



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Cierre percutáneo del foramen oval
permeable para la prevención del
accidente cerebro vascular***

**Percutaneous closure of patent foramen ovale for
stroke prevention**

Informe de Respuesta Rápida N°500

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Noviembre de 2016

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Lucila Rey-Ares

Dr. Agustín Ciapponi

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho período, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida N° 500

Cierre percutáneo del foramen oval permeable para la prevención del accidente cerebro vascular.

Fecha de realización: Noviembre de 2016

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey-Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A. ***Cierre percutáneo del foramen oval permeable para la prevención del accidente cerebro vascular.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 500, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE PARA LA PREVENCIÓN DEL ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que el cierre percutáneo del foramen oval permeable para la prevención secundaria del accidente cerebro vascular sería similar o levemente superior al tratamiento médico. Las guías de práctica clínica, no lo recomiendan como primera opción, reservando su indicación para pacientes en quienes el tratamiento médico ha fallado o está contraindicado. Los financiadores privados de Estados Unidos difieren en la cobertura, mientras que el sistema público de salud inglés si la brinda.

No se halló evidencia relativa a la prevención primaria del accidente cerebro vascular y la única guía que menciona la prevención primaria recomienda no realizar ningún tratamiento.

PERCUTANEOUS CLOSURE OF PATENT FORAMEN OVALE FOR STROKE PREVENTION

CONCLUSIONS

There is evidence of moderate quality showing that percutaneous closure of a patent foramen ovale for secondary prevention of stroke would be similar or slightly better than medical treatment. The Clinical Practice Guidelines do not recommend it as first option; its indication is limited to patients who failed medical treatment or with contraindications. The United States private sponsors differ in coverage, while the British Public Health System does cover it.

No evidence was found regarding primary prevention of stroke and the only guide mentioning primary prevention recommends

1. CONTEXTO CLÍNICO

El foramen oval permeable (FOP) es una alteración cardíaca congénita presente en aproximadamente el 25% de los adultos. La presencia del FOP favorece el cortocircuito de derecha a izquierda ya que comunica ambas aurículas. En la mayoría de las personas su presencia es hallada de manera casual, sin ninguna repercusión clínica.¹

Se ha relacionado al FOP con diferentes cuadros clínicos como el accidente cerebro vascular (ACV) embólico, el síndrome platipnea-ortodesoxia (disnea e hipoxemia en ortostatismo), la embolia gaseosa en los buzos o las migrañas.¹

El ACV es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad a largo plazo. En Estados Unidos ocurren anualmente alrededor de 795.000 ACV, siendo recurrentes aproximadamente la cuarta parte de ellos. Alrededor del 25% de los ACV se consideran criptogénicos, esto significa que no se logra identificar la causa; el porcentaje sube al 50% si se toma en cuenta a las personas menores de 55 años. La prevalencia de FOP en pacientes con ACV criptogénico es más alta que en los pacientes con ACV por otras causas y puede ascender hasta el 66%.²

Actualmente, no se recomienda el tratamiento del FOP para la prevención primaria del ACV, ya que no se lo considera una causa primaria. En lo que respecta a la prevención secundaria, las opciones terapéuticas incluyen el tratamiento médico con antiagregantes, anticoagulantes o el cierre percutáneo del FOP.³

Se postula que el cierre percutáneo del FOP tendría ventajas por sobre el tratamiento médico en la prevención del ACV.

2. TECNOLOGÍA

El cierre percutáneo del FOP se realiza en general a través de la vena femoral bajo guía fluoroscópica y ecografía transesofágica o ecocardiografía intracardiaca. Los dispositivos están formados por dos discos unidos por un cuello compuestos por una malla de nitinol. Existen diferentes medidas para adaptarse al tamaño del defecto, siendo siempre el disco izquierdo de mayor diámetro. Se coloca desplegando primero el disco auricular izquierdo, y luego de ubicarlo sobre el tabique interauricular se despliega el derecho.⁴

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) ha autorizado tres dispositivos para el cierre percutáneo del FOP (Nit-Occlud®, Amplatzer PFO Occluder® y Cardi-o-fix occluder system®)⁵⁻⁷, que también cuentan con autorización para ser comercializados en la Comunidad Económica Europea.⁸⁻¹⁰ La administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food*

and Drug Administration) no ha autorizado el uso de dispositivos para el cierre percutáneo de FOP para la prevención del ACV, y el empleo de dispositivos aprobados para el cierre de otros defectos del tabique auricular para el FOP se considera un uso no contemplado (*off-label*).¹¹

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del cierre percutáneo del foramen oval permeable para la prevención del accidente cerebro vascular.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (((Foramen Ovale, Patent [Mesh] OR Patent foramen oval* [Tiab]) AND (Shunt closure [tiab] OR closure [tiab] OR medical therapy [tiab] OR treatment [tiab]))) AND ((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR guide line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron un meta-análisis y un análisis agrupado de ECAs, tres guías de práctica clínica y cuatro políticas de cobertura. No se hallaron estudios que evaluaran el cierre percutáneo del FOP para la prevención primaria del ACV.

Tanto el meta-análisis de Li¹² de 2015 como en análisis agrupado de Kent¹³ de 2016 incluyeron los mismos tres ECAs que compararon tratamiento médico (antiagregantes o agentes antiplaquetarios) con el cierre percutáneo del FOP con Amplatzer PFO Occluder® (dos ECAs) o con el dispositivo STARFlex (sistema de ocusión tipo paraguas, no fabricado actualmente) en

2.303 pacientes menores de 60 años con antecedentes de ACV o accidente isquémico transitorio. El seguimiento los estudios fue de 2 a 8 años. En análisis se realizó según intención de tratar en ambas publicaciones.

El meta-análisis mostró un posible efecto protector del cierre percutáneo del FOP, sin diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los análisis realizados: reducción de ACV o accidente isquémico transitorio (RR 0,73; IC95% 0,45 - 1,17 y HR 0,69; IC 95% 0,43 - 1,13) y prevención de ACV (RR 0,61; IC 95%: 0,29 - 1,27 y HR 0,55; IC 95%: 0,26 - 1,18). Se analizaron también los dos estudios que utilizaron Amplatzer® hallando un efecto protector contra el ACV al borde de la significancia estadística (HR 0,38; IC 95%: 0,14 - 1,02). Se observó un aumento en el riesgo de desarrollar fibrilación auricular en el grupo que recibió el dispositivo (RR 3,50; IC 95%: 1,47 - 8,35), si bien este hecho podría estar relacionado con el tipo de dispositivo. El riesgo global de sesgo de los estudios incluidos fue alto y el grado de heterogeneidad bajo.

En el análisis agrupado no se hallaron diferencias significativas entre el cierre percutáneo del FOP y el tratamiento médico en la prevención de ACV, accidente isquémico transitorio o muerte en el análisis crudo. Sin embargo, luego de ajustar por edad, género, raza, presencia de enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, ACV previo, tabaquismo, el tipo de evento índice (ACV o evento transitorio), septum hiper móvil y tamaño del cortocircuito esa diferencia se volvió estadísticamente significativa (HR 0,68; IC 95%: 0,46 - 1 p=0,049). Al analizar por separado el efecto del cierre del FOP sobre el riesgo de ACV se observó un efecto protector similar tanto en el análisis crudo como ajustado (HR 0,58; IC 95%: 0,34 - 0,99 p=0,04). También se analizaron los dos estudios que utilizaron Amplatzer® hallando un efecto protector significativo para la prevención de ACV en el análisis crudo (HR 0,39; IC 95%: 0,19 - 0,82). Se observó un mayor riesgo de fibrilación auricular en los pacientes con cierre del FOP al analizar los dos dispositivos (HR 3,22; IC 95%: 1,76 - 5,90), dicho evento no fue significativo analizando solo Amplatzer® (HR 1,85; IC 95%: 0,86 - 3,98).

Guías de práctica clínica

La Sociedad Estadounidense de Neurología,¹⁴ en su guía de prevención secundaria del ACV en pacientes con FOP desaconseja ofrecer el cierre percutáneo de manera rutinaria. Recomienda ofrecer el cierre percutáneo con Amplatzer PFO Occluder® (cuando esté disponible) en caso de ACV recurrente a pesar de tratamiento médico adecuado y sin otra causa identificada. En lo que respecta al tratamiento médico, no se recomienda la anticoagulación a no ser que esté indicada por otra causa, debiéndose ofrecer tratamiento antiagregante junto con antiplaquetarios.

Las Sociedades estadounidenses del Corazón y el ACV (AHA y ASA, sus siglas del inglés *American Heart Association* y *American Stroke Association*, respectivamente)¹⁵ en su guía de prevención secundaria del ACV recomiendan la terapia antiplaquetaria. Consideran asimismo que no se puede establecer si la anticoagulación es equivalente o superior a la antiagregación con aspirina y finalmente que no hay suficientes datos para recomendar el cierre del FOP en pacientes con antecedentes de ACV.

Los lineamientos para el manejo del paciente con FOP y ACV criptogénico de un conjunto de sociedades italianas¹⁶ recomiendan no tratar a pacientes asintomáticos (prevención primaria). Para la prevención secundaria del ACV o accidente isquémico transitorio recomiendan terapia antiplaquetaria y considerar la anticoagulación sólo en caso de pacientes con eventos recurrentes, alteraciones de la protrombina, síndrome antifosfolipídico, u otras condiciones clínicas que la requieran. Recomiendan ofrecer el cierre del FOP a pacientes con más factores de riesgo anatómicos (informando al paciente que no se han demostrado ventajas por sobre el tratamiento médico), e indicar el cierre a pacientes con ACV recurrente a pesar del tratamiento antiplaquetario adecuado, a pacientes con un primer ACV o uno recurrente estando anticoagulados, o a pacientes que requieran suspender la anticoagulación. En lo que respecta a la repetición del procedimiento tras haber quedado un cortocircuito residual, establecen que se debería indicar luego de seis meses del primer procedimiento cuando el cortocircuito sea moderado a severo, y en los casos leves a moderados sólo luego de un nuevo ACV.

Políticas de cobertura

El cierre percutáneo del FOP no se encuentra incluido ni en el Programa Médico Obligatorio, ni en el Sistema Único de Reintegro de Argentina, tampoco es mencionado en el listado de prestaciones del Programa Obligatorio de Salud de Colombia, el Cuadro Básico de México, el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay ni el sistema único de salud de Brasil.¹⁷⁻²³

En Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) considera el cierre del FOP como un tratamiento adecuado para la prevención secundaria del ACV.²⁴

La cobertura por parte de los financiadores de EE.UU. es heterogénea debido a que los dispositivos específicos para FOP están pendientes de autorización para la comercialización, ya que fue revocada una autorización de excepción por razones humanitarias que tenían anteriormente. Aetna²⁵ y Cigna²⁶ no prestan cobertura, mientras que Anthem²⁷ si la presta, sólo para pacientes con ACV recurrente en quienes la anticoagulación ha fallado o en pacientes en quienes esté contraindicada.

Costos

El costo del dispositivo para el cierre percutáneo del FOP oscila entre ARS 136.800 y ARS 231.000 (pesos argentinos, octubre/2016), equivalentes a USD 9.500 y USD 15.000 (dólares estadounidenses, octubre/2016).²⁸ A esto deberá agregarse el costo del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-González I, Solís J, Inglessis-Azuaje I, Palacios IF. Foramen oval permeable: situación actual. *Revista Española de Cardiología*. 2008;61(07):738-751.
2. Suradi HS, Hijazi ZM. Patent Foramen Ovale: Stroke and Device Closure. *Cardiology clinics*. 2016;34(2):231-240.
3. Savino K, Maiello M, Pelliccia F, Ambrosio G, Palmiero P. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: from studies to clinical practice: Position paper of the Italian Chapter, International Society Cardiovascular Ultrasound. *International journal of clinical practice*. 2016;70(8):641-648.
4. Fernández Ruiz A, del Cerro Marín MJ, Rubio Vidal D, Castro Gussoni MC, Moreno Granados F. Cierre percutáneo de la comunicación interauricular mediante dispositivo de Amplatz: resultado inicial y seguimiento a medio plazo. *Revista Española de Cardiología*. 2001;54(10):1190-1196.
5. Disposición 7497. Buenos Aires: ANMAT; 2011: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2011/Dispo_7497-11.pdf. Accessed Octubre 2016.
6. Disposición 4837. Buenos Aires: ANMAT; 2012: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2012/Dispo_4837-12.pdf. Accessed Octubre 2016.
7. Disposición 7440. Buenos Aires: ANMAT; 2011: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2011/Dispo_7440-11.pdf. Accessed Octubre 2016.
8. TÜV Rehinland Product Safety GmbH. Colonia: TÜV Rehinland 2008: <http://www.starwaymedical.com/071115/CE/Approval-2.pdf>. Accessed Octubre 2016.
9. Amplatzer PFO Occluder for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. Sponsor's Executive Summary. Saint Paul, MN: St. Jude Medical, Inc; 2016: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM502195.pdf>. Accessed Octubre 2016.
10. Nit-Occlud® PFO. Colonia: pfm medical ag.; 2015: <http://www.starwaymedical.com/071115/CE/Approval-2.pdf>. Accessed Octubre 2016.
11. Closure Devices for Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Defects. Buffalo, NY: BlueCross BlueShield of Western New York; 2016: https://www.bcbswny.com/content/dam/COMMON/Provider/Protocols/C/prov_prot_20209.pdf. Accessed Octubre 2016.
12. Li J, Liu J, Liu M, et al. Closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and a history of cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(9):Cd009938.
13. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(8):907-917.
14. Messe SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87(8):815-821.
15. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(1):227-276.
16. Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, et al. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013;82(1):E38-51.
17. Programa Médico Obligatorio. *Res 201/2002*. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios de Salud; 2002: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed Octubre 2016.
18. Resolución 1048/14. *Sistema Único de Reintegro*. Buenos Aires: Superintendencia de servicios de salud; 2014: http://iisss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-IISSS-Final.pdf. Accessed Octubre 2016.
19. Plan Obligatorio de Salud (POS). 2015; <https://www.minsalud.gov.co/salud/paginas/pos.aspx>. Accessed Octubre 2016.
20. Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2016; <http://www.ans.gov.br/>. Accessed Octubre 2016.

21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias No Sus. 2016; <http://conitec.gov.br/>. Accessed Octubre 2016.
22. Técnicas cubiertas. 2016; http://www.fnr.gub.uy/tecnicas_beneficiarios. Accessed Octubre 2016.
23. Cuadro Básico y Catálogo de Instrumental y equipo médico. Ciudad de México: Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud; 2015: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2015_TOMO_II_EQUIPO_MEDICO.pdf. Accessed Octubre 2016.
24. Percutaneous closure of patent foramen ovale to prevent recurrent cerebral embolic events. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013: [nice.org.uk/guidance/ipg472](http://www.nice.org.uk/guidance/ipg472). Accessed Octubre 2016.
25. Transcatheter Closure of Septal Defects. *Policy number 0292*. Hartford, CT: Aetna; 2016: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0292.html. Accessed Octubre 2016.
26. Transcatheter Closure of Septal Defects. *Coverage Policy number 0011*. Bloomfield, CT: Cigna; 2015: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0011_coveragepositioncriteria_transcatheter_closure_septal_defects_pfo.pdf. Accessed Octubre 2016.
27. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale and Left Atrial Appendage for Stroke Prevention. *Policy number SURG.00032*. Indianapolis, IN: Anthem; 2016: https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_a053319.htm. Accessed Octubre 2016.
28. Resolución 200148-15. Córdoba: Apross; 2015: http://www.apross.gov.ar/Novedades/RES_0148-15_DISPOSITIVOS_DE_CIERRE.pdf. Accessed Octubre 2016.