



## ORIGINAL

## Selección de pacientes para cierre percutáneo en el ictus isquémico no lacunar criptogénico asociado a foramen oval permeable. Datos del registro cooperativo NORDICTUS



J. Tejada García<sup>a,\*</sup>, L.L. Lezama<sup>a</sup>, R. de la Fuente Blanco<sup>a</sup>, A. Pérez de Prado<sup>b</sup>, L. Benavente Fernández<sup>c</sup>, M. Rico Santos<sup>c</sup>, M.D. Fernández Couto<sup>d</sup>, L. Naya Ríos<sup>d</sup>, I. Couso Pazó<sup>e</sup>, P.V. Alba<sup>e</sup>, L. Redondo-Robles<sup>f</sup>, L. López Mesonero<sup>f</sup>, S. Arias-Rivas<sup>g</sup>, M. Santamaría Cadavid<sup>g</sup>, H. Tejada Meza<sup>h</sup>, L. Horna Cañete<sup>i</sup>, I. Azkune Calle<sup>i</sup>, A. Pinedo Brochado<sup>i</sup>, J.M. García Sánchez<sup>j</sup>, I. Caballero Romero<sup>j</sup>, M.M. Freijo Guerrero<sup>k</sup>, A. Luna Rodríguez<sup>k</sup>, M. de Lera-Alfonso<sup>l</sup>, J.F. Arenillas Lara<sup>l</sup>, C. Pérez Lázaro<sup>m</sup>, M.P. Navarro Pérez<sup>m</sup> y M. Martínez Zabaleta<sup>n</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Ictus, Sección de Neurología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

<sup>c</sup> Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

<sup>e</sup> Unidad de Ictus, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

<sup>f</sup> Servicio de Neurología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

<sup>g</sup> Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

<sup>h</sup> Sección de Neurovascular, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Grupo de Investigación en Neurociencias, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón

<sup>i</sup> Servicio de Neurología, Hospital Galdakao-Usansolo (Bizkaia)

<sup>j</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Basurto-OSI Bilbao

<sup>k</sup> Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Enfermedades Cerebrovasculares (RICORS)

<sup>l</sup> Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

<sup>m</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

<sup>n</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Donostia

Recibido el 11 de mayo de 2022; aceptado el 15 de septiembre de 2022

Accesible en línea el 2 de noviembre de 2022

### PALABRAS CLAVE

Ictus;  
Foramen oval  
permeable;  
Cierre percutáneo

### Resumen

**Introducción:** El tratamiento mediante cierre percutáneo está extendiendo su uso en el ictus asociado a foramen oval permeable (FOP). El objetivo del estudio es analizar la práctica clínica del cierre percutáneo de FOP y conocer las variables que determinan esta indicación.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(J. Tejada García\).](mailto:jtejada@saludcastillayleon.es)

**Método:** Registro observacional prospectivo de casos de ictus isquémico/ataque isquémico transitorio criptogénico asociado a FOP diagnosticados en la red de hospitales NORDICTUS en el periodo 2018-2021. Se registraron datos clínicos, patrón radiológico, datos de ecocardiograma y factores vinculados al ictus asociado a FOP (enfermedad tromboembólica y criterios de embolia paradójica) Se analizó la indicación de cierre según edad ( $\leq$  / > 60 años) y de las características del FOP.

**Resultados:** En el grupo  $\leq$  60 años (n = 488) se indicó cierre en 143 pacientes (29,3%). Las variables predictoras de esta indicación fueron: detección de un FOP de alto riesgo (OR 4,11; IC 2,6-6,5, p < 0,001), criterio de embolismo paradójico (OR 2,61; IC 1,28-5,28; p = 0,008) y el uso previo de antitrombóticos (OR 2,67; IC 1,38-5,18; p = 0,009). En el grupo de > 60 años (n = 124), el cierre se indicó en 24 casos (19%). Las variables relacionadas con esta opción fueron: antecedente de tromboembolismo pulmonar, predisposición a enfermedad tromboembólica, criterios de embolismo paradójico y FOP de alto riesgo.

**Conclusiones:** En la indicación de cierre percutáneo, el factor principal es la detección de un FOP de alto riesgo (cortocircuito masivo, cortocircuito con aneurisma asociado). Otros factores de interés en la selección de pacientes son: antecedentes de enfermedad tromboembólica, criterios de embolismo paradójico o el uso previo de antitrombóticos.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Ictus;  
Patent foramen ovale;  
Percutaneous closure

## Selection of patients for percutaneous closure in nonlacunar cryptogenic stroke associated with patent foramen ovale. Data from the NORDICTUS cooperative registry

### Abstract

**Introduction:** There is an extending use of percutaneous closure of patent foramen ovale (PFO) as therapy for PFO-associated cryptogenic strokes. The aim of our study was to investigate the clinical practice of percutaneous closure of PFO and to analyse the variables for decision-making on the selection of patients for this procedure.

**Method:** A prospective observational multicentric survey was conducted using all the cases of cryptogenic stroke/transient ischemic attack associated with PFO recorded in the NORDICTUS hospital registry during the period 2018-2021. Clinical data, radiological patterns, echocardiogram data and factors related to PFO-associated stroke (thromboembolic disease and paradoxical embolism criteria) were recorded. The indication for closure was analysed according to age ( $\leq$  / > 60 years) and the characteristics of the PFO.

**Results:** In the group  $\leq$  60 years (n = 488), 143 patients (29.3%) underwent PFO closure. The most influential variables for this therapy were detection of a high-risk PFO (OR 4,11; IC 2,6-6,5, p < 0,001), criteria for paradoxical embolism (OR 2,61; IC 1,28-5,28; p = 0,008) and previous use of antithrombotics (OR 2,67; IC 1,38-5,18; p = 0,009). In the group > 60 years old (n = 124), 24 patients had PFO closure (19%). The variables related to this option were history of pulmonary thromboembolism, predisposition to thromboembolic disease, paradoxical embolism criteria and high-risk PFO.

**Conclusions:** The detection of a high-risk PFO (large shunt, shunt with associated aneurysm) is the main criterion for a percutaneous closure-based therapy. Other conditions to consider in the eligibility of patients are the history of thromboembolic disease, paradoxical embolism criteria or the previous use of antithrombotics.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La incidencia de ictus en España es de 150-200 casos/100000 habitantes y la tasa de prevalencia ajustada por edad es de un 7,6%<sup>1,2</sup>. Según las series, un 20-40% de los ictus isquémicos son clasificados como criptogénicos tras una evaluación completa. Cuando se realiza el estudio

etiológico se puede detectar en este subtipo un 40% de pacientes con foramen oval permeable (FOP). Estos datos nos muestran, que en la práctica clínica habitual, nos vamos a encontrar con un número importante de casos de ictus asociado a FOP a los que deberemos hacer recomendaciones terapéuticas fundamentadas en conocimientos convincentes<sup>3</sup>.

Los pacientes con ictus y FOP constituyen un grupo heterogéneo con importantes variaciones en cuanto a la implicación del FOP en el desarrollo del evento cerebro-vascular. Esto ha originado ciertas controversias en lo que respecta a diversos aspectos, que van desde la patogenia (embolismo paradójico y otros mecanismos) hasta la prevención secundaria (cierre endovascular y tratamiento médico)<sup>4–8</sup>. Las investigaciones clínicas orientadas a documentar la evaluación, que pudiera considerarse más óptima para este proceso, han encontrado dificultades metodológicas relacionadas con las múltiples variables difíciles de controlar que están vinculadas a la relación ictus-FOP. Así, toda esta información ha generado inseguridades en la práctica clínica sobre cómo manejar de la forma más precisa el FOP en pacientes que han sufrido un ictus criptogénico<sup>4</sup>.

Los ensayos clínicos aleatorizados publicados en los años 2017-18<sup>9–12</sup> y los posteriores metaanálisis realizados permitieron confirmar la mayor eficacia del cierre percutáneo del FOP comparado con el tratamiento antiagregante<sup>13–17</sup>. Fundamentándose en estos resultados, las sociedades científicas han elaborado guías e informes de posicionamiento indicando que la selección de pacientes y la evaluación rigurosa de los casos en equipos coordinados es la estrategia más adecuada<sup>18–20</sup>. Las guías más recientes establecen una clase de recomendación 2A para la indicación de cierre percutáneo para el FOP de alto riesgo (cortocircuito masivo o aneurisma atrial) en pacientes de 18-60 años, sobre todo si no presentan una puntuación baja en la escala de RoPE, ni necesidad de tratamiento anticoagulante<sup>18</sup>. El uso de programas con equipos coordinados (Cardiología-Neurología) para evaluar las opciones que puedan plantearse, y también informar al paciente de los beneficios y riesgos de las estrategias de tratamiento que se le pueden proponer, garantiza una mayor corrección en las decisiones<sup>18,19</sup>. Esta evaluación multidisciplinar puede ser útil en grupos de pacientes en los que los estudios no han proporcionado una información con aplicabilidad clínica. En esta línea es necesario ampliar experiencia en grupos que fueron excluidos de los ensayos (mayores de 60 años, pacientes con ataque isquémico transitorio sin lesión en imagen)<sup>9–11</sup>, o en otros en los que podría plantearse un beneficio del cierre de FOP (edades de 61 a 69 años, FOP de bajo riesgo)<sup>4,21</sup>.

La información procedente de registros cooperativos puede ser útil para evaluar cómo es su asistencia en la práctica clínica real y resolver dudas que los ensayos clínicos no son capaces de abordar. Por ello, las sociedades científicas recomiendan el diseño de registros prospectivos del manejo práctico de estos pacientes en nuestros hospitales para evaluar datos acerca de las diversas variables de este proceso, de las intervenciones terapéuticas empleadas y de los resultados acerca de su eficacia y seguridad<sup>19,20</sup>.

Por estas razones y con la intención de ampliar conocimientos sobre el tratamiento del ictus asociado a FOP se ha diseñado este registro cooperativo con los siguientes objetivos:

1. Evaluar los criterios de selección de pacientes para cierre percutáneo según las recomendaciones actuales.
2. Analizar las indicaciones que se hacen en pacientes de más de 60 años y en otros grupos específicos (AIT), franja de edad de 61 a 69 años y FOP considerado de bajo riesgo.

3. Determinar la seguridad y eficacia de los procedimientos.

## Material y métodos

### Aprobación del protocolo, registros y consentimientos de los pacientes

El estudio fue realizado en 14 centros pertenecientes al Grupo de Patología Cerebrovascular (NORDICTUS) que está integrado por hospitales del norte de España (Aragón, Navarra, País Vasco, Cantabria, Asturias, Galicia y Castilla-León). Los Comités de Ética e Institutos de Investigación Sanitaria aprobaron el protocolo en cada centro. El registro de datos incluía la obtención de un consentimiento informado del paciente participante o sus representantes legales. El estudio fue promovido por el «Proyecto Ictus» del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología.

### Diseño del estudio y selección de pacientes

Registro observacional prospectivo de casos de ictus isquémico no lacunar criptogénico asociado a FOP diagnosticados en la red de hospitales NORDICTUS en el periodo 2018-2021.

Los investigadores de cada centro incluyeron pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio en los que el estudio etiológico no identificaba una causa determinada para el evento cerebrovascular y se detectaba un FOP (clasificación según los criterios de la SEN)<sup>22</sup>.

La evaluación etiológica incluyó: pruebas de laboratorio habituales (hemograma, bioquímica, perfil lipídico), test de trombofilia, determinación de tóxicos si existía indicación, exploración de sistema venoso con ultrasonografía si existía indicación, estudio cardiológico (electrocardiograma, telemetría en Unidad de Ictus o Holter ECG-24 h, ecoardiograma) y examen neurovascular (Doppler de troncos supraórticos y transcraneal, angiorresonancia o angio-TAC).

El sistema utilizó una plataforma digital de recogida de datos periódicamente revisada, para asegurar su control y cumplimiento.

### Registro de variables, datos de neuroimagen y del FOP

#### Variables clínicas

Se registraron en cada paciente los siguientes datos:

- 1) Demográficos: (edad, sexo); factores de riesgo vascular: antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, tabaquismo, abuso de alcohol, ictus/AIT previo, migraña, tratamiento antitrombótico (antiplaquetarios/anticoagulantes), uso de tóxicos/drogas (determinación en orina).
- 2) Factores relacionados con ictus asociado a FOP: en este apartado se diferenciaron estas variables: historia de trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), predisposición a enfermedad tromboembólica (historia de TVP/TEP, varices, inmovilidad,

estado protrombótico), factores fisiológicos facilitadores durante el evento (Valsalva, ejercicio, levantar cargas pesadas, tos, bostezo, defecación, actividad sexual) y criterios de embolia paradójica (embolismo cerebral/presencia de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar/existencia de cortocircuito derecha izquierda)<sup>23,24</sup>.

Respecto al ictus se incluyeron: horario de inicio, la gravedad (medida mediante la escala del *National Institute of Health Stroke Scale [NIHss]*)<sup>25</sup>, tipo según clasificación Oxfordshire<sup>26</sup>, estudio de hipercoagulabilidad, escala de riesgo de embolismo paradójico (RoPE)<sup>27</sup> y tratamiento médico preventivo.

En las características radiológicas del evento cerebrovascular se incluyeron: topografía (circulación anterior, posterior, ambas, sin lesión) y patrón de neuroimagen (territorial, fragmentado, lesión en territorio de arterias perforantes).

Se definió como patrón embólico: patrón fragmentado (lesión múltiple en uno o varios territorios vasculares) o patrón territorial (lesión córtico-subcortical o cortical aislada en un territorio vascular)<sup>28</sup>.

## Procedimientos diagnósticos para el FOP

### Doppler transcraneal

El estudio se realizó mediante la monitorización vía trans-temporal de la arteria cerebral media con una sonda de 2,5 MHz. Para la obtención del contraste se introdujeron en una jeringa 1 ml de aire y 9 ml de suero salino isotónico estéril. El estudio se realizó un mínimo de dos veces en reposo y dos veces tras maniobra de Valsalva. Según su tamaño el foramen se clasificó como: pequeño (1 a 10 microburbujas); moderado (>10 microburbujas sin patrón ducha o cortina) y masivo (ducha o cortina)<sup>29</sup>.

### Ecografía cardiaca

El estudio cardiológico incluía la realización de ecocardiograma transtorácico, ecocardiograma transesofágico o ambas exploraciones. Para el diagnóstico de FOP se empleó el test de contraste utilizando suero fisiológico agitado con inyección en reposo y durante la maniobra de Valsalva.

El grado del cortocircuito se cuantificó como mínimo (< 10 microburbujas), moderado (10-30 microburbujas) o severo (>30 microburbujas).

En el estudio se exploró la presencia de otras alteraciones anatómicas: aneurisma de septo auricular (definido como una excursión del septo de más de 10 mm y una base de más de 15 mm), y de restos embrionarios (red de Chiari, válvula de Eustaquio)<sup>30,31</sup>.

Se consideró FOP de alto riesgo a aquel que tenía un grado de cortocircuito severo o al que asociaba un aneurisma de septo auricular<sup>18-20</sup>.

## Seguimiento de pacientes y variables pronósticas (de respuesta)

El reclutamiento se inició el 1 de febrero de 2018 y finalizó el 31 de diciembre de 2021. A los casos incluidos se les realizó un seguimiento con controles periódicos hasta

el cierre del registro. Se registraron los días transcurridos desde el ictus hasta el cierre. Asimismo, se evaluaron como variables de respuesta en el grupo con indicación de cierre de FOP: complicaciones durante el procedimiento de instalación del dispositivo, complicaciones tardías (presentadas después de 7 días tras el procedimiento) y recurrencia de eventos cerebrovasculares.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Las variables cualitativas se expresaron como número de casos (n) y porcentaje (%) y las variables cuantitativas como media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico (RIQ).

El análisis univariante se desarrolló con la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas. Para variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba t-Student, y para aquellas variables que no seguían una distribución normal se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Para el análisis multivariante se seleccionaron las variables con un nivel de significación inferior a 0,1 y, mediante un análisis de regresión logística utilizando una selección paso a paso, los posibles factores que pudieran predecir la elección de cierre de FOP. Se consideraron valores de  $p \leq 0,05$  como estadísticamente significativos.

## Resultados

### Características de los pacientes

El registro incluyó un total de 612 pacientes; 488 en el grupo  $\leq 60$  años y 124 en el de más de 60 años ([tabla 1](#)). Como era predecible, en el grupo de más edad se observó una mayor presencia de factores de riesgo con la excepción del tabaquismo. En la evaluación cardiológica para la detección de FOP se realizó ecocardiograma transtorácico y transesofágico en 315 pacientes (51,4%) y el resto disponían de una exploración transtorácica. No se encontraron diferencias cuando se evaluaban las características anatómicas ecocardiográficas por separado (detección de cortocircuito masivo, aneurisma de tabique y reconocimiento de restos embrionarios). Sin embargo, la presencia de lo que es definido como FOP de alto riesgo (cortocircuito masivo o cortocircuito asociado a aneurisma), se identificó con mayor proporción en el grupo de >60 años (65,3% vs. 54,1%;  $p = 0,037$ ).

En cuanto a las variables más vinculadas al mecanismo fisiopatológico de embolismo paradójico: el antecedente de TEP (7,3% vs. 0,8%;  $p < 0,001$ ) e historia de predisposición a enfermedad tromboembólica (14,5% vs. 6,6%;  $p = 0,004$ ) se observaban con mayor frecuencia en el grupo de más edad. Asimismo, los casos con criterios de embolismo paradójico se reconocían con más frecuencia en este grupo (18,5% vs. 9,6%;  $p = 0,005$ ).

Se realizó un estudio de trombofilia en 392 pacientes (64%) detectándose alteraciones en el 17% de estos. Estas fueron: anticoagulante lúpico en 20 pacientes, anticuerpos anticardiolipina en 6, hiperhomocisteinemia en 13,

**Tabla 1** Características basales de los pacientes, distribuidos según la edad  $\leq / >$  60 años

	$\leq 60$ años (n = 488)	>60 años (n = 124)	p
Edad, media, DE	47,25 ± 8,42	69,86 ± 6,36	
Datos clínicos, n (%)			
Sexo femenino	186 (38,1)	62 (50%)	0,016
Hipertensión, n (%)	74 (15,2)	57 (46,0)	< 0,001
Diabetes, n (%)	22 (4,5)	16 (12,9)	0,001
Dislipemia, n (%)	120 (24,5)	55 (44,4)	< 0,001
Cardiopatía isquémica n (%)	11 (2,3)	13 (10,5)	< 0,001
Tabaquismo actual n (%)	148 (30,3)	12 (9,7)	< 0,001
Migraña, n (%)	65 (13,3)	9 (7,3)	0,064
Obesidad, n (%)	71 (14,5)	28 (22,6)	0,030
Enfermedad vascular periférica	5 (1)	4 (3,2)	0,169
Consumo de alcohol	39 (8)	7 (5,6)	0,59
Tóxicos	23 (4,7)	0 (0)	0,036
Ictus	44 (9)	23 (18,5)	0,002
AIT	18 (3,7)	18 (14,5)	< 0,001
Ictus/AIT previo	55 (11,3)	33 (26,6)	< 0,001
Uso previo de antitrombóticos,	51 (10,5)	35 (28,2)	< 0,001
Enfermedad tromboembólica, n (%)			
TVP	19 (3,9)	9 (7,3)	0,105
TEP	4 (0,8)	9 (7,3)	< 0,001
Predisposición a ET	32 (6,6)	18 (14,5)	0,004
Factores facilitadores, n (%)	51 (10,5)	10 (8,1)	0,428
Trombofilia/estudios realizados, n (%)	64 (13,1)/328	11 (8,9)/64	0,005
Tipo de evento, n (%)			0,595
AIT	101 (20,7)	23 (18,5)	
Ictus	387 (79,3)	101 (81,5)	
NIHss al ingreso: media DE, mediana (RIQ)	3,25 ± 4,95 2 (0-4)	5,11 ± 6,25 2(1-7,5)	< 0,001
Patrón embólico, n (%)	290 (59,4)	76 (61,3)	0,811
RoPE, media, DE Mediana (RIQ)	6,2 ± 1,74 6 [5-7]	3,9 ± 1,26 4 [3-5]	< 0,001 < 0,001
Embolia paradójica, n (%)	47 (9,6)	23 (18,5)	0,005
Ecografía cardiaca			
Transtorácica	225 (46,1)	72 (58,1)	
Transesogáctica y transtorácica	263 (53,8)	52 (41,9)	
Datos ecocardiograma, n (%)			
FOP de riesgo	264 (54,1)	81 (65,3)	0,037
Cortocircuito masivo	236 (48,4)	63 (50,8)	0,627
Aneurisma de tabique	127 (26)	45 (36,3)	0,06
Restos embrionarios	26 (5,3)	7 (5,6)	0,88
Doppler transcraneal-contraste			
No realizado	48 (9,8)	43 (34,7)	
Cortocircuito ausente	12 (2,5)	3 (2,4)	
< 10	72 (15,3)	8 (6,5)	
10-25	99 (20,2)	18 (14,5)	
Ducha/cortina	257 (52,6)	52 (29,5)	
Cierre de FOP, n (%)	143 (29,3)	24 (19,4)	0,026

No se realizó análisis comparativo con las exploraciones de detección del FOP: ecografía cardiaca y doppler transcraneal.

DE: desviación estándar; ET: enfermedad tromboembólica; NIHss: National Institute of Health stroke scale; RIQ: rango intercuartílico; RoPE: Escala de Riesgo de Embolismo paradójico; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla 2** Variables relacionadas con la indicación de cierre en el Grupo  $\leq 60$  años. Análisis univariante

N = 488	No cierre (345)	FOP cierre (n = 143)	p
Edad, media, DE	47,57 $\pm$ 8,22	46,47 $\pm$ 8,87	0,187
Datos clínicos, n (%)			
Sexo femenino	139 (40,3)	47 (32,9)	0,124
Hipertensión	55 (15,9)	19 (13,3)	0,457
Diabetes mellitus	20 (5,8)	2 (1,4)	0,022
Dislipidemia	86 (24,9)	34 (23,8)	0,778
Tabaco	112 (32,5)	36 (25,2)	0,257
Obesidad	56 (16,2)	15 (10,5)	0,132
Ictus previo (ictus/AIT)	33 (9,6)	22 (15,4)	0,064
Trombofilia	43 (12,5)	21 (14,7)	0,642
Migraña	41 (11,9)	24 (16,8)	0,147
Consumo de alcohol	31 (9)	8 (5,6)	0,28
Uso de drogas	21 (6,1)	2 (1,4)	0,026
Mecanismos facilitadores	31 (9)	20 (14)	0,1
Uso previo de antitrombótico	29 (8,4)	22 (15,4)	0,022
Enfermedad tromboembólica n (%)			
TVP	10 (2,9)	9 (6,3)	0,078
TEP	2 (0,6)	2 (1,4)	0,336
Predisposición a ET	19 (5,5)	13 (9,1)	0,224
NIHss media, DE mediana (RIQ)	2,94 $\pm$ 4,75 1 [0-3]	3,74 $\pm$ 5,33 2 [0-5]	0,89
Datos ecocardiograma, n (%)			
FOP de riesgo	155 (44,9)	109 (76,2)	< 0,001
Aneurisma de septo atrial	73 (21,2)	54 (37,8)	< 0,001
Restos embrionarios	13 (3,8)	13 (9,1)	0,017
Patrón embólico, n (%)	194 (56,2)	96 (67,1)	0,067
Embolismo paradójico, n (%)	24 (7)	23 (16,1)	0,002
RoPE >7, n (%)	157 (45,5)	73 (51)	0,264

DE: desviación estándar; ET: enfermedad tromboembólica; NIHss: National Institute of Health stroke scale; RIQ: rango intercuartílico; RoPE: Escala de Riesgo de Embolismo paradójico; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

heterocigosis mutación factor Leyden en 11, heterocigosis mutación gen protrombina en 11, déficit de proteína S en 3, homocigosis factor Leyden en 1 y déficit proteína C en 1.

#### Análisis exploratorio de datos sobre la indicación de cierre en los grupos de pacientes según edad ( $\leq 60$ años y $> 60$ años)

En el grupo de pacientes de  $\leq 60$  años (n = 488) se indicaron 143 cierres de FOP (29,3%). El análisis comparativo univariante estableció que las variables que se asociaban con la indicación de cierre eran: ausencia de diabetes, historia de ictus/AIT previo, uso previo de antitrombóticos, no uso de drogas, patrón radiológico embólico, predisposición a eventos tromboembólicos y los datos ecográficos de FOP de alto riesgo (tabla 2). En el análisis de regresión logística, las variables predictoras de indicación de cierre fueron: la detección ecográfica de un FOP de alto riesgo (OR 4,11; IC 2,6-5; p < 0,001), criterio de embolismo paradójico (riesgo OR 2,61; IC 1,28-5,28; p = 0,008) y el uso previo de antitrombóticos (riesgo OR 2,67; IC 1,38-5,18; p = 0,009) (tabla 3).

En el grupo de  $> 60$  años (n = 124), la indicación para realizar el cierre de FOP se llevó a cabo en 24 casos (19%). Las variables que se asociaron con esta opción fueron: ante-

cedente de tromboembolismo pulmonar, predisposición a enfermedad tromboembólica, criterio de embolismo paradójico y FOP de alto riesgo (tabla 4).

#### Análisis exploratorio en otros grupos de pacientes: casos de AIT sin evidencia de lesión, FOP sin datos anatómicos de alto riesgo y pacientes con edades de 61-69 años

Se incluyeron 76 pacientes con ataque isquémico transitario, de los cuales 19 (25%) recibieron la indicación de cierre percutáneo (tabla 5). El análisis comparativo de variables observó que la mayoría de los pacientes con opción de cierre de FOP (78,9% frente a 45,6%; p = 0,012) tenían un cortocircuito con datos de alto riesgo. No se encontraron diferencias con respecto al resto de factores evaluados.

En el grupo de edad  $\leq 60$  años, 224 pacientes no tenían datos de FOP de alto riesgo (cortocircuito de moderada o baja intensidad/ausencia de aneurisma). Se realizó cierre percutáneo en 34 (15,1%). El análisis comparativo de las variables del estudio no estableció que ninguna de ellas se asociara significativamente a esta opción de tratamiento.

En el grupo de edad de 61 a 69 años (n = 69) se detectaron 45 casos (65,2%) con FOP de alto riesgo. El tratamiento de

**Tabla 3** Análisis multivariante para el cálculo de variables predictoras de indicación de cierre en pacientes de ≤ 60 años

	OR	IC 95%	p
Diabetes mellitus	0,23	0,05-1,06	0,061
Uso previo de antitrombóticos	2,67	1,38-5,18	0,004
Historia de trombosis venosa profunda	1,06	0,35-3,23	0,914
FOP de riesgo	4,11	2,60-6,5	< 0,001
Embolismo paradójico	2,61	1,28-5,28	0,008

**Tabla 4** Variables asociadas con la indicación de cierre en el Grupo >60 años

N = 124	No cierre (n = 100)	FOP cierre (n = 24)	p
Edad, media DE	70,07 ± 6,63	69 ± 5,14	0,462
Datos clínicos, n (%)			
Sexo femenino	51 (51)	11 (45,8)	0,649
Hipertensión	42 (42)	15 (62,5)	0,070
Diabetes mellitus	13 (13)	3 (12,5)	0,948
Hiperlipidemia	44 (44)	11 (45,8)	0,535
Tabaco	10 (10)	2 (8,3)	0,660
Obesidad	25 (25)	3 (11,5)	0,148
Ictus previo	23 (23)	10 (41,7)	0,063
Cardiopatía isquémica	11 (11)	1 (4,2)	0,131
Trombofilia	8/49 (8)	3/15 (12,5)	0,464
Migraña	6 (6)	3 (12,5)	0,240
Mecanismos facilitadores	8 (8)	2 (8,3)	0,614
Uso previo de antitrombóticos	27 (27)	8 (33,3)	0,536
Enfermedad tromboembólica, n (%)			
TVP	8 (8)	1 (4,2)	0,449
TEP	4 (4)	5 (20,8)	0,013
Predisposición a TE	11 (11)	8 (33,3)	0,006
NIHss, media, DE	4,76 ± 6,08	6,58 ± 6,87	0,20
Mediana (RIQ)	2 [1-6,5]	4 [2-10]	0,111
Datos ecocardiograma, n (%)			
FOP de riesgo	57 (57)	24 (100)	0,000
Aneurisma de septo atrial	30 (30)	15 (62,5)	0,012
Restos embrionarios	4 (4)	3 (12,5)	0,131
Patrón embólico, n (%)	59 (59)	17 (70,8)	0,490
Embolismo paradójico, n (%)	15 (15)	8 (33,3)	0,038

\* En este grupo de >60 años no se aplicó un análisis multivariante debido a que el procedimiento por pasos es detenido por la magnitud del efecto de la variable FOP de riesgo.

DE: desviación estándar; ET: enfermedad tromboembólica; NIHss: National Institute of Health stroke scale; RIQ: rango intercuartílico; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

cierre de FOP se indicó en 15 casos (21,7%). Los factores relacionados con enfermedad tromboembólica venosa (40% vs. 0%; p<0,001), junto con la presencia de un FOP de alto riesgo (100% vs. 55,6%; p = 0,001) fueron los que se asociaron significativamente a la indicación del cierre percutáneo.

### Seguimiento de pacientes y variables pronósticas (de respuesta)

La mediana de seguimiento en la cohorte de estudio fue de 16 meses (RIC; 8-24). El seguimiento fue completo en todos los pacientes. En los pacientes en los que se realizó el cierre de FOP la mediana de días desde el evento hasta la intervención fue de 133 días (RIQ: 34-261,5). Las complicaciones periprocedimiento fueron ([tabla 6](#)): 1 perforación cardiaca;

1 caso de tromboembolismo pulmonar, 2 fibrilaciones auriculares transitorias y 8 hematomas en área de punción sin consecuencia clínica. Entre las complicaciones tardías, se registró un paciente con fibrilación auricular crónica.

Un total de 14 pacientes presentaron eventos de ictus recurrente; 2 en el grupo de cierre de FOP (1,2%) y 12 en el de tratamiento preventivo sin cierre (2,7%; p = 0,207). Las recurrencias fueron más frecuentes en el grupo de mayor edad (6[4,8%] vs. 8 [1,6%]; p = 0,033).

### Discusión

Con los conocimientos actuales, la indicación de una opción terapéutica para un paciente con un ictus criptogénico

**Tabla 5** Variables asociadas con la indicación de cierre en el grupo de pacientes con ataque isquémico transitorio

N = 76	No cierre(n = 57)	Cierre(n = 19)	p
Edad (media, DE)	48,60 ± 10,72	50,89 ± 7,25	0,38
Datos clínicos, n (%)			
Sexo femenino	30 (52,6)	9 (47,4)	0,69
Hipertensión	15 (26,3)	2 (10,5)	0,131
Diabetes	2 (3,5)	0 (0)	0,560
Dislipemia	16 (28)	5 (26,3)	0,327
Ictus/AIT previo	5 (8,8)	3 (15,8)	0,317
Tabaquismo actual	13 (22,8)	6 (31,6)	0,478
Uso de drogas	1 (1,8)	1 (5,3)	0,151
Migraña	8 (14)	0 (0)	0,08
Obesidad	9 (15,8)	2 (10,5)	0,444
Uso previo antitrombóticos	6 (10,5)	4 (21,1)	0,211
Factores facilitadores	4 (7)	1 (5,3)	0,633
Trombofilia/estudios realizados	5/25 (8,8)	3/14 (15,8)	0,561
RoPE >7, n (%)	20 (35,1)	3 (15,8)	0,094
<i>Enfermedad tromboembólica (ET), n (%)</i>			
TVP	0 (0)	1 (5,3)	0,15
TEP	1 (5,3)	0 (0)	0,750
Predisposición a ET	6 (10,5)	2 (10,5)	0,683
Embolia paradójica, n (%)	3 (5,3)	3 (15,8)	0,161
<i>Datos ecocardiograma, n (%)</i>			
FOP de riesgo	26 (45,6)	15 (78,9)	0,012
Cortocircuito masivo	24 (42,1)	13 (68,4)	0,047
Aneurisma de tabique	13 (22,8)	11 (57,9)	0,013

DE: desviación estándar; ET: enfermedad tromboembólica; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

**Tabla 6** Seguimiento de los pacientes, recurrencias cerebrovasculares y complicaciones. Comparación en grupos cierre y no cierre; y en grupos de edad ( $\leq 60$  y  $> 60$  años)

	Cierre	No cierre	p	$\leq 60$ años	$> 60$ años	p
Recurrencias, n (%)	2 (1,2)	12 (2,7)	NS	6 (1,6)	8 (4,8)	0,033
Complicaciones periprocedimiento (mayores)	1 TEP			1 TEP	1 Perforación cardiaca	
Complicaciones periprocedimiento (menores)				2 FA transitoria 8 Hematomas en área de punción sin consecuencia clínica		
Complicaciones tardías					1 FA	

FA: fibrilación auricular; TEP: tromboembolismo pulmonar.

asociado a FOP puede realizarse de forma razonable y convincente. Los estudios epidemiológicos, los ensayos clínicos y, finalmente, las guías de reciente publicación han proporcionado información eficiente para apoyar el cierre percutáneo en pacientes correctamente seleccionados. Aún así, las características particulares de la entidad ictus asociado a FOP (prevalencia, heterogeneidad, niveles de evidencia de la indicación cierre) han motivado que las propias guías e informes de posicionamiento promuevan la realización de registros prospectivos para conocer cómo es la práctica clínica en el mundo real.

Los principales resultados de nuestro registro cooperativo pueden resumirse en:

- El factor de mayor peso, para establecer la indicación de cierre percutáneo, es la detección ecográfica de un FOP de alto riesgo.
- En los pacientes con edad inferior a 61 años, se consideran candidatos a cierre los casos con criterios de embolia paradójica o con el antecedente de uso previo de tratamiento preventivo antitrombótico.
- En los pacientes con edad superior a 60 años, la historia de enfermedad tromboembólica es un factor importante para decidir la realización de cierre.
- Los pacientes con AIT sin lesión en neuroimagen pueden ser candidatos a cierre percutáneo, aquellos casos en los que se detecte un FOP de alto riesgo.

- e) El registro permitió observar que también se han seleccionado pacientes con FOP de bajo riesgo para cierre, aunque no se han encontrado variables claramente asociadas a esta decisión.
- f) La tasa de ictus recurrente fue baja y se apreció una tendencia superior en los pacientes de mayor edad.

La presencia de un aneurisma del septo, de restos embrionarios (red de Chiari, válvula de Eustaquio) o la detección de un cortocircuito masivo se han asociado con el FOP como agente causal del ictus criptogénico (31–35). Numerosos estudios respaldan esta relación<sup>32–36</sup>. En dos de los ensayos clínicos positivos se incluyeron solo pacientes con cortocircuito grande o aneurisma<sup>11,12</sup>, por lo que el beneficio del cierre frente al tratamiento médico era mayor en estos pacientes. Por otro lado, el planteamiento de que los FOP con cortocircuitos pequeños o moderados también pueden asociarse con mayor riesgo está confirmado en estudios observacionales y colaborativos<sup>37,38</sup>.

En este debate, las guías e informes de sociedades se han posicionado recomendando el potencial beneficio del cierre para FOP con cortocircuito grande y una probable menor ventaja en los casos de cortocircuito pequeño<sup>18,19</sup>.

El registro presentado confirma que el FOP de alto riesgo es la principal indicación. Nuestro estudio aborda la indicación de cierre en pacientes mayores de 60 años. En estudios recientes<sup>39,40</sup> se ha comprobado que la edad es un factor determinante en el riesgo de recurrencia en pacientes con ictus criptogénico con FOP y que este incremento de riesgo no puede ser atribuido exclusivamente a la mayor carga de factores de riesgo cerebrovascular vinculada al envejecimiento. Por ello, se ha planteado la utilidad de realizar ensayos clínicos en estos grupos de edad. En el registro se constata que el grupo de más de 60 años además de mayor carga de factores de riesgo tienen una mayor proporción de casos con predisposición a enfermedad tromboembólica, con criterios de embolia paradójica y con FOP de alto riesgo. Estos datos determinan que la selección de pacientes sea más compleja, pero que el cierre pueda ser una opción preventiva razonable y justificada. Este grupo de edad presenta también mayor tasa de recurrencias y es más sensible a los efectos adversos, aunque estos últimos en niveles aceptables para esa indicación.

Otros grupos de interés clínico como son los casos con ataque isquémico transitorio o los que están en un rango de edad de 61 a 69 años fueron analizados. Los pacientes con AIT sin evidencia de lesión en imagen fueron excluidos de los ensayos clínicos por lo que las recomendaciones de tratamiento se hacen extrapolando la información obtenida en estos estudios y excluyendo simuladores de ictus. El grupo de edad de 61 a 69 años tiene interés por presentar muchos de ellos un perfil clínico con menor presencia de enfermedad aterotrombótica o cardioembólica. En estos dos grupos, el principal factor de selección de pacientes para cierre percutáneo fue la detección de un FOP de alto riesgo. En los pacientes de 61 a 69 años, la historia o predisposición a enfermedad tromboembólica venosa fue otro factor asociado a la opción de cierre.

Los datos obtenidos en el seguimiento apoyan la eficacia y seguridad de la técnica en nuestros centros. Las tasas de ictus recurrente son bajas con frecuencias simila-

res a las recogidas en los estudios observacionales y ensayos clínicos<sup>3</sup>.

Un resultado de interés práctico es el relacionado con el tiempo transcurrido desde el evento hasta la implantación del dispositivo de cierre. La mediana de 133 días refleja el manejo actual de estos pacientes: evaluación etiológica completa, presentación en los comités de cardiología-neurología y espera hasta el día fijado para el procedimiento.

Las limitaciones de este estudio son las inherentes a este tipo de registros multicéntricos observacionales. La primera es la relacionada con la recogida de datos. Esta tarea es compleja dentro de la asistencia clínica, y puede condicionar una variabilidad en la interpretación de algunas exploraciones (datos anatómicos de la ecografía cardiaca, patrones de lesión en la neuroimagen y diferentes grados de realización de pruebas), con lo que pueden producirse sesgos en la clasificación de los sujetos. Otras limitaciones que se pueden considerar son las relativas al tamaño de la muestra y al tiempo de seguimiento de los pacientes. El tamaño muestral debería ser mayor para obtener mayor validez en los resultados con los grupos específicos (mayores de 60 años, ataque isquémico transitorio y FOP de bajo riesgo). Y el periodo de seguimiento debería ser mayor, debido a la baja tasa de recurrencia del ictus asociado a FOP. No obstante, y considerando que el ictus asociado a FOP es un importante problema de salud, y que su prevención secundaria es prioritaria, nuestro registro ofrece una información útil acerca de la aplicabilidad de las recomendaciones actuales y los usos en nuestros centros, que pueden ser de interés para la comparación con otros, así como para la previsión y gestión de los recursos necesarios.

## Conclusiones

En la práctica clínica del ictus criptogénico asociado a FOP, el factor principal en la selección de pacientes para la indicación de cierre percutáneo es la detección de un FOP de alto riesgo (cortocircuito masivo o aneurisma del septo interauricular). Otros factores, identificados como significativos en la decisión de cierre, son los antecedentes de enfermedad tromboembólica, criterios de embolismo paradójico o el uso previo de antitrombóticos.

## Financiación

Ayuda de Abbott Vascular y Fundación EPIC (Educación y Promoción de la Investigación Cardiovascular) mediante beca no condicionada para la gestión de los datos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:272–81, <http://dx.doi.org/10.1159/000342652>.
2. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular en España. *Clin Invest Arter.* 2013;25:211–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.10.006>.
3. Saver JL, Mattle H, Thaler D. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for Cryptogenic Ischemic stroke. A topical review. *Stroke.* 2018;49:1541–8, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018153>.
4. Kasner SE, Lattanzi S, Fonseca AC, Elgendi AY. Uncertainties and Controversies in the Management of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Patients With Patent Foramen Ovale. *Stroke.* 2021 Dec;52:e806–19, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034778>.
5. Majadidi MK, Zaman MO, Elgendi IY, Mahmoud AN, Patel NK, Agarwal N, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1035–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.059>.
6. Kamel H. Evidence-based management of patent foramen ovale in patients with ischemic stroke. *JAMA Neurol.* 2017;75:147–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3982>.
7. Powers WJ. Additional factors in considering patent foramen ovale closure to prevent recurrent ischemic stroke. *JAMA Neurol.* 2018;75:895, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1019>.
8. Feurer R, Sadikovic S, Sepp D, Esposito L, Schleef M, Bockelbrink A, et al. Patent foramen ovale is not associated with an increased risk of stroke recurrence. *Eur J Neurol.* 2010;17:1339–45, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03015.x>.
9. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al., RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1022–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1610057>, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610057>.
10. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al., Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1033–42, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707404>.
11. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechouff L, et al. CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011–21, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1705915>.
12. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2335–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.046>.
13. Ntaios G, Papavasileou V, Sagri D, Makaritsis K, Vemmos K, Steiner Th, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack. Updated systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2018;49:412–8, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020030>.
14. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, Shin MS, Cook Ch, Petracca R, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal.* 2018;39:1638–49, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy121>.
15. Mir H, Siemieniuk R, Ge L, Foroutan F, Fralick M, Syed T, et al. Percutaneous closure plus antiplatelet therapy versus antiplatelet or anticoagulation therapy alone in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open.* 2018;0:e023761, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023761>.
16. Shah R, Nayyar M, Jovin IS, Rashid A, Bondy BR, Fan T-HM, et al. Device closure versus medical therapy alone for patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168:335–42, <http://dx.doi.org/10.7326/M17-2679>.
17. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, e Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous closure versus medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168:343–50, <http://dx.doi.org/10.7326/M17-3033>.
18. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52:e364–467, <http://dx.doi.org/10.1161/STR.000000000000375>.
19. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Mas JL, Meier B, Scacciatella P, 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, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>.
20. Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2020;94:876–85, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009443>.
21. Arboix A, Parra O, Alió J. Patent foramen ovale closure in non-lacunar cryptogenic ischemic stroke: where are we now? *J Geriatr Cardiol.* 2021;18:67–74, <http://dx.doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.01.009>.
22. Arboix, Díaz A, Pérez-Sempere J, Álvarez-Sabín AJ. en nombre del Comité de redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología.* 2002;17Supl3:3–12.
23. Meister SG, Grossman W, Dexter L, Dalen JE. Paradoxical embolism. Diagnosis during life. *Am J Med.* 1972;53:292–8, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90171-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(72)90171-4).
24. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:403–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.063>.
25. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20:864–70, <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>.
26. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337:1521–6, [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93206-o](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)93206-o).
27. Kent DM, Rutzhazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81:619–25, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08d59>, <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000119385.56094.32>.
28. Santamarina E, González-Alujas MT, Muñoz V, Rovira A, Rubiera M, Ribó M, et al. Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: differential infarct patterns on DWI. *J Neuroimaging.* 2006;16:334–40, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00056.x>.

29. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial doppler sonography. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10:490–6, <http://dx.doi.org/10.1159/000016119>.
30. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Zaman MO, Gevorgyan R, et al. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography.* 2014;31:1036–48, <http://dx.doi.org/10.1111/echo.12583>.
31. Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, Jeanrenaud X, Lamy C, Zuber M, et al., Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Interobserver and aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:441–6, <http://dx.doi.org/10.1067/mje.2002.116718>.
32. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke.* 2000;31:2407–13, <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.31.10.2407>.
33. Mas JL, Arquian C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al., Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001;345:1740–6, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011503>.
34. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:231–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2003.12.003>.
35. Kato Y, Dembo T, Takeda H, Fukuoka T, Tanahashi N. Prominent persisting Eustachian valve initiates spontaneous right-to-left shunt and paradoxical embolism in a patient with patent foramen ovale. *Neurol Sci.* 2011;32:925–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-011-0567-7>.
36. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke.* 2009;40:2349–55, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>.
37. Serena J, Martí-Fabregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al., CODICIA, Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke Study; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke.* 2008;39:3131–6, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.521427>.
38. Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, di Angelantonio E, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenics other PFOs. *Neurology.* 2014;83:221–6, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000589>.
39. Mazzucco S, Li L, Rothwell PM. Prognosis of Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale at Older Ages and Implications for Trials: A Population-Based Study and Systematic Review. *JAMA Neurol.* 2020;77:1279–87, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1948>.
40. Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM. Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2018;17:609–17, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30167-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30167-4).