

Stroke criptogénico y foramen oval permeable

Cryptogenic stroke and patent foramen ovale

Horacio José Faella¹, Germán Henestroza²

RESUMEN

Se ha establecido una fuerte asociación entre foramen oval permeable (FOP) y *stroke* criptogénico. El mecanismo sería una embolia paradójica en la cual un trombo venoso pasa a través del FOP hacia la circulación sistémica y provoca una embolia cerebral. El FOP es relativamente común en la población general, pero su prevalencia es mayor en los pacientes con *stroke* criptogénico.

Existe además una relación entre el FOP y la enfermedad descompresiva neurológica de los buceadores, el síndrome platipnea-ortodeoxia y las migrañas.

Hay formas de tratamiento: médico (con antiagregantes o anticoagulantes) y el cierre del FOP (quirúrgico o percutáneo).

Para pacientes con historia de *stroke* criptogénico y FOP, el estudio RESPECT provee evidencia que el cierre con oclusor PFO Amplatzer reduce el riesgo de recurrencia entre un 46,6 y 72,7% sobre el tratamiento médico con anticoagulantes o antiagregantes.

Palabras claves: *stroke*, foramen oval permeable, RESPECT.

ABSTRACT

There have been established a strong association between the presence of patent foramen ovale (PFO) and documented stroke of unknown cause, commonly referred to as cryptogenic stroke. The mechanism involved is presumed to be a paradoxical embolism from a venous thrombus that travels via the PFO to the systemic circulation. PFO is relatively common in the general population, but its prevalence is higher in patients with cryptogenic stroke. There are four major forms of treatment: 1) medical therapy with antiplatelet agents, 2) medical therapy with anticoagulants, 3) surgical closure, and 4) percutaneous device closure. The PFO in Cryptogenic Stroke Study has demonstrated that antiplatelet and anticoagulant treatments are of similar efficacy in preventing recurrent neurologic events in stroke patients with PFO. PFO closure, either surgical or percutaneous, may further reduce event rates; however, this has been demonstrated by the RESPECT trial which compares PFO closure with

medical therapy. For patients with a history of cryptogenic stroke and PFO, the RESPECT Trial provides evidence that closure with the Amplatzer PFO Occluder reduces risk by 46.6 to 72.7% over medical management alone.

Key words: *stroke*, patent foramen ovale, RESPECT.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2014;5(2):125-129

INTRODUCCIÓN

La asociación entre cortocircuitos intracardíacos, *stroke* criptogénico y migrañas representan un área de investigación que puede tener significativas implicancias para muchos pacientes y puede mejorar nuestra comprensión de dichos fenómenos.

En personas jóvenes, menores de 55 años, la existencia de un *stroke* de origen isquémico, sin causas embolígenas del lado izquierdo del corazón, debe hacer pensar en la existencia de una embolia paradójica y, por lo tanto, debe descartarse la presencia de un foramen oval permeable. Sin embargo, debemos definir ambas situaciones.

STROKE CRIPTOGÉNICO (SC)

El diagnóstico de SC es un diagnóstico de exclusión. Ante un *stroke* de origen isquémico, determinado con

TC o RNM, en personas jóvenes, debe descartarse su origen embólico del lado izquierdo del corazón, esto es: a) de la aurícula izquierda, ante la ausencia de arritmias paroxísticas o permanentes como fibrilación auricular o aleteo, que no haya trombos en la orejuela izquierda, b) del ventrículo izquierdo ante la ausencia de aneurismas y trombos, c) de la aorta ascendente, sin calcificaciones, d) de las arterias de cuello, sin obstrucciones y e) de los vasos intracerebrales. Sólo entonces debe investigarse la presencia de un foramen oval permeable mediante la realización de un eco-Doppler transcraneano o de un ecocardiograma transesofágico con maniobra de Valsalva.

FORAMEN OVAL PERMEABLE (FOP)

Todos los mamíferos tienen un FOP. Ya que el feto no puede respirar, el oxígeno de la sangre se obtiene a través de la placenta. Los mamíferos tienen un mecanismo para que la sangre oxigenada proveniente de la placenta pase desde la vena cava inferior a través del FOP hacia la aurícula izquierda (AI), luego al ventrículo izquierdo (VI) y a la aorta para finalmente irrigar el cerebro.

El FOP no es un agujero ni un espacio vacío como la comunicación interauricular, sino un pasaje con un flap para permitir el paso entre las aurículas en un solo

1. Ex Jefe de Hemodinamia, Hospital Juan P. Garrahan. CABA, Argentina.

2. Cardiólogo infantil, Instituto FLENI. CABA, Argentina.

✉ Correspondencia: Horacio José Faella. J. B. Alberdi 1137. CABA, Argentina | hofaella@sion.com

Conflictos de intereses: no existen

Recibido: 2-5-2014 | Aprobado: 23-5-2014

sentido, de derecha a izquierda. Posteriormente al parto, después que los pulmones se expanden, la presión en la AI excede a la de la AD, presionando el *septum primum* contra el *septum secundum* y el cortocircuito de derecha a izquierda termina. En la mayoría de los seres humanos, el FO se cierra definitivamente en el primer año de vida. Sin embargo, la ausencia de un tejido de fusión genera un FOP. Dicho foramen permanece permeable en un 25% de los adultos.²⁻⁴

A pesar de que el FOP ha sido descrito desde hace muchos años, no se creía que podía tener implicancias clínicas de importancia. Con el advenimiento de la ecocardiografía, se han descrito ejemplos aislados de coágulos a lo largo del FOP cabalgando el septum interauricular. Si estos coágulos, de 1 a 3 mm de diámetro, pasan a la circulación pulmonar, provocan una pequeña embolia pulmonar que no tiene implicancias clínicas; sin embargo, si ellos pasan a través del foramen y van hacia la circulación cerebral, los efectos son de un impacto devastador.

Deben existir 2 condiciones necesarias para determinar la etiología de un embolismo paradójico. La primera es la presencia de pequeños trombos venosos que pueden estar alojados en el FO mismo, en las venas de la pelvis o en el sistema venoso de los miembros inferiores. Sin embargo, su presencia es difícil de diagnosticar, ya sea con flebografía (sólo el 10%) o con RNM (20%).^{5,6} La segunda condición necesaria para una embolia paradójica es un cortocircuito de derecha a izquierda a través del FOP. Utilizando Doppler transcraneano con maniobra de Valsalva o test tusígeno o ecocardiografía transesofágica con dichas maniobras, es posible diagnosticar el cortocircuito en casi el 70% de los casos en que este existe.

La única forma en que un embolismo paradójico debe considerarse como la etiología de un *stroke* 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 TC o RMN diagnosticando un accidente isquémico cerebral reciente.^{7,8}

EL DIAGNÓSTICO DE STROKE CRIPTOGÉNICO ES UN DIAGNÓSTICO DE EXCLUSIÓN

No debe haber otras anomalías estructurales en la RMN que puedan justificar los hallazgos neurológicos. Tampoco deben existir otras causas de fenómenos embólicos tales como fibrilación auricular, estenosis mitral o aterosclerosis significativa de la aorta ascendente, de los vasos carotídeos o cerebrales.

Como parte de esta evaluación, debe ser rutinario efectuar un ecocardiograma transesofágico con Doppler para evaluar el *septum* interauricular tanto en reposo con solución salina agitada como con maniobra de Valsalva o test tusígeno.

Una minoría de los pacientes, alrededor del 5%, manifiesta que su *stroke* ocurrió con posterioridad a factores predisponentes tales como viajes prolongados en avión o en automóvil. En otro 10%, los síntomas están asociados a un esfuerzo físico tales como ir al baño o levantar un objeto pesado. Otro factor predisponente es el embarazo, por la posible presencia de trombosis venosa pélvica.

En todos los pacientes con *stroke* criptogénico deben descartarse estados de hipercoagulabilidad. La mayor condición prevalente de esta condición es la utilización farmacológica de estrógenos contenidos en las píldoras anticonceptivas o de reemplazo hormonal. El síndrome antifosfolípídico es otro factor a tener en cuenta.⁷

Existen otras condiciones en que puede presentarse el *stroke* criptogénico atribuible a una embolia paradójica a través de un FOP.

Síndrome neurológico de descompresión en buceadores

Es debida a la formación de burbujas de nitrógeno en el sistema vascular proveniente de los tejidos en el momento que el buzo asciende a la superficie.^{9,10} La incidencia de FOP está aumentada en los pacientes que desarrollan este tipo de enfermedad. Se ve al menos el doble de lesiones isquémicas cerebrales en buzos con FOP que en aquellos que no lo tienen.^{11,12} El cierre percutáneo del FOP ha sido exitoso en la prevención de la recurrencia de la enfermedad del síndrome neurológico descompresivo en buzos.^{13,14}

Síndrome de platipnea-ortodeoxia

Es un síndrome raro y pobremente comprendido, en el que los pacientes desarrollan disnea e insaturación arterial en posición erecta.¹⁵⁻¹⁷ Esta enfermedad se debe a la acentuación ortostática de un cortocircuito de derecha a izquierda a través de una comunicación interauricular, generalmente un FOP. Este síndrome aparece en pacientes con enfermedad pulmonar severa, como, por ejemplo, neumonectomía, embolia pulmonar recurrente o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las presiones pulmonares son normales. El mecanismo fisiopatológico es desconocido.¹⁵ El cierre percutáneo del FOP o la CIA demostró un aumento de la saturación arterial de oxígeno y mejoría de los síntomas respiratorios.¹⁷⁻¹⁹

Migrañas

A pesar de los avances médicos en el tratamiento de las migrañas, muchos pacientes siguen sufriendo episodios frecuentes e inhabilitantes.²⁰

El 12% de la población (18% de mujeres y 6% de hombres) está afectado por migrañas. Las migrañas constituyen, además, un factor de riesgo para la aparición de *stroke* en pacientes jóvenes, especialmente en mujeres que ingieren anticonceptivos orales.²¹

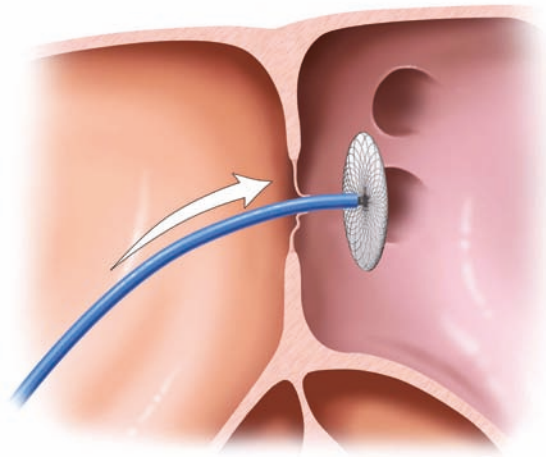


Figura 1. Se observa la camisa que pasa a través del FOP y la guía liberadora que empuja y abre el disco distal en la aurícula izquierda.

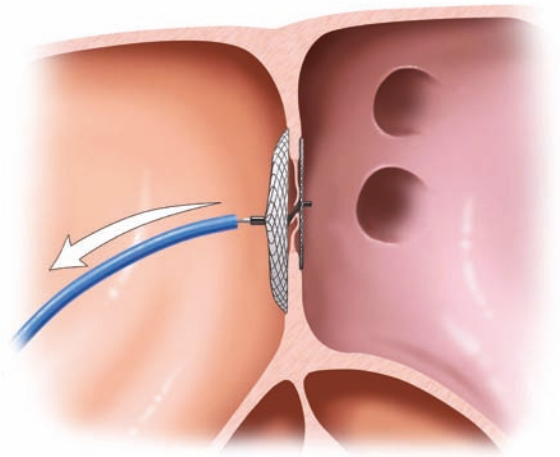


Figura 2. Al retraer todo el sistema, el disco distal se apoya contra el tabique interauricular, y retirando la camisa en el sentido de la flecha se abre el disco proximal en la aurícula derecha.

El estudio epidemiológico más importante sobre la relación entre *stroke* criptogénico, FOP y migrañas fue publicado en 2002 por Lamy et al.²² En 500 pacientes con *stroke* criptogénico, 46% tenían un FOP, y la migraña era 2 veces más común entre los pacientes con FOP (28%) que en aquellos que no lo tenían (14%). Diversos estudios sugieren que el cortocircuito de derecha a izquierda con microembolias puede jugar un rol importante en la etiología de la migraña.^{23,24} Otra hipótesis es que el FOP permite el pasaje de derecha a izquierda de sustancias químicas que podrían actuar como gatillo para el desarrollo de la migraña en pacientes susceptibles. Si no tuvieran FOP, estas sustancias pasarían primero a través de los pulmones donde podrían degradarse, diluirse o metabolizarse.^{25,26} Diversos autores han descrito una disminución o desaparición de las migrañas en pacientes a los que se les cerró en forma percutánea el FOP o la CIA.^{27,28}

INDICACIONES DEL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FOP

Absolutas

1. *Stroke* criptogénico recurrente a pesar del tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes.
2. *Stroke* criptogénico en pacientes con contraindicación para el tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes.
3. Síndrome de platipnea-ortodeoxia.

Relativas

1. Buceadores.
2. Pacientes con migrañas inhabilitantes.
3. Embolismo pulmonar + FOP.
4. Estados de hipercoagulabilidad.
5. Primer *stroke* criptogénico y FOP.

Son necesarios estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, prospectivos que comparen el tratamiento médico con el cierre percutáneo del FOP para que este se convierta en una indicación absoluta.

NUESTRA EXPERIENCIA CON EL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FOP

Hemos realizado, entre octubre 2002 y marzo 2014, el procedimiento del cierre del FOP por cateterismo en 82 pacientes consecutivos con edades entre 25 y 70 años (mediana 42). El mecanismo de colocación se puede observar en las **Figuras 1 a 3**.

Setenta y siete (44 mujeres y 33 hombres) habían padecido *stroke* criptogénico, 2 eran buzos y 3 sufrían migrañas.

El diagnóstico de FOP se realizó con ecocardiograma transefágico con inyección de burbujas con prueba de Valsalva y se controló de esa manera durante todo el procedimiento, durante los 2 últimos años; el control se efectuó con ecocardiograma intracardíaco.

Realizamos punción percutánea de la vena femoral derecha en todos los pacientes. Con catéter de orificio terminal progresamos hasta la vena pulmonar izquierda superior a través del FOP. Con guía de intercambio en J retiramos catéter y entonces colocamos introductor y camisa para punción transeptal de Mullins de 9 French. Se retiró entonces el introductor dejando la camisa y a través de ella, con guía liberadora, se progresó ocluidor PFO Amplatzer de 25 o 35 mm de diámetro NR (SJM).

Una vez que se exteriorizó el disco distal en la aurícula izquierda (**Figura 1**), se retrajo todo el sistema de manera de apoyar el disco contra el tabique interauricular y manteniendo firme la guía liberadora se retiró la camisa; de esa manera se abrió el disco proximal en la

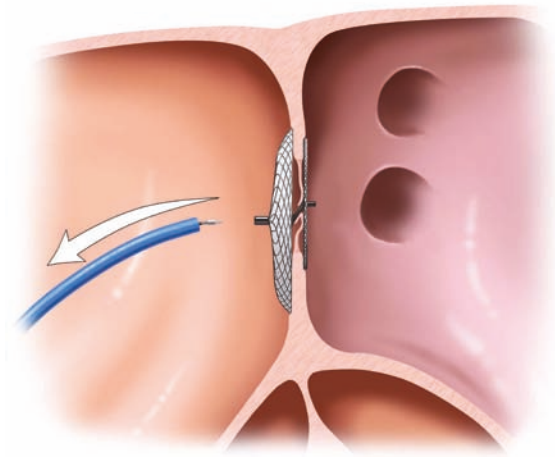


Figura 3. Una vez comprobada la posición del ocluidor, rotando la guía liberadora en el sentido contrario a las agujas del reloj, se libera el dispositivo, que ocluye el FOP.

aurícula derecha (**Figura 2**). Se comprobó su correcta posición por el ecocardiograma y tirando y empujando suavemente de la guía liberadora. La liberación del ocluidor (**Figura 3**) se logró rotando en forma antihoraria la guía liberadora.

Todos los pacientes fueron medicados posteriormente con aspirina 80 mg/día durante 6 meses y clopidogrel 75 mg/día por 3 meses.

En nuestra serie no hubo complicaciones relacionadas con el método, como embolizaciones, ni erosiones. Se produjo cierre completo en todos los pacientes a los 6 meses con control por ecocardiograma transtorácico.

No existió *stroke* recidivante en ningún paciente.

Estos resultados están de acuerdo con los reportados por el RESPECT *trial*, en el cual se demostró que, en pacientes con historia de *stroke* criptogénico y FOP, el cierre del FOP con el ocluidor Amplatzer redujo el riesgo de recurrencia entre 46,6 y el 72,7% en comparación con el tratamiento médico, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos por el tamaño de la muestra.²⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Overall JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta analysis of case control studies. *Neurology* 2000;55(8):1172-1179.
2. Wahl A, Windecker S, Meier B. Patent foramen ovale: pathophysiology and therapeutic options in symptomatic patients. *Minerva Cardioangiol* 2001;49(6):403-411.
3. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59(1):17-20.
4. Kerut E, Norfleet W, Plotnick G, Giles T. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *JACC* 2001;38(3):613-623.
5. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1066-1069.
6. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004;35(1):46-50.
7. Kedia G, Tobis J, Lee MS B. Patent foramen ovale: clinical manifestations and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2008;9(3):168-173.
8. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318(18):1148-1152.
9. Barrat DM, Harch PG, Van Meter K. Decompression illness in divers: a review of the literature. *Neurologist* 2002;8(3):186-202.
10. Germonpre P, Dendale P, Unger P, Balestra C. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* 1998;84(5):1622-1626.
11. Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;1(8637):513-514.

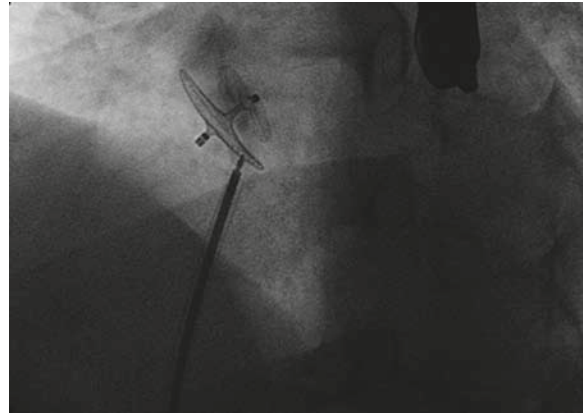


Figura 4. Se observa el dispositivo ya liberado. Se ve, además, la sonda del eco transesofágico

CONCLUSIONES

1. El cierre del FOP en pacientes menores de 55 años con *stroke* criptogénico es un tratamiento alternativo al tradicional (antiagregantes o anticoagulantes) y a la cirugía.
2. Son necesarios estudios aleatorizados que demuestren que, en estos casos, el cierre por dispositivo es una indicación absoluta.
3. *Stroke* criptogénico o ACVI recurrente + FOP = cierre percutáneo del FOP.
4. *Stroke* criptogénico o ACVI + FOP + aneurisma del *septum* interauricular (4%) = cierre percutáneo.
5. *Stroke* criptogénico o ACVI + FOP + trombosis venosa profunda = cierre percutáneo.
6. *Stroke* criptogénico o ACVI + FOP + antecedentes de SC = cierre percutáneo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los Dres. Luis De La Fuente y a Jorge Mrad como responsables de los Servicios de Hemodinamia de los Sanatorios Suizo, Los Arcos y Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento por haber confiado en ellos para colaborar en la resolución de sus pacientes.

12. Schwerzmann M, Seiler C, Lipp E, et al. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med* 2001;134(1):21-24.
13. Knauth M, Ries S, Pohmann S et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *BMJ* 1997;314(7082):701-705.
14. Walsh KP, Wilmshurst PT, Morrison WL. Transcatheter closure of patent foramen ovale using the Amplatzer septal occluder to prevent recurrence of neurological decompression illness in divers. *Heart* 1999;81(3):257-261.
15. Seward JB, Hayes DL, Smith HC, et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59(4):221-231.
16. Sorrentino M, Resnekov L. Patent foramen ovale associated with platypnea and orthodeoxia. *Chest* 1991;100(4):1157-1158.
17. Rao PS, Palacios IF, Bach RG, Bitar SR, Sideris EB. Platypnea-orthodeoxia: management by transcatheter buttoned device implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54(1):77-82.
18. Guerin P, Lambert V, Godart F, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28(2):164-168.
19. Delgado G, Inglessis I, Martin-Herrero F, et al. Management of platypnea-orthodeoxia syndrome by transcatheter closure of atrial communication: hemodynamic characteristics, clinical and echocardiographic outcome. *J Invasive Cardiol* 2004;16(10):578-582.
20. Mathew NT. Pathophysiology, epidemiology, and impact of migraine. *Clin Cornerstone* 2001;4(3):1-17.
21. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58(6):885-894.
22. Lamy C, Giannesini C, Zuber N, 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(3):706-711.
23. Lechner H, Ott E, Fazekas F, Pilger E. Evidence of enhanced platelet aggregation and platelet sensitivity in migraine patients. *Cephalalgia* 1985;5(2):89-91.
24. Fragoso YD. Reduction of migraine attacks during the use of warfarin. *Headache* 1997;37(10):667-668.
25. Sarchielli P, Alberti A, Vaianella L, et al. Chemokine levels in the jugular venous blood of migraine without aura patients during attacks. *Headache* 2004;44(10):961-968.
26. Sarchielli P, Gallai V. Nerve growth factor and chronic daily headache: a potential implication for therapy. *Expert Rev Neurother* 2004;4(1):115-127.
27. Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *JACC* 2005;45(4):489-492.
28. Yew W, Wilson NJ. Transcatheter atrial septal defect closure with the Amplatzer septal occluder: five-year follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64(2):193-196.
29. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092-1100.