerte por cualquier causa [RR: 0.72 (IC de 95%: 0.49-1.06)] (*Figura 1*). Este efecto combinado no fue diferente con la exclusión secuencial de cada uno de los tres

**Tabla 1.** Características de los ensayos clínicos de asignación aleatoria incluidos en el presente meta-análisis. Se incluyeron en el análisis sólo estudios con asignación aleatoria que comparan el cierre percutáneo del foramen oval permeable frente a terapia médica con antiagregantes o anticoagulante, en pacientes con historia reciente (0-6 ó 0-9 meses) de infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria criptogénicos.

Estudio, año	Autores	Dispositivo	Cambio de grupo permitido <sup>a</sup>	Grupo de tratamiento de cierre percutáneo (grupo de prueba) <sup>b</sup>					Grupo de tratamiento médico (grupo control) <sup>b</sup>					Tamaño del efecto RR (IC 95%), valor de $P^f$
				n (IDT) <sup>b</sup>	Edad promedio	Seguimiento promedio	n (PP) <sup>c</sup>	Desenlace <sup>d</sup>	n (IDT) <sup>b</sup>	Edad promedio	Seguimiento promedio	n (PP) <sup>c</sup>	Desenlace <sup>b</sup>	
CLOSURE I, 2012	Furlan AJ, et al <sup>10</sup>	STARFlex	No	447	46.3 ± 9.6 años	No especificado, plan dos años	378	25 (5.5%)	462	45.7 ± 9.1 años	No especificado, plan 2 años	375	31 (6.8%)	0.78 (0.45-1.35), P = 0.37
PC Trial, 2013	Meier B, et al <sup>11</sup>	Amplatzer	Si, 28 desde médico y 16 desde cierre	204	44.3 ± 10.2 años	845 1 personas-año, plan 4 años	196	7 (3.4%)	210	44.6 ± 10.1 años	835 0 personas-año, plan 4 años	200	11 (5.2%)	0.63 (0.24-1.62), P = 0.34
RESPECT, 2013	Carroll JD, et al <sup>12</sup>	Amplatzer	No	499	45.7 ± 9.7 años	1375 0 personas-año, plan 2 años	471	9 (1.8%)	481	46.2 ± 10.0 años	1184 0 personas-año, plan 2 años	473	16 (3.3%)	0.49 (0.22-1.11), P = 0.08

<sup>a</sup> Cambio (*cross-over*) intencional desde el tratamiento médico al quirúrgico, según la preferencia del paciente o del médico tratante. Los casos de cierre quirúrgico no exitoso fueron tratados médica y monitorizados durante la duración total del estudio, pero no son tratados como verdaderos casos de cambio intencional de tratamiento (*cross-over*), ya que en los tres estudios los casos de intento de cierre no exitoso fueron tratados con terapia médica a discreción del investigador, por lo que existe un desbalance inherente en los cambios de tratamiento asignado (*cross-over*). Cualquier caso de cambio de tratamiento (intencional o no intencional) fue analizado desde su grupo de asignación inicial según el criterio de intención de tratar (IDT).

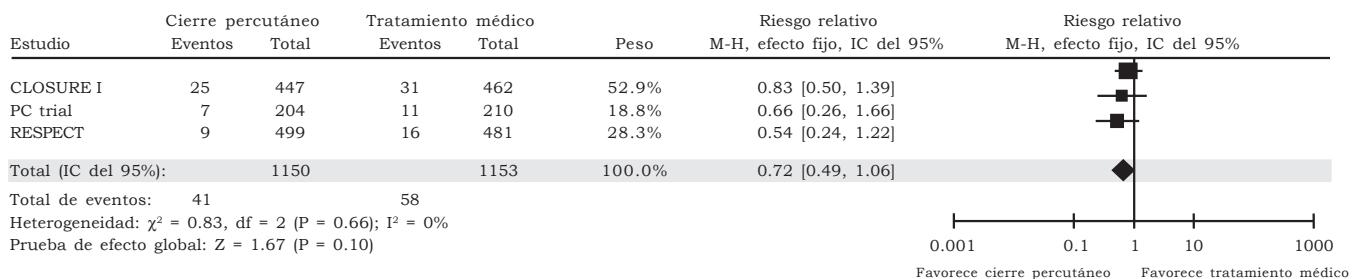
<sup>b</sup> **IDT:** Intención de tratar. Se refiere a la población total inicialmente asignada a cada grupo de intervención. Los criterios de inclusión fueron relativamente homogéneos en los tres estudios, e incluyeron adultos (18 a 60 años de edad) con historia de infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria criptogénicos (no debidos a oclusión de grandes vasos, cardioembolismo o embolismo arteria-arteria demostrables) en los nueve meses anteriores al reclutamiento, con foramen oval permeable demostrable mediante USG Doppler transesofágico con la prueba de microburbujas y maniobra de Valsalva.

<sup>c</sup> **PP:** Por protocolo. Se refiere a la población total en los que se inició e intentó cada intervención, es decir, pacientes que de hecho iniciaron el tratamiento. No confundir con la población efectiva según tratamiento, que usualmente se refiere a la población que inició cada tratamiento menos las pérdidas al seguimiento o pacientes que no recibieron de forma óptima la intervención según se asignara a cada grupo (en caso del grupo de cierre quirúrgico, pacientes en los que dicho cierre fuera exitoso y persistente a 6 meses según USG Doppler transesofágico). Esta población efectiva según tratamiento, que terminó de forma efectiva su seguimiento clínico en el grupo que le fuera asignado, fue significativamente reducido (entre aprox. 25-30%) al final del estudio debido a pérdidas al seguimiento, fracasos en la colocación de los dispositivos o cambios de grupo de tratamiento. La razón más común del cambio de tratamiento médico al de cierre percutáneo fue preferencia del paciente/médico tratante, y la razón más común del cambio desde el grupo de cierre percutáneo al de tratamiento médico fue fracaso en la colocación y cierre exitoso del foramen oval permeable.

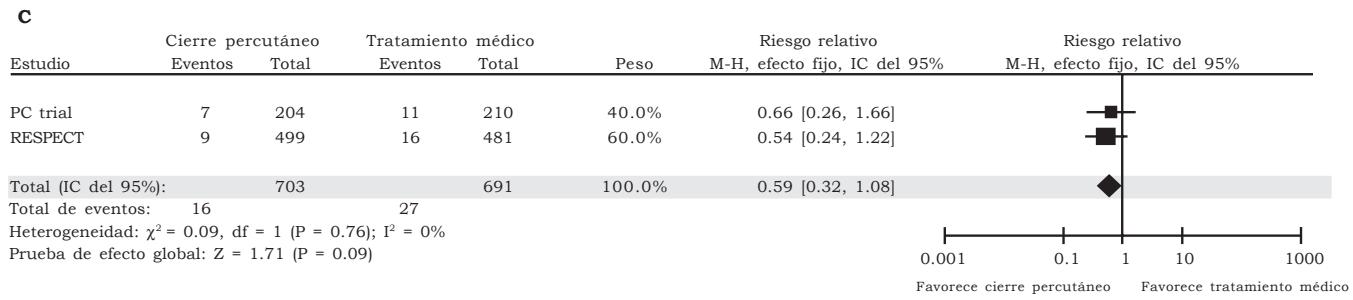
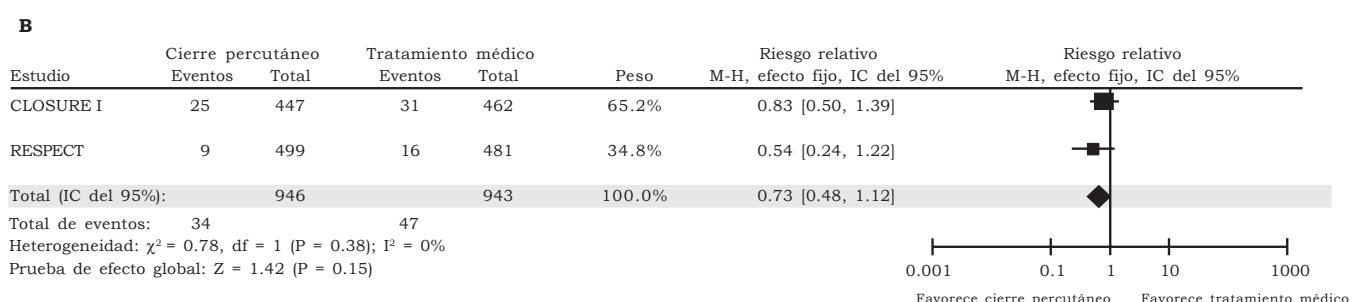
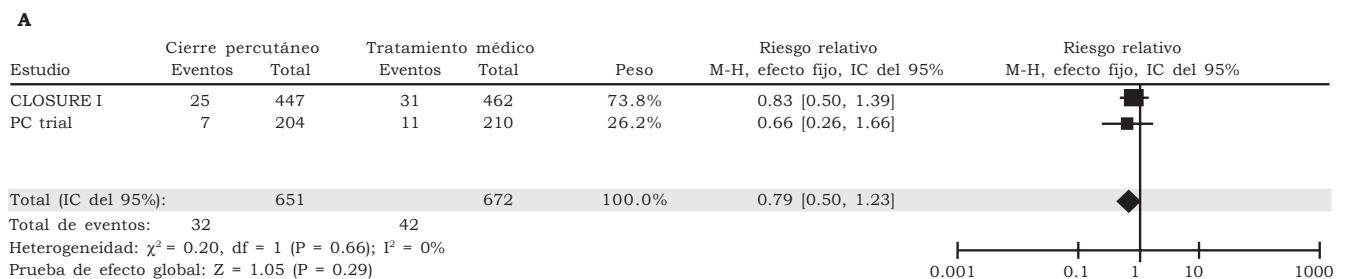
<sup>d</sup> Desenlace primario, una combinación de infarto cerebral fatal o no fatal, o muerte por cualquier causa (temprana: en los primeros 30 días).

<sup>e</sup> El tratamiento quirúrgico también incluyó el uso de antiagregantes durante al menos 6 meses después de la intervención, usualmente con tratamiento más agresivo (dosis altas o combinaciones de drogas) periprocedimiento. El tratamiento médico fue con antiagregantes plaquetarios (aspirina, dipiridamol, ticlopidina o clopidogrel) o anticoagulantes (warfarina) de forma oral, a discreción del médico tratante.

<sup>f</sup> El riesgo relativo es sinónimo del cociente de riesgo, término usado en otras partes de este reporte.



**Figura 1.** Gráfica de bosque que muestra los efectos individuales y combinados de los tres ensayos clínicos incluidos en el presente meta-análisis.<sup>10-12</sup> El tamaño del efecto se expresa mediante el cociente de riesgo (i.e., riesgo relativo).



**Figura 2.** Gráfica de bosque que muestra los efectos individuales y combinados de los ensayos clínicos incluidos en el presente metaanálisis,<sup>10-12</sup> realizando exclusiones de uno de los ensayos, para evaluar si el efecto de uno de ellos cambia notablemente la conclusión del análisis combinado. El tamaño del efecto se expresa mediante el cociente de riesgo (i.e., riesgo relativo).

estudios, en tres nuevos meta-análisis que se calcularon (*Figura 2*). Debido a la importante proporción de pacientes en los que el cierre percutáneo no fue exitoso, así como a la

proporción de pacientes que declinaron su participación en el grupo de tratamiento médico, no se realizaron ponderaciones combinatorias de las poblaciones “por protocolo” (*per-*

protocol population) ni “según fueron tratados” (*as-treated population*).

La figura 3 muestra la distribución del sesgo de los tres estudios aquí analizados. La figura 4 muestra la calificación que los autores ponderaron a los potenciales sesgos que fueron identificados, para cada uno de los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis.

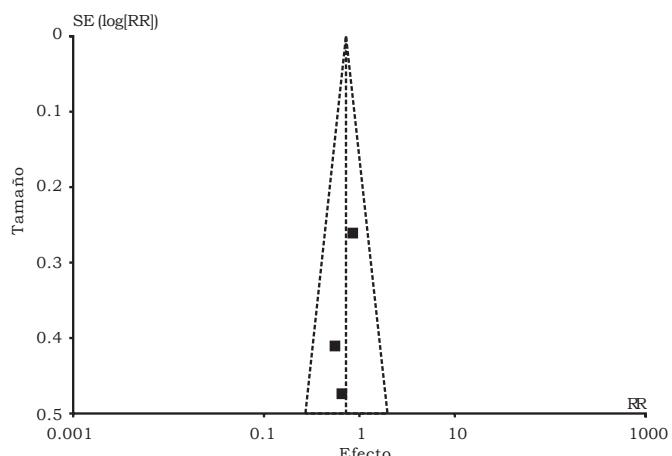
Se realizaron varias simulaciones para evaluar el mínimo tamaño de muestra de un estudio hipotético (aquí estudio “XYZ”) que de forma individual no cruce el umbral estadístico de beneficio para la prevención de EVC recurrente mediante el cierre percutáneo del FOP frente al tratamiento médico convencional, pero que como parte de un nuevo (*e* hipotético) meta-análisis, en combinación con los tres estudios aquí incluidos, sí lo haga (Figura 5).

## DISCUSIÓN

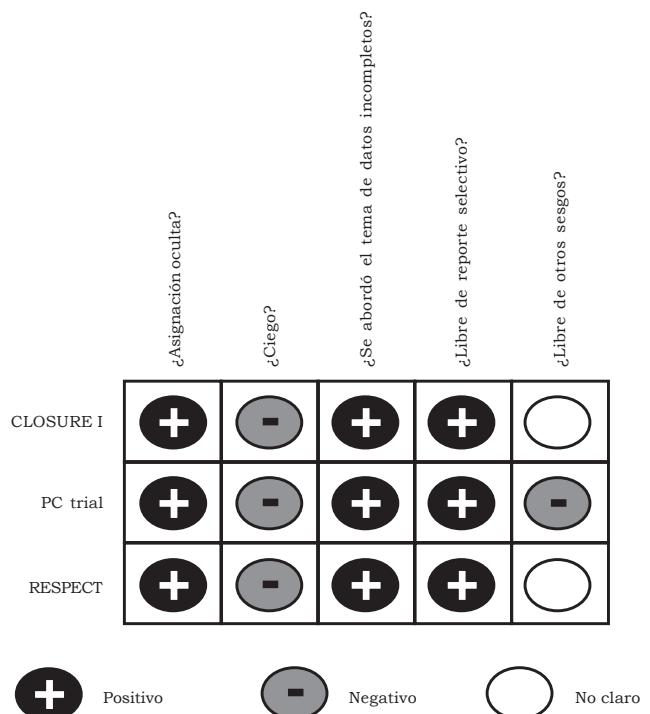
En esta revisión sistemática y meta-análisis se incluyeron los únicos tres ensayos clínicos con el mejor diseño metodológico disponible hasta el momento,<sup>10-12</sup> que intentaron demostrar un beneficio en la reducción de infarto cerebral o AIT recurrentes, o muerte por cualquier causa, mediante el cierre con abordaje percutáneo del foramen oval permeable. El análisis combinado de la evidencia no muestra que exista

una reducción significativa en el riesgo del desenlace primario, de las poblaciones por intención de tratar que declaró cada estudio. Estos resultados concuerdan con los de un meta-análisis reciente<sup>13</sup> que, sin embargo, incluyó además estudios abiertos no aleatorizados y estudios descriptivos. A pesar de estos resultados, y dadas las tendencias observadas aquí, no podemos descartar que de realizarse un nuevo ensayo clínico con un tamaño de muestra robusto, no se pruebe estadísticamente el beneficio del cierre percutáneo del FOP en la prevención de EVC aguda recurrente. Sobre si tal efecto hipotético sea de significado clínico frente a las posibles complicaciones y costos, es un tópico que deberá abordarse en el futuro.

Este estudio ofrece una conclusión actualizada basada en la mejor evidencia clínica de que se dispone, para tratar



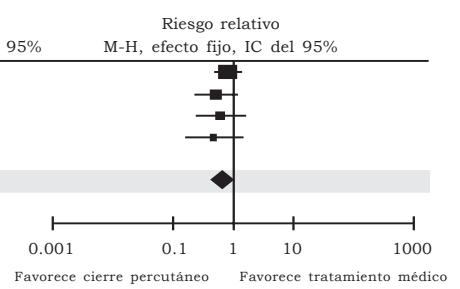
**Figura 3.** Gráfica de embudo que evalúa la posibilidad de sesgo de publicación (i.e., el prejuicio o tendencia a la publicación de estudios positivos, principalmente).



**Figura 4.** Figura que muestra el resumen de la detección de sesgos potenciales en los tres ensayos clínicos incluidos en el presente meta-análisis.

Estudio	Cierre percutáneo		Tratamiento médico		Peso	Riesgo relativo M-H, efecto fijo, IC del 95%	Riesgo relativo M-H, efecto fijo, IC del 95%
	Eventos	Total	Eventos	Total			
CLOSURE I	25	447	31	462	45.1%	0.83 [0.50, 1.39]	
RESPECT	9	499	16	481	24.1%	0.54 [0.24, 1.22]	
PC trial	7	204	11	210	10.0%	0.66 [0.26, 1.66]	
Estudio XYZ	5	200	10	200	14.8%	0.50 [0.17, 1.44]	
Total (IC del 95%):	1350		1353		100.0%	0.69 [0.48, 0.99]	
Total de eventos:	46		68				
Heterogeneidad:	$\chi^2 = 1.24$ , df = 3 (P = 0.74); $i^2 = 0\%$						
Prueba de efecto global:	Z = 2.03 (P = 0.04)						

**Figura 5.** Gráfica de bosque que evalúa el requerimiento mínimo de un estudio hipotético, para un nuevo metaanálisis demuestre la eficacia del cierre percutáneo.



de aclarar la utilidad del cierre percutáneo del FOP frente al tratamiento conservador en la prevención de EVC recurrente. Además, se propone una simulación para encontrar las características esenciales que deba tener un estudio para que se pueda cruzar el umbral estadístico que favorezca al grupo de intervencionismo, cálculo que fue incorrecto en el diseño de los tres grandes ensayos clínicos que aquí se analizaron.<sup>11-13</sup>

El presente meta-análisis, sin embargo, tiene varias limitaciones que deben ser declaradas para la correcta interpretación de estos resultados. Las principales limitaciones de este estudio fueron que los pacientes aleatorizados para el grupo de tratamiento médico, en los tres estudios incluidos en este meta-análisis, en una proporción significativa desertaron del estudio, o, como en el caso del PC trial, cambiaron según preferencia al grupo de cierre percutáneo. Por otro lado, el grupo de intervención percutánea presentó una alta frecuencia de casos en los que el procedimiento no se pudo realizar, o bien que se realizó y no fue efectivo o persistente a seis meses. Por ello es difícil la realización de análisis de las poblaciones "por protocolo" o "según fueron tratados". Otra limitación de este análisis es que se ponderó el efecto combinado sólo para el desenlace primario, sin incluir análisis de subgrupos o de eventos secundarios. Tampoco realizamos aquí análisis combinatorios de eventos adversos.

El efecto que se observa en un grupo sobre otro es de poco peso, si bien existe una ligera tendencia que favorece al cierre percutáneo del FOP, es decir, que el efecto global favorece al cierre del foramen, podemos observar, en lo referido en la literatura, que éste es un procedimiento que conlleva riesgos inherentes a la propia técnica.<sup>1-3</sup> Es importante, asimismo, observar que a pesar de que las personas se sometieron al cierre del defecto, no en todas se logró tal objetivo, por lo que es difícil valorar el desenlace en las mismas. Es de vital importancia saber que en las personas que no se logra el cierre completo del FOP deben continuar con manejo farmacológico habitual. No obstante la ausencia de beneficio con la intervención para cierre percutáneo del FOP, en la prevención del desenlace combinado de infarto cerebral fatal o no fatal, AIT o muerte por cualquier causa, no podemos descartar que de realizarse un nuevo ensayo clínico con un tamaño de muestra apropiado este efecto sea finalmente positivo, ya sea individualmente, o integrando un nuevo meta-análisis.

## CONCLUSIONES

Con la mejor evidencia disponible hasta el momento, podemos concluir que el cierre percutáneo del foramen oval permeable no es superior al tratamiento médico estándar en la prevención de EVC recurrente en pacientes con EVC criptogénica. Estos estudios disponibles hasta el momento poseen sesgos inherentes a su diseño (alta tasa de deserción en ambos grupos) que hacen difíciles las conclusiones sobre la utilidad de la intervención.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Chiquete declara haber recibido compensaciones por consultorías de las compañías Sanofi-Aventis, Ferrer Grupo, Genzyme Novartis Farmacéutica. El Dr. Cantú-Brito declara haber recibido compensaciones por consultorías de las compañías Sanofi-Aventis, Genzyme, Bayer, Ferrer Grupo, Boehringer Ingelheim México y EVER Neuro Pharma. No existe conflicto de intereses que competa al contenido de esta contribución para el resto de los autores.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este proyecto no recibió financiamiento particular. Ninguna empresa farmacéutica o de dispositivos médicos estuvo involucrada en ningún paso del desarrollo de este análisis.

## REFERENCIAS

- Putala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009; 40: 1195-203.
- Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittel PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 862-9.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-9.
- Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40: 2349-55.
- Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 440-5.
- Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Am Heart J* 1995; 130: 1083-8.
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-6.
- Maisel WH, Laskey WK. Patent foramen ovale closure devices: moving beyond equipoise. *JAMA* 2005; 294: 366-9.
- Dalen JE. Are patients with a patent foramen ovale at increased risk of stroke? A billion dollar question. *Am J Med* 2007; 120: 472-4.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366: 991-9.
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 1083-91.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 1092-100.
- Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, Dinicolantonio JJ, Lansky AJ, et al. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013; 21. [Epub ahead of print].