



REVISIÓN

El cierre del Foramen Oval Permeable en pacientes con ictus isquémico de origen criptogénico: un camino de resultados negativos y positivos

Patent Foramen Ovale Closure in patients with Cryptogenic Stroke: a way with negative and positive results

Antonio Cruz Culebras, Rocío Vera

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acruz@salud.madrid.org (Antonio Cruz Culebras).

Recibido el 20 de abril de 2018; aceptado el 1 de mayo de 2018.

JONNPR. 2018;3(7):531-541

DOI: 10.19230/jonnpr.2495

Resumen

Aproximadamente un 40% de los pacientes con ictus criptogénico presentan una comunicación auricular cardíaca, el Foramen Oval Permeable, que está presente en 20-25% de población sana. La controversia y duda de si conviene cerrar esta estructura cuando se sospecha la embolia paradójica, se ha planteado para reducir el riesgo de recurrencia. Algunas publicaciones (ensayos clínicos CLOSURE I, RESPECT 2013 o PC TRIAL) lo desaconsejaban inicialmente, basados en los resultados obtenidos. Nueva evidencia publicada a finales de 2017 (ensayos CLOSE, REDUCE y RESPECT 2017) cambian el camino de la evidencia para reabrir el debate y acotar a qué pacientes habría que considerar el procedimiento puesto que hay datos suficientes para poder reducir el riesgo de recurrencia en algunos pacientes seleccionados.

Palabras clave

ictus criptogénico; foramen oval permeable; prevención del ictus isquémico; ensayos clínicos; dispositivo de cierre septal

Abstract

Approximately 40% of patients with cryptogenic stroke have a Permeable Foramen Oval, which is present in 20-25% of the healthy population. Controversy and doubt whether this structure should be closed when paradoxical embolism is suspected has been proposed to reduce the risk of recurrence. Some publications (trials CLOSURE I, RESPECT 2013 or PC TRIAL) discouraged it, based on the results obtained. New



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

evidence published at the end of 2017 (CLOSE, REDUCE and RESPECT 2017 trials) changes the way of evidence to reopen the debate and delimit which patients the procedure should be considered since there is sufficient evidence to reduce the risk of recurrence in some selected patients

Keywords

cryptogenic stroke; patent foramen ovale; ischemic stroke prevention; clinical trials; septal closure device

Introducción

El ictus isquémico es una de las enfermedades más prevalente de nuestro tiempo ⁽¹⁾, siendo ya la primera causa de muerte entre las mujeres y que crea gran dependencia entre los adultos cuando no se ponen los remedios a tiempo. Los tres grandes avances del tratamiento del ictus en la fase más precoz han sido la aparición de las Unidades de Ictus ⁽²⁾, los tratamientos farmacológicos de reperfusión (la fibrinólisis con alteplasa) o las más recientes técnicas de trombectomía mecánica ⁽³⁾ que han dado un giro excepcional a la evolución clásica de la enfermedad (hoy casi 6 de cada 10 casos tratados acaban siendo independientes a los 3 meses), no así hasta hace no mucho tiempo cuando el ictus era una enfermedad devastadora: dos tercios de los pacientes acababan sus días en una silla de ruedas o falleciendo ⁽⁴⁾. En términos de prevención se han hecho igualmente grandes avances como son la aparición de diferentes tratamientos antitrombóticos como los anticoagulantes de acción directa para el ictus cardioembólico causados por una Fibrilación auricular no valvular ⁽⁵⁾. Y es en términos de prevención que a finales de 2017 se publicaron en el New England Journal of Medicine 3 ensayos ⁽⁶⁻⁸⁾ que cerraban (parcialmente) el círculo de una larga historia ⁽⁹⁻¹¹⁾ de resultados nada satisfactorios o negativos para prevenir la recurrencia del ictus criptogénico (aquél en el que no encontramos causa evidente) mediante el cierre percutáneo del Foramen Oval permeable (FOP) en algunos pacientes mediante un dispositivo intracardiaco. El ictus criptogénico supone aproximadamente un 30% de las series ⁽¹²⁾ y según la edad del paciente, ésto obliga a buscar intensivamente aquellas causas que pueden estar implicadas en un posible estado protrombótico o enfermedades embolígenas ocultas. El FOP es una comunicación interauricular que puede ser fisiológica en un 25% de la población sana ⁽¹³⁾. Sin embargo, en series de pacientes jóvenes que han presentado un ictus criptogénico, se ha visto que la presencia del FOP, con o sin aneurisma del septo, puede incrementarse de manera significativa hasta en un 40% de los casos ⁽¹⁴⁾, aunque también se ha visto que la recurrencia es baja comparada con otros pacientes y otras condiciones como los de causa aterosclerótica ⁽¹⁵⁾. De ahí que se haya planteado si se obtendría un beneficio en cuanto a recurrencia del ictus con el cierre percutáneo de esta estructura cardiaca. Entre 2012 y 2013 se publicaron 3 estudios en el New England Journal of Medicine ⁽¹¹⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ que no demostraron beneficio del cierre frente a la terapia médica (tratamientos antitrombóticos). Este hecho silenciaba, por lo

menos hasta ese momento, la pregunta de si convenía cerrar el FOP en la práctica clínica habitual a determinados pacientes, salvo para el entorno de los ensayos clínicos. De hecho las guías clínicas de prevención secundaria del ictus y AIT como las de la Sociedad Española de Neurología ⁽¹⁶⁾ o la American Academy of Neurology no lo recomendaba explícitamente ⁽¹⁷⁾. Para terminar de complicar la toma de decisiones, en el mismo New England Journal of Medicine a lo largo de 2017 se han publicado 2 ensayos adicionales ^(6,7) y otra publicación ⁽⁸⁾ del ensayo RESPECT pero con un seguimiento prolongado de los pacientes que concluían exactamente lo contrario. Este trabajo tiene como objetivo repasar los resultados de los ensayos pivotaes que se han llevado a cabo y resumir qué pacientes sí podrían ser candidatos a dicha intervención, obteniendo un potencial beneficio de cara a la prevención de nuevos eventos isquémicos cerebrales

Primeros ensayos: CLOSURE I (2012)

El Primero de los ensayos publicados fue el CLOSURE I (*Evaluation of the STARFLEX Septal Closure System in Patients with Stroke and/or Transient ischemic Attack due to presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale*) ⁽¹¹⁾ comparaba el cierre con el dispositivo Starflex, en desuso, frente a tratamiento antitrombótico (aspirina, warfarina o ambos). Más de 900 pacientes (18-60 años) fueron incluidos y al cabo de los 2 años de media de seguimiento, no había diferencias entre los grupos comparados (5.5 vs , 6,8% de eventos) y en el grupo de tratamiento mediante el dispositivo Starflex el estudio mostró un aumento de las complicaciones perioperatorias, notablemente la aparición de FA (5.7% vs 0,7 %), evento que será recurrente en prácticamente todos los ensayos posteriores. El ensayo fue criticado por mostrar inconsistencias con los registro clínicos publicados previamente y las complicaciones de colocación del dispositivo STARFLEX, notablemente porque había pacientes que presentaban shunt residual.

PC TRIAL (2013)

El PC (Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy of Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale [PFO] With Medical Treatment in Patients With Cryptogenic Embolism) ⁽¹⁸⁾ incluyó 414 pacientes de 18-60 años tratados mediante el dispositivo AMPLATZER (Abbott), el que más se usaría a posteriori frente a tratamiento médico (antiplaquetarios o anticoagulación), con un seguimiento algo mayor de 4 años, el ensayo no demostró beneficios en cuanto a objetivos primarios (muerte, ictus, AIT embolismo periférico, 3,4% vs 5.2%, p=0,34). El dispositivo parecía más seguro dado que las tasas de complicaciones eran menores y la aparición de FA en este ensayo fue similar a la del brazo médico (2.9% vs 1% p= 0,16). Una limitación del ensayo fue el escaso reclutamiento y la inclusión de pacientes con

embolismos no cerebrales, que se comportan, recurren y tienen condiciones de morbimortalidad diferentes al paciente con ictus. Igualmente la tasa de AIT era similar en ambos brazos

RESPECT (2013)

El ensayo RESPECT (*Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment*) fue publicado inicialmente en 2013 y posteriormente se hizo una segunda publicación en 2017, también en el NEJM pero con un seguimiento mayor de los pacientes, lo que posteriormente le otorgó la calidad de ensayo “positivo”. La publicación de 2013 incluyó 980 pacientes (18-60 años), que se siguieron durante aproximadamente 2.1 años de media. La selección de la terapia médica se dejó a elección del neurólogo en el brazo de no-cierre. En el análisis por intención de tratar no se observaron diferencias significativas en los dos grupos comparados (0.7% vs 1.4%; $p=0.08$) y sin diferencias significativas sobre los eventos adversos graves en ambos ($p>0.1$). El hecho de que se observara una tendencia en la reducción del riesgo de recurrencia de ictus en algunos subgrupos de pacientes, particularmente en aquellos con shunt masivo (2%, vs 6.9%) o en los que un aneurisma del septo interauricular estuviera presente (1,7% vs 7%) motivaron una segunda publicación a finales del 2017 con un seguimiento más prolongado de los mismos pacientes. Al igual que en el PC trial, el dispositivo usado fue el AMPLATZER (Abbott) que es el que terminará aprobando la FDA más adelante para el cierre del FOP en Estados Unidos. Un metanálisis publicado con datos de los 3 ensayos mostró que, independientemente del dispositivo usado, el cierre del FOP resultaba eficaz en la reducción y prevención de recurrencias (AIT o Ictus) y que se puede obtener reducción del riesgo total de eventos neurológicos (Hazard ratio 0.58; $p=0.0043$). Otros metanálisis publicados únicamente con datos de los ensayos que usaban el mismo dispositivo mostraban que la reducción podría ser incluso más potente (Hazard Ratio 0.67; 95% CI 0.44 a 1.00).⁽¹⁰⁾

Ensayos “positivos”

Siguiendo las publicaciones de los metanálisis sobre el cierre del FOP de los 3 primeros ensayos randomizados, la FDA aprobó en 2016⁽¹⁸⁾ el uso del dispositivo de los ensayos RESPECT y PC TRIAL en pacientes con ictus criptogénico entre 18-60 años en los que se presumía un embolismo paradójico. Este hecho motivó un cambio en algunas guías clínicas como el caso de la canadiense⁽¹⁹⁾. En el caso europeo, más proclives al cierre, salvo en el Reino Unido, las guías clínicas no se adaptaron pero sembraron el camino de los nuevos ensayos y publicaciones de 2017 que resultaron en un resultado “positivo” como veremos más adelante.

CLOSE TRIAL (*Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence*). 2013

Incluyó más de 650 pacientes ⁽⁶⁾, comparaba igualmente el cierre del FOP versus tratamiento médico con anticoagulación o antiplaquetarios en 3 brazos 1:1:1: cierre, AAS y anticoagulación. Seleccionaron pacientes únicamente con shunts masivos (medido mediante ecografía cardíaca con >30 microburbujas en el paso derecha-izquierda) o con presencia de aneurisma del septo, entre candidatos de 18 a 60 años con "ictus criptogénico". En este ensayo estaba permitido el uso de varios dispositivos para el cierre del FOP. La media de seguimiento fue de 5.3 años y el ensayo tuvo unos resultados excelentes en cuanto a recurrencia del ictus pues no hubo casos en el brazo del cierre (0% vs 6%; HR 0.003 IC 0 a 0.26; p<0.001). Sin embargo, la recurrencia de ictus con discapacidad o AIT fue la misma. No hubo grandes diferencias en cuanto a eventos adversos en los brazos comparados pero una vez más la tasa de FA en los pacientes que se sometieron al procedimiento fue muy superior, aunque la mayoría de eventos fueron transitorios (4.6% vs 0.9%; p=0,02). Una de las críticas generales que se han hecho a este ensayo es que la calificación de ictus criptogénico fue muy laxa y no estaba entre los criterios de inclusión la búsqueda exhaustiva de la FA paroxística para descartar el ictus cardioembólico o que la recurrencia del ictus no tenía una demostración mediante imagen durante el seguimiento.

REDUCE TRIAL

El ensayo *Gore Helix Septal Occluder/Gore Cardioform Septal Occluder and Antiplatelet Medical Management for Reduction of Recurrent Stroke or Imaging-Confirmed TIA in Patients with Patent Foramen Ovale*, publicado en 2013 incluyó a 664 pacientes ⁽⁷⁾ y comparaba el cierre frente a aspirina únicamente, sin brazo de anticoagulación. Tuvo un seguimiento de 3,2 años y se vió que en cuanto a recurrencia de eventos clínicos sí había una diferencia que beneficiaba el cierre (1.4% vs 5.4%; HR 0.23 95% IC 0.09 a 0.62; p=0.002) y también los eventos isquémicos en las pruebas de imagen durante el seguimiento eran proporcionalmente menores en los pacientes tratados con cierre (5.7% vs 11.3%, RR 0.51;952 IC0.29 a 0.91; p=0.004). Igualmente la tasa de arritmias notablemente la FA fue superior en el brazo de pacientes tratados (6.6% vs 0.4%; p<0.001), hecho que se ha repetido en prácticamente todos los ensayos como ya hemos mencionado

RESPECT 2017 (seguimiento a largo plazo)

Los 980 pacientes de la publicación de 2013⁽⁸⁾ del mismo ensayo se siguieron a largo plazo (casi 6 años de seguimiento medio), comparaba igualmente el cierre vs tratamiento antitrombótico (anticoagulación o antiplaquetarios) y rozó la significación estadística en cuanto a recurrencia o muerte precoz ($p=0.046$) pero no hubo diferencias en cuanto a recurrencia de AIT por ejemplo. Los pacientes que presentan aneurisma del septo interauricular (20% aproximadamente, con más riesgo de presentar una recurrencia) no se sabía si lo tenían hasta que no se implantaba el dispositivo y no era un requerimiento estricto para el cierre. Dado que otros ensayos como el PC trial, con seguimiento largo en el tiempo, resultaron siendo negativos, no parece que el seguimiento a largo plazo sea el único factor que influye en la diferencia de resultados de los brazos comparados.

Metanálisis de los ensayos publicados

Un trabajo publicado en 2017⁽²⁰⁾ con los datos de los pacientes de los 5 ensayos (casi 3500 pacientes) confirmó que el cierre percutáneo del FOP en pacientes con ictus criptogénico reduce el riesgo de recurrencia del ictus frente a la terapia con antitrombóticos aunque el riesgo de arritmia tipo FA aumenta considerablemente en los pacientes que se someten a la técnica. Parece ser que el dispositivo usado en los ensayos pivotaes PC y RESPECT este riesgo es no significativo y parecería algo más seguro en este sentido. La pregunta de si es mejor la anticoagulación con fármacos tipo anticoagulantes de acción directa todavía no ha quedado resuelta por lo menos hasta que se publiquen los resultados del Ensayo RESPECT-ESUS, que incluye grupos de pacientes con FOP e ictus criptogénico. Desde entonces otras publicaciones^(21,22) confirman igualmente los resultados de la publicación de Mojadidi.

Conclusiones

Los pacientes con ictus criptogénico que presentan un FOP tienen un riesgo aumentado de presentar recurrencias y por ello se ha planteado su cierre de forma percutánea para reducir dichas recurrencias. No obstante, los resultados dispares de los 5 ensayos genera debate e incertidumbre en la práctica clínica habitual. Basados en los metanálisis⁽²¹⁾ y las 3 últimas publicaciones, sí hay una evidencia suficiente para ofrecerlo, pero no de manera indiscriminada, pues parece haber varios factores que influyen en la decisión. El primero quizá es si la presencia del FOP en pacientes con ictus criptogénico es la causa que determina la embolia paradójica o únicamente un epifenómeno. Se ha desarrollado una escala (ROPe)⁽²³⁾ para calcular la probabilidad de que el FOP sea responsable del ictus en éstos pacientes y el riesgo de recurrencia del mismo. La presencia de factores de riesgo clásicos y la edad serían

factores que disminuyen dicha probabilidad. Por otro lado, las características de la comunicación interauricular que genera el FOP también parece influir, pues ensayos como el CLOSE únicamente incluyeron shunts masivos⁽²⁴⁾ (se excluyen por tanto leves o moderados) medidos mediante ecocardiografía o aquellos con presencia de aneurisma del septo. La edad de los pacientes incluidos en los ensayos también parece ser un factor determinante, siendo una población más joven de lo habitual y excluyendo en cualquier caso a los mayores de 60 años. La elección del dispositivo parece igualmente jugar un papel en cuanto a la seguridad del procedimiento y las posibles complicaciones (notablemente la aparición de FA), siendo el dispositivo tipo AMPLATZER (Abbott) el que mejor sale parado por la evidencia aportada en las publicaciones⁽²⁵⁾. La presencia de factores de riesgo, sobre todo si están mal controlados también jugarían en contra para atribuir al FOP la causa del ictus. Es importante recalcar como se ha visto en publicaciones recientes⁽²⁶⁾, que la presencia de factores de riesgo vascular no es exclusiva de población anciana o mayor en pacientes jóvenes que han presentado un ictus. Otro hecho fundamental es la calificación etiológica de ictus “criptogénico” en las publicaciones. En ninguno de los 5 ensayos se requería en los criterios de inclusión la búsqueda exhaustiva de la FA oculta como causa del ictus. Hoy en día las guías clínicas ya recomiendan una monitorización cardíaca prolongada (30 días o más) para descartar su presencia y no atribuir el ictus a una causa desconocida. Recientemente se ha refinado el término “criptogénico” en “ESUS” (Embolic Stroke of Undetermined Source)⁽²⁷⁾ acrónimo en inglés que califica al ictus criptogénico en los que se sospecha una fuente embólica indeterminada. Los pacientes con FOP e ictus se engloban en este conjunto a menos que se demuestre un estado bien definido de hipercoagulabilidad u otra causa alternativa. Una pregunta que de momento queda inconclusa es la comparación entre antitrombóticos (antiagregación vs anticoagulantes de acción directa) para este tipo de pacientes. Los resultados del estudio NAVIGATE-ESUS⁽²⁸⁾ que tuvo que ser parado precozmente por futilidad no parecen beneficiar este tipo de fármacos. Queda pendiente la publicación de los resultados a finales de 2018 (probablemente) del ensayo RESPECT-ESUS⁽²⁹⁾ que permitía la inclusión de pacientes con FOP y que dará muchas respuestas al respecto en una análisis de subgrupos si la fuerza del ensayo lo permite. Otro hecho que cabe destacar de las publicaciones de 2017 que favorecen el cierre frente a la terapia médica, es la participación activa de un neurólogo como parte del proceso de inclusión o de revisión de las recurrencias, hecho que no ocurría con las primeras publicaciones de 2013. La Figura 1 y la Figura 2 resumen a modo de algoritmo qué pacientes se benefician a priori del cierre del FOP basado en las características de los paciente incluidos en las publicaciones.

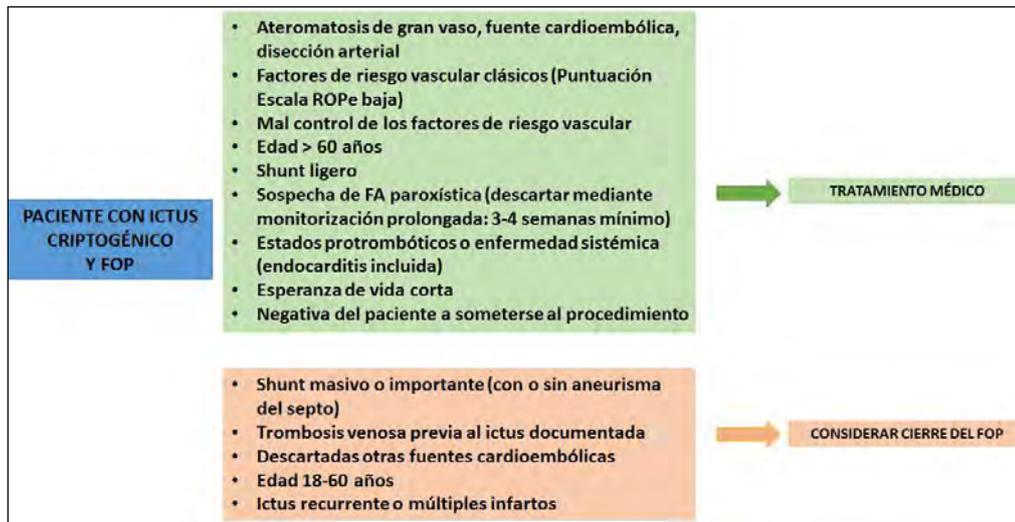


Figura 1. Algoritmo propuesto para la toma de decisión en pacientes con ictus criptogénico y presencia de Foramen Oval Permeable



Figura 2. Ensayos publicados: Ictus criptogénico y FOP

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Referencias

1. Sacco S, Carolei A. Stroke-unit care for patients with acute stroke. *Lancet*. 2007;369(9569):1255.

2. Brainin M, Tatschl C, Teuschl Y. Stroke Units. In: Stroke. 2009. p. 93–104.
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018 Mar;49(3):e46–110.
4. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology. 1999 Jul 13;53(1):126–31.
5. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. Clin Ther. 2017 Jul;39(7):1456–78.e36.
6. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med. 2017 Sep 14;377(11):1011–21.
7. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1033–42.
8. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1022–32.
9. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. N Engl J Med. 2013;368(12):1083–91.
10. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2013 Mar 21;368(12):1092–100.
11. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):991–9.
12. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. Stroke. 2009 Apr;40(4):1195–203.
13. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. J Am Coll Cardiol. 2005 Nov 1;46(9):1768–76.
14. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent

- cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *ACC Curr J Rev.* 2002;11(3):93.
15. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke.* 2002 Mar;33(3):706–11.
 16. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. *Neurologia.* 2014 Apr;29(3):168–83.
 17. Messé SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, 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 Aug 23;87(8):815–21.
 18. Khattab AA, Windecker S, Jüni P, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen HR, et al. Randomized clinical trial comparing percutaneous closure of patent foramen ovale (PFO) using the Amplatzer PFO Occluder with medical treatment in patients with cryptogenic embolism (PC-Trial): rationale and design. *Trials.* 2011 Feb 28;12:56.
 19. Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke.* 2017 Jan 1;1747493017743062.
 20. Mojadidi MK, Elgendy AY, Elgendy IY, Mahmoud AN, Elbadawi A, Eshtehardi P, et al. Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure After Cryptogenic Stroke: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Nov 13;10(21):2228–30.
 21. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, Shin MS, Cook C, Petraco R, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J [Internet].* 2018 Mar 24; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy121>
 22. Niu X, Ou-Yang G, Yan P-F, Huang S-L, Zhang Z-T, Zhang Z-H. Closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Neurol [Internet].* 2018 Jan 30; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8766-2>
 23. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas J-L, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013 Aug 13;81(7):619–25.
 24. Rigatelli G, Rigatelli A. Closing patent foramen ovale in cryptogenic stroke: The underscored importance of other interatrial shunt variants. *World J Cardiol.* 2015 Jun

- 26;7(6):326–30.
25. Pandit A, Aryal MR, Pandit AA, Jalota L, Kantharajpur S, Hakim FA, et al. Amplatzer PFO occluder device may prevent recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomised trials. *Heart Lung Circ.* 2014 Apr;23(4):303–8.
 26. González-Gómez FJ, Pérez-Torre P, De-Felipe A, Vera R, Matute C, Cruz-Culebras A, et al. Stroke in young adults: Incidence rate, risk factors, treatment and prognosis. *Rev Ordem Med.* 2016;216(7):345–51.
 27. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):429–38.
 28. Kasner SE, Lavados P, Sharma M, Wang Y, Wang Y, Dávalos A, et al. Characterization of Patients with Embolic Strokes of Undetermined Source in the NAVIGATE ESUS Randomized Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet].* 2018 Mar 7; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.027>
 29. Diener H-C, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, et al. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke.* 2015 Dec;10(8):1309–12.