



Foramen ovale permeable y ataque criptogénico. Papel de la ecocardiografía y estado del arte *Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. Echocardiography role and state of the art*

Mario H. Jaramillo U., MD.

Medellín, Colombia.

Las causas de ataque isquémico en pacientes jóvenes, son difíciles de encontrar pese a las investigaciones sistemáticas dirigidas a descartar origen cardiaco, alteraciones de la coagulación o cualquier otro tipo de enfermedades vasculares; de ahí la definición de «criptogénico».

Se especula acerca del papel potencial de los cortocircuitos intracardiacos de derecha a izquierda como vía de embolismos paradójicos que culminan en enfermedad cerebral isquémica. Se demostró que la ecocardiografía transeofágica con inyección venosa periférica de solución salina agitada, es el método de elección para diagnosticar foramen ovale permeable y cortocircuito de derecha a izquierda. Estudios prospectivos que utilizan tratamiento con ácido acetil salicílico o warfarina, no demuestran una reducción significativa de los ataques recurrentes. Aunque, tanto el cierre quirúrgico del foramen ovale permeable como el percutáneo, muestran una disminución de la tasa de eventos embólicos subsecuentes, aún se discute su indicación, al menos hasta que aparezcan resultados de trabajos con escogencia al azar, que están en proceso en la actualidad. Sin embargo, los casos de embolismo paradójico recurrente y en los buzos profesionales, ambos casos con aneurisma del septum auricular y foramen ovale permeable asociados, son las únicas indicaciones inequívocas de cierre percutáneo.

El cierre exitoso, definido por ecocardiografía transeofágica, parece predecir la ausencia de eventos embólicos recurrentes. En la medida en que la tasa de complicaciones de la implantación de dispositivos disminuya y que éstos sean técnicamente más sencillos, el cierre percutáneo se impondrá al quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: foramen ovale permeable, ecocardiografía transtorácica, ecocardiografía transeofágica, ataque isquémico transitorio.

The causes of ischemic stroke in young patients are difficult to find, in spite of systematic investigations directed to rule out heart etiology, alterations in coagulation or any other type of vascular disease; hence the «cryptogenic» definition.

There have been speculations regarding the potential role of right-to-left intracardiac shunts as a path for paradoxical embolisms that result in ischemic cerebral disease. Transesophageal echocardiography with peripheral venous injection of saline contrast has shown to be the preferred method for the diagnosis of patent foramen ovale and right-to-left shunt. Prospective studies using

Laboratorio de Ecocardiografía, Centro Cardiovascular Colombiano, Clínica Santa María, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Mario Hernando Jaramillo Uribe, MD. Laboratorio de Ecocardiografía, Centro Cardiovascular Colombiano, Clínica Santa María. Calle 78B N° 75-21, Medellín, Colombia. Teléfono: (57 4) 441 82 86. Celular: 310 443 88 99.

Recibido: 28/06/07. Aprobado: 11/06/08.

acetylsalicylic acid or warfarin have not shown significant reduction of recurrent strokes. Even though both surgical and percutaneous closure of the patent foramen ovale have shown to decrease the rate of subsequent embolic episodes, their indication remains under discussion, at least until the appearance of randomized clinical trials, now under development. However, the cases of recurrent paradoxical embolism and those in professional scuba divers, both with intra-atrial septum aneurysm and an associated patent foramen ovale, are the only unequivocal indications for percutaneous closure.

Successful closure, defined by transesophageal echocardiography, seems to predict lack of recurrent embolic events. As the complication rate of device implantation may decrease and these devices become technologically simple, percutaneous closure will prevail over surgical closure.

KEY WORDS: patent foramen ovale, transesophageal echocardiography, transtoracic echocardiography, transitory ischemic attack.

(Rev Colomb Cardiol 2008; 15: 184-192)

Definición y prevalencia del foramen ovale permeable

El foramen ovale permeable es un frecuente remanente del desarrollo embriológico del corazón, que ocurre cuando, al nacimiento o en días posteriores, la fusión del *septum primum* con el *septum secundum* es inadecuada. En las primeras semanas de gestación, la yuxtaposición del *septum primum* con el *septum secundum* permite, durante la vida intrauterina, un flujo unidireccional de derecha a izquierda de sangre oxigenada proveniente de la placenta por la vena cava inferior a la aurícula derecha y de aquí a la aurícula izquierda y a la circulación sistémica. Al nacer, la presión en el atrio izquierdo aumenta con respecto a la del derecho y produce adosamiento del *septum secundum* sobre el *primum*, que con el tiempo se fusionan y dan origen a la fosa oval, sólo cubierta por el tejido membranoso del *septum primum*.

Varios estudios sugieren una relación entre foramen ovale permeable y ataque isquémico criptogénico. En 1897, Cohnheim (1) presentó la hipótesis del papel del foramen ovale permeable como origen de embolismo paradójico cuando realizaba la autopsia a una mujer que había muerto a causa de un ataque cerebral. Durante el siglo siguiente se hicieron reportes aislados de ataques cerebrales inexplicados, hasta que en 1988 y en forma independiente, Lechat y colaboradores (2) y Webster y colaboradores (3) encontraron una estrecha relación entre ataque criptogénico y el hallazgo de foramen ovale permeable en adultos jóvenes, descubiertos mediante el uso de ecocardiografía transtorácica.

En 1984, Hagen y colaboradores (4) en un estudio de 965 autopsias de individuos sin historia de evento cardioembólico y con edades comprendidas entre las nueve décadas de la vida, excluido el primer año de la

primera década, encontraron una prevalencia de foramen ovale permeable de 27% sin diferencia entre géneros, la cual fue mayor en las tres primeras décadas (34%) y disminuyó progresivamente hasta 20% en la novena y superiores décadas. Por el contrario, el tamaño fue mayor con la edad ya que incrementó de 3,4 mm en la primera década de vida a 5,8 mm de diámetro hacia la décima. Otro estudio de autopsias previo (5) reportó hallazgos semejantes. El SPARC (Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community) (6) realizado en 588 adultos sanos mayores de 45 años y seleccionados al azar, encontró una prevalencia semejante de 25,6% con la utilización de ecocardiografía transesofágica.

Foramen ovale permeable y ataque criptogénico

Aunque la prevalencia de foramen ovale permeable es alta, su rol en el origen del ataque permanece incierto. Las causas de ataque varían, desde fibrilación auricular y enfermedad aterosclerótica avanzada, las más importantes en pacientes mayores de 50 años (6-11), hasta las cardioembólicas idiopáticas y arteriopatías no ateroscleróticas en pacientes más jóvenes (12, 13); pero, en 35% a 40% de todos los ataques, en todos los grupos de edad, la causa es desconocida (14-18). Lechat y colaboradores (2) hallaron foramen ovale permeable en 40% de pacientes menores de 55 años con ataque isquémico pertenecientes a una población estudiada, en comparación con 10% en el grupo control sin ataque ($p < 0,001$). Además, observaron que esta condición estuvo presente en 54% de pacientes con ataque criptogénico ($p < 0,10$). El meta-análisis de estudios retrospectivos realizado por Overell y colaboradores, evaluó la asociación de foramen ovale permeable con ataque (19) y demostró que en individuos de todas las edades la prevalencia de ataque con foramen ovale permeable fue tres veces mayor que en los controles

normales y seis veces superior en pacientes menores de 55 años que sufrieron ataque criptogénico, en comparación con los pacientes con ataque de causa conocida. En forma discriminada, la presencia de foramen ovale permeable, aneurisma del septum auricular o la combinación de ambos, se asoció de manera significativa en dichos pacientes (Tabla 1).

Tabla 1.

ASOCIACIÓN DE FORAMEN OVALE PERMEABLE, ANEURISMA DEL SEPTUM AURICULAR O FORAMEN OVALE PERMEABLE Y ANEURISMA DEL SEPTUM AURICULAR CON ATAQUE CRIPTOGÉNICO EN PACIENTES MENORES DE 55 AÑOS.

| | OR | IC 95% | |
|--|-------|-----------------|-----------------|
| | | Límite inferior | Límite superior |
| Foramen ovale permeable | 3,10 | 2,29 | 4,21 |
| Aneurisma del septum auricular | 6,14 | 2,47 | 15,20 |
| Foramen ovale permeable + aneurisma del septum auricular | 15,59 | 2,83 | 85,97 |

OR = relación de Odds; IC = intervalo de confianza.

En mayores de 55 años, no se encontró una asociación semejante. Además, un estudio prospectivo (20) descubrió una más alta prevalencia de foramen ovale permeable en pacientes con ataque criptogénico en comparación con pacientes con ataque de causa conocida ($p < 0,02$). De igual forma, en el estudio prospectivo previo de Mas y colaboradores (21) se evidenció que de 598 pacientes entre 18 y 35 años de edad quienes presentaron ataque con causa desconocida, 36% tuvieron foramen ovale permeable, 1,7% aneurisma del septum auricular y 8,5% ambas anormalidades.

Lo anterior sugiere una asociación causa-efecto entre foramen ovale permeable y ataque criptogénico cuyo mecanismo es la migración de un trombo, o con menor frecuencia de grasa o aire, desde el lado venoso de la circulación hacia la aurícula izquierda, vía foramen ovale permeable, que culmina en un embolismo sistémico que con frecuencia se denomina «embolismo paradójico». Esto ocurre cuando la presión de la aurícula derecha excede la de la izquierda como sucede en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar cuya incidencia se estima en 60% (22), si bien también sucede en personas sanas durante la inspiración normal o con maniobras de Valsalva como la tos y la fuerza.

En el trabajo de Lynch y colaboradores, que se llevó a cabo en 76 sujetos sanos mediante el uso de ecocardiografía transtorácica, la técnica de inyección en vena periférica de solución salina agitada (23), demostró presencia de foramen ovale permeable de 5% en condiciones de reposo y de 18% cuando se realizó maniobra de Valsalva. En el estudio SPARC la prevalencia de cortocircuito de derecha a izquierda fue de 14% en reposo e incrementó a 23% con maniobras. No obstante, debe tenerse en cuenta que este estudio se hizo con ecocardiografía transesofágica, la cual permite mayor resolución y precisión en la obtención de las imágenes ecocardiográficas, lo que la hace más indicada.

Métodos diagnósticos

El foramen ovale permeable puede diagnosticarse a través de ecocardiografía transtorácica; sin embargo, la ecocardiografía transesofágica con inyección de solución salina agitada en una vena periférica, con o sin maniobra de Valsalva, es el método de elección (21) ya que es más sensible y permite una observación más detallada, así como una mejor descripción de las características morfológicas y funcionales (24-26). De otra parte, la tos incrementa la sensibilidad de la maniobra de Valsalva en la detección del foramen ovale permeable (27).

Se dice que existe foramen ovale permeable si aparecen microburbujas en la aurícula izquierda dentro de tres a cinco latidos seguidos a la máxima opacificación de la aurícula derecha. Pero, la aparición de burbujas en la aurícula izquierda varios latidos después de que éstas aparecieron en la aurícula derecha, hace pensar en cortocircuito intrapulmonar más que en foramen ovale permeable. La graduación del cortocircuito de derecha a izquierda es arbitraria y no existen parámetros exactos para definirla; en general, se considera que diez burbujas corresponden a cortocircuito de derecha a izquierda trivial, más de diez indican cortocircuito moderado, y la intensa opacificación cortocircuito grande (2).

Si la sospecha clínica de la existencia de foramen ovale permeable es alta y la inyección de solución salina agitada en una vena periférica no permite detectar el cortocircuito de derecha a izquierda, debe usarse la vena femoral (28) porque la inyección en los miembros inferiores tiene mayor oportunidad de atravesar el foramen ovale permeable debido a que el flujo de la vena cava inferior en su llegada a la aurícula derecha se dirige hacia la fosa ovalis.

La morfología y las características funcionales del foramen ovale permeable establecidas por ecocardiografía transesofágica, son muy útiles para estimar la probabilidad de embolismo paradójico. Hausmann y colaboradores, en un estudio de 78 pacientes con foramen ovale permeable (29), encontraron que el subgrupo con ataque y evidencia de embolismo paradójico tuvo 52% de llenado de la aurícula izquierda asociado a 7,1 mm de promedio de apertura del foramen ovale permeable. El subgrupo con ataque y sin evidencia de embolismo paradójico, tuvo 35% de llenado asociado a 4,4 mm de promedio de apertura y el grupo sin ataque tuvo 23% de llenado asociado con 3 mm de promedio de apertura. Estos investigadores concluyen que el cortocircuito de derecha a izquierda es mayor y el foramen ovale permeable más grande en pacientes con ataque. A su vez, Homma y colaboradores estudiaron 74 pacientes consecutivos con diagnóstico de ataque isquémico mediante ecocardiografía transesofágica (30); el subgrupo 1 con origen conocido y el subgrupo 2 con ataque criptogénico. En el primer subgrupo los pacientes tuvieron 0,6 mm de apertura del *septum primum* con el *septum secundum* y 1,6 microburbujas en la aurícula izquierda, en comparación con 2,1 mm de apertura y 16 microburbujas en el subgrupo 2. Su conclusión relaciona al ataque criptogénico con foramen ovale permeable más grande y CID mayores.

La sonografía Doppler transcraneal de la arteria cerebral media durante la inyección de contraste, es un método alternativo para el diagnóstico de foramen ovale permeable. Heckmann y colaboradores, en una descripción de pacientes con ataque o ataque isquémico transitorio en quienes se realizaron ambos estudios, ecocardiografía transesofágica y sonografía Doppler transcraneal para detectar foramen ovale permeable como mecanismo de isquemia cerebral embólica (31), encontraron una sensibilidad de 92,3% para la ecocardiografía transesofágica y de 84,6% para la sonografía Doppler transcraneal y concluyeron que las dos pruebas fueron útiles, pero la tasa de detección es más alta cuando se utilizan juntas. Sin embargo, la detección de microburbujas en la circulación cerebral no puede identificar el sitio exacto del cortocircuito de derecha a izquierda. La revisión realizada por Homma y colaboradores (32) demuestra que la ecocardiografía transesofágica con contraste, es la prueba diagnóstica más sensible para la detección de foramen ovale permeable seguida por la sonografía Doppler transcraneal y la ecocardiografía transtorácica respectivamente, ambas con contraste ($p < 0,001$).

Factores de riesgo

Anatomía septal

Tamaño del foramen ovale permeable

Como ya se mencionó, la prevalencia del foramen ovale permeable en la población general es de 27%, aproximadamente. Dada su alta prevalencia y la variabilidad de su tamaño, este debe ser un factor determinante de la importancia del foramen ovale permeable como elemento causante de embolismo paradójico. Así lo demuestra el PICSS (PFO in Cryptogenic Stroke Study) (20) en el que los forámenes ovales permeables grandes, prevalecieron de manera significativa en pacientes con ataque criptogénico en comparación con aquellos con ataque de causa conocida. De manera adicional, se reportó que las imágenes cerebrales de los pacientes con forámenes ovales permeables grandes, sugieren un mecanismo embólico (33) y que el tamaño del foramen puede ser un factor de riesgo independiente que favorece los eventos cerebrovasculares recurrentes (34).

Aneurisma del septum auricular

El aneurisma del *septum auricular* es una redundancia del *septum auricular* que se detecta con mayor frecuencia a través de ecocardiografía transtorácica o con ecocardiografía transesofágica. Se define como una protrusión del *septum* mayor de 10 mm más allá del plano septal dentro de las aurículas derecha e izquierda. Su prevalencia en la población general es de 4,6% con ecocardiografía transesofágica (35-39).

En un comienzo, el aneurisma del *septum auricular* se consideró como un factor de riesgo independiente imputable a los eventos embólicos y su prevalencia es mayor entre estos pacientes (37, 39-42). Sin embargo, el estudio SPARC (6) afirmó que éste incrementa el riesgo en presencia de foramen ovale permeable, más que como una causa independiente de embolismo. También se sabe que aproximadamente en 60% de los pacientes con aneurisma del *septum auricular*, hay foramen ovale permeable asociado (35, 37, 38, 42-47) y que éste tiende a ser más grande en los pacientes con aneurisma del *septum auricular* que aquellos que no lo tienen (45, 48). Esto permite deducir que la asociación de aneurisma del *septum auricular* con eventos embólicos, podría basarse en la alta prevalencia de forámenes ovales permeables grandes.

De Castro y colaboradores (24), estudiaron el riesgo de ataque isquémico o de ataque isquémico transitorio

a tres años de seguimiento, mediante el uso de ecocardiografía transesofágica con contraste y hallaron 12,5% para aquellos pacientes con cortocircuito de derecha a izquierda en reposo o amplia movilidad de la membrana septal determinada por la suma de su excursión en reposo, contra 4,3% para aquellos sin cortocircuito de derecha a izquierda en reposo o poca movilidad septal.

Válvula de Eustaquio y red de Chiari

Son variantes anatómicas que dirigen el flujo sanguíneo hacia el foramen ovale permeable e incrementan la probabilidad de embolismo paradójico (49). La válvula de Eustaquio redundante, la red de Chiari o bandas filamentosas dentro de la aurícula derecha se asocian con más regularidad a foramen ovale permeable en pacientes con sospecha de embolismo paradójico que en los controles (45, 50, 51).

Alteraciones hemodinámicas, trombóticas o de hipercoagulabilidad

Durante ciclos cardiacos normales pueden ocurrir elevaciones transitorias de la presión auricular derecha (52), pero condiciones cardiacas patológicas la elevan de forma persistente y son la causa de embolismo paradójico al desarrollar cortocircuito de derecha a izquierda. Entre ellas se mencionan: embolismo pulmonar (53, 54), infarto del ventrículo derecho (55), insuficiencia tricúspide severa (56) y dispositivos de asistencia mecánica del ventrículo izquierdo (57).

Recientemente, se reportó el hallazgo más frecuente de trombos venosos en las venas pélvicas en jóvenes con ataque criptogénico que en aquellos con causa definida del ataque (58) y se relacionó con la presencia de foramen ovale permeable.

Así mismo, varios estudios reportan más alta frecuencia de estados protrombogénicos en pacientes con ataque criptogénico y foramen ovale permeable (59-62).

En resumen, los mecanismos causantes de ataque asociado a presencia de foramen ovale permeable, aún son motivo de especulación y los esfuerzos de los investigadores se dirigen a identificar «pacientes de alto riesgo» con el fin de hacer prevención secundaria. Éstos son: menores de 55 años de edad, ataque recurrente, hallazgo de cortocircuito de derecha a izquierda espontáneo en la ecocardiografía, hipermovilidad del *septum primum*; foramen ovale permeable en forma de túnel y estados procoagulantes de la circulación.

Otras condiciones clínicas y su relación con el foramen ovale permeable

Migraña

Desde cierto tiempo atrás, la migraña con aura se considera como un factor de riesgo de ataque isquémico en individuos jóvenes, cuando éste ocurre durante la crisis aguda (63), y se encontró una asociación significativa entre foramen ovale permeable y amnesia global transitoria (64). Pequeños estudios epidemiológicos y clínicos (65-71) sugieren un notable incremento en la presencia de foramen ovale permeable en sujetos que sufren migraña con aura, versus individuos con migraña sin aura. El hallazgo de cortocircuito de derecha a izquierda en reposo, a través de un foramen ovale permeable, es más común en pacientes con migraña y aura (15%) que en pacientes con foramen ovale permeable (0%) (67). La razón de esta asociación no está bien definida, pero los pequeños embolismos paradójicos o el paso de serotonina no metabolizada en el pulmón, se consideran como posibles causas.

Algunos estudios de reciente publicación demuestran una reducción significativa de las crisis de migraña en pacientes con foramen ovale permeable y aneurisma del *septum* auricular a quienes se les ha practicado cierre del defecto con un dispositivo transcatéter, lo cual apoya el potencial papel del foramen ovale permeable (72).

Buzos

Con frecuencia, en buceadores con historia de malestar de descompresión y evidencia de lesiones cerebrales en la resonancia magnética, se halla foramen ovale permeable. Schwerzmann y colaboradores (73) reportaron que los buceadores con foramen ovale permeable reincluidos en su estudio, tuvieron 4,5 veces más eventos de malestar por descompresión y dos veces más lesiones cerebrales isquémicas, que aquellos sin foramen ovale permeable. Reul y colaboradores (74) encontraron en su grupo de estudio 52% de lesiones subcorticales en buceadores con foramen ovale permeable vs. 20% en los controles, y sugieren que en los primeros son secundarias a embolismo gaseoso arterial paradójico durante la descompresión. De otra parte, Knauth y colaboradores (75) detectaron cortocircuito de derecha a izquierda con ultrasonografía Doppler en buzos y reportaron múltiples lesiones cerebrales en la resonancia magnética exclusivamente en aquellos sujetos con cortocircuito de derecha a izquierda, por lo cual presumen que proviene de un foramen ovale permeable.

Opciones terapéuticas

Hasta ahora no existen guías de consenso para el tratamiento de pacientes con ataque criptogénico y presencia de foramen ovale permeable. A continuación, se revisa el estado actual de las opciones terapéuticas disponibles para el manejo de estos pacientes.

Tratamiento médico

Este es el tratamiento convencional y más conservador, y consiste en la administración de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. El análisis de un subgrupo del estudio WARSS (Warfarin Aspirin Recurrence Stroke Study (76) demostró alta incidencia de ataque recurrente o muerte a dos años de seguimiento: 15% con warfarina y 17% con ácido acetil salicílico. El registro prospectivo en pacientes con ataque realizado por Mas y colaboradores (21), de edades entre los 15 y los 55 años y tratamiento con ácido acetil salicílico, demostró que los pacientes con foramen ovale permeable y aneurisma del *septum* auricular, tuvieron mayor riesgo de ataque recurrente a cuatro años de seguimiento con respecto a pacientes sin anomalías septales o con anomalías septales solas: 15,2% para ataque isquémico y 19,2% para ataque isquémico transitorio. El estudio del comité de calidad de la Asociación Americana de Neurología, relativamente reciente, (77) concluye que entre los pacientes tratados con medicamentos, el foramen ovale permeable no se asocia con incremento del riesgo para ataque isquémico recurrente o muerte, pero que la presencia de foramen ovale permeable y aneurisma del *septum* auricular incrementa el riesgo de ataque recurrente en pacientes menores de 55 años, mas no de muerte.

Homma y Saco (32), en una minuciosa revisión, resumieron la tasa de eventos recurrentes de los estudios disponibles publicados desde 1990. Se consideraron 943 pacientes con edad promedio de 45 años, tratados con medicamentos y con una duración media de seguimiento de 33 meses. La tasa anual de ataque es de 1,98% (95% IC, 1,48 a 2,60) y de ataque o muerte 3,12% (95% IC, 2,32 a 4,11). Al comparar a los pacientes tratados con warfarina con aquellos tratados con ácido acetil salicílico, no hubo diferencia significativa, aunque el estudio no es lo suficientemente fuerte para este propósito. El riesgo de sangrado mayor, en particular con warfarina, se estimó en 1% a 2% por año.

Cierre quirúrgico

En la misma revisión, Homma y Sacco (32) demuestran la tasa de eventos recurrentes en pacientes con

foramen ovale permeable tratados mediante cirugía. Se consideraron 161 pacientes con edad media de 43 años y un seguimiento medio de 22 meses. La tasa anual de ataque fue de 0,34% (95% IC, 0,01 a 1,89) y la de ataque o muerte de 0,85% (95% IC, 0,10 a 3,07). Sin embargo, en este análisis es bajo el número de pacientes debido al advenimiento de la técnica de cierre percutáneo con dispositivos, que es un procedimiento menos cruento y de más bajo riesgo. El procedimiento quirúrgico ha perdido vigencia y sólo se utiliza para resolver complicaciones o casos fallidos, que son muy escasos, de los pacientes tratados con cierre percutáneo.

Cierre percutáneo

El objetivo del cierre de un foramen ovale permeable en pacientes con ataque criptogénico, es prevenir la recurrencia de accidente cerebral vascular o de ataque isquémico transitorio. Debido a que el foramen ovale permeable representa una lesión reparable, el cierre percutáneo con dispositivo tomó fuerza en los últimos años como la opción más adecuada, pero aún no se concluyen los trabajos prospectivos de selección al azar que se están llevando a cabo.

Al inicio de la década de los noventa se publicó la primera serie de 36 pacientes (78) a quienes se les practicó cierre de un defecto interauricular después de un ataque; se demostró una reducción significativa de ataque recurrente y desde entonces se desarrollaron varios dispositivos para el cierre del foramen ovale permeable, cada uno con características técnicas diferentes.

El cierre completo tiene una tasa variable de éxito que oscila entre 90% y 98% (79-81). La presencia de cortocircuito residual predice recurrencia, la cual es mayor durante el primer año del cierre percutáneo del foramen ovale permeable (81-83).

En la revisión de Homma y Sacco (32) se recopilaron 1.430 pacientes sometidos a cierre percutáneo de foramen ovale permeable con edad media de 46 años y un período de seguimiento de 18 meses. El uso de warfarina o antiagregantes plaquetarios después del cierre, fue variable. La tasa anual de ataque fue de 0,19% (95% IC, 0,05 a 0,49) y de ataque o muerte 1,15% (95% IC, 0,46 a 2,37). En 1,5% de los pacientes ocurrieron complicaciones mayores como muerte, hemorragia mayor, taponamiento cardiaco y embolismo pulmonar fatal. En 7,9% se reportaron complicaciones menores tales como arritmias auriculares, fractura de las ramas del dispositivo, embolismo del dispositivo, trombosis del dispositivo,

cambios en el electrocardiograma y formación de fístulas arterio-venosas. La formación de trombos sobre el dispositivo puede depender del dispositivo utilizado (84) y ocurrió en 2% de los casos (20/1.000).

En la tabla 2 se observan cada una de las tasas anuales de ataque y ataque o muerte en las diferentes opciones de tratamiento del foramen ovale permeable.

Tabla 2.

TASA ANUAL DE ATAQUE Y ATAQUE O MUERTE SEGÚN LA OPCIÓN TERAPÉUTICA DEL FORAMEN OVALE PERMEABLE.

| Tratamiento | Ataque | Ataque o muerte |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Médico | 1,98% (95% IC, 1,48 a 2,60) | 3,12% (95% IC, 2,32 a 4,11) |
| Cierre quirúrgico | 0,34% (95% IC, 0,01 a 1,89) | 0,85% (95% IC, 0,10 a 3,07) |
| Cierre percutáneo | 0,19% (95% IC, 0,05 a 0,49) | 1,15% (95% IC, 0,46 a 2,37) |

Ballerini y colaboradores, en una revisión muy reciente de la literatura, concluyen que hay alguna evidencia que apunta a comprobar que el cierre percutáneo del foramen ovale permeable produce más baja tasa de eventos en comparación con la terapia médica. Para ello se llevan a cabo estudios prospectivos con escogencia al azar, tres de ellos en los Estados Unidos y uno en Europa y Australia; éstos son: *The Randomized Evaluation of Recurrent Stroke comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment (RESPECT)*, el cual evalúa pacientes que sufrieron ataque criptogénico y tenían foramen ovale permeable y los somete por selección al azar a cierre con dispositivo Amplatzer o a tratamiento médico (warfarina o antiagregantes plaquetarios). *El CLOSURE I Study*, que incluye pacientes que padecieron ataque criptogénico o ataque isquémico transitorio debido a embolismo paradójico y los distribuye por selección al azar: a un grupo se le practica cierre percutáneo con dispositivo StarFlex y al otro se le trata con ácido acetil salicílico y warfarina, ambos según el criterio del médico tratante.

El CARDIA PFO incluye pacientes que tuvieron ataque criptogénico y los enrola por selección al azar en dos grupos: los que reciben un dispositivo Cardio PFO y los que reciben terapia anticoagulante.

Así mismo, en Europa y Australia se desarrolla el estudio *Patent Foramen Ovale and Cryprogenic Embolism (PC)* que utiliza dispositivo Amplatzer y selecciona pacientes al azar con foramen ovale permeable y los incluye en cierre percutáneo con dispositivo o en tratamiento médico con antiagregantes plaquetarios o warfarina, con base en la decisión del médico tratante. Es preciso anotar que los estudios en mención se adelantan con un

período de seguimiento de dos años y que todos los grupos de pacientes sometidos a cierre con dispositivo, también reciben tratamiento médico por un período variable de tiempo.

El papel que desempeña la ecocardiografía transesofágica en el cierre percutáneo del foramen ovale permeable, es fundamental porque permite dirigir al intervencionista para llevar el dispositivo al lugar apropiado del tabique septal interauricular y ayuda a que su instalación en el defecto tenga la alineación adecuada para un cierre exitoso. Éste puede comprobarse por la ausencia o mínima presencia residual de cortocircuito de derecha a izquierda, con la inyección de contraste (solución salina agitada) a través del catéter, una vez el dispositivo esté en condiciones de ser liberado. Cuando queda un pequeño grado de cortocircuito de derecha a izquierda, éste desaparece con la endotelialización progresiva del dispositivo que produce el cierre total definitivo.

Conclusiones

El foramen ovale permeable es un defecto frecuente en la población general y 40% de los ataques isquémicos son criptogénicos. Cada vez con más asiduidad los trabajos de investigación apoyan la relación causal entre foramen ovale permeable y ataque criptogénico y hay evidencia que indica que la asociación de aneurisma del *septum* auricular con foramen ovale permeable, incrementa el riesgo de ataque isquémico.

El método diagnóstico más sensible es la ecocardiografía transesofágica con inyección periférica de solución salina agitada, la cual debe practicarse a todo sujeto que haya sufrido un ataque criptogénico, con miras a identificar ese subgrupo de pacientes que probablemente han experimentado embolismo paradójico y a prevenir ataques recurrentes.

Mientras no se disponga de los resultados de estudios prospectivos con escogencia al azar que se están llevando a cabo, no puede demostrarse la superioridad de un método terapéutico sobre otro para prevenir ataques recurrentes. Sin embargo, parece que el cierre percutáneo con dispositivo, es el tratamiento indicado en gente joven. Tanto el cierre quirúrgico como el percutáneo han demostrado disminución de la tasa de eventos embólicos subsecuentes, pero la aproximación percutánea es me-

nos invasiva, menos cruenta, causa menor morbilidad y es tan exitosa que parece razonable considerarla como primera opción en la medida que la tasa de complicaciones de la implantación del dispositivo disminuya y se desarrollen dispositivos más simples y confiables. Esta será, como ya parece, la opción de tratamiento más indicada.

Bibliografía

- Cohnheim J. Thrombose und Embolie: vorlesung uber allgemeine pathologie. Berlin, Germany: Hirschwald; 1877. p. 134.
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-1152.
- Webster MWI, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-12.
- 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. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20.
- Sweeney LJ, Rosenquist GC. The normal anatomy of the atrial septum in the human heart. *Am Heart J* 1979; 98: 194-199.
- Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARK study: Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 862-869.
- The French Study of Aortic plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrence ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216-1221.
- Amarencu P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474-1479.
- Jones EF, Kalmam JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26: 218-224.
- Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *JAMA* 1987; 258: 2704-2707.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Sandok BA, O'Fallon WM. Prospective comparison of a cohort with asymptomatic carotid bruit and a population-based cohort without carotid bruit. *Stroke* 1990; 21: 984-988.
- Levy DE. Transient CNS deficits: a common, benign syndrome in young adults. *Neurology* 1988; 38: 831-836.
- Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 479-482.
- Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke* 1983; 14: 110-114.
- Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993; 24: 1865-1873.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382-390.
- Mohr JP. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1197-1198.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999; 30: 2513-2516.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale; patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-2631.
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-1746.
- Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am Heart J* 1986; 112: 141-145.
- Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1478-1480.
- De Castro S, Cartoni d, Fiorelli M, Auzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31: 2407-2413.
- Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 66-72.
- Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh TK, Grogan HR, Choi D, Schnittger I. Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke* 1991; 22: 734-739.
- Stoddard MF, Keedy DL, Dawkins PR. The cough test is superior to the Valsalva maneuver in the delineation of right-to-left shunting through a patent foramen ovale during contrast transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1993; 125: 185-189.
- Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 1998; 50: 1423-1428.
- Hausmann D, Mugge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1030-1038.
- Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihailatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25: 582-586.
- Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt-Pohlmann M, Hilz MJ, Hecht M, Neundörfer B. Detektion eines offenen Foramen ovale: Transösophageale Echokardiographie und transkraniale Doppler-sonographie mit Ultraschallkontrastmittel sind «ergänzende, nicht konkurrierende Methoden». *Med Klin (Munich)* 1999; 94: 367-370.
- Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112: 1063-1072.
- Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C, Brainin M, Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale size an embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944-948.
- Schuchlenz HW, Ueihls W, Horner S, Quehenberger F. The association between diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular event. *Am J Med* 2000; 109: 456-462.
- Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1000-1009.
- Schreiner G, Erbel R, Mohr-Kahaly S, Kramer G, Henkel B, Meyer J. Nachweis von aneurysmen des Vorhofseptums mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie. *Z Kardiol* 1985; 74: 440-444.
- Zabalgoitia-Reyes M, Herrera C, Ghandi DK, Mehlmán DJ, McPherson DD, Talano JV. A possible mechanism for neurologic ischemic events in patients with atrial septal aneurysm. *Am J Cardiol* 1990; 66: 761-764.
- Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez R, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm a stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1223-1229.
- Mirode A, Tribouilloy C, Boey S, Hadj Kasem L, Choquet D, Lesbre JP. Aneurysmes du septum interauriculaire: apport de l'échographie transoesophagienne: relation avec les accidents systemiques emboliques. *Ann Cardiol Angiol (Paris)* 1993; 42: 7-12.
- Labovitz AJ, Camp A, Castello R, Martin TJ, Ofili EO, Rickmeyer N, Vaughn M, Gomez CR. Usefulness of transesophageal echocardiography in unexplained cerebral ischemia. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1448-1452.
- Alberts GW, Comess KA, DeRook FA, Bracci P, Atwoot JE, Bolger A, Hotson J. Transesophageal echocardiographic findings in stroke subtypes. *Stroke* 1994; 25: 23-28.
- Di Tullio M, Sacco RR, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461-465.
- Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Association between atrial septal aneurysm and patent foramen ovale in young patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 4-10.
- Burger AJ, Sherman AB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysms: a prospective, long-term study. *Am Heart J* 2000; 139: 149-152.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1066-1072.

46. Mügge A, Daniel WG, Argemann C, Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients: a multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 91: 2785-2792.
47. Hanley PC, Tajik AJ, Edwards WD, Reeder GS, Hagler DJ, Seward JB. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography; report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1370-1382.
48. Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovale: an analysis with transmitral Doppler Scanning. *Am Heart J* 2003; 145: 730-736.
49. Hickie JB. The valve of inferior vena cava. *Br Heart J* 1956; 18: 320-326.
50. Schuchlenz HW, Suarer G, Weihs W, Rehak P. Persisting Eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 231-233.
51. Scheider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 203-210.
52. Langholz D, Louie EK, Konstadt SN, Rao TL, Scanlon PJ. Transesophageal echocardiographic demonstration of distinct mechanisms for right to left shunting across a patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1112-1117.
53. Lapostolle F, Borron SW, Surget V, Sordelet D, Lapandry C, Andnet F. Stroke associated with pulmonary embolism after air travel. *Neurology* 2003; 60: 1983-1985.
54. Kasper W, Geibel A, Tiede M, Just H. Patent foramen ovale in haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 561-564.
55. Bansal RC, Marsa RJ, Holland D, Beehler C, Gol PM. Severe hypoxemia due to shunting through a patent foramen ovale: a correctable complication of right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 188-192.
56. Harpaz D, Motro M, Kaplinsky E, Vered Z. Right-to-left shunt through a patent foramen ovale caused by severe tricuspid regurgitation detected with color Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 77-80.
57. Shapiro GC, Leibowitz DW, Oz MC, Weslow RG, Di Tullio MR, Homma S. Diagnosis of patent foramen ovale with transesophageal echocardiography in a patient supported with left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 594-597.
58. Cramer SC, Rordorf G, Maki Jh, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli From Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) Study. *Stroke* 2004; 35: 46-50.
59. Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci* 1998; 160: 158-160.
60. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, Akkawi NM, Albertini A, Assanelli D, Vicnolo LA, Padovani A. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003; 34: 28-33.
61. Kartunnen B, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutations may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 261-268.
62. Lichy C, Reuner KH, Buggle F, Litfin F, Rickmann H, Kunze A, et al. Prothrombin G20210A mutation, but not factor V Leiden, is a risk factor in patients with persistent foramen ovale and otherwise unexplained cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 83-87.
63. Buring JE, Hebert P, Rameo J, Kittross A, Cook N, Manson J, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the physicians health study. *Arch Neurol* 1995; 52: 129-134.
64. Klotsch C, Silwka U, Berlit P, Noth J. An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia: analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol* 1996; 53: 504-508.
65. 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: 327-330.
66. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrisson WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648-1651.
67. Anzola GP, Magoni M, Guindani M. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999; 52: 1622-1625.
68. Milhand D, Bogousslavsky J, Van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001; 57: 1805-1811.
69. Lamy C, Giannini C, Zuber M, Arquiza 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. *Stroke* 2002; 33: 706-711.
70. Moraldi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Intervent Cardiol* 2003; 16: 39-42.
71. Azarbal B, Toris J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 489-492.
72. Reisman M, Christofferson RD, Jerurum J, Olsen JV, Spencer MP, Krabill KA, et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 493-495.
73. Schwerzmann M, Seiler C, Lipp E, et al. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med* 2001; 134: 21-24.
74. Reul J, Weis J, Jung A, Willmes K, Thron A. Central nervous system lesions and cervical disc herniations in amateur divers. *Lancet* 1995; 345: 1403-1405.
75. Knauth M, Ries S, Pohmann S, et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *BMJ* 1997; 314: 701-705.
76. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie K, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-1451.
77. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1042-1050.
78. Bridges ND, Hellebrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992; 86: 1902-1908.
79. Windecker S, Meier B. Interventional PFO closure: what we see is but the tip of the iceberg. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 199-201.
80. Butera G, Bini MR, Chessa M, Bedogni F, Onofri M, Carminati M. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Ital Heart J* 2001; 2: 115-118.
81. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003; 107: 5-9.
82. Onorato E, Melzi G, Casilli F, Pedoni L, Rigatelli G, Carrozza A, et al. Patent foramen ovale with paradoxical embolism: mid-term results of transcatheter closure in 256 patients. *J Intervent Cardiol* 2003; 16: 43-50.
83. Windecker S, Wahl A, Chattejee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000; 101: 893-898.
84. Krumdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, Sievert H. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 310-312.
85. Ballerini L, Cifarelli A, Ammirati A, Gimigliano F. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. A review. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 34-38.