



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

FORAMEN OVAL PERMEABLE CARACTERISTICAS CLINICAS Y ECOCARDIOGRAFICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA CON CONTRASTE EN EL CENTRO MEDICO ABC.

POR EL DR. ALEJANDRO JAVIER CORTES RIOS

TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN:

“CARDIOLOGIA”

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. TOBIAS ROTBERG JAGODE

PROFESOR ADJUNTO:

DR. VICTOR ANGEL JUAREZ

ASESOR DE TESIS:

DR. EFRAIN WAISSER ROSEINTEIN

DR. GUSTAVO SANCHEZ MIRANDA



MÉXICO D. F. FEBRERO, 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

DR. TOBIAS ROTBERG JAGODE

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
CARDIOLOGÍA

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. VÍCTOR ÁNGEL JUAREZ

PROFESOR ADJUNTO

DR. EFRAÍN WAISSER ROSENTEIN

ASESOR DE TESIS

DR. GUSTAVO SÁNCHEZ MIRANDA

ASESOR DE TESIS

Í N D I C E

Dedicatoria.....	5
Agradecimientos	6
1. Introducción	7
2. Antecedentes.....	9
2.1 Embriología	9
2.2 Epidemiología.....	13
2.3 Asociaciones anatómicas.....	16
2.3.1 Aneurisma del septum interatrial.	17
2.3.2 Red de Chiari.....	19
2.4 Detección.....	19
2.4.1 Ecocardiograma transtorácico....	20
2.4.2 Ecocardiograma transesofágico..	22
2.4.3 Ecocardiografía con contraste....	25
2.4.4 Ecocardiografía transcraneal.....	28
2.4.5 Ecocardiograma tridimensional...	29
2.4.6 Ecocardiograma intracardiaco....	29

2.5	Síndromes clínicos.....	30
2.5.1	Infarto cerebral criptogénico.....	30
2.5.2	Migraña.....	34
2.5.3	Síndrome Platipnea-Orthodeoxia.....	36
2.5.4	Otras.....	37
2.6	Tratamiento.....	37
2.6.1	Tratamiento medico.....	38
2.6.2	Cierre percutáneo.....	40
2.6.3	Cierre quirúrgico.....	43
3.	Justificación.....	44
4.	Objetivos.....	46
5.	Metodología.....	47
6.	Análisis de resultados.....	53
7.	Discusión.....	64
8.	Conclusiones.....	70
9.	Bibliografía.....	71

DEDICATORIA

¡Qué pequeñas son mis manos en relación con todo lo que la vida ha querido darme!

Ramón J. Sández

A Edith, mi compañera en este largo viaje. Solo tu sabes lo que realmente significa el haber llegado a esta meta, sabes además que sin ti no hubiera siquiera comenzado. Me sobran motivos para dedicarte este trabajo, me diste dos hijos maravillosos, creaste un hogar al cual siempre querer regresar, me brindaste un refugio donde olvidar o reflexionar, eres simplemente mi todo. Te amo, eres mi vida y sobre todo eres mi motivo.

A mis Padres. Soy un hombre privilegiado al tenerlos, el solo saberme parte de su historia, me obliga al esfuerzo cotidiano, a agradecer la oportunidad brindada, a no olvidar quien soy y de donde vengo, a entender y orientar mi vida a lo realmente importante, la familia. Me siento orgulloso de ser su hijo y de poder de alguna manera brindarles este trabajo. Ahora que ya soy papa, me doy cuenta de lo afortunado que soy de tener a los mejores papas, abuelos, suegros y amigos.

A Sebas y Ayes, son el verdadero éxito y motivo en mi vida.

A mis hermanos, lo hice por ustedes, los amo.

A mi hermosa familia (Cortes-Ríos-Vargas).

AGRADECIMIENTOS

A mis Tías Sabrina y Susana, por su incondicional apoyo, porque siempre supe que estaban ahí para ayudarme.

A Ray, mi amigo y cardiólogo. Lo único malo de terminar la residencia son que no habrá esos "desayunitos". Gracias por tantas anécdotas y tantas cosas que recordar, eres de verdad un amigo que conservare por siempre.

Al Dr. Rotberg, por su confianza, por su gran dedicación, por su completo apoyo, pero sobre todo por su ejemplo. Si algún día logro tener a un alumno que sienta la admiración que siento por usted me habré graduado.

Al Dr. Víctor Angel, por apretar cuando debía, por encontrar su confianza y apoyo justamente cuando lo necesitaba.

A los Dres. Gustavo Sánchez, Efraín Waisser, Alejandro Zajarias, Luís Solana y Moisés Gorodesky por ayudarme a alcanzar mis objetivos, porque de cada uno de ustedes me llevo algo que dictara mi vida profesional.

A Chimi, Villalobos, Magy, Carlos, Celso, Carrillo, Moy, Roció, Héctor y Angel, por tantos momentos juntos estresantes, emocionantes, difíciles, pesados, siempre al final divertidos.

Al departamento cardiovascular por su apoyo y ayuda, donde encontré excelentes personas.

A el Centro Medico ABC, por el honor de ser parte de esta gran institución.

1. INTRODUCCIÓN

Un Foramen Oval permeable (FOP) es definido como una hendidura persistente que se abre usualmente entre el septum primum y el secundum en el ámbito de la Fosa Oval. El FOP in útero es un conducto fisiológico con corto circuito de derecha a izquierda. Después del nacimiento con el establecimiento de la circulación pulmonar se incrementa el flujo en la aurícula izquierda resultando en un cierre funcional del foramen oval. Este cierre funcional es seguido por un cierre anatómico del septum primum y del septum secundum. En un porcentaje de la población general, esta fusión nunca se lleva a cabo y, por lo tanto el foramen oval permanece permeable (FOP) y con potencial comunicación entre el atrio derecho y el izquierdo. Esta frecuencia varía, reportan la presencia de foramen oval permeable en la población general en 10%, mientras que en un estudio de necropsias de la Clínica Mayo lo encontraron permeable hasta en un 27% de la población general.^{1,2} Un estudio realizado con eco transesofágico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca por enfermedad isquémica o reumática, encontró una frecuencia del 22%.³ Usando Ecocardiografía con contraste un FOP puede ser detectado in vivo en el 5%-20% de los adultos.²⁻⁴ El diferente grado en la detección

de los FOPs esta basada el hecho que la autopsia permite una directa inspección visual de la anatomía, mientras la Ecocardiografía por contraste descansa sobre la medición indirecta del fenómeno fisiológico. Durante la Ecocardiografía por contraste un cortocircuito de derecha a izquierda mediado por un transitorio gradiente reverso de la presión interatrial generado por una prolongada Maniobra de Valsalva es utilizado para demostrar la presencia del FOP. La detección del FOPs usando Ecocardiografía por contraste ha demostrado correlacionarse estrechamente con los hallazgos durante la cateterización cardiaca (sensibilidad de la Ecocardiografía con contraste en detectar FOPs: 60% asociado con Maniobra del Valsalva y 78% con el Test de la Tos).^{5,6}

En recientes años el estudio del FOP a tomado relevancia por asociarse a diferentes estados patológicos como lo son el Embolismo paradójico, isquemia cerebral transitoria, infarto cerebral embólico, embolismo sistémico no cerebral, enfermedad vascular cerebral en vuelos aéreos largos, amnesia global transitoria, enfermedad por descompresión (en buzos y pilotos), Orthodeoxia platipnea y migraña.

2. ANTECEDENTES

2.1 EMBRIOLOGIA

El foramen oval permeable es una comunicación entre las aurículas necesaria durante la vida fetal, permitiendo el paso de sangre oxigenada desde la placenta a la circulación sistémica del feto.

Durante la cuarta semana de vida embrionaria, se forman tumefacciones llamadas cojines endocárdicos en las paredes dorsal y ventral del conducto aurículo-ventricular. A medida que son invadidos por células mesenquimatosas en la quinta semana, los cojines endocárdicos se aproximan entre si y se fusionan, lo que divide la cavidad en conductos auriculoventriculares derecho e izquierdo.

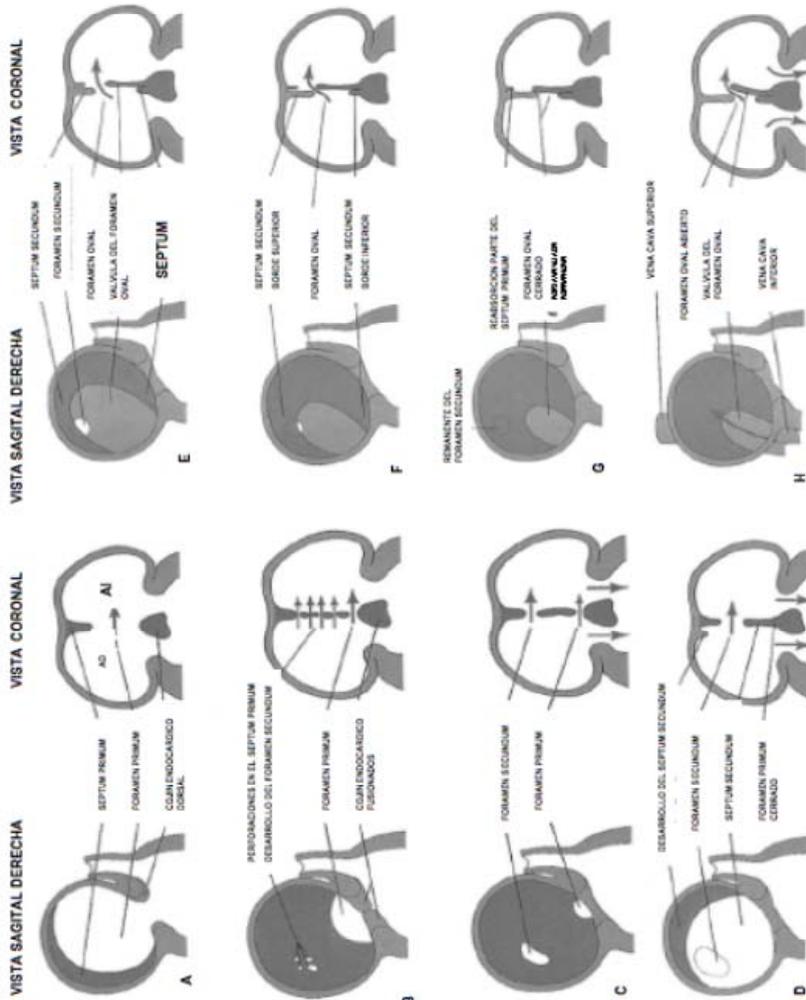
La aurícula primitiva se divide en aurículas derecha e izquierda por la formaron y fusión subsecuente de dos tabiques: primun y secundum. También, el tabique primum se une con los cojines endocárdicos fusionados (Fig 1-A).

El tabique primum, es una membrana delgada en forma de media luna, crece hacia los cojines endocárdicos fusionados desde la pared dorso craneal o techo de la aurícula primitiva. A medida que ese tabique crece como una cortina, se forma una gran abertura,

el agujero primum, entre su borde libre en medialuna y los cojines endocárdicos, De manera progresiva, el agujero primum se reduce de tamaño y desaparece cuando se fusiona el tabique primum con los cojinetes endocárdicos fusionados (tabique auriculoventricular). Previo a que se oblitere el agujero primum, aparecen perforaciones en la parte central del tabique primum que coalescen para formar otra abertura el agujero secundum (Fig 1-B). Al mismo tiempo, el borde libre del tabique primum se fusiona con el lado izquierdo de los cojines endocárdicos fusionados, lo que oblitera el agujero primum (Fig 1-C).

El tabique secundum, otra membrana en media luna, crece a partir de la pared ventrocranial de la aurícula, inmediatamente a la derecha del tabique primum (Fig-D). Durante la quinta y sexta semana, a medida que crece este tabique grueso, cubre el agujero secundum en el tabique primum de manera gradual. El tabique secundum forma una división incompleta entre las aurículas que originan una abertura oval denominada agujero oval (Fig 1-E). La parte craneal del tabique primum, unida al inicio con el techo de la aurícula, desaparece gradualmente. La parte restante del tabique primum, que se une a los cojines endocárdicos fusionados, forma la válvula del agujero oval, una válvula tipo colgajo (Fig 1-F).

Fig. 1 Embriogénesis del septum interatrial. AD=Aurícula derecha, AI= Aurícula izquierda⁹



Antes del nacimiento, el agujero oval permite que la mayor parte de la sangre que penetra en la aurícula derecha proveniente de la vena cava inferior pase a la aurícula izquierda sin embargo impide el paso de sangre en dirección opuesta, debido a que el tabique primum se cierra contra el relativamente rígido tabique secundum (Fig 1-G y H).

De manera normal, después del nacimiento se cierra el foramen oval y el tabique interauricular pasa a constituirse en una división completa entre las aurículas, cuando se fusiona el tabique primum con el secundum.

Inmediatamente después del nacimiento, tanto la presión en el lado derecho del corazón como las resistencias vasculares pulmonares disminuyen bruscamente como consecuencia del llenado de los alveolos pulmonares. Este fenómeno, junto con el aumento de la presión de la aurícula izquierda, consecuencia del incremento del retorno venoso, produce un cierre funcional del foramen oval. Durante los dos primeros años de vida, las dos hojas se fusionan, y como resultado la fosa oval queda cubierta únicamente por el tejido membranoso del septum primum.

Cuando este cierre no llega a producirse, el foramen oval permanece permeable en la edad adulta. Esto puede favorecer un

cortocircuito derecha izquierda durante el cruce de presiones que se produce en el ciclo respiratorio, fundamentalmente en telediástole, o en situaciones que aumenta la presión en la aurícula derecha (maniobra de valsalva, Tos).^{7,8,9}

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Los defectos en el septum interauricular (DSA) (fig.2) corresponden a la tercera parte de las cardiopatías congénitas detectadas en adultos, con una relación 3:2 de predominio en mujeres. Hay tres tipos de defectos interauriculares o comunicaciones interatriales (Fig. 3): Ostium secundum (OS), Ostium primum (OP) y defectos del seno venoso (DSV).

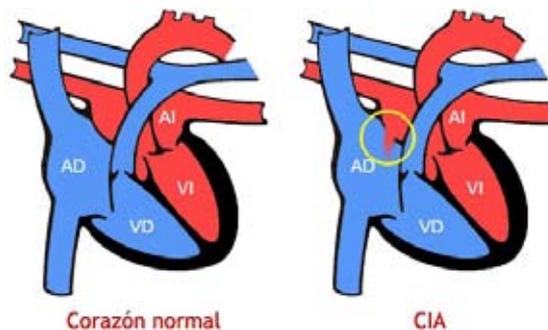


Figura 2.- Defecto del septum interatrial (DSA).

El ostium secundum es un defecto real en el septum interatrial en la región de la fosa oval, el cual es el DSA más frecuente siendo el 75% de todos los DSA.

En nuestro medio se reporta una serie del instituto Nacional de Cardiología donde se estudió la morfopatología de los DSA, reportando que las malformaciones del Orificio Oval (OO) fueron las más frecuentes (64.78%), relacionadas a OS⁵ (Fig.3). Las repercusiones fisiopatológicas de los DSA dependen de la magnitud y la duración del corto circuito, así como la respuesta vascular pulmonar⁶.

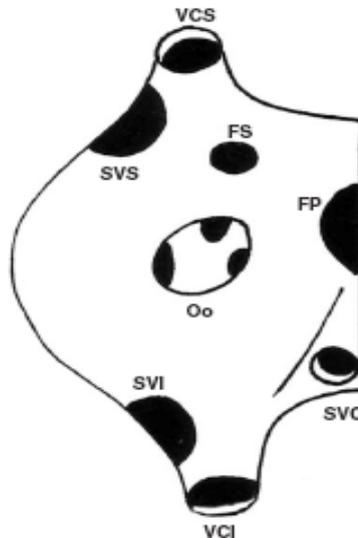


Figura 3.- Esquema del tabique interatrial visto por el atrio derecho que muestra la topografía de los defectos septales atriales. Abreviaturas: VCS = vena cava superior; SVS = seno venoso superior; FS = foramen secundum; FP = foramen primum, OO = orificio oval; SVI = seno venoso inferior; SVC = seno venoso coronario; VCI = vena cava inferior⁵.

Por regla el DSA debe ser mayor a 10 mm para causar un cortocircuito izquierda-derecha significativo, el cual se considera cuando el Qp/Qs es mayor de 1.5/1.0 o este causa dilatación de cavidades⁴.

En nuestro medio se reporta una serie del instituto Nacional de Cardiología donde se estudió la morfopatología de los DSA, reportando que las malformaciones del Orificio Oval (OO) fueron las más frecuentes (64.78%), relacionadas a OS. Por regla el DSA debe ser mayor a 10 mm para causar un cortocircuito izquierda-derecha significativo, el cual se considera cuando el Qp/Qs es mayor de 1.5/1.0 o este causa dilatación de cavidades.^{10,11,12}

La prevalencia del Foramen oval permeable varia, los datos disponibles derivados de autopsias revelan un prevalencia en la edad adulta del 25% .^{2,9,13}

En el reporte de la Clínica Mayo donde se analizaron 965 corazones normales en autopsia, se encontró una prevaecía del 27%, no existiendo diferencias entre los sexos, con una disminución de su presencia con la edad, siendo del 34% en menores de 30%, 25% en el grupo entre 30 a 80 años y 20% en los mayores de 80 años.²

Una incidencia similar fue reportada en una serie de 581 individuos sometidos a ecocardiograma transesofágico, reportando una prevalencia del 26%.¹⁴ Con resultados muy similares un estudio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que se les realizo ecocardiograma transesofágico reportándose una prevalencia del 22%.

Debido a la asociación entre el foramen oval permeable y los infartos cerebrales criptogénicos se ha estudiado en forma mas extensa este grupo en particular reportándose una prevalencia del 39%, no existiendo diferencias significativas con respecto a la raza y un 9% asociado a movimiento aneurismático del septum.^{15,16}

2.3 ASOCIACION ANATOMICAS

La presencia de foramen oval permeable puede encontrarse de manera aislada o asociado a otras anomalías como el aneurisma del septum auricular o la red de Chiari siendo estas la asociaciones mas frecuentes, sin embargo se ha reportado la presencia de defectos del tabique interauricular en el 10% de los pacientes referidos para cierre de foramen oval permeable. Así

también la presencia de foramen oval permeable en pacientes con anomalía de Ebstein se presenta en el 80%. Otras situaciones que aumentan la presión de la aurícula derecha como la estenosis mitral, la insuficiencia mitral, el conducto arterioso persistente, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia ventricular derecha y la embolia pulmonar, podría facilitar la dilatación del foramen oval y causar cortocircuito derecha-izquierda.^{7,17,18}

Las anomalías anatómicas mas frecuentes asociadas a foramen oval permeable se exponen a continuación:

2.3.1 Aneurisma septal

Los primeros casos de aneurisma septal auricular fueron reportados en 1912, su prevalencia es de 1% en autopsias en adultos. En la actualidad se diagnostica con mas frecuencia debido a nuevas técnicas de estudio, reportándose del 2 a 10% en adultos diagnosticados por Ecocardiografía transesofágica. Por ecocardiografía transtorácica se reporta en un 0.22% y otro estudio reporta 1.9%, usando como definición la excursión de mas de 10 mm. La asociación con foramen oval permeable es del 33%.

El aneurisma septal auricular se caracteriza por un tejido redundante en la zona de la fosa oval con un movimiento excesivo de la pared septal y desplazamiento hacia cualquiera de las auricular. ¹⁷⁻²⁰ Esta anomalía a tomado importancia ya que estudios realizados en pacientes con infarto cerebral que se les realizo ecocardiograma se diagnostico en un 7.9% en modo biplanar y 15% uniplanar. ^{21,22}

Desde 1985 se han realizado 3 clasificaciones morfológicas, siendo la mas completa la de Olivares-Reyes (Fig 4) que ha propuesto una clasificación basándose en la movilidad y protusión del septum sobre la aurícula derecha, izquierda o ambas, sin embargo actualmente solo tiene un valor descriptivo y no se ha podido demostrar su valor pronostico. ³⁰

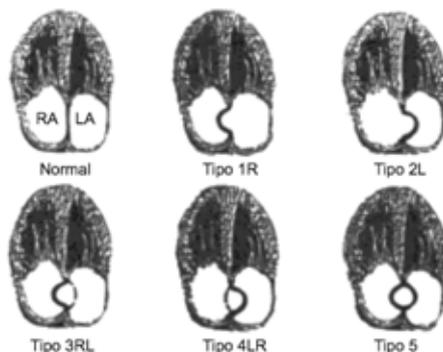


Fig. 4 Clasificación morfológica de Olivares-Reyes del aneurisma del septum interauricular

2.3.2 Red de Chiari

La red de Chiari es un remanente embriológico de la válvula derecha del seno venoso, presente en 2-3% de la población. Recientemente un estudio uso ecocardiograma transesofágico con contraste poniendo de manifiesto la importancia de la red de Chiari. demostró una prevalencia del 2%, se reporta además un asociación frecuente con FOP, con un 83% de pacientes afectados por ambos. Se ha demostrado además que en pacientes con infarto cerebral criptogénico se encuentra en el 4.6%, sugiriendo la posibilidad de facilitar el embolismo paradójico. Una posible teoría postula que la red de Chiari podría impedir el cierre espontáneo de la fosa oval al dirigir el flujo de la vena cava inferior directamente hacia ella.²²⁻²⁴

2.4 DETECCION

El foramen oval permeable puede identificarse por varios métodos, destacando siempre el ecocardiograma en sus diferentes modalidades. En este apartado analizare los diversos métodos.

Ecocardiograma transtorácico

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es un método no invasivo, ampliamente utilizado y no costoso, considerado el método de elección inicial; combina muchas de las ventajas de las técnicas de imagen no invasivas para el estudio de las cardiopatías congénitas. Brinda información detallada y confiable de la morfología cardíaca y su función, sin embargo, en pacientes adultos la calidad de las imágenes es limitada por diferentes factores como la penetración acústica, en particular aquellos con esternotomía media, deformidades severas del tórax o enfermedades pulmonares. La combinación del Doppler en sus modalidades pulsado, continuo y codificado en color es una herramienta sensible para la valoración de la repercusión hemodinámica de diferentes patologías, principalmente en el análisis cuantitativo de lesiones obstructivas, flujos regurgitantes o cortocircuitos. En estos últimos es especialmente útil la ecocardiografía de contraste y el Doppler codificado en color.²⁵

Para el diagnóstico de DSA el ecocardiograma es el método ideal, siendo el ecocardiograma transesofágico con administración de burbujas como medio de contraste (Solución salina agitada), el que ha demostrado mayor sensibilidad en la detección de DSA

como lo demuestra una serie de 79 pacientes con isquemia cerebral criptogénica, se realizaron ambos métodos, siendo el ecocardiograma transesofágico muy superior en la detección de la fuente potencial del embolo. La sensibilidad del EE fue de 57% en comparación con el ET que fue de 15% ($P=0.005$)²⁷

Esto, demostrado en nuestro medio con pacientes jóvenes menores de 40 años y evento vascular cerebral, encontró un 58% de anomalías cardíacas y un 35% potencialmente embolígenas²⁸

Además se demostró que el ET resulta muy útil para determinar:

- El tipo de ASD
- El tamaño
- El grado y dirección del cortocircuito
- Presencia de retorno anómalo de venas pulmonares
- Repercusiones hemodinámicas en las cámaras atriales
- Presencia o ausencia de movimiento septal paradójico
- Presión sistólica pulmonar
- Grado de insuficiencia tricuspídea funcional

Teniendo en cuenta que el ecocardiograma transtoracico Doppler color sólo detecta un 5-10% de los cortocircuitos interauriculares, es necesario realizar un estudio con contraste en los pacientes remitidos al laboratorio de ecocardiografía por sospecha de FOP.

Aunque existen diferentes tipos de contrastes, la técnica más usada sigue siendo la inyección de microburbujas de suero salino agitado. Debe realizarse tanto en reposo como con maniobras que aumenten la presión en la aurícula derecha (Valsalva, tos), puesto que mejora su sensibilidad diagnóstica.^{7,26} El estudio ecocardiográfico con medio de contraste se analizara mas adelante.

Mencionando las limitaciones del ecocardiograma transtorácico destaca su limitada sensibilidad comparada con el ecocardiograma transesofágico, que varían del 50 al 100% cuando se utiliza segunda armónica. Además, su definición en el estudio en detalle de la anatomía del septo interauricular es menor que con la ETE o la ecografía intracardiaca, lo que desaconseja su uso como técnica complementaria durante el cierre percutáneo del FOP.^{39,30}

2.4.2 Ecocardiograma transesofágico

El abordaje transesofágico (ETE) permite la adquisición de información anatómica y hemodinámica cuando es difícil obtener imágenes adecuadas a través de la ventana precordial, complementando al estudio transtorácico. En esta técnica se combinan las diferentes modalidades de la ecocardiografía (modo

M, bidimensional , Doppler pulsado y continuo y Doppler codificado en color). La ETE con contraste y Doppler color debe considerarse en caso de que el estudio transtorácico sea negativo o dudoso pero haya alta sospecha clínica de FOP. La ETE permite un estudio minucioso del septo interauricular, pues se visualiza la falta de coaptación del septum primum sobre la fosa oval.^{7, 25}

La búsqueda de una fuente embolígena en pacientes con evento vascular cerebral le brinda al ecocardiograma transesofágico un papel esencial ya que la finalidad del ecocardiograma transesofágico es detectar anomalías cardiovasculares con potencialidad embolígena, para así instalar un tratamiento adecuado y evitar recurrencias.

En la actualidad, no existe consenso en cuanto a la utilidad del ecocardiograma transesofágico en el protocolo de estudio del paciente joven con evento vascular cerebral y en general sólo se ha justificado su realización ante la sospecha clínica de cardiopatía o cuando después del protocolo habitual no se ha detectado causa evidente. Estas entidades cardiológicas consideradas como probablemente embolígenas son generalmente asintomáticas y en los pacientes la exploración física y de gabinete pueden ser normales.²⁸

Tiene un papel importante en la sala de hemodinámica como guía y monitoreo antes y durante los procedimientos intervencionistas. Ayuda a la evaluación en tiempo real de la colocación de los catéteres, resultados inmediatos y el monitoreo de las complicaciones asociadas.

Durante el procedimiento intervencionista proporciona monitorización directa guiando el despliegue del dispositivo para asegurar, por un lado, que asienta en el sitio correcto y, por otro, evitar complicaciones o interferencias con otras estructuras. También permite medir el tamaño del túnel, así como caracterizar su forma. Estos datos son importantes ya que, en túneles muy largos o muy tortuosos, algunos autores recomiendan no atravesar el FOP y realizar, en su lugar, una punción transeptal para conseguir un adecuado asentamiento del dispositivo.

Finalmente, durante el intervencionismo, la ETE es muy útil para determinar el tamaño del dispositivo que se implanta.

Su principal limitación es el uso, en la mayoría de los casos, de sedación o anestesia durante su realización, por lo que es difícil realizar maniobras de Valsalva. En algunos casos, presionar el abdomen puede incrementar la presión en cavidades derechas, pero su sensibilidad diagnóstica es menor que con otras

maniobras

Se debe considerar el riesgo/beneficio del procedimiento, ya que éste es un estudio invasivo. Las contraindicaciones son en general similares a las de una endoscopia; incluyen condiciones asociadas que incrementen el riesgo de complicaciones como patología de la vía aérea o esofágica y descompensación respiratoria severa.^{7,28}

2.4.3 Ecocardiografía con contraste

Ecocardiograma transtorácico como el ecocardiograma transesofágico con contraste de solución salina agitada es una técnica común y muy útil en la detección del foramen oval permeable. Por contraste ecocardiográfico se entiende cualquier sustancia que se introduce en el aparato circulatorio y modifica las características ecogénicas de la estructura vascular u órgano en estudio. El efecto ecopotenciador es debido a la presencia en estas sustancias de partículas microscópicas (burbujas microscópicas) que dispersan la energía en todas las direcciones, y producen un aumento de la intensidad de la señal acústica en el flujo sanguíneo. Hay gran variedad de medios de contraste, las burbujas de gas libre fueron los primeros contrastes utilizados. Estas microburbujas no tienen pared propia, por lo que la difusión

del gas es rápida y el efecto del contraste muy limitado en el tiempo. En condiciones normales no atraviesan el filtro pulmonar y tienen un tamaño desigual. El efecto del contraste se produce por la inyección de la sustancia a alta velocidad en el torrente sanguíneo que origina microcavitaciones. De este tipo son el suero salino, la dextrosa, la sangre.

Así las microburbujas inyectadas de solución salina agitada no logran pasar en filtro pulmonar, por lo que inyectadas por vía venosa no opacifican las cavidades izquierdas, por lo que la presencia de una sola microburbuja en la aurícula y el ventrículo izquierdos en los primeros tres latidos después de la opacificación de cavidades derechas se considera diagnóstico de FOP. La mayoría de los casos en que aparecen microburbujas después del tercer latido corresponden a cortocircuitos intrapulmonares.^{32,33}

El número de microburbujas que atraviesan el FOP puede permitir cuantificar el tamaño del cortocircuito, pero en la literatura no existe acuerdo sobre su clasificación en diferentes grados de severidad, ya que este método puede ser muy variable debido a la diferencia en el número de microburbujas inyectadas, la velocidad de inyección, la vía escogida o la calidad de las maniobras de Valsalva. En algunos laboratorios de ecocardiografía, en lugar de

contar el número de microburbujas, se clasifica en: opacificación completa de cavidades izquierdas, opacificación casi completa o escasa opacificación. En cualquier caso, se considera que a mayor número de burbujas u opacificación hay mayor probabilidad de embolia paradójica.

La diferencias entre ls diferentes técnicas para la detección de foramen oval ha sido evaluada en numerosos estudios comparativos. En particular el ecocardiograma trasesofagico con inyección de solución salina es claramente el mas sensible, como se muestra en la Tabla 1.

TABLA. 1 Resumen de los estudios sobres sensibilidad y la especificidad diagnostica de la Ecocardiografía transtoracica (ETT) y la Ecocardiografía transcraneal (ETC) con contraste, usando como técnica de referencia la Ecocardiografía trasesofágica (ETE)

AUTOR	AÑO	PACIENTES (n)	TECNICA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Di Tullio	1993	49	ETC	68	100
Devuyt	1997	37	ETC	100	100
Belkin	1994	43	ETT	50	92
Ha	2001	136	ETT*	63	100
Van Camp	2000	109	ETT*	100	100
Daniela	2004	256	ETT*	91	97
Madala	2004	71	ETT*	100	82

* Segundo armonico

2.4.4 Ecocardiografía transcraneal

El ecocardiograma transcraneal es un método novedoso para la detección de foramen oval. Se ha reportado que puede ser comparable con el ecocardiograma transesofágico, además de ser fácil de realizar y en la cama del paciente. Un estudio que comparo la sensibilidad de este método, concluyendo que es muy similar en la sensibilidad al compararlo con el ecocardiograma transesofágico con contraste, para detectar cortos circuitos derecha izquierda. El desarrollo de esta tecnología a permitido agregar modo M, Doppler con lo que aumenta mas su sensibilidad para detectar pasos de microburbujas a la circulación cerebral.

El método consiste en el análisis ecocardiográfico de las arterias cerebrales, recomendándose utilizar la arteria cerebral media y realizar la inyección en reposo y, si es necesario, con maniobra de Valsalva. Se utiliza un sistema de clasificación según el número de burbujas detectadas en los primeros 40 s tras las inyección: ninguna microburbuja (resultado negativo), 1-10 microburbujas, > 10 microburbujas sin opacificación y opacificación total.

Su principal limitación es que sólo indica la existencia de un cortocircuito derecha-izquierda, pero no distingue entre un cortocircuito intracardiaco y otro extracardiaco, y no proporciona

ningún tipo de información anatómica sobre el foramen oval permeable.³⁴⁻³⁹

2.4.5 Ecocardiografía tridimensional

La reconstrucción con ecocardiografía tridimensional ha sido propuesta como una nueva técnica que permite el reconocimiento espacial de la anatomía intracardiaca.⁴⁰ Las aplicaciones clínicas de esta técnica se apoyan en que ofrece una mejor delineación de la patología a través de la visualización de la anatomía en diferentes planos (ya que se obtienen imágenes semejantes a los especímenes anatómicos), la cuantificación de volúmenes, función y geometría de las cámaras cardiacas, y una mejor descripción en anatomía compleja por abordajes tridimensionales dinámicos.^{28,40} pero su utilidad es escasa para el FOP debido a sus dimensiones más pequeñas y que se trata de un defecto dinámico, por lo que escapa a la resolución de la Eco3D.⁴¹

2.4.6 Ecocardiografía intracardiaca

Se ha descrito la utilidad y la seguridad de esta técnica durante el cierre percutáneo del FOP. Esta técnica, a diferencia de la ETT, no precisa anestesia general y permite caracterizar de forma

adecuada el FOP, el túnel, el septo y el cortocircuito y es de gran utilidad para la colocación de los dispositivos de cierre percutáneo. Entre sus limitaciones están el precio de la sonda, la utilización de un acceso venoso de al menos 9 Fr y la necesidad de un operador experimentado.⁴²

2.5 SINDROMES CLINICOS

La mayoría de los pacientes con foramen oval permeable permanecen asintomáticos. La manifestación clínica más importante es el infarto cerebral criptogénico secundario a un embolismo paradójico, en este capítulo analizaremos cada una de las manifestaciones clínicas asociadas a el foramen oval permeable.

2.5.1 Infarto cerebral criptogénico

Aproximadamente el 30-40 % de los infartos cerebrales no es clara su etiología a estos se les ha nombrado infartos cerebrales criptogénicos. La presencia de foramen oval permeable en este grupo de pacientes con infarto cerebral criptogénico varía según el estudio entre el 26 y 56%, en un promedio conservador el 35% de ellos tiene FOP, lo que representaría en los EUA 100,000

casos al año.

Además, incluso en los casos asociados con aterosclerosis aórtica, isquemia lacunar o embolismo cardiogénico, se ha encontrado FOP hasta en un 23% de los casos. Se ha encontrado también una importante relación con la edad del paciente. En el grupo de pacientes menores a 55 años la presencia del FOP es significativamente mayor que en los pacientes con enfermedad cerebral isquémica mayores de 55 años (45% vs 25%, en promedio), y si sólo se contabilizan los pacientes con AVC criptogénico esta diferencia se amplía (54% vs 30%).⁶

Los estudios que indican esta asociación postulan diferentes mecanismos implicados:

- a. Embolia paradójica, con el paso de trombos desde el sistema venoso periférico a cavidades cardiacas izquierdas a través del foramen oval permeable
- b. Formación de trombos en las aurículas como consecuencia de arritmias relacionadas con el foramen oval permeable.
- c. Formación de trombos en el canal del foramen oval

- d. Estados de hipercoagulabilidad relacionados con el foramen oval permeable.^{15,43}

Diversos estudios han analizado las características asociadas a un mayor riesgo de infarto cerebral criptogénico el tamaño del foramen oval permeable y especialmente el grado de corto circuito incrementan el riesgo. En pacientes con infarto cerebral criptogénico se detecta una media de 13.9 microburbujas en la aurícula izquierda, frente a 1.6 en pacientes con causa conocida del infarto cerebral. Sin embargo, la frecuente identificación del foramen oval permeable en pacientes con causa establecida (fibrilación auricular, estenosis carotídea) y la ausencia de factores tradicionalmente asociados con la embolia paradójica en pacientes con foramen oval permeable e infarto (como una historia previa de troboplebitis, criterios clínicos, electrocardiográficos o ecocardiográficos de hipertensión pulmonar y especialmente, el inicio del ictus asociado a maniobras que incrementan la presión en las cavidades derechas, como la tos u otras maniobras de valvula) han hecho que se cuestione el papel fisiopatológico del foramen oval en el infarto cerebral, en particular en pacientes de mayor edad, la población de riesgo mayor para eventos vasculares

cerebrales y con más factores de riesgo vascular asociados.^{44,45}

Pese a esto en un metaanálisis los pacientes menores de 55 años con foramen oval permeable presentaron un mayor riesgo de eventos isquémicos y recurrencias que los pacientes mayores de 55 años (*odds ratio* [OR] = 6; intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,7-9,6 frente a OR = 2,26; IC del 95%, 0,9-5,3). Además, el subgrupo de pacientes jóvenes con aneurisma del septum interauricular foramen oval permeable presentaban un alto riesgo de eventos isquémicos (OR = 15,5; IC del 95%, 2,8-85,8) si se compara con quienes sólo presentaban foramen oval permeable o sólo aneurisma del septum interauricular. Sin embargo, un estudio recientemente publicado muestra que hay relación entre el FOP y el infarto criptogénico tanto en población joven (< 55 años) como en mayores (> 55 años). Además, de nuevo se confirma que en ambos grupos esta asociación fue mayor que en los pacientes que presentaban aneurisma del septum interauricular.^{45,46}

En la tabla 2 se muestran la relación entre el foramen oval y el infarto cerebral criptogénico en jóvenes y en pacientes de mayor edad.⁴⁷

TABLA 2. Relación entre infartos cerebrales criptogénicos con foramen oval permeable en jóvenes y mayores

PERMEABLE Autor	Pacientes (n)	Edad	FORAMEN OVAL		P
			Criptogénico % (n/total)	Control, % (n/total)	
Pacientes jóvenes					
Lechat	26	<55	54(14/26)	10(10/100)	<0.001
Webster	34	<40	56(19/34)	16(6/40)	<0.001
Cabanes	64	<55	56(36/64)	18(9/50)	<0.0001
De Belder*	39	<55	13(3/39)	3(1/39)	----
Di Tullio	21	<55	47(10/21)	4(1/24)	<0.001
Hausmann	18	<40	50(9/18)	11(2/18)	<0.05
Total	46(93/202)	11(29/271)	
Pacientes mayores					
De Belder*	64	>55	20(13/64)	5(3/56)	<0.001
Di Tullio	24	>55	38(9/24)	8(6/77)	<0.001
Hausmann	20	>40	15(3/20)	23(23/98)	NS
Jones	57	>50	18(35/165)	15(61/414)	
Total	21(35/165)	15(61/414)	

* Incluidos todos los subtipos de infartos cerebrales

2.5.2 Migraña

La migraña es un trastorno común caracterizado por episodios de cefalea grave recurrente y una gran variedad de fenómenos y síntomas neurológicos. La migraña se divide en dos subtipos: migraña sin aura, la cual es un síndrome caracterizado por cefalea con síntomas específicos asociados, y migraña con aura, caracterizada principalmente por síntomas neurológicos focales

que usualmente preceden o algunas veces acompañan a la cefalea.⁴⁸ Es un trastorno multifactorial poligénico donde concurren factores genéticamente determinados y ambientales. A pesar de los diversos estudios realizados en las últimas décadas, la etiología, la patogénesis y la evolución de la migraña son aún inciertas. Se ha descrito la asociación migraña-infarto, riesgo asociado con la alta incidencia de foramen oval persistente (FOP) en la población de pacientes con infarto cerebral, esto ha llevado a especular que el FOP pueda jugar un papel en la patogénesis de la migraña.⁴⁹⁻⁵¹

Se sabe que la prevalencia de FOP es más frecuente en la población que presenta migraña que en la población general. Recientemente los estudios de ecocardiograma Doppler han mostrado alta prevalencia de comunicación intracardiaca de derecha a izquierda en pacientes con migraña con aura (45 a 48%) comparado con controles (16 a 20%). Algunos de estos estudios han reportado la prevalencia de FOP en pacientes con migraña con aura y sin aura.⁵⁰⁻⁵⁴ 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 que presentan migraña con aura.⁵⁵ De hecho,

la prevalencia de lesiones subclínicas en el cerebelo de este tipo de pacientes es 15 veces mayor que en grupos control. Anzola et al encontraron una prevalencia de FOP del 48% en pacientes con migraña con aura, el 23% en pacientes con cefalea sin aura y el 20% en el grupo control en otro estudio se observó que la migraña con aura era más frecuente en pacientes con FOP con cortocircuito de mayor tamaño espontáneo en reposo. Todos estos hallazgos han llevado a plantearse el cierre del FOP como tratamiento de este tipo de migrañas en pacientes seleccionados.^{52,53}

2.5.3 Síndrome de Platipnea-ortodeoxia

El síndrome de platipnea-ortodeoxia (se caracteriza por disnea e hipoxemia en bipedestación que mejoran en decúbito supino). Se ha postulado que puede ser causado por cortocircuito derecha-izquierda cardiaco o pulmonar, con mecanismos diferentes en uno u otro. En el cortocircuito intracardiaco a través de un foramen oval permeable, la hipoxemia postural parece ser consecuencia del redireccionamiento del flujo de la vena cava inferior hacia el septum interauricular por distorsión de las relaciones anatómicas. El diagnóstico de FOP con SPO debe realizarse con una prueba de mesa basculante, midiendo la saturación arterial en las

diferentes posiciones, y ecocardiografía con contraste que demuestre el cortocircuito intracardiaco.⁷

2.5.4 Otras

Se han relacionado otras entidades con el foramen oval permeable, las cuales se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Padecimientos asociados a foramen oval permeable

Embolismo paradójico

- Isquemia cerebral transitoria
- Infarto cerebral embólico
- Embolismo sistémico no cerebral
- Economy class Stroke (enfermedad vascular cerebral en vuelos aéreos largos)
- Amnesia global transitoria

Aéreo, graso, posquirúrgico, etc

Enfermedad por descompresión (en buzos y pilotos)

Orthodeoxia platypnea

Migraña

2.6 TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas para el tratamiento del FOP son aun controversiales, para la prevención secundaria en pacientes con infarto cerebral y defectos septales interauriculares en los que se incluye el foramen oval permeable y el aneurisma de septum

interatrial varían desde el simple tratamiento con antiplaquetarios o anticoagulación a cierres quirúrgicos o por intervencionismo, dependiendo de los factores acompañantes en especial del tipo de defecto y el síndrome clínico acompañante.

Hasta el momento no existe ningún estudio aleatorizado que compare el tratamiento médico con el cierre percutáneo o quirúrgico. Los datos disponibles sobre la comparación entre el tratamiento antiagregante y el tratamiento anticoagulante son escasos. Por lo tanto, en el momento actual, ninguna terapia ha sido evaluada de forma definitiva y la elección debe ser individualizada en cada paciente valorando los riesgos y los beneficios.

2.6.1 Tratamiento médico

Aunque el tratamiento médico reduce la tasa de recurrencia, hasta un 5% de los pacientes presentan un segundo evento (muerte, infarto cerebral, accidente isquémico transitorio) pese al tratamiento médico en el primer año. Hay datos contradictorios sobre la superioridad del tratamiento antiagregante respecto al tratamiento anticoagulante.

En el estudio WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrence Stroke Study), se aleatorizó a 2.206 pacientes con infarto cerebral (con o sin

FOP) a ácido acetilsalicílico (AAS) (325 mg/día) o warfarina (objetivo, INR 1,4-2,8); tras 2 años de seguimiento, no hubo diferencias en la tasa de recurrencia o muerte ni en la tasa de hemorragias.⁽⁵⁶⁾ Otro estudio se siguió de forma prospectiva a 140 pacientes con FOP e infarto cerebral criptogénico tratados con AAS (250 mg/día), warfarina (objetivo, INR = 3,5) o cierre quirúrgico a elección del médico. No hubo diferencias en la tasa de infarto recurrente o muerte entre los distintos tratamientos con un seguimiento medio de 3 años.⁵⁷

El único estudio aleatorizado publicado que comparó AAS y warfarina en pacientes con FOP e infarto criptogénico es el estudio PICCS, un subanálisis del estudio WARSS. En este estudio se seleccionó a pacientes con FOP e infarto criptogénico y se los aleatorizó a AAS (325 mg/día) o warfarina (objetivo, INR 1,4-2,8) y se comprobó que no hubo 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.⁴³ A la hora de valorar los resultados de ese estudio, se debe tener en cuenta que es un subanálisis del estudio WARSS que no fue diseñado para evaluar la superioridad de un tratamiento respecto al otro. Por otro lado, hay indicios de mayor

beneficio en los pacientes tratados con warfarina. En un estudio retrospectivo de pacientes con isquemia cerebral y FOP, que aquellos tratados con aspirina o sin tratamiento tenían una tasa de recurrencia 3 veces mayor que los pacientes tratados con warfarina. En el estudio de Mas et al⁴⁴, se incluyó a 581 pacientes con infarto isquémico criptogénico tratados con AAS (300 mg/día), y en un seguimiento de 4 años no se encontraron diferencias en la tasa de recurrencias entre los pacientes que tenían FOP y los que no (el 2,3 frente al 4,2%).⁵⁸ Por lo tanto, no hay suficiente evidencia para afirmar qué tratamiento es superior, pero los datos disponibles han llevado a la AHA/American Stroke Association y el American College of Chest Physicians a recomendar el tratamiento con antiagregantes (AAS 50-325 mg; AAS 25 mg + dipiridamol 200 mg; clopidogrel 75 mg) como primera elección y reservar el tratamiento anticoagulante a los pacientes con trombosis venosa profunda o en estados de hipercoagulabilidad.^{59,60}

2.6.2 Cierre percutáneo

Desde 1948 ha sido demostrado el beneficio del cierre quirúrgico de los DSA con sus indicaciones bien especificadas. Sin embargo

en los últimos años se ha promovido la investigación de métodos para el cierre de DSA en forma percutánea. Estos han sido descritos en forma experimental desde 1976, actualmente muchos estudios demuestran que el cierre percutáneo del foramen oval permeable es seguro y efectivo, con un éxito que oscila entre el 86% al 100%. Con recurrencias en eventos embólicos en rangos del 0% al 3.8% por año, rangos determinados probablemente por una incompleta oclusión o formación de trombo alrededor del dispositivo.^{61,62,63}

Hay muchos tipos de tecnologías utilizadas para el cierre, las cuales se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Sistemas de cierre percutáneo para foramen oval permeable

- Rashkind PDA umbrella
 - Buttoned Device
 - ASDOS
 - Angel Wings
 - CardioSEAL
 - StarFLEX
 - Amplatzer
 - Helex
 - PFO Star
-

En un estudio de 1000 cierres de defectos septales auriculares incluido el foramen oval permeable, reporto la formación de trombos en la aurícula izquierda (n=11), aurícula derecha (n=6) en ambas (n=3), en total 2.5% para el foramen oval permeable. Con el dispositivo CardioSEAL® fue el que mas formación de trombo mostró con un 7.1%, el StartFLEX® un 5.7%, el PFO-Star® 6.6%, ASDOS® 3.6% y el Amplatzer® que no mostró formación de trombos. Sin embargo el mismo estudio mostró muchas limitaciones, pero dejo claro que la formación de trombos es baja y que resolvían con anticoagulación.⁶⁴

Las complicaciones de este procedimiento son infrecuentes. Una revisión que incluyó a 1.355 pacientes mostró que menos del 1,5% presentó complicaciones mayores (taponamiento, muerte, hemorragia mayor, embolia pulmonar o necesidad de cirugía), y la tasa de complicaciones menores fue del 7,9% (arritmia, fractura o embolización del dispositivo, embolia aérea, hematoma femoral o fístula).⁶⁵

El seguimiento a 26 meses realizado en un estudio reciente reporta estar libre de recurrencias embolicas o complicaciones.⁶⁶

2.6.3 Cierre quirúrgico

Actualmente con los excelentes resultados del cierre por método percutáneo, el cierre quirúrgico es raro. Se ha demostrado ser seguro sin embargo no ha mostrado superioridad en prevenir eventos isquémicos recurrentes.

Se reporta una tasa del 14% en recurrencia de eventos embólicos cerebrales con el cierre por toracotomía abierta en un seguimiento a 19 meses.⁶⁷

Estos resultados son diferentes a los reportados por Devuyst et al, donde a 30 pacientes se les realizó cierre quirúrgico directo, mostrando en un seguimiento de dos años sin tratamiento antitrombóticos estar libres de infartos cerebral o ataques isquémico transitorios.⁶⁸

3. JUSTIFICACION

La relación del FOP con eventos clínicos asociados ha despertado interés en su estudio, en auge en los últimos años, existe gran controversia en este tema.

Se han definido en la literatura mundial ciertas características ecocardiográficas que acompañan al FOP como es el aneurisma del septum interatrial, la red de Chiari, así como algunos padecimientos clínicos asociados a su presencia.

La permeabilidad del foramen oval esta relacionado con eventos embólicos cerebrales, en especial los infartos cerebrales criptogénicos, durante el estudio de estos pacientes la Ecocardiografía es una herramienta indispensable para la detección de orígenes cardioembolicos, por lo tanto el definir las características ecocardiográficas en un paciente con foramen oval permeable permitiría al ecocardiografista tomar la decisión de utilizar contraste con solución salina y maniobra de valsalva para poder diagnosticar o en su defecto realizar algún otro método diagnostico si la sospecha es alta.

El presente estudio pretende identificar cuales son las características ecocardiográficas y clínicas en los pacientes que tengan un foramen oval permeable diagnosticado durante una hospitalización.

4. OBJETIVOS

Determinar las diferentes características clínicas y ecocardiográficas en los pacientes con foramen oval permeable diagnosticados con ecocardiograma transtorácico de contraste comparados con pacientes sin corto circuito a nivel interauricular.

HIPÓTESIS NULA:

Los pacientes con FOP tienen las mismas características clínicas y ecocardiográficas en comparación de pacientes sin cortocircuito interauricular.

HIPÓTESIS ALTERNA:

La presencia de un foramen oval permeable presenta características clínicas y ecocardiográficas en comparación de pacientes sin cortocircuito a nivel interauricular.

5. METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO:

- Retroelectivo
- Descriptivo
- Transversal
- Casos y controles

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes a quienes se les realizo ecocardiograma transtoracico en el Centro de fisiología cardiovascular durante el periodo del 23 de Junio del 2004 al 29 de Noviembre del 2007
2. Pacientes con ecocardiograma transtoracico con medio de contraste con Solucion salina
3. Con diagnostico de foramen oval permeable
4. Con historia clínica completa
5. Con diagnostico final
6. Diagnostico de foramen oval permeable durante hospitalización en el Centro Medico ABC

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con estudio de control en defecto septal auricular ya diagnosticado en estudio previo
2. Pacientes con foramen oval permeable paciente con causa embolica cerebral demostrada

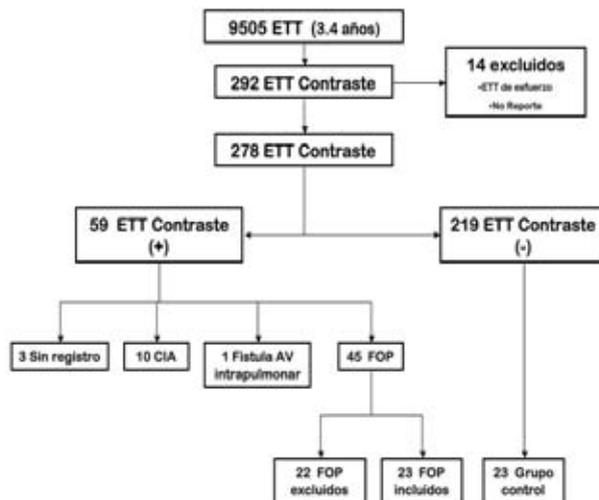
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes con estudio ecocardiográfico incompleto
2. Pacientes sin reporte ecocardiográfico

PROCEDIMIENTO A SEGUIR:

1. Se revisaron los reportes ecocardiográficos en el periodo comprendido
2. Se obtuvieron los estudios ecocardiográficos con medio de contraste
3. Se identificaron las características ecocardiográficas de este grupo
4. Se identificaron los pacientes con medio de contraste y corto circuito interauricular

5. Se obtuvieron los datos clínicos de los pacientes con diagnóstico de foramen oval permeable
6. Se tomo grupo control de los pacientes con estudio ecocardiográfico transtoracico con medio de contraste negativo para corto circuito interauricular.
7. Se parearon los grupos por edad y sexo
8. Se compararon las variables obtenidas de ambos grupos



PUNTOS PRIMARIOS:

1. Determinar las características clínicas de los pacientes con FOP
2. Determinar las alteraciones ecocardiográficas asociadas a el foramen oval permeable

PUNTOS SECUNDARIOS DEL ESTUDIO:

1. Determinar la prevalencia del foramen oval permeable en la población sometida a Ecocardiografía transtoracica en el Centro Cardiovascular del Centro Medico ABC
2. Analizar las tendencias en el tratamiento del foramen oval permeable
3. Definir cuales son las principales causas por las cuales se llega a un diagnostico de foramen oval permeable

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES:

Ecocardiograma tratoracico

Una ecocardiografía es una sonografía del corazón. También conocido como ultrasonido cardíaco, usa técnicas estándares de ultrasonido para producir imágenes en rebanadas de dos dimensiones del corazón. Además de crear cuadros en dos dimensiones del sistema cardiovascular, un ecocardiograma también puede producir la evaluación exacta de la velocidad de la sangre y del tejido cardíaco en cualquier punto arbitrario usando el ultrasonido Doppler de onda pulsada o continua. Esto permite la evaluación de las áreas y la función de las válvulas cardíacas, cualquier comunicación anormal entre el lado izquierdo y derecho del corazón, cualquier fuga de sangre a través de las válvulas (regurgitación valvular), y el cálculo del volumen cardíaco así como la fracción de eyección.

Ecocardiograma de contraste

Por contraste ecocardiográfico se entiende cualquier sustancia que se introduce en el aparato circulatorio y modifica las características ecogénicas de la estructura vascular u órgano

en estudio. El efecto ecopotenciador es debido a la presencia en estas sustancias de partículas microscópicas (burbujas microscópicas) que dispersan la energía en todas las direcciones, y producen un aumento de la intensidad de la señal acústica en el flujo sanguíneo.

Contraste ecocardiográfico (Burbujas de gas libre)

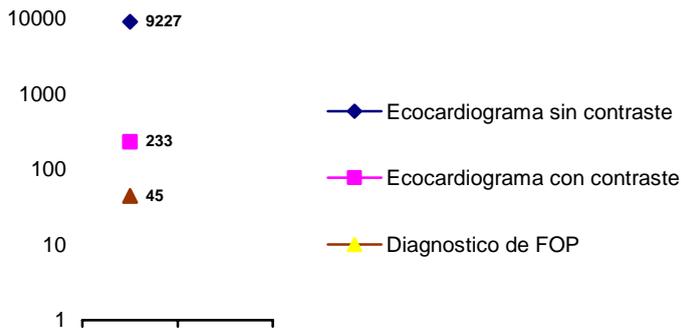
El efecto del contraste se produce por la inyección de la sustancia a alta velocidad en el torrente sanguíneo que origina microcavitaciones. Estas microburbujas no tienen pared propia, por lo que la difusión del gas es rápida y el efecto del contraste muy limitado en el tiempo. En condiciones normales no atraviesan el filtro pulmonar y tienen un tamaño desigual. De este tipo son el suero salino, la dextrosa, la sangre.

Foramen oval permeable

El foramen oval permeable (FOP) es la consecuencia de la fusión incompleta del septum primum y el septum secundum en la embriogénesis

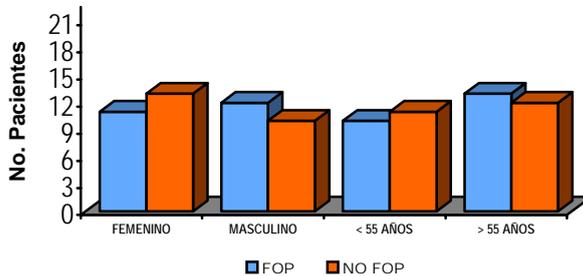
6. RESULTADOS

Se revisaron los reportes de los ecocardiogramas transtorácicos realizados en el Centro de fisiología cardiovascular durante el periodo del 23 de Junio del 2004 al 29 de Noviembre del 2007 en el Centro Cardiovascular del Centro Medico ABC, siendo un total de 9505 reportes, de los cuales el 2.94 % (n=278) correspondio a ecocardiogramas transtoracico con contraste, el 16 % (n=45) con diagnostico de foramen oval permeable, de los cuales 23 pacientes se encontraban hospitalizados, el grupo control se tomó de la misma cohorte de 278 reportes de ecocardiograma con medio de contraste, aquellos negativos para corto circuito intraauricular, pareandolos por edad (± 3 años) y género.



Por lo tanto la edad fue similar en ambos grupos $X \pm DS = 55.78 \pm 19$ en el grupo con foramen oval permeable vs 54.47 ± 17.5 con el grupo sin foramen oval, la distribución entre genero no mostró diferencias siendo el 47% y 56% mujeres en cada grupo respectivamente, como se muestra en el **gráfico 1**.

GRAFICO 1
CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS



La presencia de FOP por década de vida se muestra en la **gráfico 2**

2.

GRAFICO 2
DIAGNOSTICO DE FOP
POR DECADAS

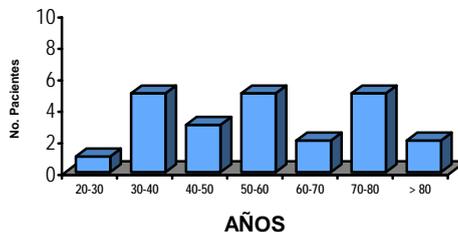
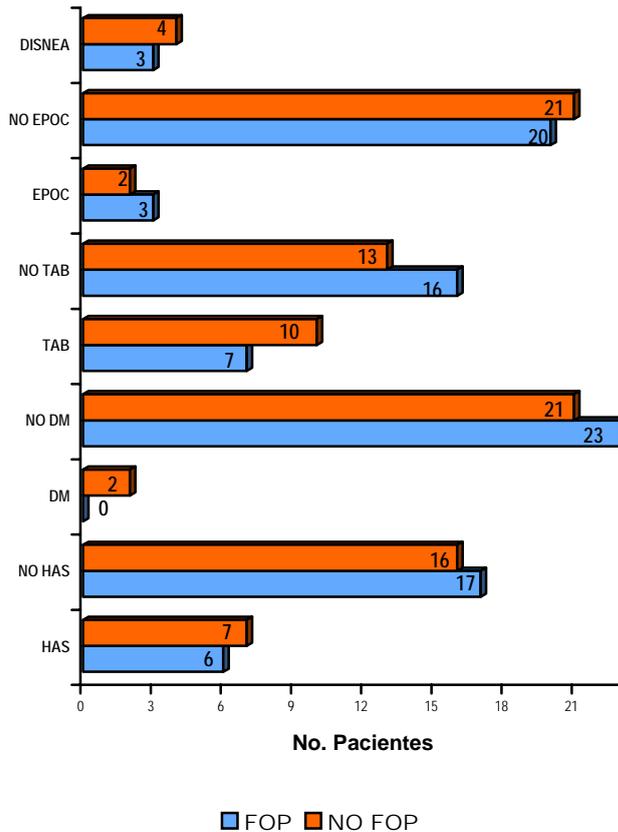


GRAFICO 3
CARACTERISTICAS CLINICAS



Al compararse los antecedentes clínicos entre los dos grupos se observó que el 26% de los pacientes con FOP eran hipertensos, contra el 30% de los que no tenían FOP, con una $p= 0.74$, una tendencia similar se observó al analizar las variables como tabaquismo (30.43 vs 43.47 $p=0.35$), enfermedad pulmonar

obstructiva(EPOC) (13.04 vs 8.69 $p=0.63$) y antecedentes de disnea (13.04 vs 17.3 $p=0.68$) respectivamente para FOP vs no FOP, **gráfico 3**.

Únicamente los antecedentes de migraña e historia de EVC previo mostraron diferencias significativas ($p=<0.05$) entre los grupos; 21.7% vs 4.3% para la presencia de migraña, respectivamente para el grupo con FOP vs el No FOP y 30.43% vs 8.69% para EVC en el mismo orden, lo anterior se resume en la **tabla 5**

Tabla 5 . Características clínicas			
	FOP	No FOP	
	n=23	n=23	<i>P</i>
Edad (X±DS)	55.78±19	54.47±17.5	
Rango	Max 90 Min 23	Max 83 Min 25	
Femenino (%)	47.8	56.52	
Masculino (%)	52.2	43.47	
Hipertensión (%)	26	30.43	0.74
Fumadores (%)	30.43	43.47	0.35
EPOC (%)	13.04	8.69	0.63
Migraña (%)	21.7	4.3	0.08
Evento embólico previo (%)	30.43	8.69	0.13
Disnea (%)	13.04	17.39	0.68
Evento vascular cerebral agudo (%)	52	26	0.015

Al comparar entre los grupos las variables anatómicas ecocardiográficas se observó una existencia mayor de

anormalidades del septum interatrial, 43 vs 8.6% con una $p=0.007$, el 80 % de las alteraciones fue un aneurisma del septum interatrial **gráfico 4 y 5**

GRAFICO 4
INCIDENCIA DE ANEURISMA
INTERATRIAL

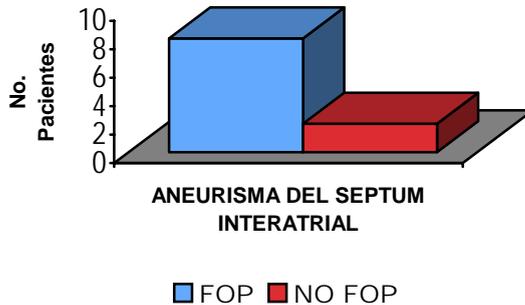
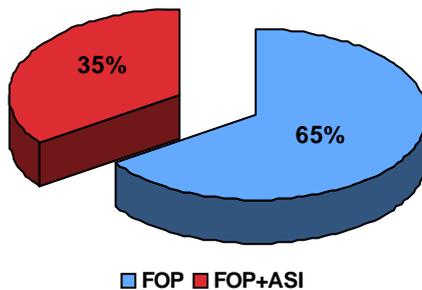


GRAFICO 5
ASOCIACION DE FOP + ASI



No se observó diferencia significativa al comparar la presencia de valvulopatías. La valvulopatía más frecuente fue la insuficiencia

tricuspídea leve presente en el 56% de los casos con FOP vs 39% del grupo control.

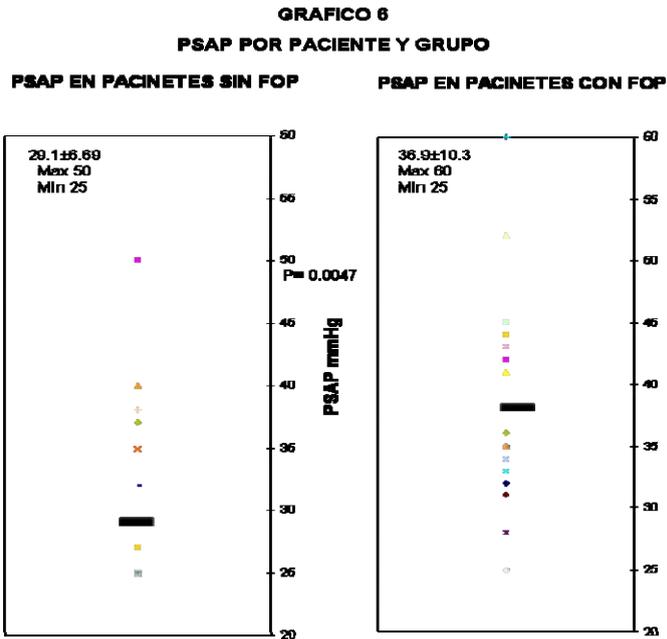
Tabla 6. Características anatómicas ecocardiográficas

	FOP n=23	No FOP n=23	p
Septum interatrial alterado (%)	10 (43.4)	2(8.6)	
Aneurisma	8 (34.7)	2(8.6)	0.007
Adelgazado	1(4.3)	0(0)	
Lipomatoso	1(4.3)	0(0)	
Valvulopatía Mitral (%)			
Insuficiencia leve	5(21.73)	5(21.73)	1.0
Valvulopatía tricuspídea (%)			
Insuficiencia leve	13(56.52)	9(39.13)	0.238
Valvulopatía Aortica (%)			
Insuficiencia Leve	3(13)	1(4.3)	0.295
Valvulopatía pulmonar (%)			
Insuficiencia leve	3(13)	0(0)	0.073
Aurícula izquierda (mm)			
(X±DS)	34±7.44	36±5.61	0.491
Rango	Max 49 Min 28	Max 50 Min 20	
Aurícula derecha aumentada de tamaño (%)	2(8.69)	4(17.39)	0.350

No existió diferencia en el tamaño auricular izquierdo siendo (X±DS) 34±7.44 mm en el grupo con FOP y 36±5.61 en el grupo

control con una $p= 0.491$. La descripción de crecimiento auricular derecho no mostro diferencias entre ambos grupos (n/%) 2(8.69) en el grupo con FOP y 4(17.39) en el grupo control. **Tabla 6**

En el análisis de las variables hemodinámicas obtenidas por el ecocardiograma, sobresale la diferencia entre la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) con una $X\pm DS$ de 36.9 ± 10.3 del grupo con FOP y 29.1 ± 6.69 en el grupo control, obteniendo una $p=0.0047$, en el **gráfico 6** se muestran la PSAP por paciente y la tendencia entre ambos grupos.



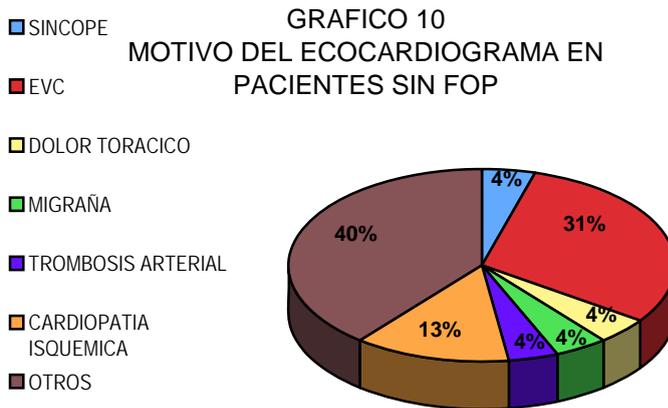
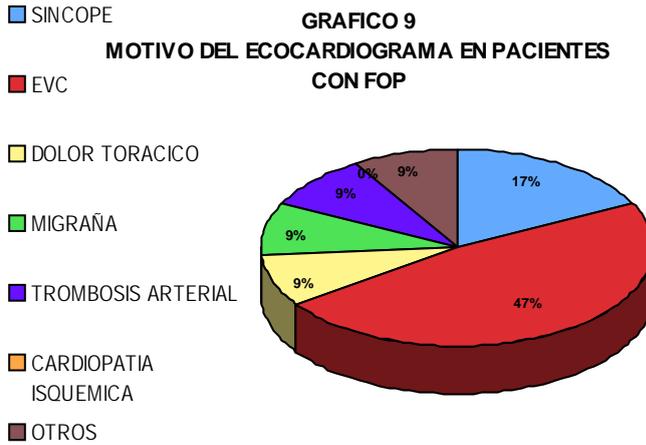
El resumen de las variables hemodinámicas se muestra en la **tabla 7**

Tabla 7. Características hemodinámicas ecocardiográficas

	FOP	No FOP	p
	n=23	n=23	
FEVI (%)	62±2.49	59±6.65	0.046
Onda E (X±DS)	70.4±10.8	73.0±9.8	0.22
Onda A (X±DS)	70.6±16.9	64.1±13.3	0.076
PSAP (mmHg)			
(X±DS)	36.9±10.3	29.1±6.69	
Rango	Max 60	Max 50	0.0047
	MIn 25	MIn 25	

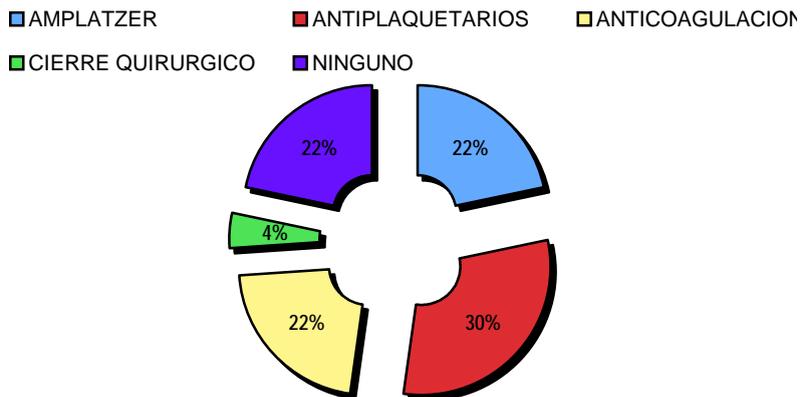
Dentro de los motivos de realización del ecocardiograma transtoracico donde el 47% de los pacientes con FOP fueron solicitados por la presencia de un evento vascular cerebral, seguido de la presencia de síncope en un 17%, **gráfico 9**.

En el grupo control sin FOP, el 31% fue solicitado por evento vascular cerebral, el 13% por cardiopatía isquémica y el 40% por otros motivos (insuficiencia cardíaca, tromboembolia pulmonar, cáncer, etc) **gráfico 10**



Al analizar los diferentes tratamientos dirigidos a la presencia de la permeabilidad del foramen oval fue diversa, casi una cuarta parte (22%) no se le dio ningun tratamiento, un 22% fue tratado con anticoagulacion oral (warfarina), el 21% fue indicado cierre percutaneo utilizando en todos los casos el dispositivo Amplatzer, en un solo caso de cierre con Amplatzer se agrego aspirina y clopidogrel. La mayoría recibió antiplaquetarios 30%, aspirina sola fue en un 13%, con Clopidogrel como terapia unica fue el 9%, al igual que la asociacion entre aspirina y clopidogrel fue del 9%.

GRAFICO 11
TRATAMIENTO DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE



7. DISCUSION

El presente estudio se realizo para conocer las características clínicas y ecocardiográficas en los pacientes con permeabilidad del foramen oval. Inicialmente se encontró una prevalencia en ecocardiografía transtorácica de contraste del 16%, lo cual es menor a las prevalencias reportadas en la literatura, que varían de 25%-30% en autopsia.^{2,9,13} Tomando en cuenta que nuestra población es muy selecta la prevalencia puede considerarse aun menor ya que los reportes en individuos sometidos a ecocardiograma transesofágico, reportan una prevalencia del 26%.¹⁴ Con resultados muy similares un estudio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que se les realizo ecocardiograma transesofágico reportándose una prevalencia del 22%.

Al analizar a los 23 pacientes con diagnostico de foramen oval permeable encontramos una diferencia en el motivo de solicitud de la realización de un ecocardiograma transtorácico, siendo en casi la mitad (47%) en pacientes con evento vascular cerebral como protocolo de búsqueda de entidad trombogénica, en comparación de los pacientes sin foramen oval permeable que los motivos de

solicitud fueron diversos (ver grafico 9 y 10) EVC y sincope fueron el principal motivo de solicitud en búsqueda de entidad trombogénica cardiaca se convierte en la principal causa de diagnostico del foramen oval permeable, siendo el 64% de las entidades patologicas que llevaron al diagnostico de FOP.

La presencia de foramen oval permeable en este grupo de pacientes con infarto cerebral criptogénico varía según el estudio entre el 26 y 56%, incluso en los casos asociados con aterosclerosis aórtica, isquemia lacunar o embolismo cardiogénico, se ha encontrado FOP hasta en un 23% de los casos. Se ha encontrado también una importante relación con la edad del paciente. En el grupo de pacientes menores a 55 años la presencia del FOP es significativamente mayor que en los pacientes con enfermedad cerebral isquémica mayores de 55 años (45% vs 25%, en promedio), y si sólo se contabilizan los pacientes con AVC criptogénico esta diferencia se amplía (54% vs 30%).⁶

La relación entre el foramen oval permeable y los eventos vasculares cerebrales es uno de los puntos importantes reflejados en nuestro estudio, ya que el 52% de los pacientes a los que se les encontró permeabilidad del foramen oval cursaban con un EVC isquémico (incluido el ataque isquémico transitorio), presencia

similar a la reportada en la literatura como ya se comento; en contraparte del grupo control que en el cual solo el 26% presentaron EVC.

Debido a que el principal motivo de realización de un ecocardiograma con contraste es la búsqueda de cardioembolismo, existe un sesgo de selección en este grupo de pacientes por lo que no sorprende que la mitad de los enfermos con FOP tengan como antecedentes un EVC, sin embargo esto no necesariamente refleja a la población abierta con FOP, sino una población predominantemente hospitalaria.

Al analizar otra patología que se ha asociado a el foramen oval permeable, la migraña se ha reportado en la literatura una prevalencia del FOP del 48% en pacientes con migraña con aura, el 23% en pacientes con cefalea sin aura y el 20% en el grupo control, en nuestro estudio encontramos un 9% de pacientes con FOP con (migraña todos ellos migraña con aura) y un 4% en el grupo control, es importante señalar que solo un paciente fue estudio dirigido para la migraña, el resto fue asociación con antecedentes personales. Los resultados encontrados en relacion entre FOP y migraña, no se ven afectados por el sesgo de

selección, puesto que prácticamente no fue motivo de solicitud del ecocardiograma, por lo que el hallazgo tiene una mayor fuerza.

La edad de diagnóstico de FOP fue mayor en el grupo mayor de 50 años (61%) en comparación con los pacientes menores de 50 años (39%), la literatura reporta una disminución de su presencia con la edad, siendo del 34% en menores de 30%, 25% en el grupo entre 30 a 80 años y 20% en los mayores de 80 años.² Esto se explica por la inclinación en la solicitud del estudio con contraste en los pacientes con evento cerebral agudo entidad que claramente es más frecuente en pacientes de mayor edad.

La relación del FOP con el aneurisma septal interauricular es importante, se ha reportado la presencia del aneurisma del septum interatrial solo del 2 a 10% en adultos diagnosticados por Ecocardiografía transesofágica. Por ecocardiografía transtorácica se reporta en un 0.22% y otro estudio reporta 1.9%, usando como definición la excursión de más de 10 mm (utilizada en este estudio para definir ASI)

La asociación con foramen oval permeable es reportada del 33%, muy similar a la obtenida en nuestro estudio la cual fue del 34%, en el grupo control se asoció solamente al 8.69 % con una clara tendencia, resultando una $p=0.007$ al comparar ambos grupos.

Esta anomalía a tomado importancia ya que estudios realizados en pacientes con infarto cerebral que se les realizo ecocardiograma se diagnostico en un 7.9% en modo biplanar y 15% uniplanar ^{21,22} , lo que se ve reflejado en nuestro estudio ya que al analizar los pacientes con FOP + ASI con EVC se presento en un 17%, correlacionándose a los reportes existentes.

Se reporto en un paciente adelgazamiento del septum y otro paciente con septum interauricular lipomatoso, en el grupo control no hubo reportes de estas asociaciones.

La red de Chiari se ha reportado en población general en el 2-3%, se reporta además un asociación frecuente con FOP, con un 83% de pacientes afectados por ambos. Se ha demostrado además que en pacientes con infarto cerebral criptogénico se encuentra en el 4.6%, sugiriendo la posibilidad de facilitar el embolismo paradójico. ²²⁻²⁴ En nuestro estudio solo se reporto un caso asociado con foramen oval permeable 4.3%, asociado además de un infarto cerebral isquémico.

El análisis estadístico de las características ecoardiográficas observadas no demostró ser diferente a las reportadas en la literatura, como ya se menciona al correlacionarse las asociaciones anatómicas, sin embargo el análisis de medidas

hemodinámicas obtenidas por el ecocardiograma, encontramos una tendencia clara en los pacientes con foramen oval permeable a tener presiones pulmonares mas elevadas con respecto a el grupo control, esto se ha observado en estudios donde se analizan los pacientes con apnea obstructiva del sueño donde el grupo con permeabilidad del Foramen oval tiene presiones de la arteria pulmonar mayores(32.0 +/- 10.3 mm Hg vs 22.0 +/- 6.3 mm Hg; $p=0.003$)⁶⁹, asi como en pacientes con EPOC y foramen oval permeable (38.3 +/- 7.3 vs 21.0 +/- 2.4 mm Hg; $P <.005$).⁷⁰

Sin embargo al estudiar a pacientes con hipertensión pulmonar se reporta una prevalencia del foramen oval permeable del 26%, se analizaron y se compararon las características hemodinámicas y clínicas entre los pacientes con hipertensión pulmonar y los que además tenían permeabilidad del foramen oval no encontrando diferencias significativas.⁷¹

No hay ningún estudio que relacione solamente la presión sistólica de la arteria pulmonar con la presencia del foramen oval, por lo que consideramos interesante definir si existe un grado de presión arterial sistólica de la arteria pulmonar en la población general que se vincule con la apertura del foramen oval.

Debe considerarse la variabilidad del registro de la presión sistólica pulmonar por ecocardiografía transtorácica por medio del flujo regurgitante de la válvula tricúspide en este grupo de pacientes, además considerando también la variabilidad intraobservador.

8. CONCLUSIONES

Dentro de los resultados obtenidos de este trabajo encontramos:

1. Un tercio de los pacientes con foramen oval permeable tenían además un aneurisma del septum interatrial
2. Existe una mayor presencia de migraña en pacientes con foramen oval permeable
3. Los pacientes con foramen oval tienen una mayor presión sistólica de la arteria pulmonar por eco cardiografía transtorácica ($p=0.0047$)
4. El infarto cerebral criptogénico es mas frecuente en pacientes con foramen oval permeable ($p=0.015$).
5. No hay consenso en el tratamiento del foramen oval

9. BIBLIOGRAFIA

1. Lechat P, Mas JL, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–1152.
2. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD, et al. 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.
3. Louie EK, Konstadt SN, et al. Transesoph
4. ageal echocardiographic diagnosis of right to left shunting across the foramen ovale in adults without prior stroke. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1231-1237. Chen WJ, Kuan P, Lien WP, Lin FY. Detection of patent foramen ovale by contrast transesophageal echocardiography. *Chest* 101: 1515-1520, 1992
5. Chenzbraun A, Pinto FJ, Schnittger I. Biplane transesophageal echocardiography in the diagnosis of patent foramen ovale. *J Am Soc Echocardiogr* 6: 417-421, 1993
6. 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.
7. Cruz-Gonzalez I, Solis J, Inglessis-Azuaje I, Palacios I. Foramen Oval permeable: situación actual. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 81(7):738-751
8. Libro de embriología
9. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, et al. Patent Foramen Ovale: Current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(9):1768-1776
10. Brinckner ME, Hillis LD, et al. Congenital Herat Disease in

- Adults. *N Engl J Med*; 2000;342(4): 256-263
11. Webb G, Gatzoulis MA, et al. Atrial Septal defects in the adult, Recent Progress and Overview. *Circulation*. 2006;114:1645-1653
 12. Muñoz Castellano L, Kuri M, et al. Defecto septal atrial. Estudio morfofopatológico, embriológico. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76:355-365
 13. Pinto, FJ. When and how to diagnose patent foramen ovale. *Heart* 2005; 91:438.
 14. Meissner, I, Whisnant, JP, Khandheria, BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community*. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:862.
 15. Lamy, C, Giannesini, C, Zuber, M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial septal aneurysm*. *Stroke* 2002; 33:706.
 16. Rodríguez CJ, Homma S, Sacco RL, DiTullio MR, et al. Race-Ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurism, and right atrial anatomy among ischemia stroke patients. *Stroke*.2003;34:2097-2102
 17. 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.
 18. Attenhofer Jost CH, O'Leary PW, Warnes CA, Tajik AJ,

- Seward JB. Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:361-8.
19. Castillo A, Defillo-Ricart M. Aneurisma septal atrial en niños. A proposito de 15 casos. *Acta Pediatr Mex.* 2007; 28(1):5-8
 20. Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:644 –56.
 21. Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1370–82.
 22. 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.
 23. Werner JA, Cheitlin MD, Gross BW, Speck SM, Ivey TD. Echocardiographic appearance of the Chiari network: differentiation from right-heart pathology. *Circulation.* 1981;63:1104-9.
 24. 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.
 25. Vazquez Antona C. El papel del ecocardiograma en el adulto con cardiopatía congénita. *Arch Cardiol Mex.* Vol. 72 Supl. 1/Enero-Marzo 2002:S226-S232
 26. 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.

27. Pearson AC, Labovitz AJ. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(1): 66-72
28. Ortega Gutierrez AA, Vargas Barron J, et al. Hallazgos ecocardiograficos transesofagicos en pacientes menores de 40 años con evento vascular cerebral. *Arch Cardiol Mex.* 2001;71(2):136-140
29. Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of transesophageal and transthoracicechocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J.* 1994;128:520-5.
30. Van Camp G, Franken P, Melis P, Cosyns B, Schoors D, Vanoverschelde JL. Comparison of transthoracic echocardiography with second harmonic imaging with transesophageal echocardiography in the detection of right to left shunts. *Am J Cardiol.* 2000;86:1284-7.
31. Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, et al. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:644-656
32. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 1994;25:582-6.
33. Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen

- ovale. *Neurology*. 1998;50:1423-8.
34. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:490-6.
 35. 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.
 36. Pearson, AC, Labovitz, AJ, Tatineni, S, Gomez, CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:66.
 37. Konstantinides, S, Kasper, W, Geibel, A, et al. Detection of left-to-right shunt in atrial septal defect by negative contrast echocardiography: A comparison of transthoracic and transesophageal approach. *Am Heart J* 1993; 126:909.
 38. Di Tullio, M, Sacco, RL, Venketasubramanian, N, et al. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993; 24:1020.
 39. Job, FP, Ringelstein, EB, Grafen, Y, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74:381.
 40. Salustri A, Spitalis S, McGhie J, Vletter W, Roeland J: Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography in adults patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:759-67.
 41. Mehmood F, Vengala S, Nanda NC, Dod HS, Sinha A, Millar

- AP, et al. Usefulness of live three-dimensional transthoracic echocardiography in the characterization of atrial septal defects in adults. *Echocardiography*. 2004;21:707-13.
42. Ponnuthurai FA, Van Gaal WJ, Burchell A, Mitchell AR, Wilson N, Ormerod OJ. Safety and feasibility of day case patent foramen ovale (PFO) closure facilitated by intracardiac echocardiography. *Int J Cardiol* 2007 Nov 23 [Epub ahead of print].
43. Homma, S, Sacco, RL, Di Tullio, MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105:2625.
44. Serena J, Davalos A. Ictus de causa desconocida y foramen oval permeable una nueva encruijada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(7):649-651
45. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55:1172-9.
46. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patentforamen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357:2262-8
47. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112:1063-1072
48. Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 2004; 24 Supl 1: 1-160.
49. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med*. 2005; 118 Suppl 1: 3-10S.

50. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: The spreading depression theory. *Brain*. 1994; 117: 199-210.
51. Del Sette M, Angeli S, Lenadri M, Ferreiro G, Bruzzone L, Finocchi C. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 1998; 8: 327-30.
52. Anzola GP, Mangoni M, Guindani AC. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 1999; 52: 1622-5.
53. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci*. 2001; 100: 215-20.
54. Sztajzel R, Geround D, Roth S, Mermillod B, Le Floch R Jr. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13: 102-6.
55. Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, TerwindtGM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291:427-34.
56. 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.
57. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology*. 1996;46:1301-5
58. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent

- cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol.* 1999;15:57-64.
59. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation.* 2006;113:e409-49.
 60. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:S483-512.
 61. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002;106:1121– 6.
 62. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart* 2005;91:444–8.
 63. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, 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. 57.
 64. Krumdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:302–9.

65. 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.
66. Mazuelos F, Suarez de Lezo J, Pan M, Mesa D, et al. Cierre percutáneo de foramen oval permeable en pacientes jóvenes con ictus criptogénico: seguimiento a largo plazo .*Rev Esp Cardiol.* 2008;61(6):640-3
67. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997;28:2376–81.
68. Devuyt G, Bogousslavsky J, Ruchat P, et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996;47:1162– 6.
69. Shanoudy H, Soliman, Raggi P, et al. Prevalence of Patent Foramen Ovale and Its Contribution to Hypoxemia in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Chest*; 1998 113 (1):91-96
70. Soliman A, Shanoudy H, Liu J, Russell DC. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 Feb;12(2):99-105
71. Nootens MT, Berarducci LA, Kaufmann E, et al. The prevalence and significance of a patent foramen ovale un pulmonary hipertensión. *Chest* 1993; 104(6):1673-1675