



**UNIVERSIDAD WESTHILL**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

---

---

**PREVALENCIA DE FORAMEN OVAL PERMEABLE  
ASOCIADO AL EVENTO VASCULAR CEREBRAL**

**TRABAJO DE TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO  
P R E S E N T A:**

**MONTES DE OCA SALINAS FLOR DE MARÍA**

**TUTOR: DRA. ACEVES MILLÁN ROCÍO**

**México, D.F. 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

PREVALENCIA DE FORAMEN OVAL PERMEABLE ASOCIADO  
AL EVENTO VASCULAR CEREBRAL

A Miguel, a mis abuelos y tíos por su apoyo en estos años. A Majó y Renata por enseñarme a cada día el espíritu de vida y lucha ante todo. Y principalmente a mis papás por su guía, su ejemplo de trabajo y constancia; pero sobre todo por brindarme la oportunidad, el apoyo y la confianza de poder estudiar esta carrera que tanto amo y respeto.

Por eso y mucho más, GRACIAS.

# ÍNDICE

	Página
PORTADA	i
TITULO	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE	iv
ABREVIACIONES	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
I. ANTECEDENTES	1
1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	1
1.1. Definición	1
1.2. Epidemiología	2
1.3. Clasificación del Evento Vascular Cerebral	3
1.3.1. Infarto aterosclerótico	4
1.3.2. Infarto cardioembólico	
1.3.3. Infarto lacunar	
1.3.4. Infarto criptogénico	
1.3.5. Otras causas de infarto isquémico	
2. <i>ICTUS</i> CARDIOEMBÓLICO	6
2.1. Causas cardíacas tradicionales de <i>ictus</i>	6
2.2. Nuevas causas cardíacas de <i>ictus</i>	7
2.2.1. Foramen Oval Permeable	7
2.2.1.1. Definición	
2.2.1.2. Prevalencia	
2.2.1.3. Foramen Oval Permeable e <i>ictus</i> de origen desconocido	
2.2.1.3.1. Embolismo paradójico	
2.2.1.3.2. Trombo formado en el Foramen Oval Permeable	
2.2.1.4. Anatomía Asociada	
2.2.1.4.1. Aneurisma del <i>septum</i> interauricular (ASA)	
2.2.1.5. Aneurisma del <i>septum</i> interauricular y Foramen Oval Permeable	
2.2.1.6. Diagnóstico del Foramen Oval Permeable	
2.2.1.7. Tratamiento	
2.2.1.7.1. Tratamiento médico	
2.2.1.7.2. Cierre percutáneo	
2.2.1.7.3. Otras alternativas percutáneas	
2.2.1.7.1. Tratamiento médico	
2.2.1.7.2. Cierre percutáneo del Foramen Oval Permeable	

2.2.1.7.3.Otras alternativas de cierre percutáneo del Foramen  
Oval Permeable

II. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	27
III. JUSTIFICACIÓN	28
IV. OBJETIVOS	29
V. MATERIAL Y MÉTODO	30
6.1. Período y ámbito de estudio	30
6.2. Diseño del Estudio y variables estudiadas	
6.2.1. Diseño del Estudio	
6.2.1.1. Muestra	
6.2.2. Variables a estudiar	
6.3. Criterios de inclusión y exclusión	
6.3.1. Criterios de Inclusión	
6.3.2. Criterios de Exclusión	
6.4. Protocolo de estudio cardiológico	
6.4.1. Tabique interauricular	
6.4.2. Valoración del Foramen Oval Permeable	
6.5. Análisis Estadístico	
VI. RESULTADOS	34
7.1. Características Generales	34
7.2. Resultados Demográficos	
7.2.1. Edad	
7.2.2. Género	
7.3. Tipo de Evento Neurovascular	
7.3.1. Sintomatología principal	
7.4. Estudio básico	
7.4.1. Electrocardiograma	
7.4.2. Estudio Cardiológico	
7.4.2.1. Ecocardiograma	
7.5. Foramen Oval Permeable	
7.6. Aneurisma del <i>Septum</i> Interauricular	
VII. DISCUSIÓN	38
VIII. CONCLUSIONES	41
IX. BIBLIOGRAFÍA	42

## ABREVIACIONES

Evento Vascular Cerebral (EVC)

Foramen Oval Permeable (FOP)

Aneurisma del *Septum* Auricular (ASA)

Isquemia Cerebral Transitoria (ICT)

Fibrilación Auricular (FA)

Eco-cardiografía Trans-esofágica (ETE)

## RESUMEN

**Introducción:** El Evento Vascular Cerebral (EVC) es un trastorno en los que un área del encéfalo se afecta por isquemia o sangrado de manera permanente o transitoria y se caracteriza por una alteración de la función cerebral. En México, ocupa la tercera causa de mortalidad general y es la principal causa de discapacidad en los adultos. La persistencia del foramen oval permeable (FOP) ha sido implicada como causa potencial de embolia cerebral paradójica o criptogénico. **Objetivo:** Conocer la prevalencia del Foramen Oval Permeable en pacientes estudiados por EVC o isquemias cerebrales transitorias (ICT) paradójicas en el Centro Médico Nacional ISSSTE “20 de Noviembre”. **Material y métodos:** Se analizaron retrospectivamente ecocardiogramas de pacientes con EVC o ICT criptogénicos para la evaluación de fuentes cardioembólicas durante el período 2006-2011. Se determinó como criterio de inclusión a aquellos pacientes que presentaban un foramen oval permeable, definido como el pasaje de una o más burbujas dentro de los tres primeros latidos luego de la opacificación de la aurícula derecha. **Resultados:** Se incluyeron 17 pacientes en el estudio; con una edad promedio de  $49.7 \pm 17.5$ , 53% mujeres, de los cuales 12 pacientes (70.5%) presentaron el diagnóstico de foramen oval permeable, 9 pacientes (75%) tenían asociado aneurisma del septo interauricular (ASA). **Conclusiones:** La prevalencia del foramen oval permeable en pacientes con EVC e ICT criptogénico fue del 70%. El 53% de los pacientes incluidos en el estudio mostraron aneurisma del septo interauricular.

**Palabras clave:** Evento Vascular Cerebral, Foramen Oval Permeable.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cerebrovascular Event is defined as all those disorders in which an area of the brain is affected by ischemia or bleeding permanently or temporarily and is characterized by an alteration of brain function. In Mexico, took the third leading cause of mortality and is the first cause of adult disability. The persistence of a patent foramen ovale (PFO) has been implicated as a potential cause of paradoxical or cryptogenic stroke. **Objective:** To determine the prevalence of a patent foramen ovale in patients studied by paradoxical *stroke* or transient cerebral ischemia in the National Medical Center ISSSTE "20 de Noviembre". **Methods:** We retrospectively analyzed echocardiograms from patients with cryptogenic *stroke* or transient cerebral ischemia for assessment of cardioembolic sources during the period 2006-2011. Was determined as inclusion criteria to those patients with a patent foramen ovale defined as the passage of one or more bubbles within the first three heartbeats after opacification of the right atrium. **Results:** 17 patients were included in the study; with a mean age  $49.7 \pm 17.5$ , 53% women, 12 patients (70.5%) had a diagnosis of patent foramen ovale. 9 patients (75%) had an associated atrial septal aneurysm (ASA). **Conclusions:** The prevalence of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke and TCI is 70% and 53% of patients included in the study were associated with an atrial septal aneurysm.

**Key words:** Cerebrovascular Event, Patent Foramen Ovale.

# I. ANTECEDENTES

## 1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

### 1.1. Definición

El Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Eventos Vasculares Cerebrales (NINCDS) define la enfermedad cerebrovascular como todos los trastornos en los que un área del encéfalo se afecta por isquemia o sangrado de manera permanente o transitoria <sup>(26)</sup> y en los que uno o más de los vasos sanguíneos del encéfalo están dañados primaria o secundariamente por un proceso patológico. <sup>(21)</sup>

La Organización Mundial de la Salud define clínicamente el evento vascular cerebral como signos clínicos de aparición rápida de alteración de la función cerebral focal (a veces global), que duran más de 24 horas o conducen a la muerte, sin otra causa aparente más que el de origen vascular. <sup>(32)</sup>

El término *ictus* (latín) significa golpe y es equivalente a *stroke* (inglés); éste incluye un síndrome neurológico focal que se inician de forma brusca. <sup>(32)</sup>

El evento vascular cerebral comprende tres trastornos principales: el evento vascular cerebral isquémico, la hemorragia intracerebral primaria y la hemorragia subaracnoidea. <sup>(2)</sup>

El evento vascular cerebral isquémico o infarto cerebral, es el más frecuente, siendo responsable de aproximadamente el 70 al 80% de todos los eventos vasculares cerebrales. <sup>(2)</sup>

Las hemorragias intracraneanas suponen aproximadamente el 20% de todos los eventos vasculares cerebrales. <sup>(1)</sup>

Existen dos tipos de eventos vasculares cerebrales hemorrágicos. La hemorragia intraparenquimatosa se caracteriza por un sangrado dentro del propio cerebro, mientras que la hemorragia subaracnoidea se caracteriza por la ruptura de vasos en el espacio subaracnoideo. <sup>(1)</sup>

La isquemia cerebral transitoria (ICT) es un episodio de isquemia cerebral focal en el que todos los síntomas se resuelven en un plazo de 24 horas. Después de una ICT, entre un 10 y un 15% de los pacientes sufre un infarto isquémico en los 3 meses siguientes, la mayor parte de los cuales ocurre en las primeras 48 horas. <sup>(26)</sup>

De un 30 al 40% de los eventos vasculares cerebrales son de origen indeterminado aun siguiendo los criterios etiológicos aceptados internacionalmente. <sup>(28)</sup>

El evento vascular cerebral isquémico está producido por una isquemia cerebral focal, una disminución localizada del flujo sanguíneo suficiente para alterar el metabolismo y las funciones neuronales. Si la isquemia no se revierte en un período crítico de tiempo, se produce un daño celular irreversible, originando un infarto cerebral. <sup>(26)</sup>

Aunque por definición un infarto es en definitiva la consecuencia de un flujo sanguíneo inadecuado, varios mecanismos diferentes pueden alterar el flujo sanguíneo cerebral para producir un evento vascular cerebral isquémico.

## 1.2 Epidemiología

En México el evento vascular cerebral ocupa la tercera causa de mortalidad general después de *Diabetes Mellitus* y las enfermedades isquémicas del corazón. <sup>(27)</sup>

El evento vascular cerebral es la principal causa de discapacidad en los adultos, 30% de ellos con una discapacidad grave. Más de la mitad de todos los pacientes que sobreviven a un evento vascular cerebral no pueden recuperar la independencia y necesitarán cuidado a largo plazo. <sup>(28)</sup>

El evento vascular cerebral puede afectar a personas de cualquier edad, aunque la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad aumentan considerablemente con la edad. De hecho, la edad es el factor modificable de riesgo más importante para todos los tipos de EVC, incluyendo el isquémico. <sup>(3)</sup>

Por cada década después de la edad de 55 años, la tasa de EVC se duplica en los hombres y en las mujeres. Se menciona que el 75 al 89% de los *ictus* se producen en los individuos mayores a

65 años. De estos el 50% se producen en personas de edad  $\geq 70$  años y casi el 25% se producen en los individuos mayores de 85 años.

Se ha demostrado que la incidencia de *ictus* isquémico en pacientes menores de 80 años de edad fue mayor en hombres que en mujeres; y en mayores de 80 años son mujeres. <sup>(3)</sup>

El 3% de los casos de *ictus* se presentan en menores de 40 años; sin embargo, esto conlleva a un gran impacto económico debido al grado de invalidez en estos casos.

### 1.3 Clasificación del Evento Vascular Cerebral

Una de las clasificaciones más utilizadas es la aportada por la NINCDS en 1990 <sup>(31)</sup> . Esta clasificación divide el EVC en cuatro categorías:

- I. Pacientes asintomáticos.  
Incluye pacientes sin síntomas cerebrales o retinianos de enfermedad vascular.
- II. Pacientes con disfunción cerebral focal.  
Incluye la isquemia cerebral transitoria (infarto cerebral, hemorragia cerebral).
- III. Pacientes con demencia vascular.  
Causado por múltiples lesiones isquémicas en cerebro y en ausencia de otras causas de demencia.
- IV. Pacientes con encefalopatía hipertensiva.  
Ocurre principalmente en pacientes con hipertensión arterial crónica mal controlados.

Otra clasificación es dependiendo de la localización o los territorios vasculares comprometidos <sup>(31)</sup>, ya sea:

1. Arteria carótida interna.
2. Arteria cerebral media.
3. Arteria cerebral anterior.
4. Sistema vertebro basilar.

La clasificación de los eventos vasculares cerebrales isquémicos según la etiología se definió en base a un estudio aleatorizado llamado Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)<sup>(16)</sup> con el uso de heparina de bajo peso molecular en pacientes que tenían 24 horas de presentar un *ictus*, definiéndola en 5 causas:

- Infarto aterosclerótico
- Infarto cardioembólico
- Infarto lacunar
- Infarto criptogénico
- Otras causas de infarto isquémico

### 1.3.1. Infarto aterosclerótico

Esta es la principal causa de *ictus* en la población en general<sup>(22)</sup>. Son responsables de aproximadamente el 14 al 25% de los eventos vasculares isquémicos y afectan a varones dos veces más que a mujeres.

Estos eventos vasculares isquémicos se asocian con el acúmulo de placas ateroscleróticas dentro de la luz de las arterias de tamaño grande y medio, generalmente en una bifurcación o curva de un vaso sanguíneo; siendo la unión de la arteria carótida común y carótida interna, el origen de las arterias cerebrales media y anterior, y el origen de las arterias vertebrales las zonas más comunes de oclusión.

La placa aterosclerótica puede producir la estenosis progresiva de una arteria que finalmente determina su oclusión completa y un infarto por trombosis local.

### 1.3.2. Infarto cardioembólico

Las embolias que se originan en el corazón causan entre el 15 y el 30% de los eventos vasculares isquémicos, y puede ser en conjunto la causa que más se identifica.<sup>(22)</sup>

Las embolias cardíacas pueden viajar hacia la circulación cerebral y obstruir el flujo sanguíneo cerebral ocluyendo una arteria en el punto donde el diámetro de la luz iguala al tamaño del material embólico. <sup>(28)</sup>

Fuentes frecuentes de cardioembolias son los trombos murales e intracardiacos originados por fibrilación auricular, la miocardiopatía dilatada y las anomalías de la movilidad de la pared después de un infarto al miocardio.

Las valvulopatías cardíacas son otra causa; sobre todo la cardiopatía reumática, la insuficiencia o estenosis mitral grave, las prótesis valvulares cardíacas y la endocarditis infecciosa. <sup>(12)</sup>

Las embolias cardíacas producen oclusiones tanto de ramas grandes como pequeñas de las principales arterias cerebrales, dependiendo del tamaño del material embólico; las oclusiones suelen recanalizarse, y hasta el 90% desaparecen de la angiografía pasadas 48 horas. Esta tendencia puede contribuir a la alta frecuencia de transformación hemorrágica.

### 1.3.3. Infarto lacunar

También llamados eventos vasculares de pequeños vasos, son responsables del 15 al 30% de todos los infartos isquémicos.

Estos infartos suelen ser menores de 1 cm de diámetro y están producidos por la oclusión de una única pequeña arteria perforante que irriga alguna de las estructuras profundas del cerebro.

Se considera que la causa de la oclusión se debe al daño endotelial secundario a hipertensión arterial sistémica o *Diabetes Mellitus* de larga evolución. <sup>(12)</sup>

### 1.3.4. Infarto criptogénico

Entre el 20 y el 40% de todos los eventos vasculares son de causa indeterminada o criptogénica. Estos infartos parecen tener una causa embólica, pero a pesar de una evaluación diagnóstica completa no se puede encontrar una fuente embólica. <sup>(4)</sup>

### 1.3.5. Otras causas de infarto isquémico

Estas son responsables del menos del 5% de los infartos isquémicos <sup>(2)</sup>. Se enumeran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Causas menos frecuentes de eventos vasculares isquémicos**

<b>Categoría</b>	<b>Enfermedad</b>
<b>Vascular</b>	Disección arterial Enfermedad de Moyamoya
<b>Hematológica</b>	Anemia drepanocítica Policitemia vera Trombocitosis esencial Púrpura trombocitopénica trombótica Estados de hipercoagulabilidad: Síndrome antifosfolípidos Deficiencia de proteína C, S y antitrombina III Mutaciones de los genes factor V
<b>Inflamatoria</b>	Vasculitis primaria del Sistema Nervioso Central Vasculitis secundaria asociada con trastornos isquémicos
<b>Asociada a drogas y fármacos</b>	Cocaína, anfetaminas, heroína, LSD, marihuana Anticonceptivos orales, o terapia hormonal sustitutiva.
<b>Infeciosa</b>	Endocarditis Meningitis Hepatitis C con crioglobulinemia VIH
<b>Maligna</b>	Leucemia Linfomatosis angiocéntrica Hipercoagulabilidad asociada con neoplasias
<b>Metabólica</b>	Homocistinuria Enfermedad de Fabry

## 2. ICTUS CARDIOEMBÓLICO

### 2.1 Causas cardíacas tradicionales de *ictus*

#### 2.1.1. Fibrilación auricular y trombos en aurícula izquierda

La fibrilación auricular es la causa más frecuente de *ictus* de origen cardioembólico y responsable del 25% de los *ictus* isquémicos.

La fibrilación auricular (FA) quintuplica el riesgo de *ictus* y lo multiplica por 17 en pacientes con valvulopatía de origen reumático.

El riesgo de *ictus* en pacientes con FA es del 5% anualmente, riesgo que varía en los distintos grupos de edad. En menores de 65 años sin otros factores cardiovasculares el riesgo es del 1% anual, aumentando del 8 al 12% anualmente en pacientes mayores de 65 años.

La FA se asocia a estasis sanguínea en aurícula izquierda que predispone a la formación de trombos en dicha cavidad, de predominio en la aurícula izquierda.

La embolización de un trombo en la aurícula izquierda supone más del 45% de los *ictus* de origen cardioembólico.<sup>(30)</sup>

## 2.2 Nuevas causas cardiacas de *ictus*

La embolia de origen cardiaco puede estar implicado en *ictus* que tradicionalmente se han considerado de origen desconocido.<sup>(28)</sup>

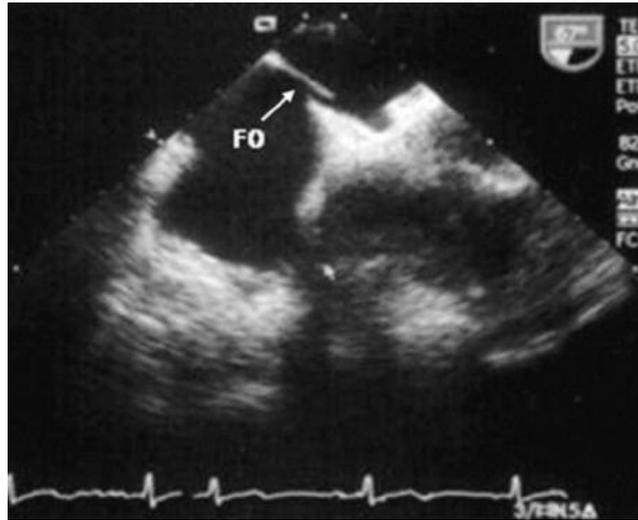
Los últimos avances en cuanto a las técnicas diagnósticas, sobre todo la eco-cardiografía transesofágica (ETE),<sup>(13)</sup> han permitido la identificación de nuevas causas de *ictus* cardioembólico como:

- Foramen oval permeable.
- Aneurisma del *septum* interauricular.
- Placas de ateroma en aorta y disección aórtica.
- Prolapso valvular mitral.
- Calcificación valvular.

## 2.2.1. Foramen oval permeable

### 2.2.1.1. Definición

El foramen oval es un sistema de válvula formado por la superposición del *septum primum* y del *septum secundum* <sup>(5)</sup> que originan el tabique interauricular en el corazón fetal. (Figura 1)



**Figura 1:** Ecocardiograma que muestra una separación entre la membrana del *septum primum* y *septum secundum*. <sup>(5)</sup>

El foramen oval no es un orificio ni un espacio vacío como la comunicación interauricular, sino un trayecto con un *flap* o comunicación que permite el pasaje de la aurícula derecha a la izquierda en un solo sentido. <sup>(8)</sup>

Durante la etapa embrionaria, el foramen oval desvía la sangre procedente de la vena cava inferior desde la aurícula derecha a la izquierda para evitar los pasos innecesarios a través de los pulmones del feto, los cuales no están oxigenados. Sin embargo, cuando el recién nacido inspira por primera vez el foramen oval comienza a fusionarse, cerrando herméticamente esta comunicación.

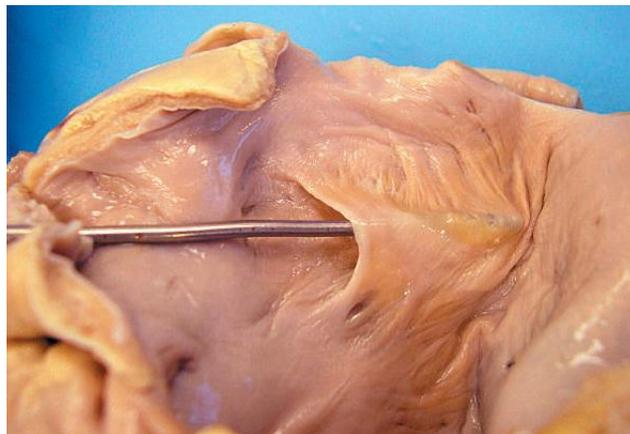
El cierre permanente por adhesión del *septum primum* al tabique auricular ocurre habitualmente en los primeros 3 meses de vida <sup>(32)</sup> y dentro del primer año de vida se debería sellar completamente.

Cuando el cierre no se produce, el foramen oval queda permeable quedando un remanente del *septum primum* 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. <sup>(19)</sup>

Dicha estructura fue descrita por primera vez en 1564 por Leonardi Botallo; sin embargo, su función era desconocida. Fue hasta 1877 que Connheim lo asoció a embolismo paradójico. <sup>(25)</sup>

#### 2.2.1.2. Prevalencia

En autopsias (Figura 2) por muerte general la prevalencia del foramen oval permeable (FOP) es del 34.4% en las tres primeras décadas de vida, del 25.4% de la cuarta a la octava década y del 20.2% durante la novena y la décima década. <sup>(17)</sup>



**Figura 2:** Corazón humano que muestra la presencia de foramen oval visto desde la aurícula izquierda. <sup>(7)</sup>

La frecuencia varía dependiendo de los estudios que se revisen, por ejemplo, Lechat y cols <sup>(17)</sup> reportan la presencia de foramen oval permeable en la población general en 10%, mientras que en un estudio de necropsias de la Clínica Mayo <sup>(32)</sup> lo encontraron permeable hasta en un 27% de la población general.

La prevalencia del foramen oval permeable se relaciona con genes autosómicos dominantes. No se han encontrado diferencias significativas en prevalencia entre varones (26. 8%) y mujeres con (27.6%). <sup>(5)</sup>

El diámetro del foramen oval en estudios autópsicos de corazones normales oscila entre 1 y 19 mm (media de 4,9 mm) <sup>(5)</sup> Sin embargo, el foramen oval aumenta de diámetro con la edad, de una media de 3.4 mm en la primera década de la vida, a 5.8 mm en personas de más de 80 años

Se ha visto que un émbolo de 1mm puede ocluir una rama arterial cortical mayor y uno de 3mm un tronco de la arteria cerebral media <sup>(28)</sup>. El foramen oval en pacientes con *ictus* son generalmente de gran tamaño >2 mm.

### 2.2.1.3. Foramen Oval Permeable e *ictus* de origen desconocido

El diagnóstico de *ictus* criptogénico es un diagnóstico de exclusión <sup>(8)</sup> debido a que generalmente la exploración física, el electrocardiograma o la radiografía de tórax no presentan alteraciones; sin embargo, cada día existen más estudios que confirman la relación entre *ictus* y la presencia de foramen oval permeable. <sup>(32)</sup>

Por ello, se recomienda que aún en pacientes sin historia de enfermedad cardíaca que tengan un evento vascular cerebral embólico y más en pacientes jóvenes o en casos recurrentes, se realice un estudio más exhaustivo haciendo énfasis entre esta asociación.

Aunque la mayor parte de las personas con FOP no tendrán ningún problema derivado de éste durante su vida, la persistencia de un foramen oval permeable ha sido implicada como causa potencial de embolia paradójica y, en particular, de embolia cerebral en el *ictus* de causa desconocida (*ictus* criptogénico). Del 30% de los *ictus* indeterminados, la asociación shunt derecha-izquierda/FOP se detecta en un tercio de los casos. <sup>(28)</sup>

En 1988, Lechat et al <sup>(17)</sup> publicaron un estudio comparando la prevalencia de FOP en pacientes con *ictus* de origen desconocido menores de 55 años con una población comparable sin *ictus* (grupo control). En el grupo con *ictus*, el 40% tenían FOP, mientras que en el grupo control sólo se detectó en el 10% de los casos.

La asociación entre FOP y EVC es diferente según la edad de los pacientes, debido a que la etiología va cambiando según la edad.

En otros estudios, los pacientes menores de 55 años la incidencia del FOP supera el 50% mientras que en los mayores de 55 años no se demuestra una diferencia significativa.

En otros estudios de casos y controles no encontraron asociación entre FOP y EVC en los mayores de 55 años, pero era significativa en los menores de 55 años.

El problema mayor de un evento vascular cerebral en asociación con FOP es su recurrencia. <sup>(32)</sup>

De acuerdo a los estudios observacionales la probabilidad de que el FOP participe en el EVC aparece asociada a dos condiciones: la edad de los pacientes y las características anatómicas del defecto de cierre. <sup>(9)</sup>

Los mecanismos por los que se cree que el foramen oval permeable podría ser el responsable de los eventos embólicos son: <sup>(5)</sup>

1. Paso de coágulos a través del foramen desde la circulación sistémica, principalmente de trombos venosos.
2. Embolización directa desde un trombo formado en el mismo foramen oval permeable.
3. Asociación de aneurisma del *septum* atrial (ASA) y vulnerabilidad auricular, que cause arritmias atriales paradójicas, fibrilación atrial y con ello formación de trombos. <sup>(6)</sup>

#### 2.2.1.3.1. Embolismo paradójico

Descrita por primera vez por Connheimen en 1877. Este se define como la entrada de un trombo procedente del sistema venoso (generalmente de miembros pélvicos) dentro de la circulación sistémica, a través de un cortocircuito derecha a izquierda.

La única forma en que una embolia paradójica debe considerarse como la etiología de un *ictus* es cuando una persona joven, menor de 55 o 60 años, sin factores de riesgo obvios predisponentes para *stroke*, presenta un comienzo súbito de déficit neurológico y un patrón de tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear que diagnostica un EVC isquémico reciente. <sup>(4)</sup>

En ellos no debe haber otras anomalías estructurales en la resonancia magnética nuclear que puedan justificar los hallazgos neurológicos, así como otras causas de fenómenos embólicos como la fibrilación auricular, aterosclerosis de la aorta ascendente o de los vasos carotídeos.

Deben existir condiciones necesarias para determinar la etiología de una embolia paradójica <sup>(8)</sup>:

- I. Presencia de pequeños trombos venosos que pueden estar alojados en el foramen oval mismo, ya sea desde las venas de la pelvis o en el sistema venoso de los miembros pélvicos. Sin embargo, su presencia es difícil de diagnosticar, en un 10% con flebografía o con resonancia magnética nuclear en un 20%.
- II. Evidencia de la existencia de cortocircuito derecha a izquierda a través del FOP. Ya sea utilizando Doppler transcraneano o ETE.
- III. Existencia de un gradiente de presión que favorezca el paso de derecha a izquierda, ya sea transitorio mediante la maniobra de Valsalva o prueba tusígena.

La probabilidad de que un trombo cruce de derecha a izquierda depende del tamaño del foramen, de la orientación de flujo sanguíneo, del porcentaje de flujo que atraviesa el foramen y de la posición del trombo en la aurícula en el momento de invertirse las presiones.

En la Tabla 2 se enumeran los factores que conllevan a una alta sospecha clínica de embolia paradójica en pacientes con EVC y FOP. <sup>(19)</sup>

**Tabla 2. Factores de alta sospecha clínica de embolia paradójica en pacientes con EVC y FOP.**

**1. Factores Clínicos:**

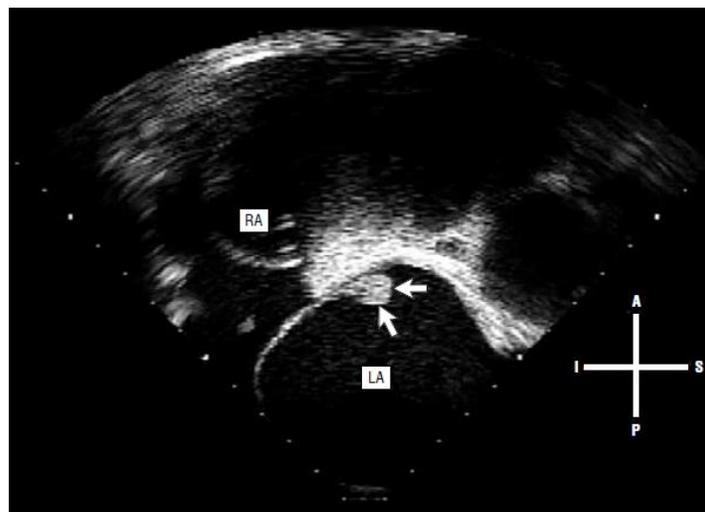
EVC criptogénico  
Trombosis Venosa o trombofilia  
Gradiente favoreciendo shunt de derecha a izquierda

**2. Factores Anatómicos del FOP:**

Defecto > 4 mm y shunt grande  
Aneurisma del *septum* interauricular

2.2.1.3.2. Trombo formado en el FOP

Se ha descrito la formación de trombos en el mismo foramen oval, generalmente cuando está asociado a aneurisma del *septum* interauricular o a otras estructuras del *septum* interauricular que podrían ser asiento de trombos (Figura 3).



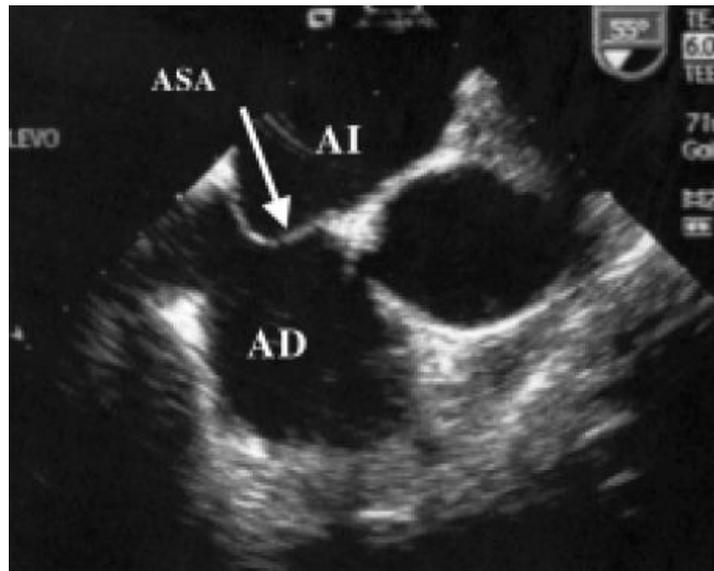
**Figura 3:** Ecocardiograma transesofágico mostrando el paso del trombo desde la aurícula derecha (RA) a la aurícula izquierdo (LA).

En presencia de FOP sólo o asociado con aneurisma del *septum* interauricular se han descrito arritmias tales como flutter auricular o fibrilación auricular paroxística, difíciles de detectar por medio de un electrocardiograma estándar o incluso por registro de 24 horas (Hollter).

#### 2.2.1.4. Anatomía asociada

##### 2.2.1.4.1. Aneurisma del septum interauricular (ASA)

Se define el aneurisma del *septum* interauricular (ASA) como la excursión del *septum* hacia la aurícula derecha o la izquierda de 10 mm o más (Figura 4).<sup>(21)</sup>



**Figura4:** Ecocardiograma mostrando aneurisma del *septum* auricular ASA (flecha) en un paciente con FOP. AD: aurícula derecha. AI: aurícula izquierda.

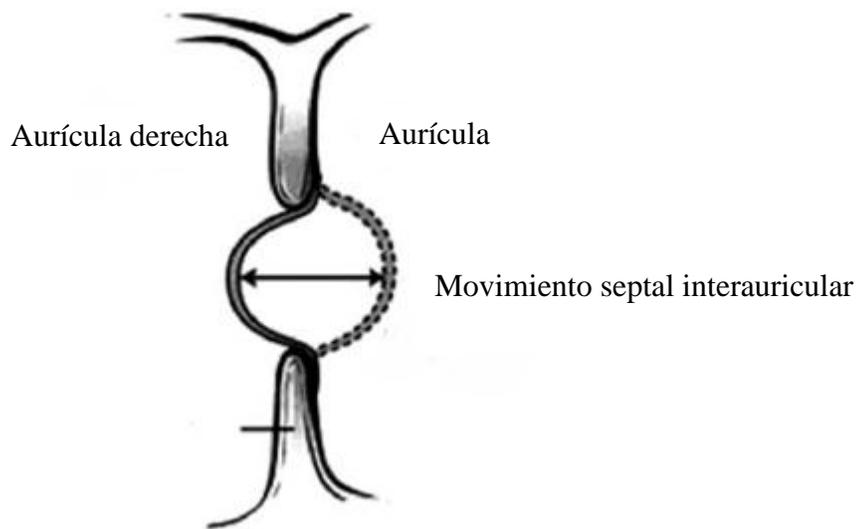
La incidencia en autopsias es del 1%, en población sana tras eco-cardiografía trans-esofágica es del 2.2% y en pacientes con *ictus* isquémicos de 7.9%.

Uno de los posibles mecanismos de formación es el aumento de la presión en la aurícula derecha por alguna cardiopatía asociada o un defecto en el tejido conectivo del *septum primum* y que genere una debilidad del *septum* interauricular, con el consiguiente abombamiento del mismo.

Aunque en un gran porcentaje de casos el FOP se encuentra asociado con un ASA, constituye por sí sólo una fuente embolígena, ya que puede dar paso a la formación de un trombo causado por la misma vulnerabilidad de la aurícula que genera arritmias a ese nivel.

En diversos estudios y meta-análisis, se encontró que la prevalencia de ASA es más frecuente entre los pacientes con *ictus* de origen desconocido que en aquellos pacientes con *ictus* de origen conocido. Además se ha observado que la relación de la excursión del ASA de más de 10 mm se relaciona con *ictus*.

La movilidad de la membrana septal se determina por la suma de los movimientos hacia la derecha e izquierda con respecto a la línea perpendicular a la fosa oval, como se observan en la Figura 5.



**Figura5:** Movimiento septal característico del aneurisma del tabique interauricular.

#### 2.2.1.5. Aneurisma del *septum* auricular y foramen oval permeable.

En el estudio liderado por Mas, <sup>(16)</sup> demuestra un incremento de recurrencia en aquellos casos en que el FOP se asocia a un aneurisma del *septum* auricular (ASA) de un 15% frente a 4.2% en aquellos casos o pacientes que no tenían esta asociación.

En el estudio PFO-ASA <sup>(16)</sup> se encuentra la misma relación, ya que el 19.1% de los pacientes con FOP tenían también ASA, frente al 3.2% de los pacientes sin FOP.

La prevalencia de ASA aumenta con el grado de paso a través del FOP, con un 4.4%, 12.5% y un 25% de ASA en pacientes con paso pequeño, moderado y grande, respectivamente.

También se ha encontrado que cuando existe un ASA existe una mayor asociación entre EVC criptogénico y FOP en jóvenes (OR 15.5; IC 95% IC) así como un aumento en la recurrencia de casos de *ictus*. <sup>(19)</sup>

La combinación de FOP y ASA confiere un mayor riesgo de EVC en los pacientes tratados médicamente que son menores de 55 años de edad.

Por lo tanto, en los más jóvenes los pacientes con *ictus*, los estudios que se pueden identificar FOP o ASA pueden ser considerados para fines pronósticos (nivel C de evidencia). <sup>(22)</sup>

#### 2.2.1.6. Diagnóstico del foramen oval permeable

Las técnicas de ecocardiografía se han mostrado como las técnicas de elección para el diagnóstico de FOP.

##### 2.2.1.6.1. Ecocardiografía transtorácica (ETT)

En los pacientes jóvenes sin evidencia clínica de enfermedad cardíaca o fibrilación auricular, el ecocardiograma transtorácico parece ser eficaz en el diagnóstico y cuantificación de FOP. Recientemente, estudios preliminares han sugerido la posibilidad de utilizar tres dimensiones del ETT para este diagnóstico. <sup>(13)</sup>

El plano apical de cuatro cámaras suele ser el más adecuado para este tipo de estudio. Este tipo de estudio nos permite valorar el número de micro burbujas que atraviesan el FOP tras la inyección de suero salino agitado; así como cuantificar el tamaño del cortocircuito.

Sin embargo, esto es muy variable debido a la diferencia en el número de micro burbujas inyectadas, la velocidad de inyección, la vía escogida o la calidad de las maniobras de Valsalva (Figura 6).



**Figura 6:** Ecocardiograma transtorácico mostrando el paso de contraste por el foramen oval permeable.

Se considera que a mayor número de micro burbujas u opacificación hay mayor probabilidad de embolia paradójica.

Se realizan dos inyecciones consecutivas de suero salino agitado, el primero en reposo y el segundo con maniobra de Valsalva.

La cuantificación del paso derecha a izquierda se mide contando el número de micro burbujas de forma visual, dividiéndose en:

- Leve: número de micro burbujas inferior a 20 en un ciclo.
- Amplio: 20 ó más micro burbujas en un ciclo.

Algunos dividen en:

- Pequeño: cuando se pueden contabilizar hasta 5 micro burbujas en la aurícula izquierda.
- Mediano: de 6 a 20 micro burbujas contables.
- Grande: más de 20 micro burbujas contables.

La principal limitación de la ETT es su relativamente sensibilidad con un 13%, comparada con la de la ETE, así como su menor detalle en cuanto a la anatomía del *septum* interauricular.

#### 2.2.1.6.2 Ecocardiografía transesofágica (ETE)

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<sup>(7)</sup>. Por ello, este método se define como el de elección para el diagnóstico de FOP.<sup>(25)</sup>

En algunos estudios se ha demostrado que el ETE puede subestimar la gravedad de la derivación, probablemente debido a la dificultad de realizar una maniobra de Valsalva adecuada en pacientes sedados.<sup>(13)</sup>

La maniobra de Valsalva consiste en realizar una inspiración forzada con la glotis cerrada. Durante la maniobra, aumenta la presión intratorácica; lo que disminuye el retorno venoso, aumenta la presión venosa y las presiones derechas inmediatamente después de la maniobra.

Para valorar tanto la presencia como el shunt derecha a izquierda del foramen oval permeable se utiliza inyección de suero salino agitado, provocando micro burbujas ecogénicas de un tamaño de 15 a 20 qm., que pueden pasar a través de un foramen sin que éste se encuentre necesariamente abierto completamente.

Esta prueba asemeja a los pequeños trombos procedentes de miembros inferiores los cuales atraviesan el foramen oval, ya sea por la misma dirección del jet de entrada en aurícula derecha o por estructuras anatómicas asociadas y estas causar *ictus*.

En cuanto al contraste ultrasonográfico utilizado, se recomienda usar aquellos que no atraviesen el lecho pulmonar; se prefiere la solución salina debido a su practicidad y disponibilidad.

La vía femoral aumenta la sensibilidad especialmente del ETE por abrirse la vena cava inferior frente al FOP. Sin embargo, es una técnica poco práctica por ser invasiva en evaluaciones primarias.

Actualmente la vena ante cubital está estandarizada y permite evaluar adecuadamente tanto la existencia de un shunt derecha a izquierda como su magnitud. <sup>(2)</sup>

En el estudio PFO-ASA realizado por Lamy et al <sup>(16)</sup> se estudiaron a pacientes menores de 55 años con *ictus* de origen desconocido, de los cuales, el 45.9% tenían FOP y el 10.5% aneurisma del *septum* interauricular (ASA). De los pacientes con FOP, el 48% tenían paso de contraste leve a moderado y el 52% tenían paso amplio.

Se ha observado que entre mayor sea el tamaño y el shunt del FOP mayor será el riesgo de *ictus* isquémico. En los casos que exista un shunt masivo el riesgo de *ictus* aumenta 3,5 veces y por 12 en casos de *ictus* criptogénico.

Otros estudios también manejan como factores de riesgo el aumento de la movilidad de la membrana de la fosa oval y mayor paso de contraste. En estos casos se detecta una media de 13,9 micro burbujas en la aurícula izquierda, frente a 1,6 en pacientes con causa conocida de *ictus*.

#### 2.2.1.6.3. Ecocardiografía Doppler transcraneal

Los neurólogos han utilizado TCD para el diagnóstico de FOP. Estudios comparativos con ETE sugieren que su sensibilidad es superior al 90%, pero su especificidad es del 65% al 90%. <sup>(13)</sup>

Por ello, sirve como complemento tanto para el valorar el shunt, la detección del paso de micro burbujas a la circulación cerebral tras inyectarlas en el sistema venoso.

Se recomienda utilizar la arteria cerebral media y realizar la inyección en reposo y, si es necesario, con maniobra de Valsalva. <sup>(25)</sup>

#### 2.2.1.7. Tratamiento

Los tratamientos que actualmente se aceptan para el paciente con *ictus* criptogénico y FOP incluyen:

- Antiagregantes plaquetarios.
- Anticoagulantes orales.
- Cierre percutáneo.
- Cierre quirúrgico.

#### 2.2.1.7.1. Tratamiento médico

La AHA/American Stroke Association (ASA) y el American College of Chest Physicians (ACCP) recomiendan <sup>(12)</sup>:

- I. Antiagregantes plaquetarios como tratamiento de primera elección: ácido acetil salicílico (ASA) 50-325 mg, AAS 25 mg + dipyridamol 200 mg o clopidogrel 75 mg.
- II. Tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis venosa profunda o en estados de hipercoagulabilidad.

Esto en pacientes con ataque isquémico transitorio o *ictus* isquémico y FOP (AHA / ASA Clase IIa, nivel de evidencia B; ACCP grado 1A); a menos que existan otras indicaciones para la terapia antagonista de la vitamina K (por ejemplo, la fibrilación auricular, estado de hipercoagulabilidad) AHA / ASA Clase IIa, Nivel de evidencia: C.

No obstante, las guías de la Academia Americana de Neurología <sup>(3)</sup> consideran que no hay evidencia suficiente para escoger entre AAS y warfarina, y diversos autores todavía consideran que la warfarina es el tratamiento de elección.

En el estudio prospectivo de foramen oval permeable e *ictus* criptogénico (PICSS) <sup>(28)</sup> no se encontró diferencia entre el tratamiento antiagregante (AAS) y la anticoagulación con warfarina en la prevención de recurrencias.

Sin embargo, los riesgos de sangrado menor son, posiblemente, más con la warfarina (Nivel C) <sup>(22)</sup>. El grupo del PFO-ASA Study recomienda que en el caso de asociación de ASA y FOP se deban utilizar otros tratamientos alternativos a la AAS, bien anticoagulación oral o cierre, ya que el riesgo de recurrencia es alto.

En un paciente con baja probabilidad de embolia paradójica parece razonable indicar antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, cuando existe una alta probabilidad se podría decidir entre el cierre percutáneo o el uso de anticoagulantes por vía oral.

En un meta análisis de 5 estudios retrospectivos, se analizó que en cuanto a la prevención de recurrencias de *ictus* isquémicos se concluye que la anticoagulación es superior a la antiagregación (OR = 0,37; IC 95%) y comparable a la oclusión del FOP (OR = 1,19; IC 95%).

Al igual que el cierre quirúrgico directo del FOP era superior al tratamiento médico (warfarina/antiagregantes) en la prevención de recurrencias de eventos neurológicos, pero esta ventaja fue a expensas sobre todo de la superioridad al tratamiento antiagregante. <sup>(28)</sup>

#### 2.2.1.7.2. Cierre Percutáneo

Es posible suponer que no todos los PFO tienen el mismo valor pronóstico. La evaluación de dos características anatómicas puede permitir identificar a los agujeros de mayor riesgo y, en consecuencia, los pacientes que podrían tener un mayor beneficio por el cierre. <sup>(9)</sup>

La Food and Drug Administration (FDA) permite el cierre percutáneo sólo cuando existe recidiva estando en tratamiento anticoagulante. <sup>(19)</sup>En Europa se indica el cierre del defecto ante el primer *stroke*. <sup>(8)</sup>

Las guías de la AHA/American Stroke Association consideran que no hay suficientes datos para hacer la recomendación de cierre del FOP en pacientes con un primer episodio, pero recomiendan considerar el cierre en pacientes que, estando en tratamiento médico, presentan un segundo episodio (clase IIb, evidencia C). <sup>(7)</sup>

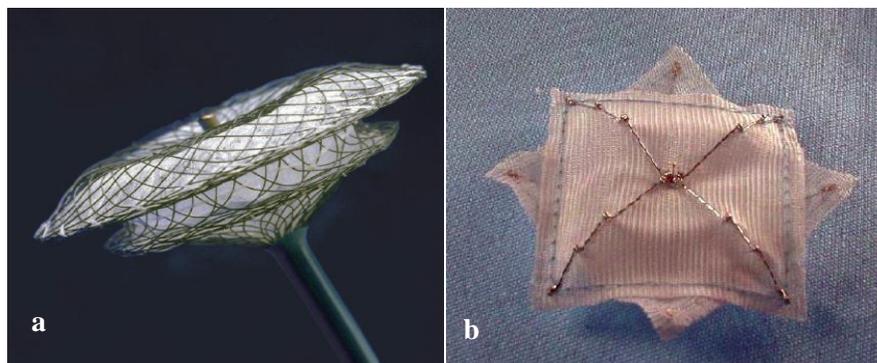
Existen situaciones en las que está fuertemente orientado al cierre por cateterismo tales como el *ictus* criptogénico recurrente, en aquellos pacientes con contraindicación para el tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes, asociación con embolia pulmonar o pacientes con hipercoagulabilidad. <sup>(5)</sup>

Los más usados y aprobados por la FDA son el Amplatzer y el Cardioseal. En general, los datos publicados indican que ambos dispositivos son eficaces en la prevención de recurrencias.

El cierre del ASA con dispositivo Amplatzer mejora la función ventricular izquierda y la derecha así como la reducción del tamaño de la aurícula izquierda. <sup>(6)</sup>

El dispositivo Cardioseal se compone de dos discos cuadrados de alcohol polivinílico; cada marco tiene un diámetro de 18, 22, 26, 30 o 35 mm y se expande por cuatro o seis brazos de nitinol (Figura7 b). <sup>(29)</sup>

La formación de trombos en el dispositivo fue más frecuente en los pacientes con Cardioseal, mismo resultados encontrados en el estudio Anzai *et al* con una frecuencia del 22% frente al Amplatzer con un 0%. <sup>(5)</sup>



**Figura 7:** a: Amplatzer. b: Cardioseal

Los riesgos del cierre percutáneo del FOP con el ocluser AMPLATZER PFO se asemejan a otros procedimientos cardiacos intervencionistas relacionadas con el acceso vascular (1-2%, por ejemplo, sangrado, hematoma, necesidad de transfusión), perforación cardiaca con o sin taponamiento (<1%), o una embolia gaseosa (1-2%). El riesgo de muerte es mínima. <sup>(14)</sup>

Complicaciones intrínsecas al dispositivo PFO incluyen la embolización del dispositivo (3.6%), principalmente en la correcta circulación. Por lo general, el dispositivo se puede recuperar ya sea por vía percutánea.

Otros riesgos potenciales incluyen la formación de trombos en el equipo de implantación o en la superficie del dispositivo con el riesgo de embolización posterior, la endocarditis infecciosa, o el colapso del dispositivo debido a la fatiga estructural. <sup>(14)</sup>

A todos los pacientes tratados con dispositivo percutáneo se recomienda 3-6 meses de tratamiento antiagregante (AAS con o sin clopidogrel) tras el procedimiento y en pacientes con estados de hipercoagulabilidad se combina con anticoagulantes, <sup>(5)</sup> siempre teniendo en cuenta los riesgos que supone la anticoagulación por debajo de los niveles terapéuticos y la probabilidad de recurrencias.

La Academia Americana de Neurología sugiere la evaluación con ETE con Valsalva seguido por una prueba de la burbuja a los 6 meses de la intervención. <sup>(14)</sup>

Todos los pacientes a ser tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) 100 a 325 mg/día durante 5-6 meses tras la implantación del dispositivo. Ticlopidina 250-500 mg/día o clopidogrel 75 a 150 mg/día, puede administrarse como complemento o como alternativa en caso de intolerancia al ácido acetilsalicílico. Con el rango recomendado de (INR) de 2.0-3.0. <sup>(14)</sup>

La hemorragia intracraneal se estima que ocurre con una incidencia de 0,5% por año en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.

Los principales efectos adversos del ácido acetilsalicílico (AAS) son sangrado prolongado debido a la inhibición de la función plaquetaria, irritación estomacal, gastritis, o hemorragia gastrointestinal. Estas complicaciones son raras y el beneficio terapéutico del ácido acetilsalicílico supera estos eventos adversos potenciales. <sup>(14)</sup>

Las guías de la American Heart Association (AHA) recomiendan profilaxis de endocarditis durante 6 meses tras el procedimiento. La mayoría de los protocolos incluyen la realización de un ecocardiograma de seguimiento 1, 6 y 12 meses tras el procedimiento. En más del 95% de los pacientes el cierre es completo a los 6 meses. <sup>(5)</sup>

Aunque el cierre del foramen oval parece el tratamiento definitivo, se ha descrito un cierre sin shunt residual de un 63 al 100%.

Se han visto recidivas tras el cierre quirúrgico o percutáneo, entre el 0% y el 19.5%, ya sea por la diferencia en la población, la presencia de diversos factores de riesgo u otra causa de *ictus*.

Los siguientes criterios pueden ser aplicados para decidir la terapia de prevención secundaria en pacientes con *ictus* y FOP (Tabla 3).<sup>(11)</sup>

**Tabla 3. Prevención secundaria en pacientes con foramen oval permeable asociada a ictus: Estratificación de Riesgo y recomendaciones**

<b>Estratificación de Riesgo</b>	<b>Riesgo Alto</b>	<b>Riesgo Moderado</b>	<b>Riesgo Bajo</b>
<b>Criterio Absoluto</b> Ninguna otra causa potencial de <i>ictus</i> que FOP	Requerido	Requerido	Requerido
<b>Criterio Mayor</b> Evidencia de trombosis en vena profunda Evidencia de estado de hipercoagulabilidad Recurrencia de <i>ictus</i> a pesar de tratamiento antitrombolítico	1 criterio	1 criterio	1 criterio
<b>Criterio Menor</b> Shunt masivo derecha a izquierda Aneurisma del septum interatrial Múltiples EVC y/o ICT	≥ 1 criterio	0 criterios	0 criterios
<b>Terapia recomendada:</b>	<b>Cierre transcatéter</b>	<b>Anticoagulación INR 2-3/ Cierre</b>	<b>Terapia antiagregante plaquetaria</b>

En una revisión sistemática se encontró que aquellos sometidos a cierre percutáneo la recurrencia de EVC fue de 0-4.9% al año frente a la recurrencia entre 3.8 a 12% en pacientes con terapia médica. Schuchlenz y cols encontraron que en aquellos tratados con antiagregantes plaquetarios la recurrencia anual fue del 13% y 5,6% en aquellos con anticoagulación oral.<sup>(4)</sup>

Las principales recurrencias se presentan dentro de los dos primeros años, pero en su mayoría durante el primer año tras la implantación del dispositivo (ya sea por la formación de trombos o por un shunt residual)<sup>(29)</sup> por lo que se debe establecer un régimen de antiagregación plaquetaria más intenso durante este período vulnerable.

Después de este tiempo disminuye la tasa de recurrencia posiblemente por la endotelización del dispositivo y por consecuente el sello de las fugas. <sup>(32)</sup>

La Clínica Mayo <sup>(15)</sup> realizó un estudio de seguimiento a 4 años en pacientes con cierre quirúrgico del FOP, el 83% estaban libres de recurrencias, y todas las recidivas fueron isquemias cerebrales transitorias (ICT).

En otros estudios como el de Homma *et al* <sup>(8)</sup> se encontró la tasa de recurrencia de ICT o *ictus* fue de 19.5% a los 13 meses; encontrando una aumento de la recurrencia con el aumento de edad.

En cuanto al tipo de dispositivo, Martin y cols reportan su experiencia con dispositivo de Sideris con una tasa de recurrencia de eventos del 2.1% a 5 años, pero una tasa de reintervención por cortocircuito residual del 8% a 5 años. Braun y cols <sup>(32)</sup> recogen la experiencia usando el PFO Star, con una tasa de recurrencia del 1.7% por año. Bruch y cols, <sup>(32)</sup> reportan por separado su experiencia usando el dispositivo Amplatzer, con un seguimiento hasta por 3 años, sin recurrencia de eventos cerebrales.

Los resultados obtenidos con los dispositivos percutáneos son similares a los obtenidos con cirugía, incluso se ha descrito una mayor tasa de recurrencia en pacientes sometidos a cierre quirúrgico (4,05%; IC del 95%), con una mayor frecuencia de complicaciones en comparación con el percutáneo.

#### 2.2.1.7.3. Otras alternativas percutáneas

Recientemente se ha descrito por primera vez la utilización de la radiofrecuencia como método percutáneo de cierre del FOP. En un seguimiento de 6 meses, en el 43% de los pacientes se había conseguido el cierre completo. Los autores del estudio concluyen que ésta es una técnica segura que precisa de nuevos estudios para confirmar su utilidad. <sup>(6)</sup>

La decisión terapéutica en los pacientes con EVC asociado a un FOP, debería hacerse individualmente basado sobre todos en el riesgo de recurrencia y en los resultados de opciones terapéuticas alternativas. <sup>(6)</sup>

## **II. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

La persistencia del foramen oval permeable (FOP) es un hallazgo casual en la población general. Varios estudios han identificado una mayor frecuencia del FOP en pacientes jóvenes con eventos vasculares embólicos. Sin embargo, aunque existen diversos estudios que demuestran una asociación, existen estudios que niegan relación alguna, generando mucha controversia acerca de la relevancia clínica del FOP en la enfermedad cerebral isquémica.

En referencia a lo anterior se desconoce la prevalencia de casos con Foramen Oval Permeable que han presentado un Evento Vascular Cerebral paradójico en pacientes vistos en el Centro Médico Nacional ISSSTE “20 de Noviembre”.

### III. JUSTIFICACIÓN

El evento vascular cerebral representa una patología de alto impacto social y económico a nivel mundial. Debido a su gran magnitud en la población, como tercera causa de mortalidad general en la población con una mortalidad al mes de inicio ente 8 y 20% y su alta trascendencia como principal causa de invalidez en la población trabajadora. Se ha clasificado como la segunda patología más costosa, después de la demencia, y se espera que este costo incremente al 40% en el 2015.

Los nuevos conocimientos aportados por nuevos estudios podrán en un futuro establecer de una forma más clara la relación que existe entre el foramen oval paradójico y el evento vascular cerebral paradójico, así como sus implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas, planteándose la necesidad de cambiar las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica en los pacientes jóvenes con *ictus* de etiología desconocida.

## **IV. OBJETIVOS**

### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

5.1.1. Conocer la prevalencia del Foramen Oval Permeable asociado al Evento Vascular Cerebral paradójico en pacientes del Centro Médico Nacional ISSSTE “20 de Noviembre” durante el periodo 2006-2011.

### **5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

5.2.1. Describir las medidas y hallazgos estructurales del Foramen Oval Permeable en los pacientes con Evento Vascular Cerebral paradójico del Centro Médico Nacional ISSSTE “20 de Noviembre” durante el periodo 2006-2011.

5.2.2. Identificar la presencia otras patologías cardiacas que aumenten el riesgo de embolización.

5.2.3. Identificar el género y el grupo de edad en que más se presenta el Foramen Oval Permeable en los pacientes con Evento Vascular Cerebral paradójico del Centro Médico Nacional ISSSTE “20 de Noviembre” durante el periodo 2006-2011.

5.2.4. Identificar el tipo de Evento Vascular Cerebral y la presentación clínica que mayormente se presenta en este tipo de pacientes.

## **V. MATERIAL Y MÉTODO**

### **6.1. Período y ámbito de estudio**

El presente estudio se realizó en el período 2006-2011 en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE, basado en pacientes que han presentado un Evento Vascular Cerebral paradójico referidos al servicio de Ecocardiografía para su estudio.

Este es un centro de referencia de tercer nivel, para enfermedades cardiovasculares.

### **6.2. Diseño del Estudio y variables estudiadas**

#### **6.2.1. Diseño del Estudio**

Se diseñó un estudio clínico, descriptivo, retrospectivo, de serie de casos, con la intención de describir los datos demográficos, así como las medidas y hallazgos estructurales obtenidos por Ecocardiografía en pacientes que cursaron con un Evento Vascular Cerebral.

##### **6.2.1.1. Muestra**

Se tomó un muestreo intencional o por conveniencia, recolectando un número de pacientes de manera secuencial, teniendo en cuenta los criterios de selección del estudio, y que fueron remitidos al servicio de cardiología no invasiva para la realización del estudio ecocardiográfico durante un periodo de 5 años 2006 y 2011.

6.2.2. Variables a estudiar (Tabla 4):

**Tabla 4. Variables a estudiar**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Nivel de medición</b>
<b>Edad</b>	Edad en años del paciente	Cuantitativa	Numérica entre 0 y 100
<b>Sexo</b>	Sexo del paciente	Cualitativa	Nominal Hombre o Mujer
<b>Evento Vascular Cerebral</b>	Tipo de Evento Vascular Cerebral	Cualitativa	Nominal
<b>Presencia del Foramen Oval Permeable</b>	Existencia o no del defecto	Cualitativa	Nominal Si o No
<b>Foramen Oval Permeable</b>	Dimensión del defecto	Cuantitativa	Numérica
<b>Aneurisma Interauricular</b>	Dimensión del defecto	Cuantitativa	Numérica
<b>Tipo de Aneurisma Septum Auricular</b>	Clasificación del ASA	Cualitativa	Nominal 1A, 1B, 1C y 2C
<b>Tipo de Estudio</b>	Tipo de estudio ecocardiográfico utilizado	Cualitativa	Nominal ETE y/o ETT

6.3. Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1. Criterios de Inclusión

Pacientes entre 1 y 100 años de edad vistos en el Servicio de Cardiología con diagnóstico de Evento Vascular Agudo o Isquemia Cerebral Transitoria paradójico durante el período 2006-2011.

- Evento Vascular Cerebral (EVC) se definió como un déficit neurológico focal de inicio brusco que persiste total o parcialmente más de 24 horas.
- Isquemia Cerebral Transitoria (ICT) se definió como un déficit neurológico focal de inicio brusco y que se resuelve totalmente en las primeras 24 horas.

Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes debían diagnosticarse clínicamente o por técnicas de imagen de isquemia cerebral, descartando otras posibles causas de dichos síntomas.

### 6.3.2. Criterios de Exclusión

Pacientes vistos en el Servicio de Cardiología con diagnóstico de Evento Vascular Agudo o Isquemia Cerebral Transitoria que les haya detectado ecocardiográficamente la presencia de foramen oval permeable pero que a su vez con diagnóstico de:

- Lesiones cardiacas de alto riesgo para embolia como: fibrilación auricular, presencia de trombos en aurícula izquierda, miocardiopatía dilatada, presencia de prótesis valvulares mecánicas, endocarditis infecciosa.
- Alteraciones hematológicas tales como: leucemias, lupus eritematosos sistémico o titulación de anticuerpos anti fosfolípidos positivos.

## 6.4. Protocolo de estudio cardiológico. Descripción de técnicas diagnósticas

### 6.4.1. Tabique interauricular

Se valoró la anatomía del *septum* interauricular, definiéndose aneurisma del *septum* interauricular cuando la suma de la excursión total del mismo dentro de la aurícula izquierda, derecha o suma de ambas era de 11 mm o mayor.

El tipo de aneurisma se determina de acuerdo a la morfología y protrusión <sup>(9)</sup>:

Tipo 1A: protrusión constante hacia la aurícula derecha.

Tipo 1B: protrusión predominantemente a la derecha con un movimiento hacia la aurícula izquierda durante la sístole.

Tipo 1C: protrusión hacia la aurícula izquierda con Valsalva.

Tipo 2C: protrusión fija hacia la aurícula izquierda.

### 6.4.2. Valoración del foramen oval permeable

Para el estudio del foramen oval permeable (FOP), primero se valoró anatómicamente:

- Permeabilidad anatómica del foramen oval.

- Separación entre la membrana del *septum primum* y del *septum secundum*, midiendo en reposo y en el plano vertical la máxima apertura entre ambos *septums*.
- Movilidad de la membrana de la fosa oval en reposo, definida como la máxima excursión de la membrana del *septum primum* hacia la derecha y la izquierda con respecto a una línea perpendicular al plano de la fosa oval.

Se definirá como Foramen Oval Permeable al pasaje de una o más burbujas dentro de los tres primeros latidos luego de la opacificación de la aurícula derecha y Foramen Oval Permeable grande al pasaje de 20 o más burbujas.

## 6.5. Análisis Estadístico

Para el estudio descriptivo, los datos cuantitativos se presentan como la media  $\pm$  una desviación estándar. Los parámetros cualitativos se expresan en porcentaje.

Para comprobar si una variable cuantitativa sigue una distribución normal, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de medias entre dos muestras se realizó con el test de la t de Student para muestras independientes.

Para comparación de variables cualitativas entre dos grupos se utilizó el test de Chi cuadrado.

El programa estadístico SPSS se empleó para la creación de la base de datos y para el análisis de los mismos.

## VI. RESULTADOS

### 7.1. Características Generales

Un total de 17 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. En ellos se estudiaron las siguientes características generales (Tabla 4):

**Tabla 5. Características generales de los pacientes con Evento Vascular cerebral**

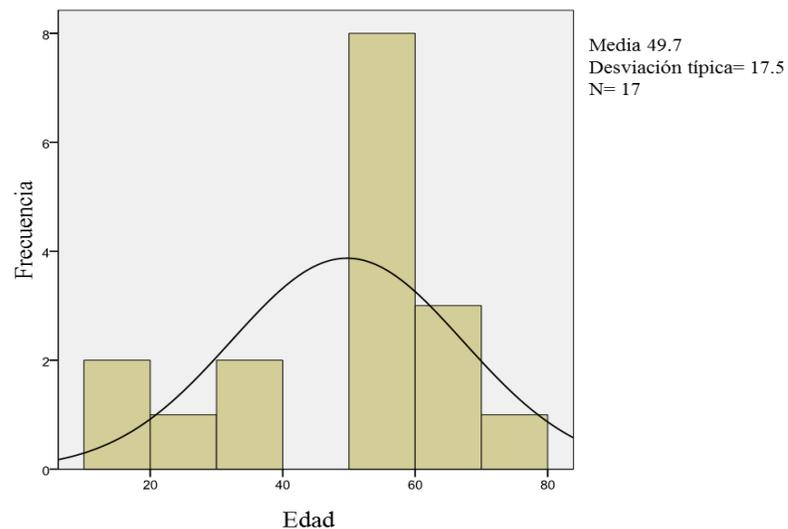
<b>Número de Pacientes</b>	17
<b>Edad (media <math>\pm</math> desviación estándar)</b>	49.7 $\pm$ 17.5
<b>Género</b>	
<b>Hombres</b>	8 (47%)
<b>Mujeres</b>	9 (53%)
<b>Tipo de evento neurológico</b>	
<b>Evento Vascular Cerebral</b>	11 (64.7%)
<b>Isquemia Cerebral Transitoria</b>	6 (35.2%)

### 7.2. Resultados Demográficos

#### 7.2.1. Edad

La edad media de los pacientes incluidos fue de 49.7  $\pm$  17.5 años, con un rango de 14 a 78 años.

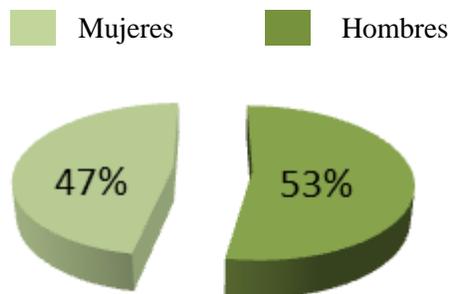
La distribución de los grupos de edad se muestra en la figura 1.



**Figura 8:** Distribución de los pacientes estudiados por grupos de edad.

### 7.2.2. Género

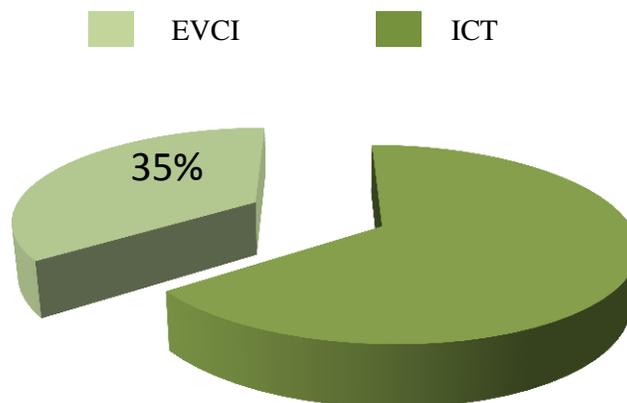
De los 17 pacientes incluidos en el estudio, 9 (53 %) pacientes eran mujeres y 8 (47 %) pacientes hombres; la distribución de género se muestra en la Figura 9.



**Figura 9:** Distribución de género en la población estudiada.

### 7.3. Tipo de Evento Neurológico

En el 64.7% de los pacientes el *ictus* fue evento vascular cerebral (EVC) establecido de tipo isquémico; en el 35.2 % de los pacientes fue isquemia cerebral transitoria (ICT), los anteriores datos se muestran en la Figura 10.



**Figura 10:** Tipo de Evento Neurológico. EVCI: evento vascular isquémico. ICT: isquemia cerebral transitoria.

### 7.3.1. Sintomatología principal

7 pacientes (41.1%) presentaron disnea, 2 pacientes (11.7%) presentaron cefalea, 2 (11.7%) pacientes presentaron hemiplejía de lado derecho, 1 paciente (5.8%) presentaba fiebre y 5 (29%) de ellos no presentaban sintomatología en el momento del estudio.

### 7.4. Estudio básico

4 pacientes (23.5%) presentaban hipertensión arterial sistémica.

#### 7.4.1. Electrocardiograma

Solo dos pacientes (11.7%) presentaron alteraciones en el ritmo, 1 paciente (5.8%) presentaba taquicardia supraventricular no sostenida y 1 paciente (5.8%) arritmia supraventricular.

#### 7.4.2. Estudio Cardiológico

##### 7.4.2.1. Ecocardiografía

A 3 pacientes (17.6%) se le realizó el diagnóstico de foramen oval permeable únicamente mediante ecocardiografía transesofágica, y a 14 pacientes (82.3%) se les realizó el diagnóstico mediante ecocardiografía transesofágica y transtorácica.

Se encontró patología en 16 pacientes (94.1%). La patología encontrada fue:

- 1 paciente con comunicación interauricular tipo *ostium primum* (CIA tipo OP)
- 2 pacientes con comunicación interauricular tipo *ostium secundum* (CIA tipo OS)
- 1 paciente con comunicación interventricular (CIV)
- 1 paciente con cardiopatía reumática
- 1 paciente con degeneración lipomatosa
- 1 paciente con disección aórtica

- 12 pacientes con foramen oval permeable (FOP)
- 9 pacientes con aneurisma del *septum* interauricular (ASA)

### 7.5. Foramen Oval Permeable (FOP)

12 pacientes presentaron el diagnóstico de FOP, que supuso el 70.5 % de la población total incluida en el estudio. 1 FOP era de forma tubular.

En estos pacientes se pudo medir la separación entre ambos septos, la cual fue de  $3.18 \pm 1.47$  mm. 7 pacientes presentaban FOP pequeño ( $< 20$  burbujas de suero salino agitado) y 3 pacientes presentaban FOP grande ( $> 20$  burbujas de suero salino agitado). 7 pacientes del total de los pacientes incluidos en el estudio, presentaban trombos endocavitarios.

Existió una diferencia significativa entre la edad de los pacientes con FOP y sin él ( $52 \pm 17.2$  años versus  $44 \pm 18.6$  años, respectivamente) más en el género no existió diferencia significativa.

De los 12 pacientes diagnosticados de FOP, 9 tenían asociado un aneurisma del *septum* interauricular (ASA), que supuso el 75% del total de pacientes con FOP, y el 52.9% del total de pacientes incluidos en el estudio.

### 7.6. Aneurisma del septo interauricular (ASA)

En 9 pacientes se diagnosticó ASA, todos ellos estaban asociados a FOP. 2 pacientes presentaban ASA tipo 1A, 2 pacientes presentaban ASA tipo 1B, 3 pacientes presentaban ASA tipo C y 2 pacientes presentaban ASA pero no se tenía especificado el tipo.

## VII. DISCUSIÓN

### 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular cerebral constituye en los países desarrollados un problema de salud importante debido a su alta tasa tanto de mortalidad como de morbilidad.

Esta enfermedad constituye la tercera causa de muerte general <sup>(24)</sup>. Además, representa la principal causa de discapacidad en los adultos, 30% de ellos con una discapacidad grave.

Entre un 20 y 40% de los casos de EVC son de causa indeterminada, y esta proporción puede llegar a ser mayor en personas jóvenes.

Esto plantea la necesidad de nuevas técnicas que lleguen más allá en el diagnóstico etiológico para poder optimizar el manejo del paciente.

### 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES

#### 2.1. Edad

El 58% de los pacientes tenían una edad menor o igual a 55 años, basado en series publicadas se consideró paciente “joven” a aquellos con edades menores o iguales a 55 años <sup>(4,5)</sup>. Con una distribución platicurtica en el histograma y un valor de  $p = 0.303$ , considerándose una distribución normal en la población.

#### 2.2. Género y Evento Vascular Cerebral

La proporción de mujeres fue del 53% similar a estudios que integran a la población general; durante el grupo de población menor de 55 años en el estudio la proporción se iguala a otras series <sup>(14)</sup>.

No existe una diferencia entre el tipo de EVC presentado y el género de los pacientes.

### 3. FORAMEN OVAL PERMEABLE

Se detectó 1 foramen oval anatómico y 10 por paso de contraste. El 63% de los forámenes ovales se consideraron mínimos, con un paso menor de 20 burbujas.

El tamaño promedio del foramen oval es diferente en cuanto al género (IC 95%,  $p = 31$ ) siendo de mayor tamaño en hombres.

La mayoría de estos estudios sobre prevalencia de FOP en *ictus* están realizados con ecocardiografía transesofágica, que se considera la técnica de elección para diagnosticar anomalías del *septum* interauricular.

Se ha identificado que la asociación de ASA y FOP parece conllevar un mayor riesgo de *ictus* que cualquiera de las patologías por separado. <sup>(2,4,7)</sup>

#### 3.1. Foramen Oval Permeable y Aneurisma del *Septum* Auricular

En un meta-análisis generado por Overell y cols <sup>(19)</sup> la asociación entre el ECV y FOP es mucho mayor cuando se asocia a la presencia de Aneurisma del *Septum* Interauricular.

De los 12 pacientes con FOP, 9 (75%) tenían aneurisma del *septum* interauricular (ASA), cifra superior a otras publicaciones <sup>(29,9)</sup>, en el que el 33% de los pacientes con FOP tenían ASA. Además, el FOP es más grande en los pacientes que tienen ASA que en aquellos sin él, al igual que en otras publicaciones. <sup>(15)</sup>

Estas variaciones pueden ser debidas a los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico de aneurisma del *septum* interauricular.

#### 4. ANEURISMA DEL *SEPTUM* INTERAURICULAR

El 53% de los pacientes incluidos en el estudio tenían un Aneurisma del *Septum* Interauricular (ASA), 75% de ellos están asociados a FOP. El tipo más común encontrado en el estudio fue el tipo C, el cual se caracteriza por tener protrusión hacia la aurícula izquierda con maniobra de Valsalva.

## VIII. CONCLUSIONES

1. El tipo de Evento Vascular Cerebral más común es el tipo isquémico, predominantemente en mujeres.
2. El tamaño de Foramen Oval Permeable más encontrado en la población es el pequeño.
3. La prevalencia de Foramen Oval Permeable se presenta mayormente en pacientes menores de 55 años y estos se asocian principalmente a aneurismas interauriculares.
4. La prevalencia de foramen oval permeable en pacientes con *ictus* criptogénico es elevada (70.5%), el 53% de los cuales tenían asociado aneurisma del *septum* interauricular.
5. Las anomalías del *septum* interauricular juegan un papel predominante en la génesis de los *ictus* antiguamente considerados como criptogénicos, en pacientes con bajo perfil cardioembólico.
6. En el caso concreto del foramen oval permeable, la ecocardiografía transesofágica no sólo diagnostica el defecto, sino que estratifica el riesgo de *ictus* y ayuda a la hora de decidir el tratamiento adecuado.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Brust J.C. Diagnóstico y Tratamiento en Neurología. Capítulo II. Enfermedad Cerebrovascular: Accidente Cerebrovascular Hemorrágico. Lange. McGraw-Hill. Interamericana. Página 126-147.
2. Brust J.C. Diagnóstico y Tratamiento en Neurología. Capítulo 10. Enfermedad Cerebrovascular: Accidente Cerebrovascular Isquémico. Lange. McGraw-Hill. Interamericana. Página 100-125.
3. Chen R.L., Balami J.S, Esiri M.M, Chen L.K., Buchan A.M. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat. Rev. Neurol* 2010. Vol 6, 256–265.
4. Contreras A.E., Brenna E.J., Salomone O.A., Amuchástegui LM. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio criptogénicos. *Revista Argentina de Cardiología/Vol. 77 n° 6/Noviembre-Diciembre 2009.* Página 494.
5. Cruz-González I., Solis J., Inglessis-Azuaje I., Palacios I.F. Foramen oval permeable: situación actual. *Revista Española de Cardiología* 2008; 61(7):738-751.
6. Dardas P.S., Ninios V.N., Mezilis N.E, Tsikaderis D.D, Vasilis D. Thanopoulos V.D. Percutaneous Closure of Atrial Septal Defects: immediate and Mid-term results. *Hellenic Journal Cardiology* 2010; 51: 104-112.
7. Desai A.J., Fuller C.J., Jesurum J.T., Reisman M. Patent foramen ovale and cerebrovascular diseases. *Nature Clinical Practice.* August 2006; Vol 3- no 8.
8. Faella H.J. En todos los pacientes con foramen oval permeable y accidente cerebrovascular (stroke) criptogénico debe realizarse el cierre percutáneo. *Revista Argentina de Cardiología/ Vol. 77 n° 3, Mayo-Junio 2009.*
9. Fazio G., Ferro G., Carita P., Lunetta M., Gullotti A., Trapani R., Fabbiano A., Novo G., Novo S. The PFO anatomy evaluation as possible tool to stratify the associated risks and the benefits arising from the closure. *European Journal of Echocardiography* (2010) 11, 488–491.
10. Fox E.R., Picard M.H., Chow C.M., Levine R.A., Schwamm L., Kerr A.J. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *American Heart Journal.* 2003; 145(4):730-6.
11. Giacalone G., Abballa M., Corea F. Prevention strategies for cardioembolic stroke: present and future perspectives. *The Open Neurology Journal,* 2010, 4, 56-63.

12. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R J., Appel L J., Braun LT., Chaturvedi S., Creager M.A., Culebras A., Eckel R.H., Hart R.J., Hinchey J.A., Howard V.J., Jauch E.C., Levine SR., Meschia J.F., Moore W.S. Guidelines for the primary prevention of stroke from AHA/ASA. *Stroke* 2011, 42:517-584.
13. González-Alujas T., Evangelista A., Santamarina E., Rubiera M., Gómez-Bosch Z., Rodríguez-Palomares J., Avegliano G., Molina C., Álvarez Sabín J., García-Dorado D. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? Simultaneous study with transcerebral doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography. *Revista Española de Cardiología* 2011; 64(2):133–139.
14. Khattab A.A., Windecker S., Juni P., Hildick-Smith D., Dudek D., Andersen H.R., Ibrahim R., Schuler G., Walton A.S., Wahl A., Mattle H.P., Meier B. Randomized clinical trial comparing percutaneous closure of patent foramen ovale (PFO) using the amplatzer PFO occluder with medical treatment in patients with cryptogenic embolism (pc-trial): rationale and design. *Trials Journal* 2011, 12:56.
15. Khositseth A., Cabalka A.K., Sweeney J.P., Fortuin D., Reeder G., Connolly H., Hagler D.J. Transcatheter Amplatzer Device Closure of Atrial Septal defect and Patent Foramen Ovale in Patients with Presumed Paradoxical Embolism. *Mayo Clinic Proc* 2004; Vol 79:35–41.
16. Lamy C., Giannesini C., Zuber M., Arquizan C., Meder J.F., Trvstram D., Coste J., Mas J.L. Clinical and Imaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients With and Without Patent Foramen Ovale. The PFO-ASA study. *Stroke*. 2002; 33:706-11.
17. Lechat P., Mas J.L., Lascault G., Loron P., Theard M., Klimczak M., Drobinski G., Thomas D., Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *New England Journal med* 1988; 318:1148-52.
18. Marjaneh M.M ., Kirk E.P., Posch M.G., Ozcelik C., Berger F., Hetzer R., Otway R., Butler T., Blue G.M., Griffiths LR., Fatkin D., Martinson J.J., Winlaw D.S., Feneley MP., Harvey R.P. Investigation of association between PFO complicated by cryptogenic stroke and a common variant of the cardiac transcription factor gata 4. *Plos One*. June 2011.Vol 6, 2071.
19. Martínez A., Heusser F. Accidente Vascular Encefálico y Foramen Oval Permeable. *Boletín Escuela de Medicina U.C. Pontificia Universidad Católica de Chile* vol. 31 n°1 2006.
20. Mattioli A.V., Aquilina M., Oldani A., Longhini C., Mattioli G. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. *European Heart Journal* (2001) 22, 261–268.
21. Mesa D., Francoa M., Suárez de Lezoa J., Muñoz J., Rusa C., Delgado M., Ruiza M., Pana M., Romoa E., Vallésa F., Viñalsb M., Bescansab E. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes jóvenes con accidentes isquémico cerebral de causa desconocida. *Revista Española de Cardiología* 2003; 56(7):662-668.

22. Messé S.R., Silverman I.E., Kizer J.R., Homma S., Zahn C., Gronseth G., Kasner S.E. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *American Academy of Neurology* 2004; 62:1042–1050 April.
23. Mugge A., Daniel W.G., Angermann C., Spes C., Khandheria B.K., Kronzon I., Freedber R.S., Keren A., Denning K., Engberding R., Sutherland G.R., Vered Z., Erbel R., Visser C.A., Lindert O., Hausmann D., Wenzlaff P. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995; 91:2785-92.
24. O'Gara P.T., Messe SR., Tuzcu E.M., Catha G., Ring J.C. Percutaneous Device Closure of Patent Foramen Ovale for Secondary Stroke. *Circulation* AHA 2009, 119:2743-2747.
25. Pepi M., Evangelista A., Nihoyannopoulos P., Flachskampf F.A., Athanassopoulos G., Colonna P., Habib G., Ringelstein E.B., Sicari R., Zamorano J. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *European Journal of Echocardiography* (2010) 11, 461–476.
26. Ropper A.H., Brown R.H. Adams and Victor's Principios de Neurología. McGraw-Hill. Octava Edición. Capítulo 34: Enfermedades Cerebrovasculares, página 660.
27. Secretaría de salud. Dirección general de Información en salud. Principales causas de mortalidad general 2008. Elaborado a partir de la base de datos de defunciones 1979-2008 INEGI y de las proyecciones de la población de México 2005 - 2050, y proyección retrospectiva 1990-2004. Conapo 2006.
28. Serena J., Dávalos A. Ictus de causa desconocida y foramen oval permeable: una nueva encrucijada. *Revista Española de Cardiología* 2003;56(7):649-51.
29. Spies C., Strasheim R., Timmermanns I., Schraeder R. Patent foramen ovale closure in patients with cryptogenic thrombo-embolic events using the cardia PFO occlude. *European Heart Journal* (2006) 27, 365–371.
30. Tanislav C., Kaps M., Jauss M., Stolz E., Pabst W., Nedelmann M., Grebe M., Reichenberger F., Allendoerfer J. Decrease in shunt volume in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *BMC Neurology* 2010, 10:123.
31. Tejedor E.D., Brutto O., Sabín J.A., Muñoz M., Abiusí G. Clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. Sociedad Iberoamericana del EVC. *Acta Neurol Colomb*. Vol 17. No4. Diciembre 2001.
32. [www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_stroke.pdf). Revisado 15.11.11.
33. Zabal Cerdeira C. Foramen oval permeable. Definición del problema y tratamiento. *Archivos de Cardiología de México*. Vol.74, Supl.2, 60 Aniversario/Abril-Junio 2004:S437-S441.