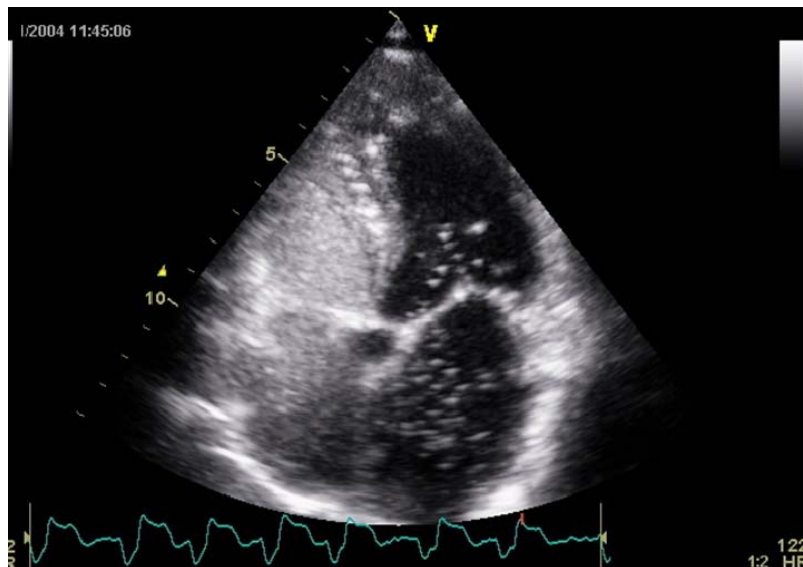




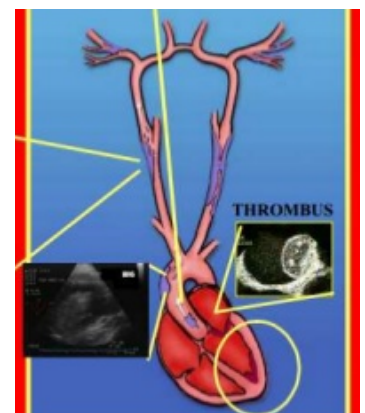
# **FORAMEN OVAL PERMEABLE Y SU RELACIÓN ACTUAL CON LOS ACCIDENTES CEREBRO VASCULARES**



**AUTOR: AROIA GOICOECHEA CALVO**  
**6º CURSO GRADO MEDICINA 2015**  
**TUTOR: JUAN DE DIOS ESCOLAR CASTELLÓN**



**Universidad  
Zaragoza**



## RESUMEN

El foramen oval permeable (FOP) es una lesión cardíaca congénita presente en el 25% de la población adulta. Resulta de la falta de fusión del septum primum y secundum después del nacimiento, la mayoría se descubre de manera incidental y no tiene consecuencias clínicas. Sin embargo, recientemente su presencia se ha relacionado con múltiples entidades clínicas, como el ictus idiopático, de origen desconocido o criptogénico, la migraña, el síndrome de platipnea ortodesoxia y la enfermedad por descompresión.

El ictus de origen desconocido o criptogénico representa hasta el 40% de todos los ictus isquémicos. Hay gran controversia respecto al papel del cierre percutáneo del foramen oval permeable en el ictus criptogénico. Recientemente se han publicado estudios aleatorizados, como son el CLOSURE, RESPECT y PC-trial, que no han conseguido demostrar que el cierre percutáneo se asocie a una reducción de ictus en comparación con el tratamiento médico con antiagregantes o anticoagulantes. Aun así, los últimos metanálisis de estos estudios, han demostrado que el cierre percutáneo del FOP podría ser beneficioso para determinados grupos de pacientes. En esta revisión bibliográfica se abordarán los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el ictus idiopático y el foramen oval permeable, los métodos diagnósticos, los beneficios existentes del cierre percutáneo del foramen oval permeable, junto a las indicaciones en los distintos grupos de riesgo, para poder prevenir los accidentes cerebrovasculares isquémicos relacionados con esta lesión cardíaca congénita

## ABSTRACT

Patent foramen ovale (PFO) is a congenital heart defect present in 25% of the adult population. Results from the lack of fusion between septum primum and secundum after birth, most of them are discovered incidentally and have no clinical consequence. However, recently the presence of PFO has been associated with a range of clinical conditions such as cryptogenic stroke, migraine, platypnea-orthodeoxia syndrome, and decompression illness.

Cryptogenic stroke, or the stroke of unknown origin, accounts for up to 40% of all ischemic strokes. There has been heated debate about the role of percutaneous closure of PFO in patients with cryptogenic stroke. Recently, randomized studies have been published such as CLOSURE, RESPECT, and PC-trial. None of these demonstrated that percutaneous closure was associated with a decreased incidence of stroke compared to medical treatment with antiplatelet agents or anticoagulants. Nevertheless, the last metaanalyses of these studies have shown that percutaneous closure of PFO could be beneficial for certain patient groups. In this review, we analyzed the pathophysiological mechanisms involved in idiopathic stroke and patent foramen ovale, the diagnostic methods, the benefits published of percutaneous closure, and the treatment indications established in the risk groups, in order to prevent ischemic stroke associated with this congenital heart defect.

# ÍNDICE

1) INTRODUCCIÓN .....	4
2) ÍNDICE DE ACRÓNIMOS.....	5
3) OBJETIVOS .....	5
4) MATERIAL Y MÉTODOS .....	6
5) RESULTADOS.....	6
<b>5.1. RECUERDO HISTÓRICO</b>	6
<b>5.2. EMBRIOGÉNESIS</b>	7
5.2.1. División aurícula primitiva	8
<b>5.3. EPIDEMIOLOGÍA</b>	10
5.3.1. Prevalencia del Foramen Oval	12
Permeable en el ictus criptogénico	
<b>5.4. FISIPATOLOGIA: RELACIÓN ICTUS-FOP</b>	14
5.4.A. Embolización paradójica	16
5.4.B. Mecanismo trombogénico	20
5.4.C. Aumento de arritmogenicidad	21
<b>5.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS</b>	22
5.5.1. Cuantificación tamaño y cortocircuito	23
<b>5.6. OTRAS ENTIDADES ASOCIADAS</b>	25
5.6.1. Migraña	26
5.6.2. Síndrome Platipnea	27
5.6.3. Enfermedad por descompresión	27
<b>5.7. TRATAMIENTO</b>	29
5.7.1. Tratamiento médico	29
5.7.2. Cierre percutáneo del foramen oval	30
permeable	
5.7.3. Tratamiento médico versus	33
percutáneo	
5.7.4 Logaritmo terapéutico	34
5.7.5. Dispositivos percutáneos	34
<b>5.8. CONCLUSIONES</b>	35
6) BIBLIOGRAFÍA .....	36

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad en España, el ictus constituye la segunda causa de muerte en los varones y la primera en las mujeres, representando el 11,5 % del total de fallecimientos en nuestro país<sup>27</sup>. Según datos de la sociedad Española de Neurología, cada 6 minutos se produce un ictus en España, concretamente, cada año mueren 40.000 españoles por esta causa, y globalmente en Europa 650.000 personas. Además, esta enfermedad cerebrovascular, representa la primera causa de incapacidad física en las personas adultas<sup>18</sup>, y todo esto conlleva un importante porcentaje del gasto sanitario<sup>105</sup>, sin tener en cuenta el coste económico que supone para una familia un enfermo con ictus<sup>1</sup>.

El ictus criptogénico, de origen desconocido o idiopático, representa el 30-40%<sup>28</sup> de todos los ictus, y este porcentaje puede ser mayor en pacientes menores de 55 años, llegando hasta un 64% según los últimos datos de la Sociedad Española de Neurología, a pesar de realizar un estudio cardiológico exhaustivo<sup>17</sup>. Además, el ictus de causa desconocida, tiene un porcentaje de recurrencia entre el 10 y el 30 %<sup>122</sup> según distintos autores y conlleva dificultades para el manejo terapéutico y la profilaxis secundaria<sup>31</sup>.

En el ictus criptogénico se observan diferentes causas patológicas, no obstante, cuando se estudian estos pacientes como grupo, se observa un porcentaje significativamente más alto de foramen oval permeable (FOP)<sup>6</sup>, comparado con la población sana o con pacientes con ictus no criptogénico<sup>45</sup>. Por ello supone un desafío para el mundo global<sup>81</sup> en el que vivimos prevenir el mayor número de casos que sean posibles, y esta asociación, con el foramen oval permeable (FOP), va en camino de que existan menos accidentes cerebrovasculares de causa prevenible<sup>102</sup>.

El foramen oval desde el punto de vista anatómico es una comunicación entre las aurículas, que empieza en el área de la fossa ovalis, en el lado derecho de la aurícula, hasta el ostium secundum en su lado izquierdo. Habitualmente se cierra de forma espontánea los primeros días después del parto<sup>64</sup>. Cuando la fusión entre el septum primum y el septum secundum es inadecuada, da lugar a un foramen oval permeable.



**Figura 1:** Corazón fetal abierto por el atrio derecho, para mostrar un defecto en tabique interauricular (círculo morado). Se aprecia un extenso foramen secundum, que no alcanza a ser

## 2. ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

- **AI:** Aurícula izquierda
- **AIT:** Ataque isquémico transitorio
- **ASA:** Aneurisma del septo auricular
- **CIA:** Comunicación interauricular
- **D-I:** Derecha-izquierda
- **DE:** Desviación estándar
- **DTC:** Doppler transcraneal
- **DRM:** Resonancia magnética por difusión
- **ECG:** Electrocardiograma
- **ETE:** Ecocardiograma transesofágica
- **ETT:** Ecocardiograma transtorácica.
- **FA:** Fibrilación auricular
- **FOP:** Foramen oval permeable
- **IC:** Intervalo de confianza
- **MHz:** Megahertzios
- **OR:** Odds Ratio
- **RM:** Resonancia magnética
- **TC:** Tomografía computerizada
- **TSA:** Troncos supraórticos
- **TVP:** Trombosis venosa profunda

## 3. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son la revisión bibliográfica del cierre del foramen oval permeable (FOP) y su relación con la disminución de los ictus criptogénicos o idiopáticos. En esta revisión bibliográfica he buscado los factores anatómicos, bioquímicos y fisiopatogénicos existentes que contribuyen a esta asociación, con las características clínicas de los pacientes con foramen oval permeable (FOP) y el riesgo de ictus, y sus repercusiones a la hora de ofrecer la mejor solución terapéutica posible.

Cobrarán especial atención, los últimos procedimientos terapéuticos publicados, la comparación entre el tratamiento médico y quirúrgico, haciendo hincapié en los beneficios de cada uno, para poder definir un algoritmo terapéutico, según las características de cada paciente. En este trabajo también tendrán relevancia otras asociaciones recientes con el foramen oval permeable (FOP) como son la migraña, síndrome de platipnea y el síndrome de descompresión.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

A través de las bases de datos de Pubmed, ScientDirect, Cochrane, entre otros, he realizado mi estudio bibliográfico sobre la situación actual del foramen oval permeable, y su relación con los ictus de origen idiopático. Para la búsqueda de los artículos científicos he utilizado las siguientes palabras clave: Foramen oval permeable, infarto criptogénico, tratamiento del foramen oval permeable, migrañas, cierre percutáneo del foramen oval permeable, tratamiento médico del foramen oval permeable.

Mediante los artículos publicados que he encontrado, he accedido a documentos de consenso de las Sociedades de Cardiología Española, Europea, Americana y México, sobre la situación actual de esta relación del foramen oval permeable. En total el número de artículos revisados ha sido 103. En resumen, estos son los aspectos que he desarrollado de forma minuciosa: Foramen oval permeable en la historia, epidemiología, fisiopatología, relación fisiopatogénica con los ictus, métodos diagnósticos, tratamiento, pronóstico y morbi-mortalidad.

## 5. RESULTADOS

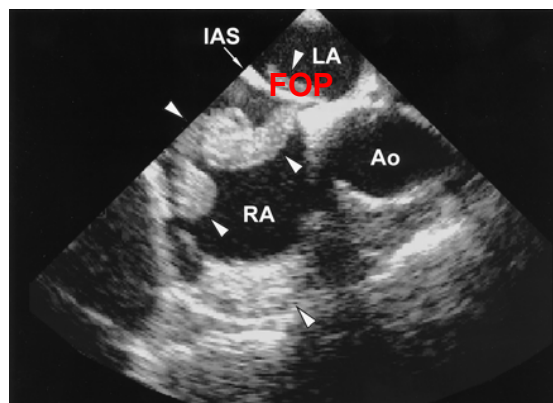
### 5.1. RECUERDO HISTÓRICO

James Jeffray, profesor de anatomía en la universidad de Glasgow de 1790 a 1848, describió el hecho de que en el feto la sangre pasaba desde la aurícula derecha a la izquierda a través del foramen oval<sup>117</sup>.

La primera publicación de una embolia paradójica a través del foramen oval se atribuye a Julius Cohnheim (1839-1884), un discípulo de Virchow y Traube; describió un caso de una embolización de la arteria cerebral media en una mujer de 35 años que tenía una trombosis venosa profunda en una de sus extremidades inferiores.

No obstante, ha sido difícil diagnosticar el foramen oval permeable in vivo<sup>26</sup>, hasta el desarrollo de la ecocardiografía y su capacidad para visualizar el cortocircuito interauricular, con la inyección de contraste salino. A partir de entonces se ha podido observar, en algunas ocasiones<sup>101</sup>, el tránsito de trombos desde la aurícula derecha a la izquierda a través del foramen oval permeable<sup>4</sup>.

**Figura 2:** Imagen multiplano 60° de ETT mostrando un émbolo de 10 cm en paciente con trombosis venosa profunda (flechas blancas) tromboembolismo pulmonar e infartos cerebrales. Vemos la salida de un trombo por el foramen oval permeable(en rojo). Ao: Aorta ascendente; IAS: Septo interauricular; LA: Aurícula izquierda; RA: Aurícula derecha (Kessel Shaeffer, Circulation,



2001).

En 1988<sup>33</sup>, se comunicó la primera experiencia del estudio de foramen oval permeable con Doppler Transcraneal<sup>78</sup>, gracias al estudio de Sharma y cols<sup>64</sup>. Posteriormente varios estudios han comparado la detección de cortocircuito entre la ETE y el Doppler Transcraneal (DTC) realizados de manera no simultánea<sup>6</sup>.

Con estas publicaciones empezaba a tomar más fuerza la posible relación de las alteraciones del septo interauricular<sup>75</sup> y, en concreto, del FOP con la etiopatogenia del ictus isquémico.

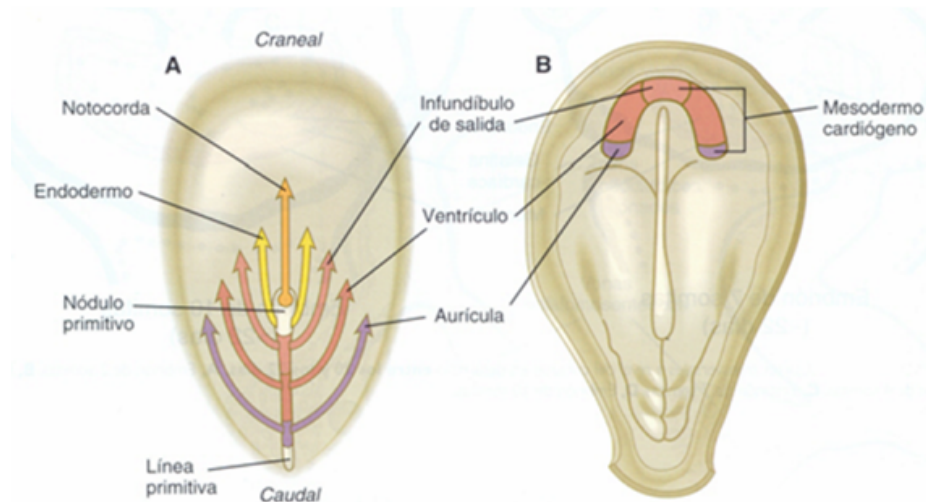
## **5.2. EMBRIOGÉNESIS**

El corazón es el único órgano que comienza su función en una etapa muy temprana de su morfogénesis. El embrión ya no es capaz de satisfacer sus requerimientos nutritivos exclusivamente por difusión, por tanto es imprescindible la formación del sistema cardiovascular, para adquirir el oxígeno y los nutrientes a través de la sangre materna, así como para la eliminación de dióxido de carbono y productos de desecho<sup>2</sup>. Todo ello, transcurre entre la tercera y sexta semanas de la gestación. Concretamente, es hacia la mitad de la 3ª semana cuando el sistema cardiovascular empieza a formarse<sup>77</sup>.

Las células cardíacas progenitoras se encuentran en el epiblasto, inmediatamente laterales a la línea primitiva. Desde ahí migran a través de la línea primitiva en orden anteroposterior<sup>40</sup>. Las que migran en primer lugar, son las células destinadas a formar los segmentos craneales del corazón y el tracto de salida, y luego lo hacen en orden sucesivo las células que forman las porciones más caudales, el ventrículo izquierdo, el ventrículo derecho y el seno venoso respectivamente. Las células avanzan en dirección craneal y se disponen rostralmente a la membrana bucofaríngea y a los pliegues neurales. Aquí se sitúan debajo de la hoja esplácnica de la lámina del mesodermo lateral<sup>65</sup>.

En este período, en el estadio presomita del desarrollo, el endodermo faríngeo subyacente las induce a formar mioblastos cardíacos<sup>12</sup>. Los islotes sanguíneos también aparecen en este mesodermo, donde darán origen a células y vasos sanguíneos por el proceso de vasculogénesis<sup>110</sup>. Con el tiempo los islotes se unen y constituyen un tubo revestido de endotelio rodeado por mioblastos con forma de herradura. Esta región se conoce como campo cardiogénico; la cavidad intraembrionaria situada por encima formará después la cavidad pericárdica.

Los islotes sanguíneos aparecen en este mesodermo, donde darán lugar a vasos y células sanguíneas por el proceso de vasculogénesis. Además de la región cardiogénica, aparecen a ambos lados otros islotes sanguíneos, que se disponen paralelamente y próximos a la línea media del campo embrionario. Estos islotes forman un par de vasos longitudinales, las aortas dorsales



**Figura 3:** Las células cardíacas progenitoras del epiblasto en la tercera semana de gestación(A), migración de las células cardíacas por la línea primitiva y (B) herradura cardíaca (recuperado de [//www.cardiomedica.es/ccbasicas/embrio/index.php](http://www.cardiomedica.es/ccbasicas/embrio/index.php))

El corazón y sus grandes vasos comienzan a formarse a partir de parejas bilaterales de tubos. En el mesodermo cardígeno se unen por la línea media para formar a un único tubo que dará lugar al sistema vascular primitivo. Los orígenes celulares del corazón son desde el mesodermo esplácnico, mesodermo cefálico paraaxial y lateral hasta el extremo caudal del tercer somita<sup>40</sup>. Cuando comienza a formarse tiene simetría bilateral y poco después tiene un plegamiento hacia la derecha lo que lo convierte en la primera estructura asimétrica del embrión<sup>65</sup>.

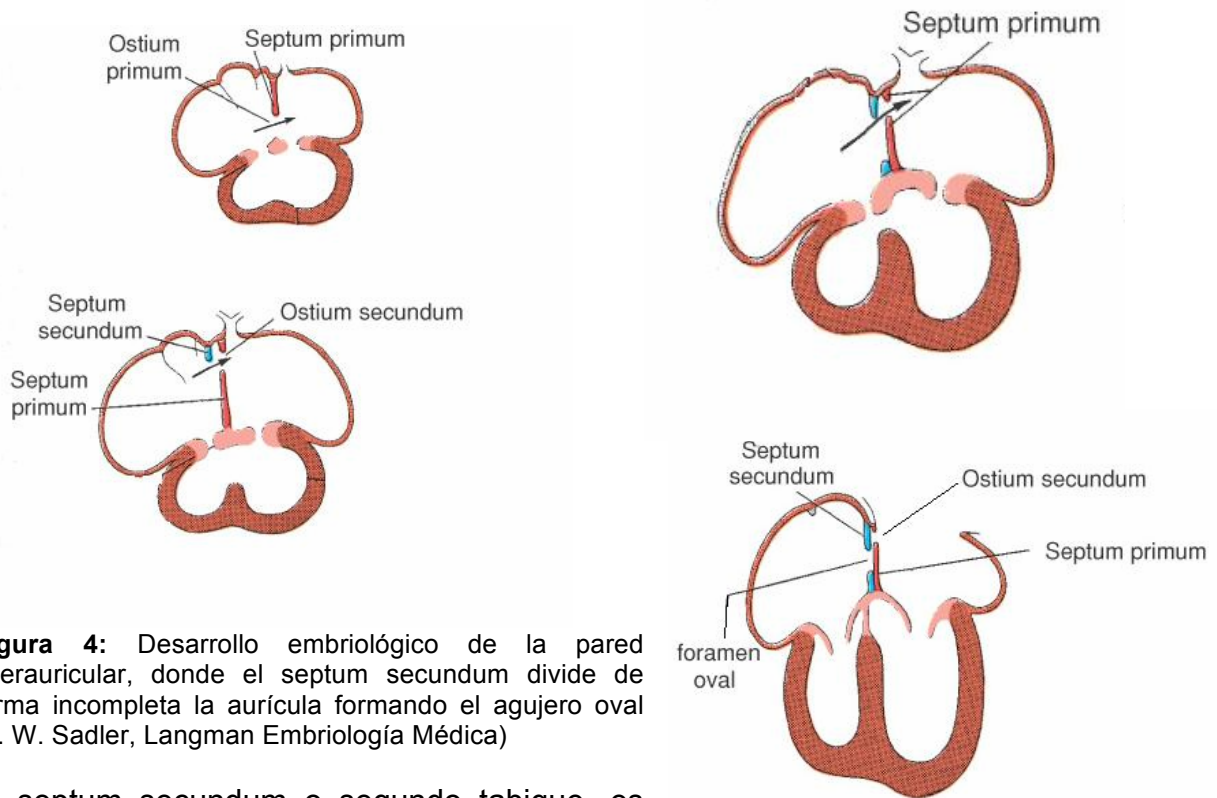
### **5.2.1. DIVISIÓN DE LA AURÍCULA PRIMITIVA**

La aurícula primitiva comienza a dividirse a finales de la 4ª semana, en una aurícula derecha y una aurícula izquierda mediante la formación y posterior modificación y fusión de 2 tabiques, el septum primum y septum secundum<sup>2</sup>. El septum primum o primer tabique es una membrana delgada, tiene forma de media luna, crece desde la pared dorsocraneal de la aurícula primitiva hacia los cojinetes endocárdicos en proceso de fusión, dividiendo parcialmente la aurícula común en mitades derecha e izquierda. Conforme crece este tabique como una cortina, se forma una abertura grande, el ostium primum, entre su borde libre en forma de media luna y cojinetes endocárdicos<sup>98</sup>. El ostium primum funciona como una derivación, que permite el paso de sangre oxigenada desde la aurícula derecha a la izquierda<sup>40</sup>.

El tamaño de este agujero se reduce progresivamente, hasta desaparecer, a medida que el primer tabique se fusiona con los cojinetes endocárdicos unidos para formar un tabique AV primitivo. Antes de su desaparición aparecen perforaciones, producidas por muerte celular programada en la parte central del primer tabique.



A finales de la sexta semana, a medida que este tabique se une a los cojinetes endocárdicos fusionados, las perforaciones coalescen y dan lugar a otra abertura, el ostium secundum<sup>40</sup>. Simultáneamente, el borde libre del primer tabique se une al lado izquierdo de los cojinetes endocárdicos fusionados, cerrando el ostium primum<sup>119</sup>. El ostium secundum garantiza un flujo continuo de sangre oxigenada desde la aurícula derecha a la izquierda.

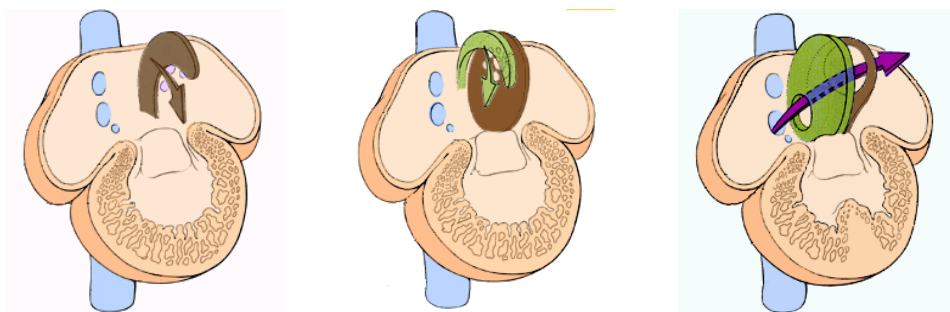


**Figura 4:** Desarrollo embriológico de la pared interauricular, donde el septum secundum divide de forma incompleta la aurícula formando el agujero oval (T. W. Sadler, Langman Embriología Médica)

El septum secundum o segundo tabique, es una membrana muscular, en forma de media luna, que crece desde la pared ventrocranial de la aurícula, inmediatamente a la derecha del septum primum. Conforme crece durante las semanas quinta y sexta, este grueso tabique se superpone gradualmente al ostium secundum del septum primum. El segundo tabique forma una división incompleta entre la aurículas: por consiguiente, se forma un agujero oval<sup>40</sup>. La porción craneal del primer tabique, inicialmente unida a la raíz de la aurícula izquierda, desaparece de forma gradual. La parte restante de dicho tabique, fijada a los cojinetes endocárdicos fusionados, forma la válvula a modo de solapa del agujero oval. En la semana 32 de la gestación, el foramen oval suele tener un diámetro de unos 6mm, y los restos que queden, del septum primum, actuarán como válvula del foramen ovale<sup>98</sup>.

Antes del nacimiento, el agujero oval permite que la mayoría de la sangre oxigenada que llega a la aurícula derecha de la VCI entre en la aurícula izquierda y evita su paso en sentido opuesto, ya que el septum primum se cierra contra el septum secundum, relativamente rígido. Después del nacimiento, normalmente el agujero oval se cierra y su borde se fusiona con el septum primum. Como

consecuencia de ello el tabique interauricular se convierte en una división completa entre las aurículas <sup>65</sup>.



**Figura 5:** Visión tridimensional del septum primun y septum secundun provocando el colapso del foramen oval (recuperado de [//www.cardiomedica.es/ccbasicas/embrio/index.php](http://www.cardiomedica.es/ccbasicas/embrio/index.php))

Una depresión ovalada en la parte inferior del tabique interauricular de la aurícula derecha, la fosa oval, es una estructura vestigial del agujero oval. Por tanto, es el espacio que queda entre el septum secundum y el septum intermedio el que corresponde al foramen oval. Así, en el resto de la vida embrionaria y fetal, la sangre cursa desde la aurícula derecha a la aurícula izquierda, pasando por dos aperturas escalonadas: el foramen oval, abierto en la porción inferior del atrio derecho y el foramen secundum abierto en la porción superior de la aurícula izquierda <sup>11</sup>.

La disposición oblicua de esta comunicación permite que al nacimiento, y producto del aumento de presión de la aurícula izquierda, el septum primum se adose al septum secundum sirviendo como una válvula que cierra al foramen oval.

Después del parto, con las primeras respiraciones y al ligar el cordón umbilical, cambian las presiones en las cavidades cardíacas, la presión en la aurícula izquierda se hace mayor que la de la aurícula derecha, el septum primum se comprime hacia el septum secundum, fusionándose estos y provocando el colapso del foramen oval; de esta manera se produce un adelgazamiento focal de 240 milímetros cuadrados formando la fosa oval del adulto y ocupando aproximadamente un 28 % de la superficie del septum interauricular <sup>110</sup>. Cuando esta fusión es inadecuada, da lugar a un FOP.

### **5.3. EPIDEMIOLOGÍA**

Estudios ecocardiográficos y de autopsia <sup>55</sup> han mostrado que la fusión del septum primum y el septum secundum puede ser incompleta en aproximadamente un 25-30 % de la población normal <sup>35</sup>. Se ha observado que el 50 % de los niños menores de cinco años presentan foramen oval permeable en estudios de necropsia. Esta prevalencia disminuye con la edad, es del 20% en pacientes mayores de 80 años, y no se han encontrado diferencias significativas en prevalencia entre varones y mujeres <sup>19</sup>.

El tamaño del FOP varía desde 1 a 19 (media, 4,9) mm y aumenta con la edad. En

la primera década de la vida el diámetro medio es de 3,4 mm y alcanza 5,8 mm en pacientes mayores de 90 años<sup>31</sup>. En un estudio realizado por Connuck con ecocardiograma Doppler-color subcostal, en recién nacidos de embarazos no complicados de madres sanas, se ha demostrado que hasta un 62% presentan foramen oval permeable, a las 60 horas de vida y que desde los 2 a los 5 años, hay hasta un 55% del total que lo tienen permeable<sup>26</sup>. En los adultos, hace ya más de un siglo que Testut, en sus clásicos estudios anatómicos, observaba una frecuencia de permeabilidad del foramen oval del 30%, en la disección anatómica de cadáveres humanos<sup>27</sup>.

Una de las primeras series publicadas fue en 1930 por Thompson y Evans, quienes tras un estudio sobre necropsias<sup>78</sup>, encontraron que el 6% de los sujetos presentaban un FOP > 5 mm y un 29% un foramen de entre 2 y 5 mm<sup>41</sup>. Más recientemente, Hagen y cols, encontraron en una serie de necropsias, la presencia de un FOP en el 27,3% de los sujetos<sup>27</sup>, con un diámetro medio de 5mm oscilando entre uno y 19mm, en los cuales existe la posibilidad de un cortocircuito derecha-izquierda interauricular, sobre todo en relación con presiones de aurícula derecha más altas, ya sea de forma patológica (patología cardíaca derecha, EPOC, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de Ebstein) o de forma fisiológica (maniobra de Valsalva)<sup>38</sup>.

Las series necrópsicas publicadas en la literatura, muestran una frecuencia entre un 17 y un 37% de la población sana<sup>27</sup>. En global, el diámetro medio del FOP está entre 5 y 6 milímetros, con un rango entre 1 y 22 milímetros; su longitud media es de 5 milímetros con un rango de 3 a 9 milímetros<sup>40</sup>.

Algunos estudios necrópsicos establecen una relación entre la edad y la persistencia de FOP<sup>44</sup>, observando que el FOP tiende a cerrarse con la edad<sup>13</sup>, a no ser que sean FOPs grandes o que estén sometidos a presiones altas en la aurícula derecha que hacen que su apertura sea permanente<sup>26</sup>. Hagen y cols, en su serie publicaron los siguientes datos de FOP en dependencia de la edad: <30 años 34.3%, 30-80 años 25.4%, >80 años 20,2%<sup>5</sup>. Esto sugiere que el impacto de las enfermedades relacionadas con el FOP puede ser mayor en los pacientes más jóvenes<sup>38</sup>.

No obstante, al comparar los diámetros de los FOP, los pacientes con edad avanzada (> 90 años) presentan una mediana de 5,8 mm, mientras que la mediana de los más jóvenes (< 10 años) es de 3,4 milímetros<sup>19</sup>. Si bien no existe una explicación para esta observación, se ha propuesto la hipótesis de que las cardiopatías crónicas adquiridas en edades adultas<sup>46</sup>, podrían provocar un cierre tardío del FOP, aumentando el diámetro en los individuos en los que no se cierre<sup>30</sup>. Aunque dos estudios necrópsicos han encontrado mayor incidencia en el sexo femenino, al realizar apareamiento por edad, no se encontraron diferencias significativas<sup>88</sup>. Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre peso, dimensiones del corazón o la presencia de valvulopatías con el FOP, según Hagen y cols en la clínica Mayo, desde 1984 hasta 1994.

También se ha estudiado la agregabilidad familiar. Arquizán y cols, observaron que los hermanos de pacientes con foramen oval permable (FOP) e ictus, presentaban una mayor prevalencia de FOP<sup>50</sup>, en comparación con los hermanos de pacientes con ictus sin FOP; esta asociación es especialmente evidente en el sexo femenino<sup>44</sup>.

Más recientemente, se ha descrito un patrón hereditario autosómico dominante en pacientes con grandes cortocircuitos y migraña con aura, aunque en este estudio no se incluían pacientes con ictus<sup>20</sup>. También se han comunicado diferencias inter-étnicas en la prevalencia de FOP, siendo más frecuente en la población caucásica e hispana<sup>88</sup>.

### 5.3.1. PREVALENCIA DEL FOP EN EL ICTUS CRIPTOGÉNICO

El Ictus criptogénico incluye una serie de diferentes patologías<sup>43</sup>, no obstante, cuando se estudian estos pacientes como grupo, se observa un porcentaje significativamente más alto de foramen oval permeable<sup>35</sup>, comparado con la población sana o con pacientes con ictus no criptogénico<sup>52</sup>. En 1988<sup>111</sup>, dos estudios ecocardiográficos comunicaron una mayor frecuencia de foramen oval permeable (FOP) en pacientes con ictus criptogénico respecto a controles. Desde entonces varias series<sup>55</sup> con exploración ecocardiográfica han ido describiendo esta mayor prevalencia en pacientes con infarto criptogenico<sup>6</sup>.

AUTOR – Publicación	Criptogénicos(% FOP)	Controles (% FOP)
Lechat y cols, NEJM 1988	26 / 60 (54 %)	10 / 100(10%)
Webster y cols, Lancet 1988	20 / 40 (50 %)	6 / 40 (15 %)
De Belder y cols, Am J Cardiol 1992	32 / 104 (40 %)	3 / 94 (3,2 %)
Hausmann y cols, Am J Cardiol 1992	26 / 103 (25 %)	21 / 116 (18 %)
Jones y cols, Am J Cardiol 1994	16 / 220 (7,3 %)	15 / 202 ( 7,4 %)
Petty y cols, Arch Neurol 1997	22 / 55 (40 %)	15 / 61 (25 %)
Censori y cols JNNP 1998	17 / 43 (40 %)	6 / 22 ( 27 %)
Mattioli y cols, Cerebrovasc Dis 2003	145 / 245 ( 59 %)	92 / 316 ( 29 %)
Cramer y cols, Stroke 2004	58 / 95 (61 %)	9 / 49 ( 19 %)

**Tabla 1** Estudios de detección de FOP en pacientes con ictus criptogénico, y frecuencia de FOP en población sana o controles, utilizando ecocardiograma transesofágico (ETE).(De Lechat y cols, NEJM; Webster y cols, Lancet, 1988.)

En 1988, se comunicó la primera experiencia del estudio de FOP con Doppler Transcraneal, posteriormente varios estudios han comparado la detección de cortocircuito entre la ETE y el Doppler Transcraneal (DTC) realizados de manera no simultánea<sup>6</sup>. En todos ellos los resultados son similares a los obtenidos en los estudios realizados únicamente con ecocardiografía.

AUTOR – Publicación	Criptogénicos(%FOP)	Controles(%FOP)
Klöttszh y cols. Neurology 1994	77 %	27 %
Serena y cols. Stroke 1998	56 %	28 %
Job y cols. Am J Cardiol 1994	66 %	43 %

**Tabla 2** Estudios de detección de foramen oval permeable en pacientes con ictus criptogénico y población sana o controles, utilizando doppler transcraneal.(De Lechat y cols, NEJM; Webster y cols, Lancet 2000).

Con estas publicaciones empezaba a tomar más fuerza la posible relación de las alteraciones del septo interauricular y, en concreto, del FOP con la etiopatogenia del ictus isquémico<sup>1</sup>. En un meta-análisis de 22 estudios, Overell y cols<sup>56</sup> en Neurology 2000, mostraron que el FOP aparece en el 10-44% de los pacientes con ictus en global, entre un 4-25% de los pacientes con causa conocida, entre un 31 y 77% en los pacientes con ictus criptogénico y entre un 3 y 22% en los pacientes sanos<sup>1</sup>.

El análisis estadístico mostró una relación importante entre el FOP con el ictus criptogénico: la odds ratio de recurrencia era de 1,8 en pacientes con FOP e ictus isquémico en global en comparación con los controles sanos, y limitándose al ictus criptogénico la odds ratio de recurrencia en pacientes con FOP era de 3,2 en comparación con pacientes con FOP<sup>57</sup> e isquemia cerebral de causa conocida<sup>9</sup>. Esta asociación ocurre además fundamentalmente en pacientes menores de 55 años<sup>48</sup>.

POBLACIÓN	OR (95 % IC) < 55 años	OR (95 % IC) > 55 años
Ictus isquémicoglobal vs Normal	3,10 ( 2,29 – 4,21)	1,27 (0,80 – 2,01)
Ictus criptogenético vs. De causa conocida	6,00 (3,72 – 9,68)	1,95 (1,20 – 3,15)
Ictus criptogénico vs. Normal	5,01 (3,24 – 7,75)	1,20 (0,56 – 2,56)

**Tabla 3** Relación entre FOP comparando diversas poblaciones y diferenciando entre mayores y menores de 55 años; observamos viendo el Odds Ratio (OR), como el Ictus Criptogénico tiene una probabilidad 5 veces mayor de ocurrir que el ictus normal en menores de 55 años (Overell y cols, Neurology, 2000.)

Aunque no se han hallado diferencias significativas, sí se observa una cierta tendencia de una menor edad en los pacientes con FOP, algo que ya se observa en la mayoría de trabajos y que queda bien reflejado en el metanálisis de Overall en Neurology 2002<sup>9</sup>.

El análisis estadístico mostró una relación importante entre el FOP con el ictus criptogénico, fundamentalmente en los menores de 55 años, como se ha explicado con más detalle en la introducción: la odds ratio de recurrencia es de 3,1 en pacientes con FOP e isquemia en general respecto a controles sanos, respecto al ictus criptogénico la odds ratio de recurrencia en pacientes con FOP era de 6,0

respecto a pacientes con FOP e isquemia de causa conocida<sup>8</sup>. En publicaciones más recientes esta asociación se ha seguido constatando, según Yasaka y cols, Rinsho Shinkeigaku, 2005.

Se observa una menor prevalencia de los factores de riesgo vascular, en los pacientes con alteraciones del septo auricular, aunque sin hallar una significación estadística a diferencia de la dislipemia; probablemente, este hallazgo se puede relacionar con la mayor presencia de ateromatosis aórtica moderada dentro del grupo de “normal”<sup>21</sup>.

Se constata la relación de la presencia de migraña con FOP y en concreto con el FOP y ASA<sup>39</sup>; esta relación ya ha sido reportada en varios trabajos, aunque no fue hasta el de Lamy y cols cuando se señala la asociación de FOP–ASA con migraña con aura en pacientes con ictus isquémico<sup>23</sup>. Respecto a pacientes con ictus, Heeb y cols, han descrito una asociación entre niveles bajos de proteína Z<sup>109</sup> e ictus, en varones sin factores de riesgo vascular conocidos como diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaco y la edad.

Otros autores como Kobelt y cols, en una serie de pacientes con ictus en los que no se excluyeron pacientes con factores de riesgo, describieron la presencia de niveles altos de proteína Z plasmática con ictus criptogénico<sup>24</sup>. En el estudio de McQuillan y cols se observaron concentraciones más altas de proteína Z<sup>123</sup> en la fase aguda del ictus, particularmente en aquellos secundarios a arteriopatía de gran vaso, siendo más bajas en otras etiologías como la cardioembólica. Los cambios en los niveles de proteína Z pueden ser reactivos después de la isquemia, por lo que su determinación no es fiable en la fase aguda<sup>75</sup>. Durante la fase de convalecencia los niveles son más bajos, sin diferencias entre casos y controles.

La incidencia de un ictus cardioembólico en estos pacientes puede ser el resultado de la combinación de factores anatómicos y hemostáticos<sup>29</sup>. Un estado protrombótico sistémico, afectando el proceso de coagulación en la superficie del endocardio, puede ser el primer paso del mecanismo fisiopatológico que conduce a la formación “local” del trombo. La probabilidad de este proceso y por tanto de un embolismo, es de esperar que sea mayor en los pacientes con anomalías anatómicas en el corazón, como la presencia de FOP y/o ASA<sup>34</sup>.

#### **5.4. FISIPATOLOGIA: RELACIÓN ICTUS-FOP**

La gran mayoría de los casos de FOP son hallazgos casuales sin repercusiones clínicas. Sin embargo, se ha señalado la posible relación del FOP con cuadros clínicos como accidentes cerebrovasculares embólicos<sup>34</sup>. Esto se debe a que revisando los datos disponibles derivados de autopsias, la prevalencia del FOP en la población adulta se sitúa en torno al 25%<sup>47</sup>. Sugiriendo a su vez, que en algunos de estos pacientes el foramen oval permeable es el origen o el conducto del material trombótico que va al cerebro<sup>49</sup>.

No solo se ha evidenciado su relación con los ictus, también con el síndrome

platipnea-ortodesoxia<sup>45</sup>, la embolia gaseosa de los buceadores<sup>56</sup>, o las migrañas<sup>37</sup>. Se han evidenciado distintas características anatómicas y clínicas que apoyan la asociación del FOP y el ictus criptogénico<sup>35</sup>:

- LA TOPOGRAFÍA DEL INFARTO CEREBRAL: En pacientes con ictus criptogénico y FOP la morfología sugiere un mecanismo embólico. Pocos trabajos describen la topografía del infarto cerebral en los pacientes con ictus. Bogousslavsky y cols (Neurology, 1996) describen una mayor predilección por la afectación de la circulación posterior cerebral.

La serie más amplia al respecto es de Steiner y cols (Stroke, 1998). Realizaron una ETE a 95 pacientes con ictus isquémico, aunque sólo 42 se etiquetaron como criptogénicos<sup>54</sup>. Encontraron FOP en 31 pacientes, con una mayor asociación con el subgrupo de criptogénico. Se realizó un análisis de los patrones de ictus en la neuroimagen no encontrando relación de ninguna característica con la presencia de cualquier tipo de FOP<sup>60</sup>.

No obstante, aquellos pacientes con FOP de diámetro importante presentaban un mayor porcentaje de patrón cortical y lesiones más grandes, todo ello sugestivo de mecanismo embólico<sup>62</sup>. También encontraron una preferencia por la afectación de la circulación posterior<sup>35</sup>.

- EL TAMAÑO DEL FOP: El diámetro del FOP se ha descrito como un factor independiente para episodios isquémicos cerebrales, e incluso la recurrencia, en el ictus de causa desconocida. Hausmann y cols (J Am Coll Cardiol, 1995), publicaron una serie de 78 pacientes con FOP y los dividieron en 3 grupos<sup>26</sup>: 1) Pacientes con ictus y probable embolia paradójica, 2) Pacientes con ictus sin pruebas de una embolia paradójica, 3) Pacientes sin ictus.

En el primer grupo el grado de cortocircuito era importante y el diámetro medio era de 7,1mm, en el grupo 2 el grado de cortocircuito era ligero o moderado y el diámetro medio del FOP era de 3mm.

También el trabajo de Homma y cols (Stroke, 1994), comparando pacientes con ictus criptogénico y no criptogénico apunta en esta dirección<sup>29</sup>: en el primer grupo la obertura es de 2,1mm y el cortocircuito de 16 microburbujas en la aurícula izquierda, mientras que en el segundo grupo la obertura es de 0,6mm y el cortocircuito con una media de 1,6 burbujas en la aurícula izquierda.

En el trabajo comentado previamente de Steinert y cols (Stroke, 1998) ya se describía una mayor asociación de características embólicas en la neuroimagen en los pacientes con un diámetro mayor (>2mm). Natazan y cols en 2003, compararon los resultados por ETE de un grupo de 36 pacientes con FOP que habían presentado un ictus isquémico con otro grupo de 42 pacientes con FOP sin ictus, encontrando claramente un mayor

paso de burbujas en los pacientes con ictus; no obstante con el diámetro existía una tendencia a un mayor calibre del mismo sin encontrar significación estadística.

Con una muestra de mayor número de pacientes, Schuchlenz y cols en American Journal Medicine en el 2000, observaron un diámetro significativamente mayor en pacientes con ictus isquémico comparado con 120 controles<sup>49</sup>; además, un diámetro mayor de 4 mm se asociaba no sólo a episodios vasculares, sino que también era predictor de recurrencia.

	OR	IC	P
AIT	3,4	1,1-11	0,04
IC ESTABLECIDO	12	3,3-44	0,001
2 o + ICTUS	27	4,7-160	0,0002

**Tabla 4:** Prevalencia de la recurrencia de los ictus según el estudio de Schuchlenz y Cols; vemos que al tener un ictus establecido habrá 12 veces más probabilidades de tener otro, y si ha habido 2 o más ictus, existe 27 veces más posibilidades de que se repita otro (AM J Med 2000)

En el estudio PICSS (Homma y cols, Circulation, 2002), se volvió a constatar que los FOP grandes eran significativamente más prevalentes en los pacientes con ictus criptogénico comparado con aquellos de causa conocida.

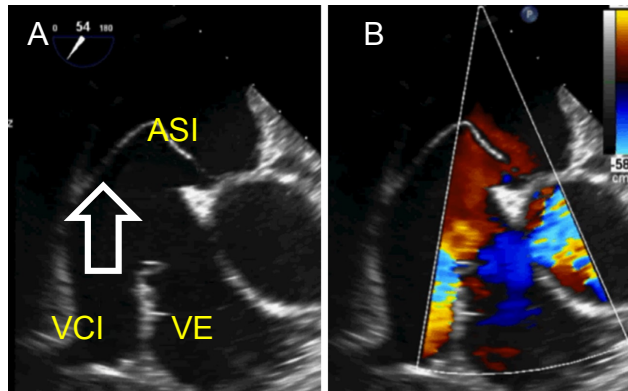
- **MAYOR PREVALENCIA DE CORTOCIRCUITO D-I BASAL:** El único trabajo centrado en este aspecto, es el publicado por De Castro y cols (Stroke, 2000), que describieron una mayor prevalencia de cortocircuito basal en pacientes con ictus isquémico criptogénico comparado con un grupo control de FOP sin ictus<sup>48</sup>, aunque el número de la muestra es pequeño<sup>74</sup>.

#### **5.4.A. EMBOLIZACIÓN PARADÓJICA**

Este es el primer mecanismo descrito en el FOP como mecanismo de producción de ictus isquémico en estos pacientes. Desde que en 1877 Conheim describió una embolización, de la arteria cerebral media, en una paciente con trombosis venosa profunda, se han descritos casos anecdóticos en los que las técnicas de imagen han conseguido captar un trombo en tránsito a través del FOP de la aurícula derecha a la izquierda<sup>66</sup>, accediendo al sistema arterial y de aquí al cerebro<sup>33</sup>.

Debe tenerse en cuenta que el diámetro medio del FOP es de 5-6mm, con un rango de 1 a 22mm por lo tanto, si el émbolo mide un milímetro ocluirá una rama cortical de la arteria cerebral media. Según este mecanismo propuesto, un trombo, formado en el sistema venoso (piernas, pélvico o intraabdominal), emboliza llegando a la aurícula derecha y por el FOP pasa a la aurícula izquierda<sup>115</sup>.





**Figura 6:** Foramen oval permeable con anatomía de alto riesgo de embolia paradójica. A: foramen oval permeable con aneurisma del septum interauricular y una válvula de Eustaquio prominente que orienta el flujo que proviene de la vena cava inferior (flecha blanca) hacia el foramen oval permeable y produce su apertura. B: shunt derecha-izquierda a través del foramen oval permeable. ASI: aneurisma del septum interauricular; VCI: vena cava inferior; VE: válvula de Eustaquio. (M. Hernández-Enríquez, X. Freixa. Rev Esp Cardiol. 2014).

Varios factores pueden asociarse con la embolización paradójica:

### 1. Anatomía de la aurícula y el tamaño del FOP:

Dada la alta prevalencia de FOP en la población general y la variabilidad del tamaño del mismo, la amplitud de su diámetro puede ser un factor a la hora de determinar la importancia de un FOP individual en actuar como un circuito para embolización paradójica. Como ya se ha descrito previamente, en varios estudios se ha constatado un diámetro significativamente mayor en pacientes con FOP e ictus criptogénico comparado con los controles (Homma y cols (Stroke, 1994; Hausmann y cols, J Am Coll Cardiol, 1995; Steinert y cols Stroke, 1998; Schuchlenz y cols, Am J Med, 2000)<sup>93</sup>.

**Aneurisma del septo auricular (ASA):** El ASA se define como el desplazamiento de la zona de la fosa oval, dentro de la aurícula izquierda, o entre las dos aurículas, igual o superior a 15mm durante el ciclo cardiorespiratorio, con una base de implantación de 15mm o superior (Hanley, J Am Coll Cardiol, 1985). Según el lado en que protruyen son<sup>91</sup>:

- Tipo 1: Hacia la aurícula derecha. 1A: excursión total inferior a 0,5cm. 1B: excursión total superior a 0,5cm.
- Tipo 2: Hacia la aurícula izquierda. Aunque la definición varía según las diferentes series, la prevalencia en la población general se estima mediante ETT entre el 0,08% y el 1,2%. Mediante ETE, la prevalencia aumenta al 3-10%, probablemente debido a una mayor sensibilidad para visualizar la pared interauricular y al sesgo de selección para los pacientes remitidos para ETE<sup>93</sup>.

La prevalencia de ASA es mayor en pacientes con episodios embólicos<sup>31</sup>. Es conocido que el ASA está asociado con el FOP, entre un 49 y 89% de los pacientes con ASA teniendo además FOP<sup>79</sup>. Adicionalmente los FOP observados en los pacientes con ASA tienden a ser más grandes comparados con aquellos vistos sin ASA<sup>52</sup>, de esta manera la asociación de éste con fenómenos embólicos

estaría en principio probablemente basado en la mayor prevalencia de FOP grandes en los pacientes con ASA.

Los pacientes con FOP y ASA se han descrito además como un grupo de riesgo para la recurrencia. Ante estos hallazgos algunos autores propusieron a la teoría de que en estos pacientes la propia presencia de ASA facilitaría la formación de trombo in situ y el paso de este material a través del foramen<sup>89</sup>.

Prevalencia de FOP en pacientes con ASA	Pacientes con ASA con FOP	Prevalencia %
Mügge y cols (ETE), Circulation, 1995	106/195	54
Hanley y cols (ETE), J Am Coll Cardiol, 1985	24/49	49
Schreiner y cols (ETE), Z Kardiol, 1985	17/22	77
Belkin y cols (ETE), Am J Cardiol, 1986	11/13	84
Zabalgoitia – Reyes y cols (ETE), Am J Cardiol, 1990	17/20	85
Pearson y cols (ETE), J Am Coll Cardiol, 1991	20/29	69
Silver y cols (necropsia), Arch Pathol Lab Med, 1978	8/16	50
Mattioli y cols (ETE), Cerebrovascular Dis, 2003	39/44	89
Burger y cols (ETE), Am Heart J, 2000	18/32	56
Homma y cols (ETE), J Am Coll Cardiol, 2003	44/69	64

**Tabla 5:** Resumen de los estudios de prevalencia de Aneurisma del septo auricular y de FOP en pacientes con ASA (Stroke, Neurology 2012).

## **2. Persistencia de estructuras fetales:**

La válvula de Eustaquio es una estructura similar a una membrana en la aurícula derecha, un remanente de la válvula derecha del seno venoso que dirige el flujo sanguíneo desde la vena cava inferior al área del fossa ovalis en el feto. Prácticamente, todos los neonatos muestran restos de la válvula de Eustaquio<sup>82</sup>, siendo su incidencia necrótica en adultos del 2-3%. En los adultos, una válvula de Eustaquio puede producir un cortocircuito significativo alterando el patrón del flujo sanguíneo si se asocia a la presencia de una comunicación interauricular.

La presencia de una válvula de Eustaquio prominente se ha encontrado con más frecuencia en pacientes con embolismo paradójico que en controles, según

publicaron Schulenz y cols. Según este estudio aparece además en un 83% de los pacientes con FOP, sobre todo en los cortocircuitos de gran magnitud. Rodríguez y cols describieron una mayor frecuencia de este hallazgo en pacientes de raza negra.

El hallazgo de cuerdas filamentosas en la aurícula derecha, conocido como la red de Chiari<sup>80</sup>, también se ha asociado con la presencia de FOP. Estos filamentos son restos de la válvula fetal de Thebesio, del seno coronario y dirigen el flujo sanguíneo, de la vena cava inferior al tabique interauricular.

La frecuencia demostrada en estudios necrópsicos de la red de Chiari es del 2-3%. Además, se ha publicado su asociación a la presencia de aneurisma septal; en un estudio realizado por la asociación americana de ecocardiografía, realizado por Schulenz y cols, mediante ETE, el 21% de los pacientes con ASA tenían una red de Chiari evidente.

En el corazón adulto, se puede observar la crista interveniens, prominencia que dirige el flujo sanguíneo de la vena cava superior también al tabique. Por lo tanto, la presencia de estas variables anatómicas auriculares, que pueden favorecer el flujo desde la vena cava inferior hacia la FOP, incrementa la probabilidad de embolismo paradójico a través del mismo.

### **3. Cambios hemodinámicos:**

Distintas alteraciones hemodinámicas pueden jugar un papel a la hora de determinar la probabilidad de que ocurra un embolismo paradójico. Aunque un aumento transitorio de la presión de la aurícula derecha puede ocurrir durante el ciclo cardíaco normal, cualquier lesión que aumente la presión en la aurícula derecha incrementará la probabilidad de comunicación a través del FOP.

Así, se han descrito frecuentemente casos de embolismo paradójico asociado a tromboembolismo pulmonar. Otras situaciones, que pueden aumentar la presión en la aurícula derecha, son la hipertensión arterial pulmonar severa con presiones elevadas de la aurícula derecha, la estenosis tricuspídea o una compresión extrínseca de la aurícula derecha, como un hidrotórax. Las prótesis tricuspídeas, tienen un orificio valvular no tan grande como la válvula nativa y por lo tanto también pueden producir presiones altas en la aurícula derecha.

De manera similar, una disminución de la distensibilidad del ventrículo derecho. Aunque las presiones pulmonares sean normales, pueden condicionar un cortocircuito derecha-izquierda, por ejemplo en pacientes con infarto del ventrículo derecho, con insuficiencia tricuspídea severa, pacientes con un dispositivo mecánico de ayuda ventricular izquierdo o en el contexto de una post-neumonectomía.

Aunque un aumento de la presión derecha-izquierda puede aumentar el flujo a través del FOP, la elevación de la presión en las cámaras izquierdas cardíacas hará que sea menor este cortocircuito. También se ha descrito la posibilidad de

cortocircuito derecha-izquierda sin constatar un claro aumento de presión de las cavidades derechas, como por la presencia de una masa intracavitaria en la aurícula derecha.

#### **4. Trombosis venosa y estado hipercoagulable:**

Para que ocurra un embolismo paradójico, se necesita una fuente de trombos. Recientemente el estudio PELVIS, nos habla a favor de una mayor prevalencia de trombosis venosa profunda<sup>59</sup>, en pacientes con ictus criptogénico en comparación con el grupo control. Se podría considerar que la fuente de estos trombos, responsables de la embolización paradójica, estaría en el sistema venoso profundo que drena a la cava inferior<sup>96</sup>.

En la práctica clínica, raramente se puede demostrar trombosis venosa que drene en la vena cava inferior, teniendo en cuenta que por el momento no se hace de manera habitual, un estudio de todo el sistema venoso pélvico con técnicas como la resonancia magnética, ni tampoco se puede relacionar el ictus con una situación desencadenante, con maniobra de Valsalva, que justifique un aumento de presión en la aurícula derecha<sup>86</sup>.

Un hipotético émbolo, precedente de una trombosis venosa profunda, tiene más fácil continuar su trayectoria por el torrente sanguíneo hacia los pulmones que hacia la aurícula izquierda atravesando el foramen oval permeable<sup>38</sup>, puesto que en la aurícula derecha, el orificio tricuspídeo suele tener mayor diámetro que el FOP. Por lo tanto, sería esperable que los pacientes con isquemia cerebral criptogénica por un posible mecanismo de embolia paradójica<sup>96</sup>, sufrieran tromboembolismos pulmonares simultáneamente.

#### **5.4.B. MECANISMO TROMBOGÉNICO**

Según este mecanismo, la alteración hemodinámica inducida por la presencia de un FOP favorece la formación de trombos en la pared interauricular. La hipótesis estaría fundamentada en el éstasis de sangre a este nivel, consecuencia de una mínima o nula presión diferencial entre las dos aurículas<sup>89</sup>. La trombogénesis podría favorecerse, sobre todo, cuando coexisten un foramen oval permeable y un aneurisma del septo auricular (ASA).

Esta teoría tomaría fuerza tras constatar la mayor prevalencia de hallar ASA en pacientes con FOP y sobre todo tras definir a los pacientes con la coexistencia de las dos alteraciones como un subgrupo de riesgo para la recurrencia.

Tras estos hallazgos, se ha sugerido la teoría de que al existir un mayor desplazamiento del septo, esto facilitaría la formación de un trombo in situ. Sin embargo, teniendo en cuenta que el ASA es una estructura muy móvil, es bastante improbable que el trombo se forme en el propio aneurisma. Esto se corrobora con la bajísima probabilidad de encontrar un trombo asociado con ASA en una importante serie de pacientes, según publicaron Mügge y cols.

Sería más probable que se formase en el propio FOP, una estructura similar a un túnel con una zona de éstasis del flujo con lo que facilitaría la trombogénesis dentro. Una vez formado, el trombo podría dirigirse a la aurícula izquierda y de ahí a la circulación arterial sistémica.

#### **5.4.C. AUMENTO DE ARRITMOGENICIDAD**

Según esta teoría, el FOP induciría arritmias subclínicas paroxísticas que facilitarían la producción de émbolos. Se inducirían fibrilaciones auriculares paroxísticas subclínicas, a través de circuitos aberrantes de re-entrada en presencia de alteraciones del tabique interauricular<sup>19</sup>. Berthet y cols publicaron los resultados de un estudio electrofisiológico realizado en pacientes jóvenes<sup>69</sup> con infarto cerebral criptogénico, encontrando un 58% de esta mayor susceptibilidad atrial en los pacientes con FOP frente a los pacientes sin FOP o controles sanos (25%-30%).

Resultados similares se habían obtenido en algunos estudios previos, y son parecidos a los porcentajes de vulnerabilidad auricular que muestran los pacientes con isquemia cerebral<sup>73</sup>, sin FOP que presentan fibrilaciones auriculares aisladas, y paroxísticas conocidas previamente.

La vulnerabilidad auricular asociada al FOP también está implicada en la fibrilación auricular post-cirugía de bypass coronario. La presencia de FOP, la edad avanzada y la insuficiencia cardíaca, son factores de riesgo de fibrilación auricular en estos pacientes<sup>24</sup>.

De forma similar la vulnerabilidad auricular<sup>72</sup>, también podría ser responsable de las fibrilaciones auriculares, en pacientes con comunicación interauricular (CIA) que se observan antes de su cirugía (6-16%) y que suelen persistir hasta en un 88% de pacientes tras ella.

No existen otros factores que expliquen estas fibrilaciones: sólo la cirugía de la CIA más allá de los 25 años es un factor de riesgo para la fibrilación<sup>20</sup>.

No sólo factores anatómicos, sino también clínicos, se han implicado en la recurrencia, como el antecedente de ictus previos, la presencia concomitante de trombosis venosa profunda y la maniobra de Valsalva como desencadenante del ictus. También factores bioquímicos como las alteraciones de la trombofilia que producen estados de hipercoagulabilidad se han asociado a la recurrencia.

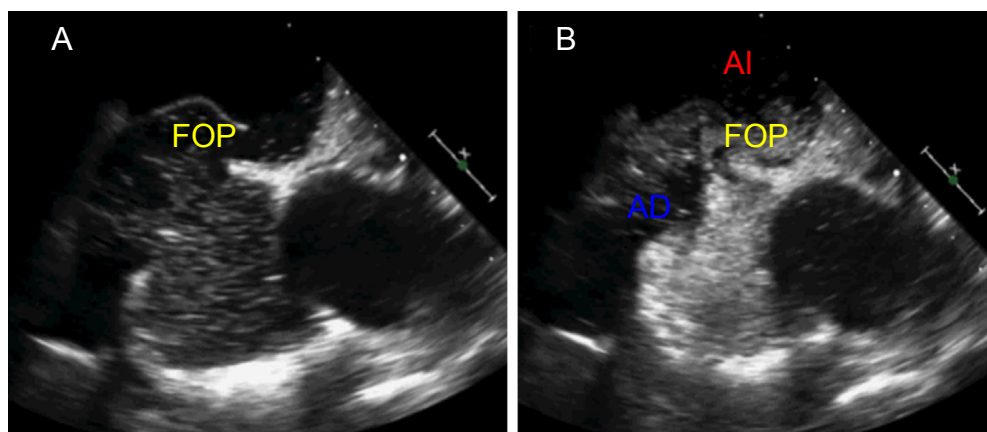
Fijándonos en todos los factores descritos, son prácticamente los mismos en los que se basa la teoría del embolismo paradójico. En cualquier caso conocer los factores predictivos de recurrencia optimizaría el tratamiento en los ictus con FOP<sup>76</sup>.

## 5.5 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El FOP se puede detectar utilizando técnicas ultrasonográficas, directamente mediante ecocardiografía transtorácica o transesofágica con contraste, o indirectamente utilizando Doppler transcraneal con contraste salino<sup>104</sup>. Con cualquiera de estas técnicas, para que se produzca el cortocircuito derecha-izquierda, es indispensable que las presiones de la aurícula izquierda sean menores que las derechas, ya que es el propio gradiente de presión el que separa las dos hojas del FOP permitiendo el paso del flujo<sup>94</sup>; si esta situación no se puede detectar en situación basal, se ha de provocar una maniobra de Valsalva.

Teniendo en cuenta que en condiciones normales, la presión de la aurícula izquierda es superior a la derecha, para diagnosticar y cuantificar bien el cortocircuito de un FOP se ha de realizar siempre una maniobra de Valsalva controlada<sup>100</sup>.

Para la formación de microburbujas se utiliza una mezcla de 9cm<sup>3</sup> de suero salino, agitado con 1cm<sup>3</sup> de aire, de esta manera se obtienen burbujas de gran medida (> 10μ) que en principio, no pueden atravesar la barrera pulmonar.



**Figura 7:** Diagnóstico de foramen oval permeable tras inyección de suero salino agitado. A: Ecocardiografía transesofágica con foramen oval permeable. B: paso masivo de burbujas tras inyección de suero salino agitado. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; FOP: foramen oval permeable. (M. Hernández-Enríquez, X. Freixa. Rev Esp Cardiol. 2014).

Se define foramen oval permeable (FOP) como la visualización de cualquier microburbuja, vista en las cavidades cardíacas izquierdas, dentro de los 3 primeros ciclos, desde la opacificación máxima de la aurícula derecha tras la administración de contraste agitado<sup>95</sup>. Esta inyección se realiza de manera basal y con la maniobra de Valsalva.

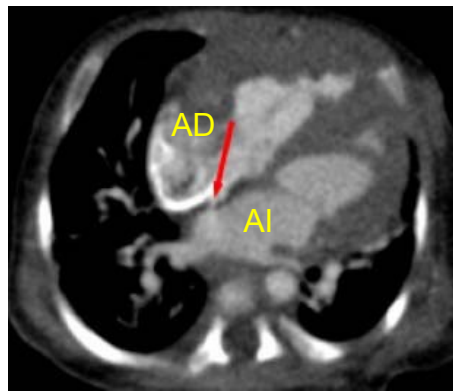
La aparición más tardía, de burbujas en el lado izquierdo, puede corresponder a burbujas que han atravesado la barrera pulmonar fundamentalmente porque existen circuitos intrapulmonares o fístulas. El ecocardiografíaco<sup>97</sup> permitiría

visualizar y discriminar si la entrada de las microburbujas en la aurícula izquierda, es a través del FOP o de una vena pulmonar, pero en la práctica este posible beneficio para diferenciar un circuito intracardiaco o extracardiaco no ha sido publicado, posiblemente porque los circuitos extracardiacos en pacientes con ictus criptogenico son excepcionales.

A pesar de que se sigue considerando al ecocardiotrans-esofágico(ETE<sup>65</sup>) como la técnica de referencia, para la visualización directa del septo auricular, fundamentalmente para la medición del diámetro del FOP y del diagnostico de aneurisma del septo auricular (ASA), algunos autores ya han empezado a considerar al segundo armónico como una técnica de igual sensibilidad y fiabilidad que el ETE, para el diagnóstico de FOP es mayor cuanto más grande sea la aurícula derecha<sup>85</sup>.

Una exploración gold standard podría ser el cateterismo cardiaco con contraste y medición del cortocircuito con balón, ya que muestra una excelente concordancia en la detección del FOP con la ETE<sup>65</sup>, sobre todo con la inyección femoral con microburbujas, pero es totalmente invasiva y puede sobreestimar la cuantificación de la magnitud del cortocircuito.

Existe otra exploración en estudio, la cine cardioresonancia magnética de fase – velocidad, que puede detectar el FOP en reposo y en Valsalva y calcular su cortocircuito.



**Figura 8** Imagen axial por Resonancia magnética de foramen oval permeable; se observa con la flecha roja, el trombo, pasando en el cortocircuito D-I cardíaca por el foramen oval permeable. AD: aurícula derecha. AI: aurícula izquierda (Mohrs y cols, AJR, 2005.)

El electrocardiograma también puede presentar un patrón característico, llamado croquetage, una muesca en las ondas R de las derivaciones inferiores del electrocardiograma que es muy sensible en la comunicación interauricular(CIA)<sup>99</sup>, pero también es contradictorio en el FOP.

### **5.5.1.CUANTIFICACIÓN TAMAÑO Y CORTOCIRCUITO**

El número de microburbujas puede ser contado por ecografía transtorácica(ETT) segundo armónico, ecografía transesofágica(ETE) o doppler transcraneal(DTC)<sup>18</sup>. Sin embargo, cualquiera de los métodos variará dependiendo de la cantidad de burbujas inyectada, la velocidad con la que se inyecta y las variaciones del flujo sanguíneo en las cámaras cardíacas.

La cuantificación del cortocircuito está establecida para el ETE y para el DTC<sup>22</sup>, con ciertas divergencias en los criterios utilizados<sup>84</sup>. En la ETE, una de las clasificaciones más utilizadas es la de Cabanes y divide la magnitud del cortocircuito en tres grados:

- **AUSENTE:** Tras la opacificación de la aurícula derecha pasan menos de tres microburbujas a la aurícula izquierda durante los tres primeros latidos cardíacos.
- **PEQUEÑO:** Tras la opacificación de la aurícula derecha, pasan entre tres y diez microburbujas a la aurícula izquierda durante los tres primeros latidos cardíacos. También llamado contable o escaso.
- **MODERADO:** Tras la opacificación de la aurícula derecha, pasan entre 10 y 30 microburbujas a la aurícula izquierda en los tres primeros latidos cardíacos. No se opacifica la aurícula izquierda.
- **GRANDE:** Tras la opacificación de la aurícula derecha, pasan más de 30 microburbujas a la aurícula izquierda en los primeros tres latidos cardíacos. Se opacifica la aurícula izquierda<sup>23</sup>. También llamado incontable.

En el DTC también se han utilizado diversas clasificaciones<sup>90</sup>. La Conferencia de Consenso de Venecia estableció en 1999 los tres patrones de cortocircuito atendiendo al número de microburbujas detectadas: menos de diez, más de diez. Serena a su vez, realizó una modificación de los mismos añadiendo el patrón moderado de esta forma los patrones son:

- **AUSENTE:** No se detecta ninguna microburbuja en la arteria cerebral media, en los 11 segundos posteriores a la inyección del bolus de microburbujas.
- **MÍNIMO O PEQUEÑO:** Se detectan entre 1 y 10 microburbujas en la arteria cerebral media, en los 11 segundos posteriores a la inyección del bolus de microburbujas.
- **MODERADO:** Se detectan entre 11 y 25 microburbujas en la arteria cerebral media, en los 11 segundos posteriores a la inyección del bolus de microburbujas.
- **MASIVO:** Se detectan más de 25 microburbujas en la arteria cerebral media, en los 11 segundos posteriores a la inyección del bolus de microburbujas con patrón Ducha o Cortina. En la cortina existen incontables señales borrando el espectro de base.



Únicamente un estudio de Schneider y cols, con sólo 8 pacientes, ha informado de la concordancia entre la ecotransesofágica y la necropsia<sup>60</sup>, en cuanto a la cuantificación, y ésta fue:

- < de 5 microburbujas
- Entre 6 y 25 microburbujas
- > de 25 microburbujas
- FOP de < de 2mm de diámetro
- FOP de 3 a 9mm de diámetro
- FOP > de 9mm de diámetro.

El tamaño anatómico del FOP puede medirse por ecotransesofágica. Su medida en el plano vertical<sup>32</sup>, se correlaciona bien con el método invasivo del balón, lo que en general, se relaciona con el patrón de cortocircuito. Sin embargo, no debemos olvidar que el FOP es en esencia una estructura tridimensional con una apertura y un cierre dinámico, así como una estructura parecida a un túnel en algunos pacientes, lo que hace difícil medir el diámetro del FOP en una dimensión.

La localización de la inyección del contraste<sup>32</sup>, puede influir en la detección del FOP por las exploraciones ultrasonográficas. Se ha publicado una mayor sensibilidad para la detección de FOP, si el contraste es inyectado en las extremidades inferiores. Sin embargo, la vía femoral, es una exploración semi-invasiva, no exenta de riesgos, pues se han comunicado hasta un 1,7% de complicaciones: hipotensión arterial, embolismo, hematoma, tromboflebitis e incluso, la posibilidad de desprender un trombo venoso femoral, entre otros.

## **5.6 OTRAS ENTIDADES ASOCIADAS AL FOP**

El FOP no sólo se ha relacionado con el infarto cerebral. Se detecta hasta en el 48% de los pacientes con migraña según distintas series publicadas. La prevalencia de FOP en los pacientes con migraña con aura es significativamente más alta que en los controles ( $p < 0,001$ ) y es similar a la del grupo del ictus criptogénico. Lamy y cols en Stroke 2002, también hallan una asociación de FOP con migraña con aura, incluso una mayor asociación cuando el FOP estaba asociado con ASA<sup>45</sup>.

Dalla Volta y cols en Headache Pain 2005, describen una prevalencia hasta del 61,9% de FOP en pacientes con migraña con aura. Esta asociación también se ha visto en las publicaciones que refieren una mejoría de los síntomas de migraña con aura cuando se cierra el FOP<sup>25</sup>. Recientemente, un meta-análisis parece confirmar esta asociación, aunque en ningún caso se habla de una relación etiopatogénica clara.

Así mismo aparece en el 40% de los pacientes con embolismo graso post-traumático por fracturas o durante la cirugía. Los pacientes con síndrome de apneas obstructivas del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave también presentan una mayor frecuencia de FOP (69% y 70%).

Por otra parte, en submarinistas sanos se han detectado más lesiones cerebrales silentes que en sujetos no submarinistas, posiblemente causadas por embolismos gaseosos<sup>113</sup>, y los que las presentan suelen tener mayor frecuencia de FOP. Se conoce como enfermedad de descompresión tipo II silente, y se han encontrado en recientes estudios 4,5 veces más enfermedad por descompresión y 2 veces más lesiones isquémicas cerebrales que el resto en submarinistas con FOP. Curiosamente, no sólo se ha relacionado con la presencia, sino con el tamaño del FOP. Se ha descrito que submarinistas sin historia de síntomas por descompresión, pero con más de 20 señales microembólicas por DTC después de la inyección de contraste, tienen una alta probabilidad de presentar lesiones, en el territorio de la arteria cerebral media en la resonancia magnética.

Aunque se disponen de pocos datos, parece existir una enfermedad por descompresión también en aviadores, en relación a volar a grandes altitudes<sup>3</sup> o en los astronautas, al realizar actividad fuera del vehículo de la nave espacial. Después de cuatro casos graves, de enfermedad por descompresión en las maniobras de simulación de la NASA, se halló la presencia de FOP en 3 de ellos, según publicaciones de Kerut y cols.

Por último, existen casos publicados por Kawamata y cols, en los que los pacientes con FOP han padecido lesiones cerebrales metastásicas o iatrogénicas por embolizaciones terapéuticas en pacientes con tumores y se ha postulado su participación en la génesis de abscesos cerebrales producidos desde focos sépticos lejanos<sup>106</sup>.

### **5.6.1. MIGRAÑA**

La migraña se caracteriza por ser una enfermedad neurológica crónica que cursa con cefalea recurrente. Afecta a un 8-13% de la población adulta y suele asociarse a síntomas autonómicos o «aura». Entre un 47-48% de los pacientes con migraña tienen un FOP, en comparación con el 17-20% de la población general<sup>120</sup>.

Del Sette et al. reportaron por primera vez, una asociación entre la migraña con aura y la presencia de shunts derecha-izquierda detectados con Doppler transcraneal. Algunas hipótesis sugieren que estas migrañas se producen por el paso de pequeños émbolos venosos a través del FOP. También se postula el paso de sustancias vasoactivas, 5HT, a circulación sistémica<sup>70</sup>.

Se ha descrito una prevalencia de FOP del 48% en pacientes con migraña con aura, del 23% en pacientes sin aura y del 20% en el grupo control<sup>108</sup>. Además, en los últimos años, se ha señalado que la migraña es un factor independiente de accidentes cerebrovasculares isquémicos, fundamentalmente en mujeres menores de 45 años<sup>68</sup>, que presentan migraña con aura.

El estudio MIST, fue el primer estudio aleatorizado, que evaluó el cierre del FOP con el sistema STARFLEX, para reducir los ataques de migraña recurrentes. Se

aleatorizó a 147 pacientes con FOP y migraña a cierre de FOP o simulación de intervención sin cierre, y se hizo el seguimiento correspondiente durante 3-6 meses. Pese a encontrar una alta prevalencia de corto circuitos derecha-izquierda en pacientes con migraña y aura, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la recurrencia de cefaleas.

El estudio PREMIUM está actualmente en marcha, y probablemente finalizará su inclusión en 2014<sup>112</sup>. Su objetivo primario es el análisis de la reducción de ataques de migraña utilizando el dispositivo Amplatzer. Hasta que no haya más pruebas, en el momento actual no hay datos que apunten a beneficio con el cierre sistemático del FOP para el tratamiento de la migraña<sup>87</sup>.

### **5.6.2. SÍNDROME DE PLATIPNEA**

El síndrome de platipnea-ortodesoxia es una entidad poco conocida y de difícil diagnóstico. La clínica principal es la disnea o hipoxemia en bipedestación, que típicamente mejora en decúbito<sup>17</sup>. Suele aparecer en gente mayor y se ha asociado a elongamiento aórtico y otras anomalías como neumonectomía, enfisema pulmonar o cirrosis hepática<sup>92</sup>.

Estas alteraciones anatómicas pueden producir un desplazamiento de la vena cava en bipedestación, de manera que en pacientes con FOP, el flujo sanguíneo se orienta hacia este y produce un cortocircuito derecha-izquierda<sup>8</sup>. Por tanto, se habla que el flujo que se redirecciona, de la vena vaca inferior a la fosa oval, podría ser el responsable de su patogenia. A su vez, también se produce un aumento de la compliance ventricular, y disminución del volumen intravascular.

El diagnóstico se realiza midiendo la saturación arterial en diferentes posiciones, y se puede realizar también un ecocardiograma dinámico para demostrar el FOP<sup>63</sup>. El tratamiento definitivo del síndrome de platipnea-ortodesoxia es el cierre percutáneo del FOP, con una tasa de éxito cercana al 100% y baja tasa de complicaciones.

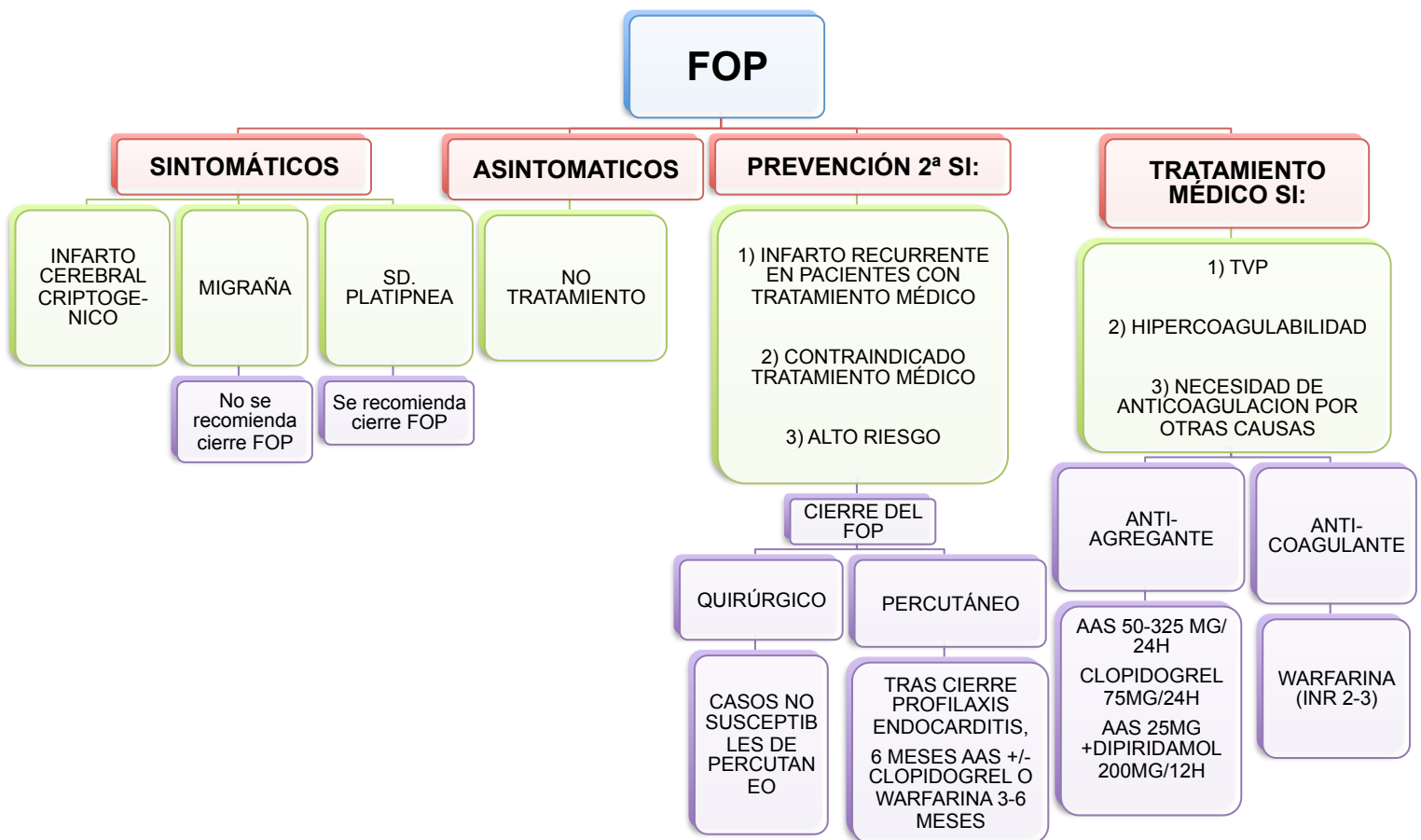
### **5.6.3. ENFERMEDAD POR DESCOMPRESIÓN**

La enfermedad por descompresión es poco frecuente. Se debe gracias a la formación de burbujas de aire, que se producen en la circulación tras cambios importantes en la presión ambiental<sup>16</sup>. Pueden verse afectados: buzos mineros, pilotos no comerciales e incluso astronautas, y podría no ser del todo benigna como se creía previamente. Se ha descrito mayor incidencia de lesiones asintomáticas, objetivadas por tomografía computarizada o resonancia magnética, en los cerebros de buzos. En pacientes con FOP, hay aumento de riesgo de lesión cerebral o espinal. En buzos con FOP, el riesgo de síntomas de descompresión y el riesgo de lesión cerebral, visualizada por resonancia magnética, son más altos. Además, cuanto mayor es el FOP, mayor posibilidad de sufrir un evento más grave, con síntomas que duren más de 24 horas, o que requieran tratamiento con cámara hiperbárica<sup>113</sup>.

En el único estudio controlado y prospectivo realizado en submarinistas, se incluyó a 104 buzos, con un total de 18.394 inmersiones, durante un periodo de 5,3 años. Se los dividió sin aleatorizar en 39 sin FOP, 26 con FOP cerrado y 39 con FOP no cerrado. Los submarinistas con FOP cerrado, presentaron un menor número de episodios, de enfermedad por descompresión sintomática y menor número de lesiones isquémicas cerebrales que los no tratados<sup>103</sup>.

Debido a la falta de evidencia actual, no está indicado el cribado sistemático de FOP en todos los submarinistas. De todas maneras, y teniendo en cuenta las consecuencias de un evento isquémico, se podría plantear un cribado de submarinistas profesionales, dada la frecuencia de las inmersiones, o submarinistas de media-alta profundidad, por el mayor riesgo de sufrir un accidente por descompresión.

En todo caso, el cribado siempre es necesario tras la aparición de síntomas de descompresión. Finalmente, el cierre percutáneo se debería individualizar en función de que el paciente esté sintomático, tenga una anatomía con FOP de alto riesgo, de la modalidad y la frecuencia de las inmersiones, o de que el paciente desee continuar con la actividad<sup>16</sup>. La evidencia que respalda el cierre percutáneo de FOP en submarinistas es pobre, no porque los estudios realizados sean negativos, sino porque no se han realizado estudios aleatorizados.



## 5.7. TRATAMIENTO

Hoy en día, sabemos que el 40% de todos los ictus isquémicos se deben a ictus criptogénicos<sup>88</sup>. Sin embargo, existen grandes controversias respecto al protagonismo del cierre percutáneo del FOP en el ictus criptogénico.

Recientemente se han publicado tres estudios aleatorizados: CLOSURE, RESPECT y PC-trial, que no han logrado demostrar que el cierre percutáneo se asocie a una reducción de ictus, en comparación con el tratamiento médico con antiagregantes o anticoagulantes. A pesar de ello, ciertos subanálisis y metanálisis de estos estudios han mostrado que el cierre percutáneo del FOP podría ser beneficioso para determinados grupos de pacientes.

### 5.7.1. TRATAMIENTO MÉDICO

Diversos estudios han mostrado un aparente beneficio del tratamiento médico después de un ictus criptogénico. Se ha descrito una tasa anual de ictus o accidente isquémico transitorio de 4,22% con tratamiento médico<sup>37</sup>. Sin embargo, el tratamiento médico óptimo, los antiagregantes o anticoagulantes, para la prevención de IC recurrente<sup>62</sup>, sigue siendo controvertido.

No hay un consenso establecido sobre el tratamiento óptimo, dado que los datos comparativos entre anticoagulantes y fármacos antiplaquetarios son escasos. En todo caso, se sabe que hasta el 5%<sup>71</sup> de los pacientes que sufrieron un ictus criptogénico tendrán un nuevo evento isquémico durante el primer año, a pesar del tratamiento médico óptimo. Asimismo, en los últimos estudios aleatorizados de cierre percutáneo del FOP, los pacientes que recibieron tratamiento médico presentaron una recurrencia de ictus o AIT del 6,8% en el CLOSURE I y el 5,2% en el PC-trial<sup>21</sup>.

En el Warfarin-Aspirin Recurrence Stroke Study (WARSS), se aleatorizó a 2.206 pacientes a ácido acetilsalicílico o warfarina. Con un seguimiento a 2 años, no hubo diferencias significativas en recurrencia del ictus, muerte o hemorragia mayor. Tampoco se observaron diferencias significativas comparando a los pacientes con FOP. Aunque no hay un consenso claro, algunos grupos recomiendan los fármacos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico 325 mg/día) como el tratamiento de primera elección y la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K en caso de trombosis venosa profunda o estados de hipercoagulabilidad<sup>30</sup>.

El PICSS, fue el único estudio aleatorizado que comparó aspirina y warfarina en pacientes con FOP e IC, un subanálisis del WARSS<sup>58</sup>. No se encontraron diferencias en la tasa de infartos recurrentes en el seguimiento a 2 años. Sin embargo, los pacientes tratados con warfarina presentaron mayor tasa de hemorragias menores<sup>21</sup>.

Por el contrario, algunos estudios sugieren la superioridad de la warfarina y

diversos autores la consideran el tratamiento de elección. El estudio WARSS<sup>71</sup> fue el primero aleatorizado que comparaba el efecto de la warfarina y la aspirina después de un ictus isquémico no cardioembólico. Reunió 2.206 pacientes, y tras 2 años de seguimiento no encontraron diferencias en la tasa de recurrencia o muerte ni en la de hemorragias.

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

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

Hay que destacar que el papel de los nuevos anticoagulantes orales en este contexto aún está por estudiar<sup>71</sup>. La ausencia de necesidad de monitorización y las menores tasas de sangrado podrían decantar la balanza hacia el tratamiento médico al compararlo con el tratamiento percutáneo.

### **5.7.2. CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE**

Fue descrito por primera vez en 1992, y desde entonces, varios grupos han definido su seguridad y eficacia<sup>5</sup>. La tasa de éxito es del 86-100% y la recurrencia anual de ictus o AIT es del 1,62%, lo que en la mayoría de las ocasiones refleja cierres incompletos o formación de trombos en el dispositivo<sup>118</sup>.

El cierre percutáneo del FOP es un procedimiento poco complejo y con una tasa de complicaciones menores al 1%<sup>29</sup>. Generalmente se realiza a través de la vena femoral con guía fluoroscópica y ecografía transesofágica o ecocardiografía intracardiaca.

Las complicaciones de este procedimiento son infrecuentes<sup>114</sup>. Una revisión que incluyó a 1.355 pacientes mostró que menos del 1,5% presentó complicaciones mayores como son el taponamiento, muerte, hemorragia mayor, embolia pulmonar o necesidad de cirugía, y la tasa de complicaciones menores fue del 7,9% incluyendo arritmia, fractura o embolización del dispositivo, embolia aérea, hematoma femoral o fístula<sup>29</sup>.

Previamente a la publicación de los tres únicos estudios aleatorizados, la evidencia de la eficacia del cierre percutáneo del FOP se basaba en un pequeño número de estudios comparativos no aleatorizados, casos clínicos y metanálisis de estos<sup>116</sup>.

El CLOSURE I se publicó en 2012 y fue el primer estudio aleatorizado que comparó tratamiento médico (ácido acetilsalicílico, warfarina o ambos) frente a cierre percutáneo en 909 pacientes con ictus criptogénico o AIT y FOP. No se

observaron diferencias significativas en el compuesto de ictus o AIT a 2 años, muerte de cualquier causa a 30 días, o mortalidad neurológica a 2 años (el 5,5% con el dispositivo frente al 6,8% con tratamiento médico) ni en la tasa de ictus a los 2 años (el 2,9 y el 3,1%;).

No obstante, este estudio recibió críticas por presentar una tasa de cierre efectivo baja (87%) y una tasa elevada de trombosis del dispositivo (1,1%) y fibrilación auricular (6%). En este sentido, puede que el dispositivo utilizado, el STARFlex (NMY Medical), explique los resultados, ya que su uso se ha asociado a mayor incidencia de trombosis y fibrilación auricular.

El PC-trial y el RESPECT se publicaron simultáneamente en 2013. El primero tenía un diseño similar al del CLOSURE I, e incluyó a 414<sup>41</sup> pacientes con FOP e ictus isquémico, AIT o embolia periférica. Se aleatorizó a los pacientes a cierre con Amplatzer PFO Ocludder (APO) o tratamiento médico. A los 4 años no había diferencias significativas en el combinado de muerte, ictus no fatal, AIT o embolia periférica<sup>42</sup> (el 3,4% con el dispositivo frente al 5,3% con tratamiento médico).

En comparación con el estudio CLOSURE I, el uso del Amplatzer (APO) se asoció a una elevada tasa de cierre efectivo (95,9%) y menor incidencia de fibrilación auricular (2,9%) y trombosis del dispositivo (0%).



**Figura 9:** Eco-transesofágico en el momento de la implantación del dispositivo (flecha naranja). Ao: Salida de la aorta. AD: aurícula derecha. AE: Aurícula Izquierda(M. Hernández-Enríquez, X. Freixa. Rev Esp Cardiol. 2014).

El estudio RESPECT tenía unos criterios de inclusión más estrictos, ya que se excluyó a los pacientes con AIT. De esta forma, solo se aleatorizó a pacientes con ictus isquémico establecido, es decir, con síntomas de más de 24h o con imagen de infarto cerebral en resonancia o tomografía computarizada.

Se aleatorizó a 980 pacientes a cierre percutáneo con el dispositivo Amplatzer (APO) o tratamiento médico. El grupo de tratamiento médico incluyó cuatro regímenes de tratamiento: ácido acetilsalicílico 325 mg/día (46,5%), warfarina (25,2%), clopidogrel 75 mg/día (14%), ácido acetilsalicílico con dipiridamol 200mg/12h (8,1%) y ácido acetilsalicílico con clopidogrel (6,2%).

Cabe destacar la baja tasa de eventos de esta población, ya que se tardó 7 años en poder registrar 25 eventos primarios como ictus recurrente o muerte tras el procedimiento<sup>4</sup>. En el análisis de subgrupos, se identificó mayor beneficio del cierre percutáneo para los pacientes con cortocircuito derecha-izquierda abundante (shunt > 20 burbujas) y aquellos con ASI. En concordancia con el PC-trial, la tasa de cierre efectivo con el APO fue del 93,5% y la de fibrilación auricular, del 3%<sup>20</sup>.

Desde que salieron a la luz estos tres estudios, se ha publicado un total de cuatro metanálisis<sup>118</sup>. La mayoría de ellos señala que, tras agrupar a todos los pacientes incluidos en los estudios previos, el cierre percutáneo del FOP podría ser más efectivo que el tratamiento médico para la prevención de eventos tromboembólicos recurrentes. Uno de los factores que podría ser importante es el dispositivo de cierre utilizado, ya que, en un estudio que analizó los resultados del APO por separado (PC-trial y RESPECT), se objetivó mayor beneficio utilizando cierre con dispositivo<sup>10</sup>. Este hallazgo podría explicarse por la mayor tasa de cierre efectivo y la menor incidencia de complicaciones como fibrilación auricular y trombosis.

Multitud de dispositivos han sido utilizados para el cierre percutáneo del FOP. Los más usados son el Amplatzer y el Cardioseal<sup>11</sup>. En general, los datos publicados indican que ambos dispositivos son eficaces en la prevención de recurrencias<sup>20</sup>.

En 2015 se finalizará la inclusión del estudio REDUCE, un cuarto estudio aleatorizado con el dispositivo Helex o GORE (GORE Medical) frente a tratamiento médico. Los criterios de inclusión del estudio REDUCE son la presencia de FOP e ictus o AIT cardioembólico evaluado por un neurólogo<sup>15</sup>.

A la espera de los resultados del estudio REDUCE, el manejo de los pacientes con FOP e ictus criptogénico actualmente está en controversia<sup>118</sup>, pues no hay una evidencia para recomendar el cierre sistemático del FOP de todo paciente con ictus criptogénico. De todas maneras, en algunas situaciones clínicas concretas el cierre percutáneo del FOP podría estar justificado, como son el ictus criptogénico recurrente en un paciente joven (< 55 años), con evidencia de trombosis venosa o anatomías de alto riesgo: shunt derecha-izquierda grave, ASI o válvula de Eustaquio.

Los protocolos incluyen la realización de un ecocardiograma de seguimiento 1 mes, 6 meses y 12 meses tras el procedimiento<sup>107</sup>. En más del 95% de los pacientes, el cierre es completo a los 6 meses. La persistencia de un cortocircuito, al menos moderado, incrementa por 3,4-4,2 el riesgo relativo de un nuevo evento isquémico. El manejo más apropiado de estos pacientes con cortocircuito residual no está definido, pero se ha descrito la posibilidad de utilizar un segundo dispositivo percutáneo para conseguir el cierre completo.

A todos los pacientes, tratados con dispositivo percutáneo<sup>67</sup>, se recomienda 3-6 meses de tratamiento antiagregante, AAS con o sin clopidogrel, tras el procedimiento, y en algunas instituciones se combina con tratamiento



anticoagulante, en especial en pacientes con estados de hipercoagulabilidad. Además, las guías de la American Heart Association recomiendan profilaxis de endocarditis durante 6 meses tras el procedimiento<sup>29</sup>.

Actualmente, ninguno de los múltiples dispositivos disponibles<sup>68</sup> para el cierre del FOP ha sido aprobado por la Food and Drug Administration, y el procedimiento se realiza con dispositivos aprobados para otras indicaciones<sup>11</sup>.

### 5.7.3. TRATAMIENTO MÉDICO VERSUS PERCUTÁNEO

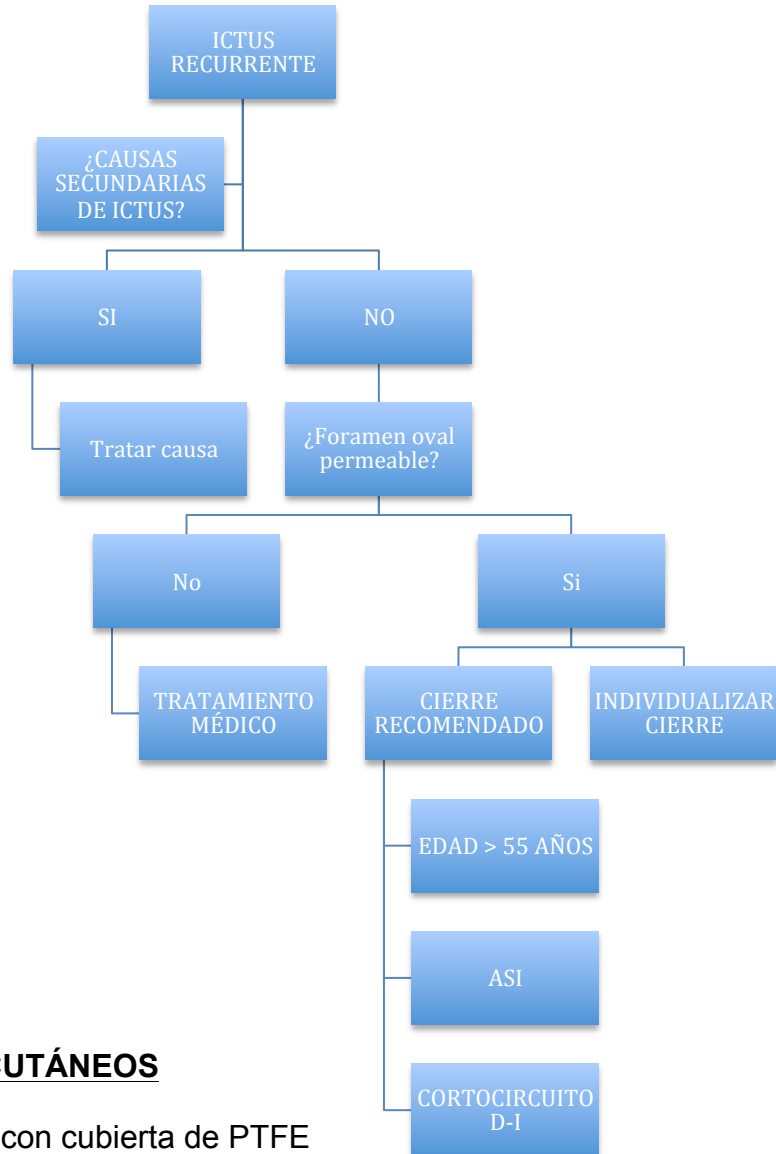
Algunos estudios no aleatorizados han sugerido que el cierre percutáneo es superior<sup>61</sup> al tratamiento médico en la reducción de recurrencia de ictus o AIT (1,62% vs. 4,22%)<sup>15</sup>. Con la evidencia existente hasta la fecha, las recientes guías de la Sociedad Española de Neurología no recomiendan el cierre percutáneo<sup>74</sup> por no considerarlo superior al tratamiento médico<sup>14</sup>. Tampoco las guías de la AHA/American Stroke Association lo recomiendan tras un primer episodio, pero si que lo consideran en pacientes que, estando en tratamiento médico, presentan un segundo episodio<sup>54</sup>.

Por tanto, en pacientes con infarto criptogénico y FOP, el cierre percutáneo puede ser considerado el tratamiento de elección<sup>9</sup>, en pacientes en tratamiento médico con infarto recurrente, contraindicaciones para el tratamiento médico y, FOP con alto riesgo anatómico: ASI o septum hipermóvil, túnel largo, cortocircuito derecha izquierda espontáneo<sup>51</sup>.

ESTUDIO	Edad	Inclusion	N	ASI	Tratamiento	Cierre	FA	Trombosis	Seguimiento	Resultados
<b>CLOSURE</b> (2012)	18-20 años	Ictus reciente/AIT	TD 447	TD 37,6%	STARFlex frente a medicación (monoantiagregación, warfarina o ambos)	86%	TD 5,7%;	1,1%	2 años	Sin diferencias significativas en ictus/AIT
			TM 462	TM 35,7%			TM 0,7%			
<b>PC-TRIAL</b> (2013)	<60 años	Ictus reciente/AIT, embolia periférica	TD 204	TD 23%	Amplatzer frente a medicación (monoantiagregación, warfarina o ambos)	96%	TD 2,9%	0%	3-5 años	Sin diferencias significativas en eventos embólicos o muerte
			TM 210	TM 24,3%			TM 1%			
<b>RESPECT</b> (2013)	18-60 años	Ictus reciente	TD 499	TD 36,1%	Amplatzer frente a medicación (monoantiagregación, doble antiagregación o warfarina)	94%	TD 3%	0,4%	2,6 años	Reducción de ictus isquémico recurrente a favor del cierre en análisis por protocolo y por tratamiento recibido.  Sin diferencias por intención de tratar.
			TM 481	TM 35,1%			TM 1,5%			

**Tabla 6:** Resumen de los estudios aleatorizados recientes sobre el cierre percutáneo del foramen oval permeable. AIT: Accidente isquémico transitorio; ASI: Aneurisma septo interauricular; FA:

#### **5.7.4. LOGARITMO TERAPEÚTICO**



#### **5.7.5. DISPOSITIVOS PERCUTÁNEOS**

- Helex: Guía de nitinol con cubierta de PTFE
  - A favor: Flexible, bajo perfil, pequeña superficie. Fácilmente retraíble, incluso después de ser liberado.
  - En contra: Diseñado para cierre de DTI. Escasa experiencia en el cierre de FOP. Embolización. Más cortocircuito residual
- Amplatzer (APO): Doble disco autocentráble
  - A favor: Fácilmente retraíble. Gran experiencia. Fácil uso
  - En contra: Erosión tardía. Alergia al níquel
- Premere: Doble ancla



- A favor: Diseñado específicamente para cierre de FOP. Flexible, bajo perfil, pequeña superficie. Ajustable al tamaño del túnel
- En contra: Escasa experiencia
- CardioSEAL: Doble paraguas, no autocentrable
  - A favor: Gran experiencia. Flexible
  - En contra: No autocentrable. Difícil montaje. Difícil retirada. Formación de trombos



## 5.8. CONCLUSIONES

El foramen oval permeable es una entidad altamente prevalente en adultos, hasta un 25% de la población lo tiene, y su presencia se ha asociado con una mayor incidencia de ictus criptogénico o de origen desconocido. Aunque hay una tendencia estadística, en diversos estudios y un metanálisis, a favor del cierre percutáneo, actualmente no tenemos suficiente evidencia para recomendar el cierre sistemático del foramen oval permeable en todo paciente con ictus criptogénico.

A la espera de los resultados del último estudio aleatorizado (REDUCE), hay unas situaciones clínicas específicas en las que el cierre percutáneo sí que está justificado, y en pacientes que, estando en tratamiento médico, presentan un segundo episodio, sí que está indicado el cierre percutáneo

Por tanto, en pacientes con infarto criptogénico y foramen oval permeable, el cierre percutáneo puede ser considerado el tratamiento de elección si cumplen estas indicaciones<sup>9</sup>: pacientes en tratamiento médico con infarto recurrente, contraindicaciones para el tratamiento médico y foramen oval permeable con alto riesgo anatómico, es decir: aneurisma del septo interauricular (ASI) o septum hipermóvil, túnel largo, y cortocircuito derecha izquierda espontáneo<sup>51</sup>.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Sabín J. Patología cerebrovascular. En Rodés J, Carmé X, Trilla A (eds). Manual de Terapéutica Médica. Barcelona: Masson, 2002: 527-541.
2. Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. *Heart* 2002; 88: 104-110.
3. Belvis R, Masjuan J, García – Barragán N, Cocho D, Martí-Fàbregas J, Santamaría A, Leta RG, Martínez Castrillo JC, Fernández-Ruiz LC, Gilo F, Martí-Vilalta JL. Stroke and pulmonary thromboembolism after a long flight. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 1-3.
4. Brand A, Karen A, Branski D, Abrahamov A, Stern S. Natural course of atrial septal aneurysm in children and the potential for spontaneous closure of associated septal defects. *Am J Cardiol* 1989; 64: 996-1001.
5. Belkin RN, Waugh RA, Kisslo J. Interatrial shunting in atrial septal aneurysm. *Am J Cardiol* 1986;57:310-312.
6. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, Amarenco P. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke*. 2000; 31:398-403.
7. Bewick DJ, Montague TJ. Atrial septal aneurysm: spectrum of clinical and echocardiographic presentations. *Can Med Assoc J*. 1987;136:609-611.
8. Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, Windecker S, Schwerzmann M, Meier B, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart*. 2011;97:1932–7.
9. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, Haass M, Schraeder R, Scholtz W, Strasser RH. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2019-2025.
10. Braun M, Gliech V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, Haass M, Schraeder R, Strasser RH. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism: periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur J Heart* 2004;25:424-430.
11. Bruch L, Parsi A, Grad MO. Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience. *Circulation* 2002; 105: 2845-2848.
12. B.M. Carlson. 2000. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 2ª Ed. Ediciones Harcourt
13. 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; 24:1865-73.
14. Carroll JD, Dodge S, Groves BM. Percutaneous patent foramen ovale closure. *Cardiol Clin* 2005;23:13-33.
15. 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;368:1092–100.
16. Cartoni D, De Castro S, Valente G, Costanzo C, Pelliccia A, Beni S, et al. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol*. 2004; 94:270-3.

17. Cheng TO. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a definitive treatment for platypnea-orthodeoxia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;51:120.
18. Clarke NR, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunt. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5:176-181.
19. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH 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.
20. Cramer S. Patent foramen ovale and its relationship with stroke. *Cardiol Clin* 23 (2005) 7-11.
21. Cruz-González I, Solis J, Inglessis-Azuaje I, Palacios IF. Foramen oval permeable: situación actual. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:738–51.
22. DeSimone CV, Friedman PA, Noheria A, Patel NA, DeSimone DC, Bdeir S, et al. Stroke or transient ischemic attack in patients with transvenous pacemaker or defibrillator and echocardiographically detected patent foramen ovale. *Circulation.* 2013; 128:1433-41.
23. Di Tullio MR, Sacco RL, Massaro A, Venketasubramanian N, Sherman D, Hoffmann M, Mohr JP, Homma S. Transcranial doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Int J Card Imaging.*
24. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:797–802.
25. Dowson A, Mullen M, Muir K, Nightingale S. A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of patent foramen ovale closure with the STARFlex septal repair implant to prevent refractory migraine headaches: the MIST trial. 55th Annual American College of Cardiology Scientific Late-Breaking Clinical Trials Sessions. Atlanta; 2006.
26. Fawcett E, Blachford JV. The frequency of an opening between the right and left auricles at the seat of the foetal foramen ovale. *J Anat Physiol* 1900; 35: 65-70.
27. Foerch C, Kessler KR, Steinmetz H, Sitzer M. "Economy class" stroke syndrome. *Neurology* 2004; 62:1026.
28. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología* 2011. *Neurología.* 2011 Sep 19.
29. Furlan AJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: Yes. *Stroke* 2004; 35:803-804.
30. 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; 366:991-9.
31. Gallet B, Malergue MC, Adam C, Saudemont JP, Collot AM, Druon MC, Hiltgen M. Atrial septal aneurysm: a potential cause of systemic embolism: an echocardiography study. *Br Heart J.* 1985; 53:292-297.
32. Ha JW, Shin MS, Kang S, Pyun WB, Jang KJ, Byun KH, et al. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol.* 2001;87:669-71.
33. 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.

34. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357:2262-8.
35. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale an stroke. *Circulation* 2005; 112:1063-1072.
36. Kapadia SR. Patent formaen ovale closure: Historical perspective. *Cardiol Clin* 2005; 23: 73 -83.
37. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects?. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:786-792.
38. Kawamata T, Takeshita M, Ishizuka N, Hori T. Patent foramen ovale as a possible risk factor to cryptogenic brain abscess: report of two cases. *Neurosurgery* 2001; 49: 204- 206.
39. Kessel-Schaefer A, Lefkovits M, Zellweger MJ, Brett W, Ruter F, Pfisterer ME, Buser P. Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Circulation* 2001; 103: 1928.
40. Keith L. Moore, Embriología Clínica, 7ma edición, Ed. Elsevier, España 2004.
41. Khairy P , O'Donnell CP , Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2003;139:753-60.
42. Khositseth A, Cabalka AK, Sweeney JP, Fortuin FD, Reeder GS, Connolly HM, et al. Transcatheter Amplatzer device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:35-41.
43. Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med*. 2005;353:2361-72.
44. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2735-40.
45. Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291:427-34.
46. 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 oval devices in 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:310- 312.
47. Kuhl HP, Hoffmann R, Merx MW, Franke A, Klotzsch C, Lepper W, et al. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging: diagnostic alternative to transesophageal echocardiography for the detection of atrial right to left shunt in patients with cerebral embolic events. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1823-30.
48. Lechat P, Mas JL, Lascault G. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318:1148-52.
49. Leong MC, Uebing A, Gatzoulis MA. Percutaneous patent foramen ovale occlusion: current evidence and evolving clinical practice. *Int J Cardiol*. 2013;169: 238–43.
50. Majunke N, Sievert H. ASD/PFO devices: what is in the pipeline? *J Interv Cardiol*. 2007;20:517-23.
51. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, Colon-Hernandez PJ, Delgado G, Inglessis I,

- Scott N, Hung J, King ME, Buonanno F, Demirjian Z, de Moor M, Palacios IF. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation*. 2002 Aug 27;106(9):1121-6.
52. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740-6.
  53. Medina A, De Lezo JS, Caballero E, Ortega JR. Platypnea-orthodeoxia due to aortic elongation. *Circulation*. 2001;104:741.
  54. 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;368:1083–91.
  55. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:440-5.
  56. Mesa D, Franco M, Suárez de Lezo J, Muñoz J, Rus C, Delgado M, et al. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes jóvenes con accidente isquémico cerebral de causa desconocida. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:662-8.
  57. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, Kasner SE, for the 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.
  58. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444–51.
  59. Nagano K, Otsubo R, Yasaka M, Kajimoto K, Oe H, Nagatsuka K, Naritomi H. Stroke recurrence in patients with brain embolism and patent foramen ovale--association with deep vein thrombosis detected by ultrasonography. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004 Jan;44(1):7-13.
  60. Nusser T, Hoher M, Merkle N, Grebe OC, Spiess J, Kestler HA, et al. Cardiac magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in patients with transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:322-9.
  61. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;169:101–5.
  62. Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001; 94: 699- 703.
  63. Ortega Trujillo JR, Suárez de Lezo Herreros de Tejada J, García Quintana A, Melián Nuez F, Rodríguez Delgado R, Medina Fernández-Aceytuno A. Cierre percutáneo de foramen oval permeable en el síndrome platipnea-ortodesoxia. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:78-81.
  64. Parsons FG, Keith A. Seventh report of the Committee of Collective Investigation of the Anatomical Society of Great Britain and Ireland, for the years 1896-1897. *J Anat Physiol* 1897; 32: 164-186.
  65. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal

aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1223-9.

66. Penther P. Patent foramen ovale: an anatomical study. A propos of 500 consecutive autopsies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87:15-21.
67. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, Kirtane AJ, Sommer RJ, Beohar N. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013; 82:968-75.
68. Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WL. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004; 62: 1439-1440.
69. Purroy P; Montaner J; Rovira A; Delgado P; Quintana M; Álvarez-Sabín J. Higher Risk of Further Vascular Events Among Transient Ischemic Attack Patients With Diffusion-Weighted Imaging Acute Ischemic Lesions. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2313-9.
70. Renfigo-Moreno PPI, Inglessis I, McNamara, Lievens M, Demirjian ZN, Cruz-Gonzalez I, et al. Catheter closure of patent foramen ovale improves symptom burden in migraine patients. *International Stroke Conference*. New Orleans; 2008.
71. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2013;34:3342–52.
72. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RLO, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the PICSS Investigators. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003;34:2097-2102.
73. Rovira A, Grivé E, Rovira A, Alvarez Sabín J. Distribution territorios and causative mechanisms of stroke. *Eur Radiol* 2005 Mar; 15 (3)
74. Ruiz CE, Alboliras ET, Pophal SG. The puncture technique: a new method for transcatheter closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;53:369-72.
75. Samir K. Patent foramen ovale closure: Historical perspective. *Cardiol Clin* 23 (2005): 73-83.
76. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382-90.
77. Salazar-García M, Sánchez-Gómez C, Contreras-Ramos A, Carrillo-Ávalos BA, Revilla-Monsalve MC, Palomino-Garibay MA. Los segmentos cardiacos primitivos, su implicación en la cardiogénesis normal aplicada a la cardiología pediátrica. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76(Supl 4): S46-57.
78. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996; 77:1202-1209.
79. 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.
80. Schneider 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;26:203-10.

81. Schuchlenz HW, Weihs W, Berghold A, Lechner A, Schmidt R. Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *Int J Cardiol.* 2005 May 11;101(1):77-82.
82. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:231-233.
83. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000; 109:456-62
84. Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, Stein JL, Gamillscheg A, Rehak P. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke.* 2002; 33:293-296.
85. Schulz UG, Briley D, Meagher T, Molyneux A, Rothwell PM. Abnormalities on diffusion weighted magnetic resonance imaging performed several weeks after a minor stroke or transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jun;74(6):734-8.
86. Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, Wittich I, Babikian VL, Klingelhofer J. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1999; 30: 1234-1239.
87. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Meier B. Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:277-84.
88. Seib GA. Incidence of the patent foramen ovale cordis in adult American whites and American Negroes. *Am J Anat* 1934; 55:511-525.
89. Sen S, Oppenheimer SM, Lima J, Cohen B. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Stroke.* 2002 Apr;33(4):930-5.
90. Serena J. Capítulo 10. Doppler transcraneal en situaciones especiales: embolia paradójica. En: Molina C, Serena J, Alvarez-Sabin J. *Manual de Doppler transcraneal.* Aula médica ediciones, Barcelona 2000.
91. Serena J. Ictus de causa desconocida y foramen ovale permeable. *Neurología* 2000; 15: 23-31.
92. Seward JB, Hayes DL, Smith HC. Platypnea – Ortheodoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 221-231.
93. Somody E, Albucher JF, Casteignau G, Proteau N, Danielli A, Delay M, Chollet F, Puel J. Anomalies of the interatrial septum and latent atrial vulnerability in unexplained ischemic stroke in young patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93: 1495-1500.
94. Souteyrand G, Motreff P, Lusson J-R, Rodriguez R, Geoffroy E, Dauphin C, Boire JY, Lamaison D, Cassagnes J. Comparison of transthoracic echocardiography using second imaging, transcranial Doppler and transeophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J Echocardiogr* 2005 May 28 (Abstract)
95. Sun JP, Stewart WJ, Hanna J, Thomas JD. Diagnosis of patent foramen ovale by contrast versus colour Doppler by transesophageal echocardiography: relation to

- atrial size. *Am Heart J* 1996; 131: 239 -244.
96. Stollberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 15: 461-465.
  97. Stone DA, Godard J, Corretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price TR, Plotnik GD. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996; 131: 158-161.
  98. T. W. Sadler, Langman Embriología Médica con orientación clínica 9ª Edición, Editorial Médica Panamericana, Madrid 2004.
  99. Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991; 22:740-745.
  100. Tembl J, Sereba J, Segua T, Pañarroja G, Dávalos A. Electrocardiographic diagnosis of patent foramen ovale associated with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29\_2665-2666.
  101. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism, *Q J Med* 1930; 23:135-52.
  102. Tong DC, Becker KJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: No. *Stroke* 2004; 35:804-805.
  103. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J*. 2004;25:1014-20.
  104. Van Camp G, Franken P, Melis P, Cosyns B, Schoors D, Vanoverschelde JL. Comparison of transthoracic echocardiography with second harmonic imaging with traanesophageal echocardiography in the detection of right to left shunt. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1284-1287.
  105. Vazquez K. Ictus: ¿Quién paga al cuidador?. *Revista española de Economía de la Salud*.
  106. Wahl A, Meier B, Haxel B, et al. Prognosis after percutaneous closure of patent oramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology* 2001;57:1330-1332.
  107. Wahl A, Krumsdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:377-80.
  108. Wammes-van der Heijden EA, Tijssen CC, Egberts AC. Right-to-left shunt and migraine: the strength of the relationship. *Cephalalgia*. 2006 Feb;26(2):208-13.
  109. Water N, Tan T, Ashton F, O'Grady A, Day T, Browett P, Ockelford Harper P. Mutations within the protein Z-dependent protease inhibitor are associated with venous thromboembolic disease: a new form of thrombophilia. *Br J Haematol*. 2004 Oct; 127 (2): 190-4.
  110. Webb S, Qayum SR, Anderson RH; Lamers WH, Richardson MK. Septation and separation within the outflow tract of the developing heart. *J Anat* 2003; 202: 327 – 342.
  111. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;11-2.
  112. Wilmschurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004; 90: 1245-1247.

113. Wilmshurst PT, Byrne JC, Webb-Peploe MM. Relation between interatrial shunts and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989; 2: 1302-1305.
114. Winbeck K, Bruckmaier K, Etgen T, von Einsiedel HG, Rottinger M, Sander D. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes. *Stroke*. 2004 May;35(5):1095-9.
115. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation*. 2000;101:893-8.
116. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.
117. Wolf WJ, Casta A, Sapiro DW. Atrial septal aneurysms in infants and children. *Am Heart J*. 1987;113:1149-1153.
118. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, Dinicolantonio JJ, Lansky AJ, et al. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100:389–95.
119. W. J. Larsen. 2001. *Human Embryology*. 3<sup>a</sup> Ed. Churchill Livingstone.
120. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond)*. 2001;100:215-20.
121. Wright RR, Anson BJ, Cleveland HC. The vestigial valves and the interatrial foramen of the adult human heart. *Anat Rec* 1948; 100: 331-335.
122. Yasaka M, Minematsu K. Stroke in young adults in Japan. *Rinsho Shinkeigaku*. 2005 Nov;45(11):842-5 (Abstract)
123. Yin ZF, Huang ZF, Cui J, Fiehler R, Lasky N, Ginsburg D, Broze GJ Jr. Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:6734-8