

# ACCIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO Y FORAMEN OVAL PERMEABLE

Drs. Alejandro Martínez S.(1) y Felipe Heusser R. (2)

El Accidente Vascular Encefálico (AVE) isquémico se origina frecuentemente por una embolia arterial y tiene una alta probabilidad de recurrencia. Por este motivo, para adoptar las medidas de prevención secundaria, se recomienda la búsqueda de potenciales fuentes embólicas. Sin embargo, a pesar de una prolija evaluación, en alrededor del 30% de los casos no se encuentra una fuente conocida (1) y se diagnostican como AVE criptogénico. Un hallazgo muy prevalente en este grupo es la presencia de foramen oval permeable (FOP), al que en los últimos años se le ha atribuido un rol etiológico (2). En esta revisión se discuten los datos que apoyan esta hipótesis y las implicancias terapéuticas.

## FORAMEN OVAL PERMEABLE Y RIESGO DE AVE

El foramen oval es una comunicación

normal entre ambas aurículas durante la vida fetal. Mantiene una ventana intracardiaca que permite que la sangre oxigenada proveniente de la placenta llegue a la circulación sistémica del feto. Inmediatamente después del nacimiento, cuando la presión de la aurícula izquierda supera la de la aurícula derecha, se produce su cierre funcional, y dentro del primer año de vida se debería sellar completamente. Cuando el sello no se produce, el foramen oval queda permeable (FOP). En este caso persiste un remanente de septum primun adosado al septum secundum, que actuando como válvula puede permitir el paso de sangre desde la aurícula derecha a la izquierda, cuando la presión del lado derecho excede a la del lado izquierdo (Figura 1).

Se ha planteado que esta malformación puede predisponer a una embolia paradójica, lo que se basa principalmente

en estudios que han demostrado trombos cabalgando en el septum interauricular en pacientes con trombosis venosa y embolia arterial (3) y en una asociación entre la existencia de FOP y este tipo de AVE (2). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con AVE criptogénico no se encuentran los trombos “en tránsito” y la coexistencia de trombosis venosa es infrecuente (4). Además los datos de asociación son controvertidos. Mientras Lechat y cols (5) y Webster y cols (6) la sugieren fuertemente, otros plantean que el FOP puede ser un hallazgo incidental en estos pacientes (7,8). Probablemente se dificulta demostrar fehacientemente la asociación porque el FOP es un hallazgo muy frecuente en la población. Según estudios de autopsia (9) y ecocardiográficos (10) se detecta su presencia en un 25% de las personas sanas, las que tienen riesgo estimado de embolia paradójica, según estudios

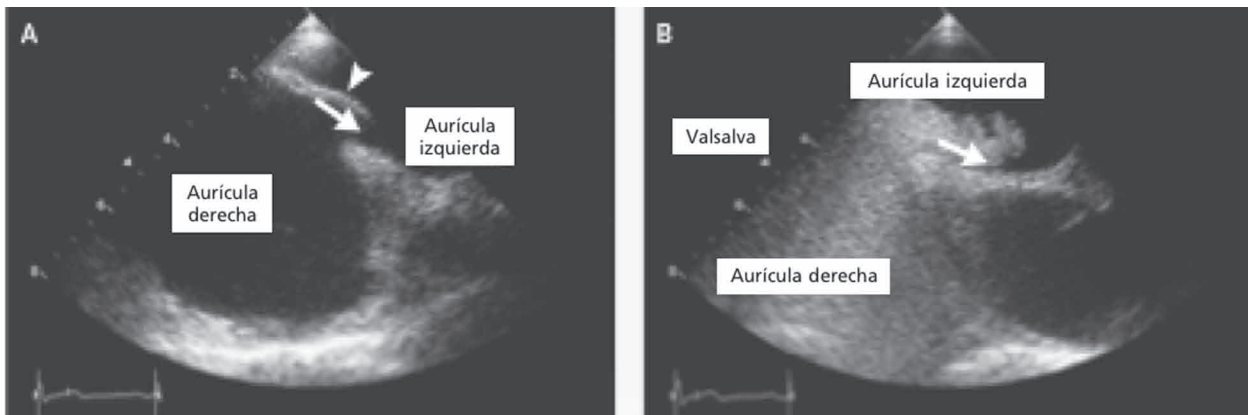


Figura 1 : Imagen de ecocardiografía transesofágica que muestra un foramen oval permeable.

A. En condiciones basales

B. Con contraste salino y maniobra de Valsalva



poblacionales, tan bajo como 0,1% (11). Por lo tanto, debemos suponer que no todos los FOP predisponen al riesgo embólico y que encontrarlo en pacientes con AVE no necesariamente significa que participa en el evento.

De acuerdo a los estudios observacionales la probabilidad de que el FOP participe en el AVE aparece asociada a dos condiciones: la edad de los pacientes y las características anatómicas de la malformación.

### EDAD Y RIESGO DE EMBOLIA PARADÓJICA

La asociación entre FOP y AVE es diferente según la edad de los pacientes. Mientras en los que presentan AVE antes de los 55 años la incidencia de FOP supera el 50% comparado a un 10-20% en los controles (4,6), en los de mayor edad no se demuestra una diferencia significativa. Así en un meta-análisis de casos-control, Overell y cols (14) no encontraron asociación entre FOP y AVE en los mayores de 55 años (OR 2,26; 95% IC:0,96-5,31), pero era significativa en los menores de 55 años, con un OR de 6.0 (95% IC 3,72-9,68). Probablemente esto se debe a que el origen criptogénico del AVE difiere según edad. En los pacientes mayores la enfermedad aterosclerótica y la hipertensión arterial son muy prevalentes y el AVE habitualmente se presenta como complicación ellas. En un estudio de población (13), buscando factores de riesgo para AVE, en 588 pacientes mayores de 45 años, se encontró FOP en el 25,6%, enfermedad carotídea en el 8,7% y aterosclerosis de la aorta en el 6,2%, lo que demuestra múltiples condiciones de riesgo en este grupo. En sujetos jóvenes o de mediana edad, en cambio, estas patologías son menos prevalentes. En ellos se pueden encontrar otras causas

como lesiones valvulares, fibrilación auricular o tumores cardíacos pero finalmente una alta proporción no tiene una causa categórica para explicarlo (12). En el mismo estudio de Overell y cols (14) se encontró que en pacientes con AVE criptogénico el FOP estaba presente entre el 31 a 77%, mientras que en pacientes con AVE de causa conocida el FOP permeable se encuentra en una proporción que va desde el 4 al 25%.

### ANATOMÍA DEL FOP Y EMBOLIA PARADÓJICA

Un factor anatómico que aparece importante en la asociación de FOP y AVE es la existencia de un aneurisma del septum interauricular (ASA). En esta situación una parte o todo el septum presenta una dilatación que protruye en las aurículas y convencionalmente se define como una movilidad del septum mayor a 15 mm. Según datos ecocardiográficos el ASA se presenta entre el 2 y 4% de la población (15,16). En el mencionado meta-análisis de Overell y cols (14) la asociación entre AVE criptogénico y FOP en los jóvenes fue mucho mayor cuando existe ASA (OR 15,5; 95% IC:2,8-85,8). Más recientemente, Mas y cols (17) también enfatizan la importancia del aneurisma del septum interauricular. En 581 pacientes con AVE isquémico de origen desconocido, encontraron que

la incidencia de recurrencia del evento dependía de la anatomía específica del septum. Así, al cabo de 4 años mientras el riesgo de recurrencia era de 4,2% en los que tenían el septum normal, alcanzó 0% para los pacientes con ASA aislado, 2,3% en los que tenían FOP y un 15,2% en los que tenían ambos, un FOP y además un ASA. Asimismo se ha encontrado otras características anatómicas que se asocian un mayor riesgo de AVE. Entre ellas, se destaca el tamaño del defecto. El riesgo será más elevado cuando el tamaño de FOP (18) o la magnitud del shunt sea mayor (19) y con la presencia de shunt espontáneo (20).

Por lo tanto, aun en pacientes sin trombosis venosa ni demostración de trombos cabalgando en el septum interauricular, el diagnóstico de embolia paradójica se presume como probable en adultos jóvenes que presentan un AVE isquémico sin otra causa, asociado a un FOP mayor de 4mm, shunt grande y aneurisma del septum interauricular (Tabla 1).

### EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA PARA DISMINUIR RIESGO DE RECURRENCIA DE EMBOLIA PARADÓJICA EN PACIENTES CON FOP

Las alternativas terapéuticas para prevenir la recurrencia de embolia

**Tabla 1:** Factores de alta sospecha clínica de embolia parójica en pacientes con AVE y FOP

#### 1.- Factores Clínicos:

AVE criptogénico  
Trombosis venosa o trombofilia  
Gradiente favoreciendo shunt de derecha a izquierda

#### 2.- Factores Anatómicos del FOP:

Defecto > 4 mm y shunt grande  
Aneurisma del septum interauricular

paradójica en pacientes con AVE y FOP son su cierre mecánico o el tratamiento médico en base a antiagregates plaquetarios o anticoagulación oral. Todavía no existen datos de estudios aleatorios comparando estas alternativas, por lo tanto la evidencia disponible no permite asegurar los beneficios de cada tratamiento. Además los datos observacionales no son fáciles de analizar, probablemente porque las poblaciones estudiadas son diferentes y varía mucho la probabilidad de que el evento inicial efectivamente correspondiera a una embolia paradójica. Así, con tratamiento médico se reporta una amplia disparidad del riesgo de recurrencia, que fluctúa entre 3,8 a 16% por año (2,17,21). Sin embargo, existen algunos datos de resultados terapéuticos que conviene comentar.

### ASPIRINA VERSUS ANTICOAGULACIÓN

Cuando se compara la efectividad de la aspirina versus anticoagulación, en pacientes con presunción mayor de embolia paradójica, existe una tendencia que favorece a la anticoagulación. Así, mientras en los mayores de 65 años no parece haber diferencia significativa en el riesgo de recurrencia entre uno u otro (21) en un estudio retrospectivo de 90 pacientes menores de 60 años, con 52 de ellos con FOP, los pacientes tratados con aspirina tuvieron un riesgo de recurrencia 3 veces mayor que los que se trataron con anticoagulantes (22). Además, en un meta-análisis de distintos estudios se encontró que el tratamiento anticoagulante se asocia a menor riesgo de recurrencia que la aspirina (23). Parece especialmente insuficiente la aspirina en los que el FOP se asocia con ASA (17).

### CIERRE MECÁNICO DE FOP

La alternativa tradicional para el cierre del FOP es la quirúrgica, que en series pequeñas se ha asociado a baja incidencia de recurrencia (0-3,5% en 2 años). Esta terapia, sin embargo, tiene un riesgo de mortalidad y morbilidad propias de una toracotomía (24-26), por lo que está siendo reemplazada por procedimientos percutáneos. Básicamente estos procedimientos involucran el implante por vía venosa de un dispositivo que permite el cierre de la comunicación (Figura 2). Los dispositivos más usados son el CardioSEAL (Figura 3) y el Amplatzer (Figura 4) (27). En relación a los resultados de esta intervención, en una revisión sistemática se encontró que entre 1355 pacientes sometidos a cierre percutáneo la recurrencia de AVE o

accidente isquémico transitorio fué de 0-4,9% al año lo que parece favorable frente a la recurrencia entre 3,8 a 12% entre 895 pacientes en terapia médica (28). Asimismo, Schuchlenz y cols (29) siguieron por un promedio de 2,6 años a 280 pacientes con AVE criptogénico y FOP y notaron que la recurrencia anual de embolia llegó a 13% en los tratados con antiagregantes plaquetarios, a 5,6% en los que recibieron anticoagulación oral y a 0,6% en los que se sometieron a cierre percutáneo de la comunicación. Sin embargo, a pesar de estos datos y de que este es un procedimiento sencillo y de bajo riesgo inmediato, mientras no existan estudios aleatorios deberíamos mantener cautela en la indicación de cierre percutáneo, porque no está exento de riesgos alejados. Entre ellos,

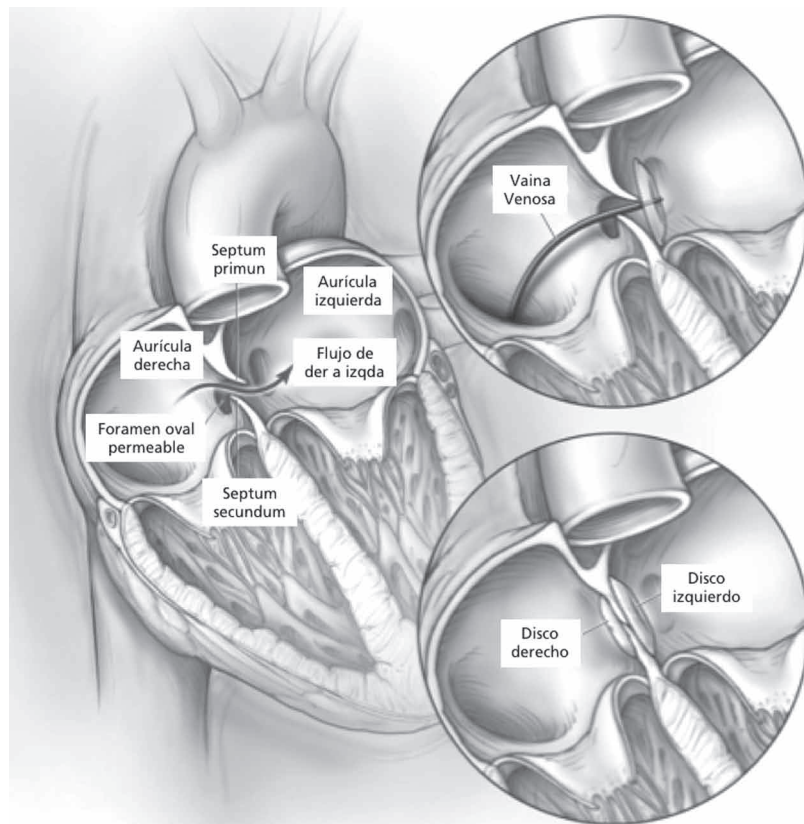
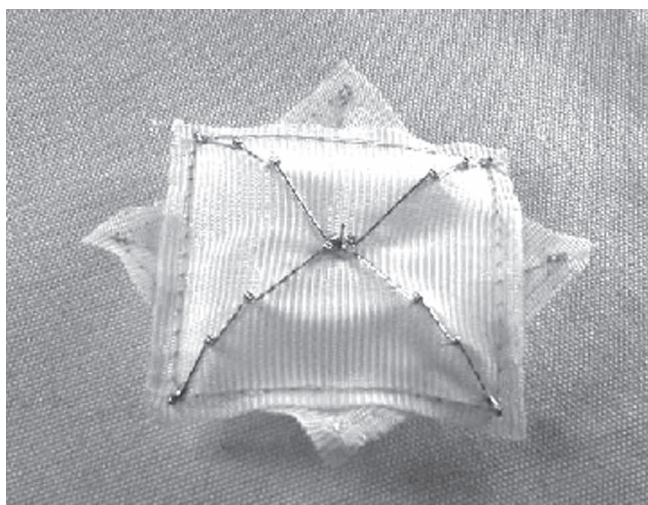


Figura 2 : Procedimiento de cierre percutáneo del foramen oval permeable



**Figura 3 :** Dispositivo CardioSEAL

lo más importante es que la recurrencia de embolia, aunque es baja, no se suprime totalmente después de instalar el dispositivo. En estos casos podría producirse por formación de trombos en el mismo dispositivo y por la eventual persistencia de shunt residual.

### RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Ante la ausencia de estudios definitivos, en el momento actual, la decisión terapéutica en los pacientes con AVE asociado a un FOP, debería hacerse individualmente basado en la probabilidad de que el evento sea producido por una embolia paradójica, en el riesgo de recurrencia y en los resultados de opciones terapéuticas alternativas.

Frente a un paciente con baja probabilidad de embolia paradójica parece razonable indicar antiagregantes plaquetarios. Por el contrario cuando esta probabilidad es alta deberíamos decidir entre el cierre percutáneo o el uso de anticoagulación oral. La Food and Drug Administration en Estados Unidos permite el cierre percutáneo sólo cuando existe recidiva estando en tratamiento

anticoagulante, pero a nuestro juicio, deberíamos agregar a aquellos pacientes que tengan alguna dificultad adicional para este tratamiento y probablemente también a los que tienen ASA.

### REFERENCIAS

- 1.- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: NINCD Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382-390.
- 2.- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent

foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. *Neurology*. 1996;46:1301-1305.

3.- Maier L, Teucher N, Dorge H, et al. Large emboli on their way through the heart. First demonstration of large paradoxical embolisms through a patent foramen ovale. *Eur J Echocardiography* 2006. In press.

4.- Falk RH. PFO or UFO? The role of a patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Am Heart J* 1991;121:1264-1266

5.- Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318:1148-1152. 24.

6.- Webster MWI, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;2:11-12.

7.- Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, et al. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke*. 1993;24:31-34. 6.

8.- Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, et al. The incidence of patent foramen ovale in 1000 consecutive patients: a contrast transesophageal echocardiography study. *Chest*. 1995;107:1504-1509.

9.- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WP. 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.



**Figura 4 :** Dispositivo Amplatzer

- 10.- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Comparison of frequency of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography in patients with cerebral ischemic events versus in subjects in the general population. *Am J Cardiol* 2001;88:330-2.
- 11.- Lock JE. Patent foramen ovale is indicted, but the case hasn't gone to trial. *Circulation* 2000;101:838.
- 12.- Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc* 2004;79:79-88.
- 13.- 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;74:862-9.
- 14.- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke—a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
- 15.- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99:1942-4.
- 16.- Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, et al. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-9.
- 17.- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
- 18.- Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, et al. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000;109:456-462.
- 19.- Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994;25:582-6. 21.
- 20.- De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-13.
- 21.- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105:2625-2631.
- 22.- 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.
- 23.- Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001;94:699-703.
- 24.- 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.
- 25.- Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999;100:Suppl II:II-171-II-175.
- 26.- Nendaz MR, Sarasin FP, Junod AF, et al. Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: antithrombotic therapy, foramen closure, or therapeutic abstention? A decision analytic perspective. *Am Heart J* 1998;135:532-41.
- 27.- Maisel WH, Laskey WK. Patent foramen ovale closure devices: moving beyond equipoise. *JAMA* 2005;294:366-9.
- 28.- 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.
- 29.- Schuchlenz H, Weihs W, Berghold A, et al. Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *International Journal of Cardiology* 2005;101:77-82