

## Revisión breve

Rev Urug Cardiol 2019; 34: 185-191

doi: 10.29277/cardio.34.2.11

# Foramen oval permeable e ictus criptogénico

Dr. Carlos Guamán Valdivieso

## Resumen

El foramen oval permeable es un defecto estructural cardíaco frecuente en la población general. Su importancia clínica radica principalmente en su asociación con el ictus criptogénico, que ha sido descrita en varios estudios. La evidencia es controvertida y para definir el mejor tratamiento en cada caso es necesario individualizar su rol en el ictus criptogénico y el riesgo de recurrencia del mismo.

**Palabras clave:** FORAMEN OVAL PERMEABLE  
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR  
ECOCARDIOGRAFÍA  
INHIBIDORES DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA  
ANTICOAGULANTES  
DISPOSITIVO OCLUSOR SEPTAL

## Patent foramen ovale and cryptogenic stroke

### Summary

The patent foramen ovale is a common structural heart defect in the general population. Its clinical magnitude lies in its association with cryptogenic stroke, which has been described in several studies. The evidence is controversial and to define the best treatment choice in each case, it is necessary to identify its role in the cryptogenic stroke and the risk of its recurrence.

**Key words:** FORAMEN OVALE, PATENT  
STROKE  
ECHOCARDIOGRAPHY  
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS  
ANTICOAGULANTS  
SEPTAL OCCLUDER DEVICE

## Forame oval patente e acidente vascular cerebral criptogênico

### Resumo

O forame oval patente é um defeito cardíaco estrutural comum na população geral. A magnitude clínica deste achado reside na sua associação com o acidente vascular cerebral criptogênico, que tem sido descrito em vários estudos. A evidência é controversa e para definir a melhor escolha de tratamento em cada caso, é necessário identificar o seu papel no acidente vascular cerebral criptogênico e o risco de sua recorrência.

**Palavras chave:** FORAME OVAL PATENTE  
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL  
ECOCARDIOGRAFIA  
INHIBIDORES DA AGREGAÇÃO DE PLAQUETAS  
ANTICOAGULANTES  
DISPOSITIVO PARA OCLUSÃO SEPTAL

---

Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Carlos Guamán Valdivieso. Correo electrónico: cgv0792@gmail.com

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Recibido May 20, 2019; aceptado Jun 10, 2019.

## Introducción

El foramen oval es una estructura fetal que en la mayoría de los individuos se cierra luego del nacimiento; en 15%-35% de la población sana no llegan a fusionarse el septum primum y el septum secundum, permaneciendo abierto como foramen oval permeable (FOP)<sup>(1,2)</sup>. Aunque la mayoría de los pacientes con FOP permanecen asintomáticos, existe la posibilidad de embolia paradójica, esto es, el paso de un trombo venoso a la circulación sistémica a través del cortocircuito de la aurícula derecha a la izquierda, generalmente vinculado a un aumento de presión en las cámaras derechas (por maniobra de Valsalva, tos, tromboembolia pulmonar, entre otras causas), y muchas veces favorecido por estructuras anatómicas que facilitan el flujo desde la aurícula derecha a la izquierda (aneurisma del septum interauricular [ASIA], válvula de Eustaquio prominente, red de Chiari)<sup>(2,3)</sup>.

Varios estudios han demostrado la asociación entre FOP e ictus criptogénico (IC) en pacientes jóvenes y han descrito su participación en la etiopatogenia de este último, por descompresión, síndrome de platipnea-ortodesoxia, infarto de miocardio, apnea obstructiva del sueño y migraña.

La siguiente revisión breve se enfoca en la asociación entre FOP e IC, una situación clínica cuyo tratamiento es aún motivo de controversia. En efecto, de la literatura internacional se desprenden muchas contradicciones terapéuticas sin una posición definida, lo que obliga a individualizar la decisión basada en una correcta evaluación de riesgo.

## Ictus criptogénico y foramen oval permeable

El ictus es considerado como criptogénico cuando no es posible identificar su causa. Esta situación representa 20%-40% de los casos, y es más frecuente en pacientes jóvenes. La frecuencia de FOP en personas que presentan IC es de 60% y, si estos tienen migraña con aura frecuente, la frecuencia aumenta a 93%<sup>(5)</sup>. Una vez confirmado el diagnóstico estructural, los dos principales ejes que deben evaluarse para guiar el tratamiento del FOP son: 1) la probabilidad de que el FOP tenga un rol relevante en el escenario clínico, y 2) la posibilidad de recurrencia del evento clínico observado<sup>(6)</sup>.

## Diagnóstico de foramen oval permeable

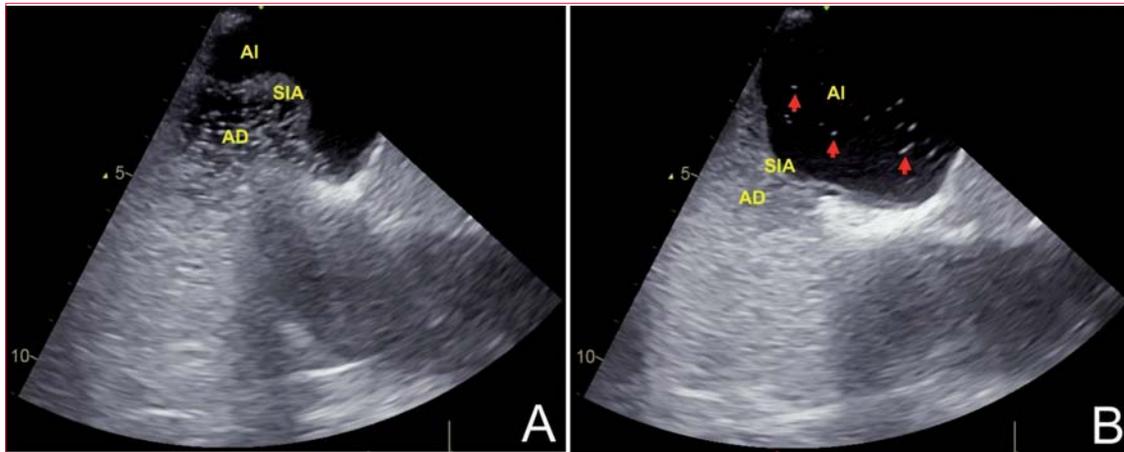
El ecocardiograma transtorácico (ETT) es usualmente la primera modalidad de imagen realizada. Con la imagen armónica se ha reportado una sensibilidad de 91% y una especificidad de 93% para el diagnóstico de FOP<sup>(7)</sup>. A pesar de esto, existen inconsistencias entre

los estudios y un bajo nivel de evidencia para los criterios diagnósticos. Es necesario el uso de contraste para demostrar el cortocircuito derecha-izquierda; es diagnóstica la presencia de más de una burbuja en la aurícula izquierda dentro de los primeros tres latidos. Sin embargo, la presencia de cortocircuitos pequeños o imágenes subóptimas puede limitar su eficacia, por lo que se prefiere la modalidad de ecocardiograma transesofágico (ETE) (figura 1). El Doppler color en el ETE ha registrado una sensibilidad y especificidad de 100% para detectar FOP<sup>(8)</sup>. La academia estadounidense de neurología recomienda realizar ETE con contraste para detectar FOP y cortocircuito interauricular en el escenario agudo del ictus<sup>(9)</sup>. El ultrasonido Doppler transcraneal con contraste puede detectar un cortocircuito de derecha a izquierda, pero tiene dificultades para ubicar su localización, por lo que puede ser usado en conjunto con el ETT y el ETE, para mejorar la precisión diagnóstica<sup>(10)</sup>. Debido al bajo nivel de la evidencia, ningún estudio es considerado de elección, y en la mayoría de los casos el diagnóstico preciso de FOP necesita aunar los aportes de diferentes técnicas<sup>(6)</sup>.

Algunas características estructurales podrían predecir el riesgo de recurrencias de IC en pacientes con FOP. Estas características, que deben buscarse con detenimiento en el ETE, son el ASIA y el tamaño del FOP. El ASIA, cuya definición varía en los diferentes estudios, de forma general se refiere a la excursión del septum interauricular  $\geq 10$  mm desde la línea media. El tamaño del FOP se describe en base al cortocircuito derecha-izquierda, definido por el número de burbujas en la aurícula izquierda en menos de tres latidos cardíacos luego de la opacificación de la aurícula derecha con suero salino agitado. Aunque el número de burbujas usado para definir el tamaño varía de un estudio a otro, la mayoría de los autores usa un punto de corte de más de 10 burbujas<sup>(6,11)</sup>. El estudio CLOSE<sup>(12)</sup> usó un número de más de 30 burbujas para definir un FOP como amplio, reportando que la recurrencia de IC en el grupo sin cierre percutáneo fue de 12,2% en los pacientes con ASIA y cortocircuito amplio, mientras que fue de 3,1% en los pacientes con FOP amplio sin ASIA.

## Probabilidad de que el foramen oval permeable tenga un rol relevante en el escenario clínico

Debido al complejo número de variables que influyen en el escenario clínico y al escaso nivel de evidencia disponible en la literatura, el rol del FOP no puede ser determinado de una forma cuantitativa. Por lo tanto, un equipo multidisciplinario debe eva-



**Figura 1.** Ecocardiograma transesofágico: en la imagen A se observa la aurícula derecha (AD) con suero salino agitado. En la imagen B se aprecia el paso de burbujas (señaladas por las flechas) a la aurícula izquierda (AI). Al comparar las imágenes destaca la excursión desde la línea media mayor a 10 mm del septum interauricular (SIA).

luar en forma crítica las características clínicas de cada paciente en particular<sup>(6)</sup>.

Un metaanálisis de estudios observacionales mostró una asociación significativa del FOP con el IC en los pacientes menores de 55 años (OR, 5,1 [3,3 a 7,8])<sup>(13)</sup>. La presencia de otras comorbilidades o factores de riesgo clínico para ictus no excluyeron por sí mismas el rol fisiopatológico del FOP en el IC, pero la ausencia de estos aumentó la posibilidad del rol patogénico del FOP<sup>(14)</sup>. Además, los estudios observacionales no han encontrado una localización ni un patrón específico de infarto cerebral asociado al embolismo por FOP, habiendo sido relacionado tanto a infartos corticales como no corticales<sup>(15)</sup>.

Como ya fue mencionado, la presencia de ASIA y un cortocircuito moderado-severo han sido asociados con un rol causal del FOP en el IC<sup>(12,16)</sup>. Otras variables de riesgo han sido detectadas en estudios randomizados (tamaño amplio del FOP, ASIA, hipermovilidad del septum interauricular)<sup>(12,16)</sup> y en estudios retrospectivos (válvula de Eustaquio prominente, red de Chiari, túnel largo del FOP)<sup>(17)</sup>. Lógicamente, un tromboembolismo pulmonar reciente o concomitante, o una fuente venosa de embolia al mismo tiempo que el ictus, sugieren la participación del FOP en el escenario clínico<sup>(18)</sup>. Asimismo, es importante considerar la actividad que estaba realizando el paciente (maniobras de fuerza) y su contexto clínico (inmovilización, cirugía mayor reciente, viaje prolongado en automóvil o en avión)<sup>(6)</sup>.

Ha sido diseñado un marcador (Risk of Paradoxical Embolism [RoPE, por su sigla en inglés]) dirigido a estimar la relación causal del FOP con el IC<sup>(14)</sup>. Asocia la ausencia de factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, tabaquismo, accidente isquémico transitorio [AIT] previo, presencia de infarto cortical) con la posibilidad del papel patogéni-

co del FOP. A pesar de su utilidad, ha sido criticado por no considerar las características de alto riesgo del FOP (como el ASIA) y por la ausencia de estudios de validación externa<sup>(6,11,14)</sup>.

### Posibilidad de recurrencia del evento clínico observado

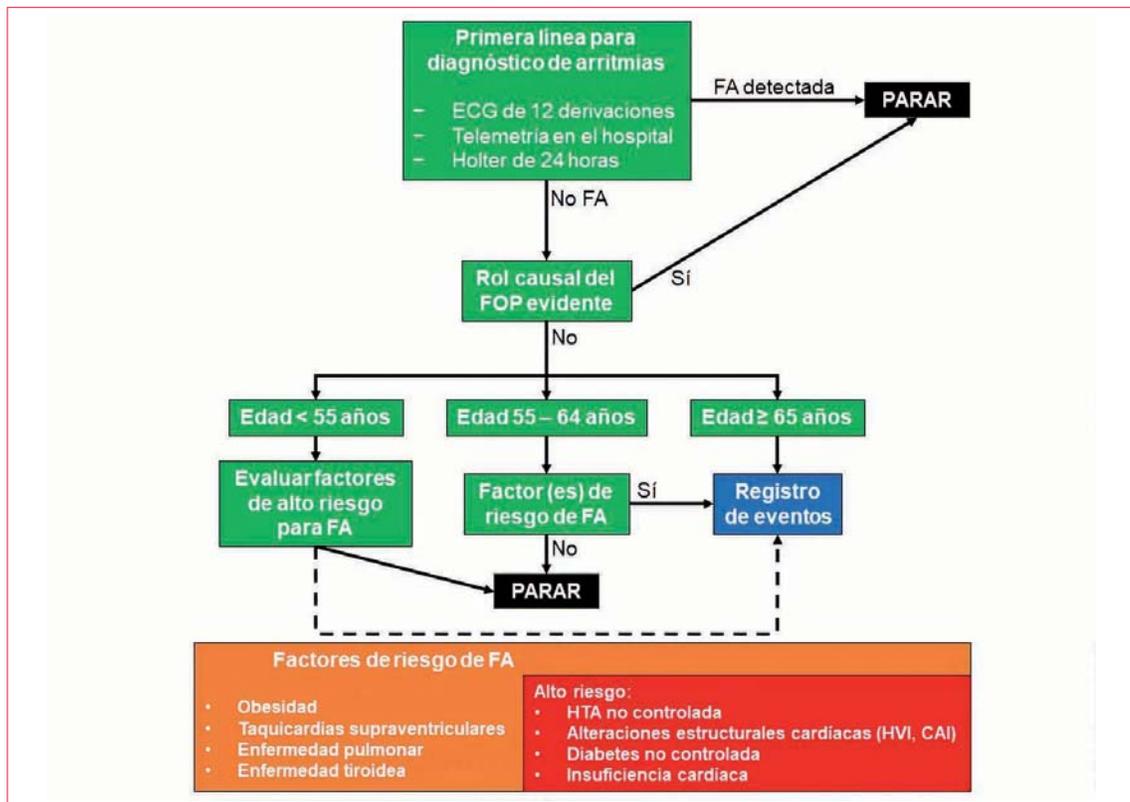
Los estudios sugieren una tasa de recurrencia anual de 0%-14% para ictus o AIT en pacientes con FOP<sup>(19)</sup>. Sin embargo, la recurrencia podría deberse a mecanismos que no están mediados por el mismo. Las características clínicas que se han demostrado como predictores estadísticamente significativos son el ASIA, el tamaño del FOP, los trastornos de la coagulación, el uso de ácido acetilsalicílico en lugar de anticoagulante oral y la edad (mayor a 55 años)<sup>(6,16)</sup>.

### La importancia de identificar la fibrilación auricular

En la mayoría de los casos, la recurrencia de embolismo en la circulación sistémica es secundaria a la presencia de trombos en la orejuela izquierda, en lugar de embolismo paradójico. Por esta razón, en pacientes con alto riesgo de fibrilación auricular (FA) es razonable colocar un registro de eventos por seis meses antes de decidir el cierre del FOP<sup>(6)</sup> (figura 2).

### Manejo médico e intervencionista

La mayoría de los estudios que refieren a la terapéutica del FOP son observacionales. El metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), publicado recientemente por G. Turc y colaboradores, mostró una tasa de recurrencia de ictus de 1,27 eventos por 100 pacientes/año en sujetos bajo tratamiento mé-



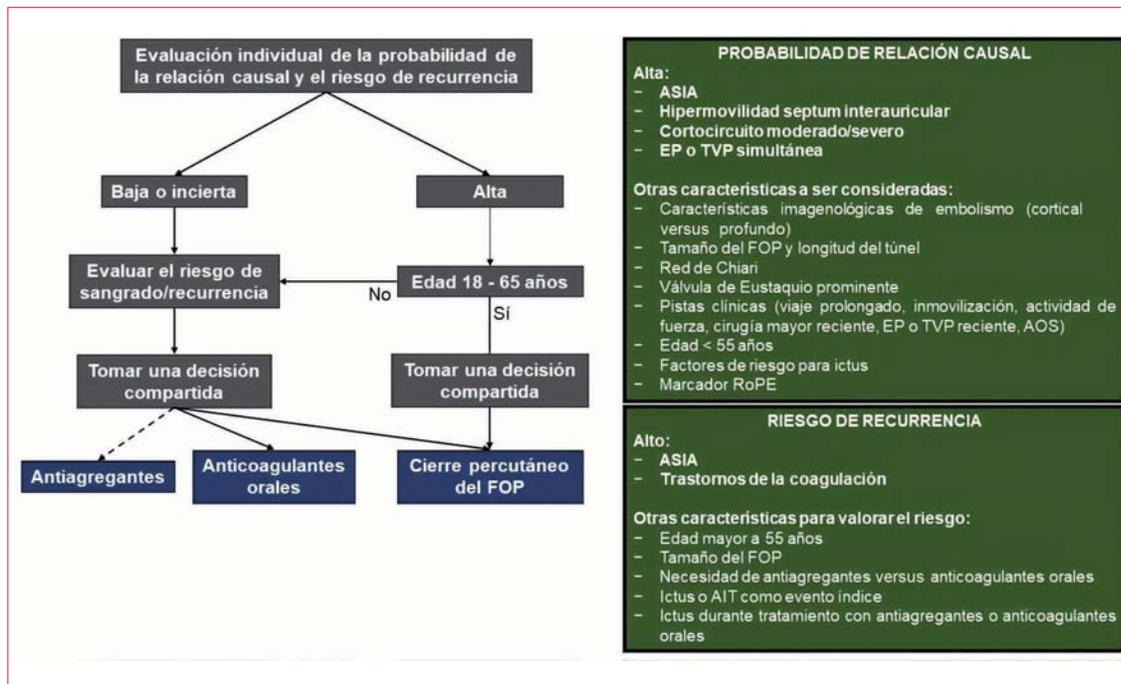
**Figura 2.** Algoritmo para el tamizaje de fibrilación auricular (FA) en tromboembolismo criptogénico de la circulación sistémica. Los puntos de corte de edad de 55 y 65 años han sido elegidos en base a los estudios epidemiológicos. Los pacientes < 55 años pueden ser considerados para registro de eventos cuando tengan alta sospecha clínica de FA (por ejemplo, más de dos factores de alto riesgo). ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; CAI: crecimiento de la aurícula izquierda. (Modificado de referencia número 6).

dico<sup>(20)</sup>, mientras que el metaanálisis de estudios observacionales de S. Agarwal y colaboradores reporta una tasa de recurrencia anual de 5%<sup>(21)</sup>. A pesar de la heterogeneidad de los resultados, el metaanálisis de ECA es consistente con los metaanálisis de estudios observacionales previamente publicados, sugiriendo la superioridad de los anticoagulantes orales sobre el tratamiento antiagregante en la prevención del ictus<sup>(20)</sup>. Considerando que estos pacientes recibirán tratamiento por toda su vida, que el riesgo de sangrado depende de la edad y que el contexto del paciente puede variar con los años, los reportes sobre seguridad deben ser interpretados con precaución, ya que han sido realizados en poblaciones jóvenes y con un seguimiento corto<sup>(6)</sup>. Un metaanálisis que analizó la prevención secundaria en ictus o AIT asociada a causas no cardioembólicas, reveló que el riesgo de sangrado mayor con los anticoagulantes orales podría ser superior al beneficio<sup>(22)</sup>.

El cierre percutáneo del FOP logra un éxito técnico primario de 100%<sup>(21)</sup> y el cierre completo al año es de 93%-96%<sup>(23)</sup>. El dispositivo AMPLATZER™ PFO Occluder (St. Jude Medical, St. Paul, MN,

USA) es el que presenta menores tasas de cortocircuito residual<sup>(24)</sup>. Con el cierre percutáneo se ha encontrado una reducción de hasta el 80% del riesgo relativo de recurrencia de ictus<sup>(20)</sup>. Las complicaciones del procedimiento tienen una incidencia de 2,6%<sup>(20,25)</sup>. La complicación tardía más frecuente es la trombosis del dispositivo (1%-2%), y la más seria es el embolismo del dispositivo (0,9%-1,3%)<sup>(25)</sup>. El evento no deseado más frecuente luego del cierre percutáneo es la FA, con una incidencia de 4,6% en un seguimiento de 3,8 años<sup>(20)</sup>. De forma interesante, otros estudios encontraron una reducción estadísticamente significativa de la prevalencia de FA posterior al cierre percutáneo del FOP<sup>(26)</sup>. Tras la colocación del dispositivo es recomendable mantener doble terapia antiagregante por 1-6 meses, y debido a que algunos estudios han encontrado que la endotelización del dispositivo puede tardar hasta cinco años, actualmente se recomienda mantener la terapia antiagregante simple por este período de tiempo<sup>(6,11,16,27)</sup>.

Tanto el tratamiento con antiagregantes como con anticoagulantes orales y el cierre percutáneo tienen sus indicaciones precisas, por lo que cada caso



**Figura 3.** Algoritmo de tratamiento para prevención secundaria de tromboembolismo criptogénico en la circulación sistémica. EP: embolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; AOS: apnea obstructiva del sueño; RoPE: Risk of Paradoxical Embolism. (Modificado de referencia número 6).

debe ser analizado por un equipo multidisciplinario, definiendo la estrategia que otorgue el mayor beneficio para cada paciente en particular (figura 3).

### Conclusión

El FOP es un hallazgo frecuente en la población general, su diagnóstico estructural debe apoyarse en diferentes modalidades de imagen, siendo de preferencia el ETE. El cardiólogo clínico debe ser metódico al abordar su asociación con el IC y efectuar un análisis detallado, sistemático e individualizado de esta correlación para decidir la intervención que mayor beneficio otorgará al paciente.

### Agradecimientos

Al Dr. Federico Ferrando por ser quien motivó la escritura del presente artículo y ser un gran apoyo en su corrección.

A la Dra. Andreina Gómez por realizar y compartir las imágenes del ecocardiograma transesofágico.

### Bibliografía

1. **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(1):17-20. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60336-x
2. **Sun YP, Homma S.** Patent foramen ovale and stroke. *Circ J.* 2016; 25;80(8):1665-73. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0534
3. **Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarencu P, Cabanes PA, Oubary P, 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(12):1865-1873. doi: 10.1161/01.STR.24.12.1865
4. **Wohrle J, Kochs M, Hombach V, Merkle N.** Prevalence of myocardial scar in patients with cryptogenic cerebral ischemic events and patent foramen ovale. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(8):833-839. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.05.013
5. **West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, Low CG, Coluzzi AC, Shih EJ, et al.** Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke* 2018;49(5):1123-1128. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020160
6. **Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Mas JL, Meier B, Scacciatella P, et al.** European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation

- thromboembolism. *Euro Intervention* 2019;14(13):1389-1402. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00622
7. **Mojadidi MK1, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Gevorgyan R, Zolty R.** Two-dimensional echocardiography using second harmonic imaging for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiovasc Imagin.* 2014;30(5):911-23. doi: 10.1007/s10554-014-0426-8
  8. **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(14):1202-9. doi: 10.1016/S0002-9149(96)00163-4
  9. **Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al.** Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(9):1468-81. doi: 10.1212/wnl.62.9.1468
  10. **Tobe J, Bogiatzi C, Munoz C, Tamayo A, Spence JD.** Transcranial doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale. *Can J Cardiol.* 2016;32(8):986. e9-986. e16. doi: 10.1016/j.cjca. 2015.12.009
  11. **Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, Akinseye OA, Ibebuogu UN.** Patent foramen ovale: A comprehensive review. *Curr Probl Cardiol.* 2018. pii: S0146-2806(18)30129-4. doi: 10.1016/j.cpcardiol. 2018.08.004
  12. **Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al.** Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-21. doi: 10.1056/NEJMoa1705915
  13. **Alsheikh-Ali AA1, Thaler DE, Kent DM.** Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40(7):2349-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828
  14. **Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al.** An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81(7):619-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59
  15. **Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al.** Device closure of patent foramen ovale after stroke: pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):907-17. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.023
  16. **Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, et al.** Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2335-42. doi: 10.1016/j.jacc. 2018.02.046
  17. **Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH, de Oliveira EI, Borek PP, Krasuski RA, et al.** Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *Am J Cardiol.* 2009;103(1):124-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.036
  18. **Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, Wang A, Bendetowicz D, Offroy MA, et al.** Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur Neurol.* 2015;74(1-2):69-72. doi: 10.1159/000437261
  19. **Abo-Salem E, Chaitman B, Helmy T, Boakye EA, Alkhawam H, Lim M.** Patent foramen ovale closure versus medical therapy in cases with cryptogenic stroke, meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2018;265(3):578-85. doi: 10.1007/s00415-018-8750-x
  20. **Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chateillier G, Mas JL, et al.** Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(12). pii: e008356. doi: 10.1161/JAHA. 117. 008356
  21. **Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, TuzcuEM, Kapadia SR.** Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(7):777-89. doi: 10.1016/j.jcin.2012.02.021
  22. **Sandercock PA, Gibson LM, Liu M.** Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic - ischemic stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009. CD000248. doi: 10.1002/14651858.CD000248.pub2
  23. **De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C.** Percutaneous closure versus medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):343-50. doi: 10.7326/M17-3033
  24. **Matsumura K, Gevorgyan R, Mangels D, Masoomi R, Mojadidi MK, Tobis J.** Comparison of residual shunt rates in five devices used to treat patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(3):455-63. doi: 10.1002/ccd.25453
  25. **Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, Kaya U, Sezenoz B.** Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies.

- Catheter Cardiovasc Interv. 2013;82(7):1123-38. doi: 10.1002/ccd.24875
26. **Jarral OA, Saso S, Vecht JA, Harling L, Rao C, Ahmed K, et al.** Does patent foramen ovale closure have an anti-arrhythmic effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2011;153(1):4-9. doi: 10.1016/j.ijcard. 2011.02.027
27. **Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al.** Long term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022-1032. doi: 10.1056/NEJMoa1610057