



## Preguntas y respuestas

# Foramen oval permeable: ¿está justificado el cierre percutáneo?

Alfonso Jurado-Román

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de septiembre de 2012

Aceptado el 17 de septiembre de 2012

On-line el 2 de diciembre de 2012

#### Palabras clave:

Foramen oval permeable

Ictus criptogénico

Cierre percutáneo

#### Keywords:

Patent foramen ovale

Cryptogenic stroke

Percutaneous closure

### R E S U M E N

El foramen oval es mayoritariamente un hallazgo incidental, aunque se ha asociado a accidentes cerebrovasculares embólicos, migrañas y otras entidades clínicas. La evidencia existente aún no ha establecido el papel preciso que tiene el foramen oval permeable en la patogenia de estas entidades, ni su tratamiento óptimo. En este artículo se abordará este tema, prestando especial atención a la controversia que supone la indicación del cierre percutáneo del mismo.

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Patent foramen ovale: is transcatheter closure justified?

#### A B S T R A C T

The foramen ovale usually appears as an incidental finding, however, it has been associated with cerebrovascular accidents, migraines and other clinical conditions. Existing evidence has not yet established the precise role that patent foramen ovale has in the pathogenesis of these diseases, or its optimal treatment. This article will address this issue, with particular attention to the controversy of the indication of percutaneous transcatheter closure.

© 2012 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

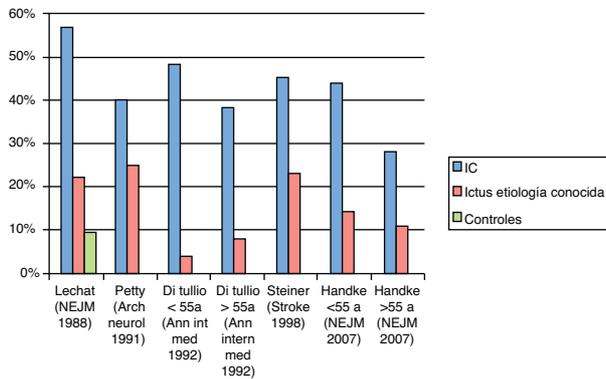
El foramen oval es una comunicación interauricular normal durante la vida fetal, y persiste después del nacimiento en aproximadamente el 25% de los individuos<sup>1</sup>. Mayoritariamente es un hallazgo incidental, aunque por ser una

ruta potencial para embolismos paradójicos, se ha asociado a accidentes cerebrovasculares embólicos, migrañas y otras entidades clínicas. La evidencia existente aún no ha establecido el papel preciso que tiene el foramen oval permeable (FOP) en la patogenia de estas entidades, ni su tratamiento óptimo.

Correo electrónico: [alfonsojuradoroman@gmail.com](mailto:alfonsojuradoroman@gmail.com)

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.09.010>



**Figura 1 – Estudios a favor de asociación de foramen oval permeable (FOP) e ictus. Se muestra la prevalencia de FOP en pacientes con ictus criptogénico (IC), ictus de etiología conocida y controles.**

## Clínica

### Ictus criptogénico

La incidencia de enfermedad cerebrovascular en España oscila entre 120-350 casos/100.000 habitantes año, multiplicándose por 10 en población > 70 años de edad<sup>2</sup>.

Hay múltiples causas posibles para los ictus isquémicos, y en hasta el 40% de ellos no se encuentra una etiología clara, denominándose ictus criptogénicos (IC)<sup>3-5</sup>.

Existen datos contradictorios con relación a la asociación entre FOP e IC<sup>6-9</sup>. Lechat describió por primera vez una prevalencia de FOP mayor en pacientes con ictus (40%) que en controles (10%). Entre aquellos con IC, la prevalencia de FOP fue del 56% y en pacientes con ictus de causa identificada, del 21%<sup>6</sup>. Otros estudios han mostrado resultados similares, sugiriendo la asociación entre FOP e IC, especialmente en pacientes jóvenes<sup>10-12</sup>. Tomándolos en conjunto, sugieren que el FOP es más común en pacientes con un IC que en la población general (50-60% vs. 20-25%) o que en pacientes con ictus con etiología conocida (fig. 1).

A pesar de estas evidencias, la mayoría de los estudios prospectivos no han demostrado una asociación clara<sup>9,13-15</sup> (tabla 1). No es sorprendente, sin embargo, que existiendo un FOP en el 25% de la población general, solo una pequeña proporción de personas con FOP tengan factores adicionales que incrementen el riesgo de que un émbolo atravesase o se forme en el FOP.

### Migrañas

Del Sette et al.<sup>16</sup> reportaron por primera vez una asociación entre la migraña con aura y la presencia de shunts derecha-izquierda detectados con Doppler transcraneal.

Algunas hipótesis sugieren que estas migrañas se producen por el paso de pequeños émbolos venosos a través del FOP<sup>3</sup>.

Se ha descrito una prevalencia de FOP del 48% en pacientes con migraña con aura, del 23% en pacientes sin aura y del 20% en el grupo control<sup>3</sup>.

Además, en los últimos años se ha señalado que la migraña es un factor independiente de accidentes cerebrovasculares isquémicos, fundamentalmente en mujeres < 45 años que presentan migraña con aura<sup>3</sup>.

### Relación del foramen oval permeable con otras patologías

El FOP se ha asociado con muchas otras patologías, incluyendo el síndrome de platipnea-ortodesoxia, síndrome de descompresión, embolias sistémicas y demencia tipo Alzheimer<sup>3</sup>.

## Factores asociados a embolismos paradójicos en pacientes con foramen oval permeable

### Aneurisma del septo interauricular

Se considera que hay aneurisma del septo interauricular (ASI) cuando el septo interauricular protruye en las aurículas durante el ciclo respiratorio teniendo al menos un desplazamiento mediolateral > 15 mm Su prevalencia en la población general varía entre 0,2-4,9%<sup>3</sup>.

El 33% de los pacientes con ASI presentan FOP, siendo además el FOP más grande en estos pacientes<sup>3</sup>.

La asociación del ASI con el riesgo de ictus recurrente es controvertida. La combinación de FOP y ASI emergió como un predictor de riesgo de ictus recurrente en algunos artículos<sup>11,13</sup>, pero en otros, ni el FOP aislado ni en combinación con el ASI se asoció con el aumento de riesgo de ictus<sup>5,14,15</sup>.

### Red de Chiari

La red de Chiari es un remanente embriológico presente en un 2-3% de la población. El 83% de los individuos con red de Chiari también presentan FOP y el 24%, ASI. Además, es más frecuente en los pacientes con IC que en controles, lo que indica que podría facilitar la embolia paradójica<sup>3</sup>.

### Tamaño del foramen

Los diámetros del FOP en autopsia varían entre 1-19 mm, y aumentan con la edad<sup>1</sup>.

La literatura es inconsistente con relación al riesgo de IC que supone el tamaño del foramen. Algunos estudios sugieren que los pacientes con embolismos paradójicos e ictus recurrentes tienen un FOP de mayor tamaño que los controles.

## Tratamiento

### Migrañas

Diversos estudios no aleatorizados han descrito una resolución completa de la migraña en el 60% de los pacientes tras el cierre percutáneo del FOP y una mejoría sintomática en el 40%<sup>3</sup>. Sin embargo, este beneficio no se ha confirmado en ensayos aleatorizados.

El ensayo MIST estudió prospectivamente la efectividad del cierre percutáneo del FOP en el tratamiento de la migraña

**Tabla 1 – Estudios en contra de asociación del foramen oval permeable con ictus criptogénico**

Estudio	Métodos	Conclusiones
Mas <sup>13</sup> (NEJM 2001)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 581 pacientes &lt; 55 años con IC</li> <li>• Seguimiento 4 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de ictus recurrente:</li> <li>Pacientes con FOP: 2,3%</li> <li>Pacientes con FOP + ASI: 15,2%</li> <li>Pacientes sin FOP ni ASI: 4,2%</li> <li>• «FOP aislado no predictor recurrencias»</li> <li>• El FOP se encontró en el 33,8%.</li> <li>• No fue predictor del endpoint ni aislado ni asociado a ASI.</li> <li>• Tampoco hubo diferencias en función del tamaño del FOP.</li> <li>• FOP en 24,3% de los pacientes.</li> <li>• ASI en 1,9% de los pacientes.</li> <li>• El FOP no fue predictor de episodios recurrentes.</li> <li>• El ASI aislado sí fue predictor (HR=3,72).</li> </ul>
Homma <sup>15</sup> (Circ 2002)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 630 pacientes</li> <li>• Endpoints: ictus isquémico recurrente o muerte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOP en 24,3% de los pacientes.</li> <li>• ASI en 1,9% de los pacientes.</li> <li>• El FOP no fue predictor de episodios recurrentes.</li> <li>• El ASI aislado sí fue predictor (HR=3,72).</li> </ul>
Meissner <sup>9</sup> (JACC 2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 585 pacientes &gt; 45 años.</li> <li>• Seguimiento de 5,1 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOP en 14,9% de los pacientes.</li> <li>• ASI en 2,5% de los pacientes.</li> <li>• El FOP aislado o asociado a ASI no fue predictor de ictus isquémico.</li> </ul>
Di Tullio <sup>14</sup> (JACC 2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.100 pacientes &gt; 39 años sin ictus previo</li> <li>• Seguimiento 79,7 meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FOP en 14,9% de los pacientes.</li> <li>• ASI en 2,5% de los pacientes.</li> <li>• El FOP aislado o asociado a ASI no fue predictor de ictus isquémico.</li> </ul>

ASI: aneurisma del septo interauricular; FOP: foramen oval permeable; IC: ictus criptogénico.

con aura. Aleatorizó a 147 pacientes a someterse a un cierre percutáneo o a un procedimiento simulado. Todos recibieron aspirina y clopidogrel. No hubo diferencias significativas en el cese de la cefalea entre los 2 grupos, aunque el grupo del cierre percutáneo mostró una mayor reducción en los días de migraña. Estos resultados pueden haberse visto afectados por varios sesgos metodológicos<sup>17</sup>.

Están en marcha otros 2 estudios prospectivos, PRIMA y PREMIUM<sup>4</sup>. Hasta que sus resultados estén disponibles, el papel del cierre percutáneo del FOP en el tratamiento de las migrañas es muy discutible, y actualmente no hay evidencia suficiente para recomendarlo.

### Síndrome de platipnea-ortodesoxia

Actualmente el cierre percutáneo podría considerarse el tratamiento de elección<sup>3</sup>, con una tasa inicial de éxito cercana al 100% y consiguiendo una resolución de los síntomas en todos los pacientes y un aumento en la saturación de oxígeno con una baja incidencia de complicaciones<sup>3</sup>.

### Infarto cerebral criptogénico

Las opciones terapéuticas disponibles para la prevención secundaria incluyen el tratamiento médico y el cierre percutáneo o quirúrgico (tabla 2).

En la mayoría de las series, el riesgo anual de IC recurrente sin ninguna forma de tratamiento es del 6-8%. Tanto con tratamiento médico o con cierre percutáneo, el riesgo se reduce al 2-4%. Que las recurrencias no se eliminen completamente con un tratamiento u otro no sorprende, ya que el IC tiene múltiples potenciales etiologías y el FOP solo es una de ellas. La cuestión real es si el tratamiento médico, el cierre del FOP o la combinación de ambos serán superiores en la prevención de episodios en determinados pacientes.

### Tratamiento quirúrgico

Los resultados obtenidos con la cirugía son similares a los de dispositivos percutáneos, incluso con una mayor tasa de

recurrencias en pacientes sometidos a cierre quirúrgico<sup>18</sup> (tabla 2). La frecuencia de complicaciones es mayor que en el percutáneo, con una tasa de ictus postoperatorio de hasta 3,5% y una mortalidad del 1,5%<sup>3</sup>.

Su naturaleza invasiva la hace menos atractiva que el tratamiento médico o transcáteter, quedando limitada a casos seleccionados.

Técnicas quirúrgicas alternativas, como la cirugía mínimamente invasiva o el cierre endoscópico, tampoco superan los resultados del tratamiento percutáneo<sup>3</sup>.

### Tratamiento médico

Numerosos estudios no controlados han mostrado un aparente beneficio del tratamiento médico después de un IC. Se ha descrito una tasa anual de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT) de 4,22% con tratamiento médico<sup>18</sup> (tabla 2). Sin embargo, el tratamiento médico óptimo para la prevención de IC recurrente (antiagregante/anticoagulante) sigue siendo controvertido.

El estudio WARSS fue el primero aleatorizado que comparaba el efecto de la warfarina y la aspirina después de un ictus isquémico no cardioembólico. Reunió 2.206 pacientes, y tras 2 años de seguimiento no encontró diferencias en la tasa de recurrencia o muerte ni en la de hemorragias<sup>19</sup>.

De forma similar, en el estudio de Lausana<sup>20</sup> se siguió a 140 pacientes con FOP e IC tratados con aspirina, warfarina o cierre quirúrgico, a elección del médico. Tras un seguimiento de 3 años, no hubo diferencias en la tasa de infarto recurrente o muerte entre los distintos tratamientos.

El único estudio aleatorizado que comparó aspirina y warfarina en pacientes con FOP e IC es el PICSS, un subanálisis del WARSS. No se encontraron diferencias en la tasa de infartos recurrentes en el seguimiento a 2 años. Sin embargo, los pacientes tratados con warfarina presentaron mayor tasa de hemorragias menores<sup>15</sup>.

Por el contrario, algunos estudios sugieren la superioridad de la warfarina y diversos autores la consideran el tratamiento de elección<sup>3</sup>.

**Tabla 2 - Resumen de resultados de opciones terapéuticas en pacientes con foramen oval permeable e ictus. Resultados expresados con intervalo de confianza del 95%**

	n	Edad media	Seguimiento medio	Episodios por cada 100 pacientes-año					
				Ictus	AIT	Ictus o AIT	Muerte	Ictus o muerte	Combinado
Tratamiento médico	943	45	33	1,98 (1,48-2,6)	2,24 (1,71-2,89)	4,22 (3,43-5,01)	0,94 (0,53-1,55)	3,12 (2,32-4,11)	4,86 (3,78-5,94)
Cierre percutáneo	1.430	46	18	0,19 (0,05-0,49)	1,52 (1,04-2,15)	1,62 (1,13-2,24)	0,66 (0,18-1,69)	1,15 (0,46-2,37)	2,95 (1,75-4,66)
Cierre quirúrgico	161	43	22	0,34 (0,01-1,89)	3,71 (1,8-6,64)	4,05 (2,09-7,07)	0,85 (0,1-3,07)	0,85 (0,10-3,07)	5,55 (2,96-9,49)

AIT: accidente isquémico transitorio.  
Modificada de Homma et al.<sup>17</sup>.

Sin haber por tanto suficiente evidencia, las mayoría de guías clínicas americanas, así como las de la Sociedad Española de Neurología, recomiendan el tratamiento antiagregante como primera elección y reservan la anticoagulación a los pacientes con trombosis venosa profunda o en estados de hipercoagulabilidad<sup>3,21</sup>.

Hay que destacar que el papel de los nuevos anticoagulantes orales en este contexto aún está por estudiar. La ausencia de necesidad de monitorización y las menores tasas de sangrado podrían decantar la balanza hacia el tratamiento médico al compararlo con el tratamiento percutáneo.

#### Tratamiento transcatóter

Desde que fue descrito por primera vez en 1992, varios grupos han definido su seguridad y eficacia<sup>4</sup>. La tasa de éxito es del 86-100% y la recurrencia anual de ictus/AIT es del 1,62% (tabla 2), lo que en la mayoría de las ocasiones refleja cierres incompletos o formación de trombos en el dispositivo<sup>18</sup>.

Las complicaciones de este procedimiento son infrecuentes: <1,5% de complicaciones mayores (taponamiento, muerte, hemorragia mayor, embolia pulmonar o necesidad de cirugía) y 7,9% de complicaciones menores (arritmia, fractura/embolización del dispositivo, embolia aérea, hematoma femoral o fístula)<sup>3,18</sup>.

Actualmente, ninguno de los múltiples dispositivos disponibles para el cierre del FOP ha sido aprobado por la Food and Drug Administration, y el procedimiento se realiza con dispositivos aprobados para otras indicaciones.

A todos los pacientes se les recomienda 3-6 meses de tratamiento antiagregante (aspirina o clopidogrel) tras el procedimiento, y en algunas instituciones se combina con tratamiento anticoagulante<sup>3</sup>, en especial en pacientes con estados de hipercoagulabilidad.

#### Otras alternativas percutáneas

Recientemente se ha utilizado la radiofrecuencia como método percutáneo de cierre del FOP y otras alternativas terapéuticas basadas en sistemas automáticos de sutura, o en dispositivos bioabsorbibles que están en desarrollo<sup>3</sup>.

#### Tratamiento médico frente a cierre percutáneo

Algunos estudios no aleatorizados han sugerido que el cierre percutáneo es superior al tratamiento médico en la reducción de recurrencia de ictus/AIT (1,62% vs. 4,22%).

Sin embargo, esta hipótesis se basa en datos subóptimos difíciles de interpretar, ya que estos estudios tenían una metodología heterogénea y estaban sujetos a sesgos de selección<sup>18</sup>. Por estos motivos, se pusieron en marcha varios ensayos aleatorizados comparando el cierre del FOP con el tratamiento percutáneo<sup>4</sup>.

CLOSURE I fue el primero con este objetivo y el único cuyos resultados están disponibles<sup>5</sup>. Fue diseñado para analizar si el cierre percutáneo usando un dispositivo STARFlex (NMT Medical, Boston, Massachusetts) asociado a tratamiento médico es superior al tratamiento médico aislado para prevenir ictus o AIT en pacientes con FOP (con o sin ASI). Se reclutaron 909 pacientes  $\leq$  60 años. Los endpoints primarios fueron la

incidencia de ictus/AIT en 2 años, la mortalidad por cualquier causa en los primeros 30 días, y la mortalidad neurológica entre los 31 días y los 2 años.

El estudio no demostró la superioridad del cierre percutáneo asociado a tratamiento médico (6 meses de aspirina y clopidogrel seguidos de 18 meses de aspirina) sobre el tratamiento médico aislado (24 meses de warfarina o aspirina o su combinación). El ASI no resultó ser un factor de riesgo en este estudio, si bien los pacientes con ASI grandes y redundantes, que podrían ser los de mayor riesgo, fueron excluidos. En el grupo de cierre percutáneo se produjeron un 3% de complicaciones vasculares mayores relacionadas con el procedimiento, destacando que muchos centros tenían poca experiencia con esta técnica. Hubo una preocupante tasa de fibrilación auricular periprocedimiento (5,7%) con este dispositivo, que no se ha visto en otras series. Se encontró una explicación alternativa no relacionada con el embolismo paradójico en el 80% de los pacientes con ictus recurrente o AIT. Esto realza la necesidad de evaluar mejor a los pacientes para detectar causas alternativas y la necesidad de estudios para examinar la eficacia potencial del cierre percutáneo en poblaciones mejor seleccionadas.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, fue diseñado para detectar una reducción de riesgo de episodios de 2/3 en el grupo «invasivo». Por ello, no tuvo la potencia necesaria para detectar diferencias menores.

El AIT fue incluido como endpoint, a pesar de ser un objetivo menos preciso, por la imposibilidad de alcanzar un tamaño muestral adecuado si solo se hubiera considerado el ictus. Además, no se realizó RM a ningún paciente y la presencia de ictus/AIT se realizó por criterios clínicos.

La dificultad para seleccionar pacientes en este estudio hace sospechar la posible falta de representatividad de sus resultados en la población, ya que a muchos pacientes se les realizó el cierre percutáneo por decisión propia o del médico responsable, o fueron excluidos por presentar alto riesgo<sup>4</sup>.

Además incluyeron ictus causados por causas distintas al FOP, como los ictus lacunares, frecuentemente producidos por daños intrínsecos de las pequeñas arterias cerebrales, y en los que no cabría esperar beneficio al cerrar el FOP.

Por otro lado, el dispositivo STARFlex ya no está disponible, por tener tasas de shunt residual y de trombosis asociadas mayores que otros.

Otros 3 ensayos, PC-Trial, RESPECT y REDUCE, están en marcha. El PC-Trial compara el cierre percutáneo del FOP con tratamiento médico (warfarina durante 6 meses seguida de tratamiento antiagregante). Los endpoints del RESPECT PFO trial fueron muerte o accidente cerebrovascular, y el REDUCE está diseñado específicamente para comparar tratamiento antiagregante aislado contra antiagregación y cierre del FOP y tiene como endpoints duros el ictus recurrente confirmado con RM cerebral o AIT. El reclutamiento en estos ensayos ha sido lento, posiblemente debido a la preferencia del paciente o el médico por un tratamiento u otro por diversas razones, particularmente en pacientes de alto riesgo. Habrá que tener esto en cuenta al interpretarlos pensando a qué población pueden aplicarse<sup>4</sup>.

Con la evidencia existente hasta la fecha, las recientes guías de la Sociedad Española de Neurología no recomiendan

el cierre percutáneo por no considerarlo superior al tratamiento médico<sup>21</sup>. Tampoco las guías de la AHA/American Stroke Association lo recomiendan tras un primer episodio, pero lo consideran en pacientes que, estando en tratamiento médico, presentan un segundo episodio<sup>3</sup>.

## Conclusión

El tratamiento del FOP, especialmente en pacientes con IC, no está definido.

A pesar del entusiasmo inicial para eliminar la causa teórica del IC con el cierre percutáneo, hoy en día no hay evidencia suficiente de que sea superior al tratamiento médico. Así, a la espera de los resultados de estudios aleatorizados, el cierre percutáneo/quirúrgico del FOP no puede considerarse el tratamiento de elección, aunque podría ser una alternativa en pacientes con ictus recurrente a pesar del tratamiento médico o contraindicaciones para el mismo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *May Clin Proc.* 1984;59:17-20.
- Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, et al. Incidencia y prevalencia de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular en España. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública.* 2006;80:5-15.
- Cruz-González I, Solís J, Inglessis-Azuaje I, et al. Foramen oval permeable: situación actual. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:738-51.
- Kutty S, Sengupta P, Khandheria BK. Patent foramen ovale. The known and the to be known. *JACC.* 2012;59:1665-71.
- 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.
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318:1148-52.
- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med.* 1992;117:461-5.
- Steiner MM, di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke.* 1998;29:944-8.
- Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:440-5.
- Petty GW, Khandheria BK, Chu CP, et al. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction. A transesophageal echocardiographic study. *Arch Neurol.* 1997;54:819-22.
- 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.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55:1172-9.

13. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *New Engl J Med.* 2001;345:1740-6.
14. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:797-802.
15. Homma S, Sacco RL, di Tullio MR, et al., PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105:2625-31.
16. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8:327-30.
17. 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.
18. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation.* 2005;112:1063-72.
19. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345:1444-51.
20. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. *Neurology.* 1996;46:1301-5.
21. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología* 2011. *Neurología.* 2011 Sep 19. [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.06.003>