

# Foramen oval permeable: situación actual

Ignacio Cruz-González, Jorge Solís, Ignacio Inglessis-Azuaje e Igor F. Palacios

Cardiology Division. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston. Massachusetts. Estados Unidos.

El foramen oval permeable es una lesión cardíaca congénita presente en el 25% de la población adulta. Su diagnóstico, evaluación y tratamiento han despertado un creciente interés desde que se propuso que esta entidad tiene relación con diversas patologías como el infarto cerebral criptogénico, el síndrome platipnea-ortodesoxia, el síndrome de descompresión o las migrañas. Sin embargo, hay datos contradictorios sobre estas asociaciones. De la misma forma, el tratamiento de elección en los pacientes con foramen oval permeable es un tema que permanece en discusión. Este artículo aborda una revisión sobre la anatomía, la embriología, la epidemiología, las asociaciones clínicas y las opciones terapéuticas de esta entidad.

**Palabras clave:** Foramen oval permeable. Tratamiento. Infarto criptogénico. Migrañas.

## Patent Foramen Ovale: Current State of the Art

Patent foramen ovale is a congenital cardiac lesion that persists into adulthood and which is present in over 25% of the adult population. Its diagnosis, evaluation and treatment have attracted increasing interest as it has been suggested that it may be associated with various pathologic conditions, such as cryptogenic stroke, platypnea-orthodeoxia syndrome, decompression sickness and migraine. However, data on these associations are contradictory. Similarly, the optimum treatment of patients with patent foramen ovale is still debated. This article contains a review of the anatomy, embryology and epidemiology of the condition, its association with other clinical disorders, and current therapeutic options.

**Key words:** Patent foramen ovale. Treatment. Cryptogenic stroke. Migraine.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La persistencia del foramen oval permeable (FOP) en adultos es un hallazgo común, del que se ha descrito una prevalencia del 25% en la población general<sup>1</sup>. En la mayoría de los casos, la presencia de FOP es un hallazgo casual sin repercusiones clínicas. Sin embargo, se ha señalado la posible relación del FOP con cuadros clínicos como accidentes cerebrovasculares embólicos<sup>2</sup>, el síndrome platipnea-ortodesoxia<sup>3</sup>, la embolia gaseosa de los buceadores<sup>4</sup> o las migrañas<sup>5</sup>. El tratamiento de elección del FOP todavía no está definido, y muchos de los estudios publicados presentan resultados contradictorios.

Su dudoso significado clínico, su gran prevalencia y las diferentes posibilidades terapéuticas que plantea constituyen la base de la gran atención que esta entidad está recibiendo en los últimos años.

En este artículo planteamos una práctica y concisa revisión de esta entidad incluyendo aspectos epidemiológicos, anatómicos, clínicos y terapéuticos.

## EPIDEMIOLOGÍA

Revisando los datos disponibles derivados de autopsias, la prevalencia del FOP en la población adulta se sitúa en torno al 25%<sup>1,6,7</sup>. Esta prevalencia disminuye con la edad y es del 20% en pacientes de edad > 80 años<sup>1</sup>. No se han encontrado diferencias significativas en prevalencia entre varones y mujeres<sup>1</sup>.

El tamaño del FOP varía desde 1 a 19 (media, 4,9) mm y aumenta con la edad. En la primera década de la vida el diámetro medio es de 3,4 mm y alcanza 5,8 mm en pacientes mayores de 90 años<sup>1</sup>.

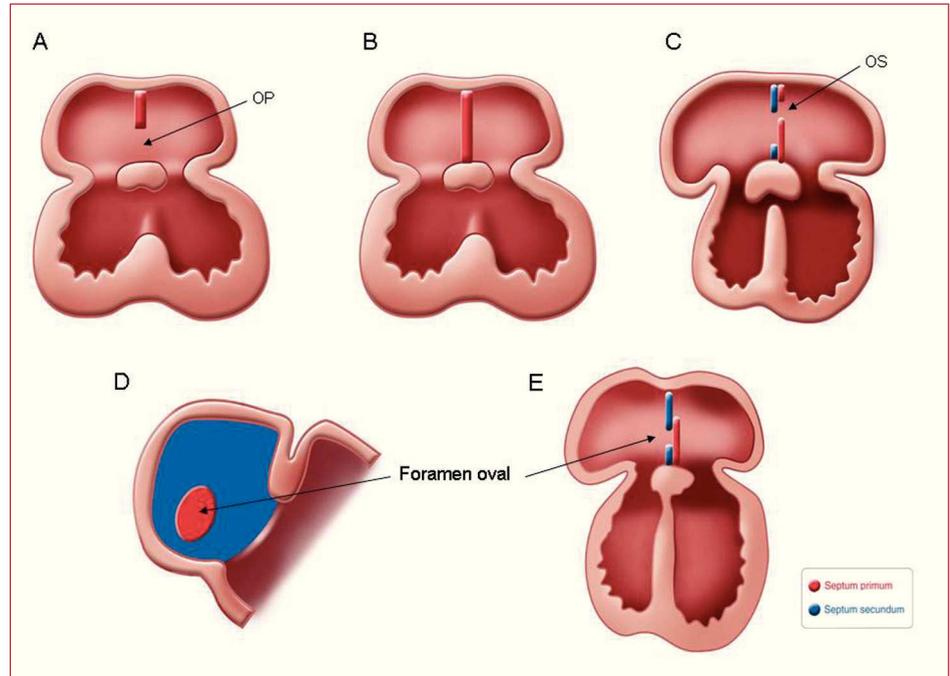
## EMBRIOLOGÍA

El foramen oval es una comunicación entre las aurículas necesaria durante la vida fetal, pues permite el paso de sangre oxigenada desde la placenta a la circulación sistémica del feto (fig. 1).

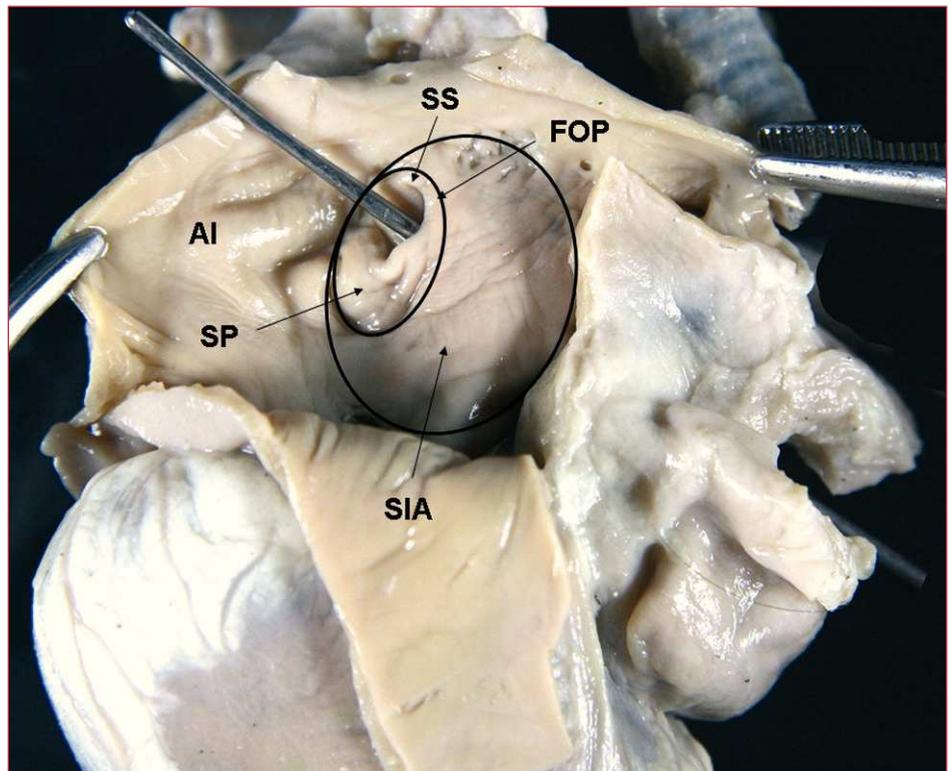
Inmediatamente después del nacimiento, tanto la presión en el lado derecho del corazón como las resis-

Correspondencia: Dr. I. Cruz González.  
Cardiology Division. Massachusetts General Hospital.  
Gray/Bigelow 800. 55 Fruit Street. Boston, MA 02114. Estados Unidos.  
Correo electrónico: [i-cruz@secardiologia.es](mailto:i-cruz@secardiologia.es)

**Fig. 1.** Formación embriológica del foramen oval. A: el septum primum empieza a crecer desde la porción media del techo de la aurícula común hacia los cojinetes endocárdicos y queda entre ambos el ostium primum (OP). B: fusión del septum primum con los cojinetes endocárdicos. C: se empieza a formar un segundo tabique, septum secundum, a la derecha del septum primum; un segundo orificio, ostium secundum (OS), se forma en la porción superior del septum primum; el septum secundum termina cubriendo el OS. D: vista lateral del tabique interauricular con el foramen oval. E: vista frontal del tabique interauricular.



**Fig. 2.** Fotografía que muestra el FOP mediante el paso de una sonda metálica; también se señalan las estructuras adyacentes. AI: pared libre de la aurícula izquierda; FOP: foramen oval permeable; SIA: septum interauricular; SP: septum primum; SS: septum secundum.



tencias vasculares pulmonares disminuyen bruscamente como consecuencia del llenado de los alvéolos pulmonares. Este fenómeno, junto con el aumento de la presión en la aurícula izquierda, consecuencia del incremento del retorno venoso, produce un cierre funcional del foramen oval. Durante los primeros 2 años de vida, las dos hojas se fusionan, y como resultado la

fosa oval queda cubierta únicamente por el tejido membranoso del septum primum.

Cuando este cierre no llega a producirse, el foramen oval permanece permeable en la edad adulta (fig. 2). Esto puede favorecer un cortocircuito derecha-izquierda durante el cruce de presiones que se produce en el ciclo respiratorio, fundamentalmente en telediástole, o

**TABLA 1. Resumen de los estudios sobre la sensibilidad y la especificidad diagnóstica de la ecocardiografía transtorácica (ETT) y la ecocardiografía transcraneal (ETC) con contraste, usando como técnica de referencia la ecocardiografía transesofágica (ETE)**

Autor	Año	Pacientes (n)	Técnica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Di Tullio <sup>22</sup>	1993	49	ETC	68	100
Devuyt <sup>23</sup>	1997	37	ETC	100	100
Belkin <sup>24</sup>	1994	43	ETT	50	92
Ha <sup>21</sup>	2001	136	ETT*	63	100
Van Camp <sup>25</sup>	2000	109	ETT*	100	100
Daniels <sup>26</sup>	2004	256	ETT*	91	97
Madala <sup>27</sup>	2004	71	ETT*	100	82

\*Segundo armónico.

en situaciones en que aumenta la presión en la aurícula derecha (tos, maniobra de Valsalva).

## ASOCIACIONES ANATÓMICAS

El FOP se asocia con otras anomalías cardíacas, como se expone a continuación.

### Aneurisma del septo interauricular (ASI)

Se considera que hay ASI cuando una parte o la totalidad del septo interauricular presenta una dilatación que protruye en la aurícula derecha o la izquierda durante el ciclo respiratorio. Aunque existen distintas definiciones, en general se considera que el ASI debe tener al menos un desplazamiento medio-lateral > 15 mm<sup>8</sup>. Su prevalencia en la población general es del 1% en los estudios de autopsias<sup>9</sup>, un 0,22-1,9% con ecocardiografía transtorácica<sup>10</sup>, un 2,2-4% con ecocardiografía transesofágica<sup>11,12</sup> y el 4,9% en pacientes sometidos a cirugía cardíaca<sup>13</sup>. Se ha descrito que el 33% de los pacientes con ASI al mismo tiempo presentan FOP<sup>14</sup>. Además, el FOP suele ser más grande en los pacientes con ASI<sup>15</sup>.

### Red de Chiari

La red de Chiari es un remanente embriológico de la válvula derecha del seno venoso, presente en un 2-3% de la población<sup>16</sup>. Por ecocardiografía aparece como una imagen lineal, hipermóvil y refractante, en continuidad con el techo de la aurícula o el septo interauricular. En adultos, la red de Chiari mantiene el flujo desde la vena cava al septo interauricular. Como resultado, Schneider et al<sup>17</sup> señalan que podría favorecer el FOP y el ASI. Así, el 83% de los individuos con red de Chiari también presentan FOP y el 24%, ASI<sup>17</sup>. Además, es más frecuente en los pacientes con infarto cerebral criptogénico que en pacientes a quienes se realiza ecocardiografía por otra causa (el 4,6 frente al 0,5%), lo que indica que podría facilitar la embolia paradójica<sup>17</sup>.

## Otras asociaciones

El FOP puede aparecer en relación con defectos del tabique interauricular (DTI). Khositseth et al<sup>18</sup> encontraron que el 10% de los pacientes remitidos para el cierre del FOP presentaban también DTI.

En algunas series, hasta el 80% de los pacientes con anomalía de Ebstein presentan FOP. Probablemente su relación se debe a la distensión de la aurícula derecha causada por la insuficiencia tricuspídea<sup>19</sup>.

Otras situaciones en las que aumenta la presión en la aurícula derecha, como la estenosis mitral, la insuficiencia mitral, el ductus arterioso persistente, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia ventricular derecha o la embolia pulmonar, podrían facilitar la dilatación del foramen oval y causar un cortocircuito derecha-izquierda.

## DETECCIÓN

Se recomienda descartar el FOP en cualquier paciente con infarto cerebral de origen desconocido.

Diferentes técnicas ecocardiográficas han sido utilizadas para la detección del FOP, como la ecocardiografía transtorácica (ETT), la ecocardiografía transesofágica (ETE) o la ecocardiografía transcraneal (ETC). Aunque la utilización del segundo armónico ha aumentado la sensibilidad del ETT<sup>20,21</sup>, la ETE sigue siendo la técnica de referencia. Los estudios más recientes que comparan estas técnicas ecocardiográficas se resumen en la tabla 1<sup>21-27</sup>.

### Ecocardiografía transtorácica

Teniendo en cuenta que el Doppler color sólo detecta un 5-10% de los cortocircuitos interauriculares<sup>28</sup>, es necesario realizar un estudio con contraste en los pacientes remitidos al laboratorio de ecocardiografía por sospecha de FOP. Aunque existen diferentes tipos de contrastes, la técnica más usada sigue siendo la inyección de microburbujas de suero salino agitado. Debe realizarse tanto en reposo como con maniobras que au-

menten la presión en la aurícula derecha (Valsalva, tos), puesto que mejora su sensibilidad diagnóstica<sup>21,29</sup>. El plano apical de cuatro cámaras suele ser el más adecuado para este tipo de estudio. La presencia de una sola microburbuja en la aurícula y el ventrículo izquierdos en los primeros tres latidos después de la opacificación de cavidades derechas se considera diagnóstico de FOP<sup>30</sup>. La mayoría de los casos en que aparecen microburbujas después del tercer latido corresponden a cortocircuitos intrapulmonares.

El número de microburbujas que atraviesan el FOP puede permitir cuantificar el tamaño del cortocircuito, pero en la literatura no existe acuerdo sobre su clasificación en diferentes grados de severidad, ya que este método puede ser muy variable debido a la diferencia en el número de microburbujas inyectadas, la velocidad de inyección, la vía escogida o la calidad de las maniobras de Valsalva<sup>31</sup>. En algunos laboratorios de ecocardiografía, en lugar de contar el número de microburbujas, se clasifica en: opacificación completa de cavidades izquierdas, opacificación casi completa o escasa opacificación. En cualquier caso, se considera que a mayor número de burbujas u opacificación hay mayor probabilidad de embolia paradójica<sup>32</sup>.

Además de la detección del FOP, la ETT permite descartar un ASI, y en los casos en que se detecte el FOP mediante Doppler color, nos ayudará a determinar la dirección del cortocircuito y comprobar si hay una o más fenestraciones.

La principal limitación de la ETT es su relativamente escasa sensibilidad, comparada con la de la ETE (tabla 1)<sup>21-27</sup>. Además, su definición en el estudio en detalle de la anatomía del septo interauricular es menor que con la ETE o la ecografía intracardiaca, lo que desaconseja su uso como técnica complementaria durante el cierre percutáneo del FOP.

### Ecocardiografía transesofágica

La ETE con contraste y Doppler color debe considerarse en caso de que el estudio transtorácico sea negativo o dudoso pero haya alta sospecha clínica de FOP. La ETE permite un estudio minucioso del septo interauricular, pues se visualiza la falta de coaptación del septum primum sobre la fosa oval (fig. 3). Schuchlenz et al demostraron que hay una buena correlación entre el tamaño del FOP medido mediante inflado de balón durante el procedimiento de cierre y la distancia septum primum-septum secundum medida por ETE.

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

La ETE nos permite, antes del intervencionismo, excluir otras posibles causas de embolias de origen car-

diaco y localizar y comprobar el número de defectos y si hay otras lesiones concomitantes. Durante el procedimiento intervencionista, proporciona monitorización directa guiando el despliegue del dispositivo para asegurar, por un lado, que asienta en el sitio correcto y, por otro, evitar complicaciones o interferencias con otras estructuras. También permite medir el tamaño del túnel, así como caracterizar su forma. Estos datos son importantes ya que, en túneles muy largos o muy tortuosos, algunos autores recomiendan no atravesar el FOP y realizar, en su lugar, una punción transeptal para conseguir un adecuado asentamiento del dispositivo<sup>33</sup>. Finalmente, durante el intervencionismo, la ETE es muy útil para determinar el tamaño del dispositivo que se implanta (fig. 3).

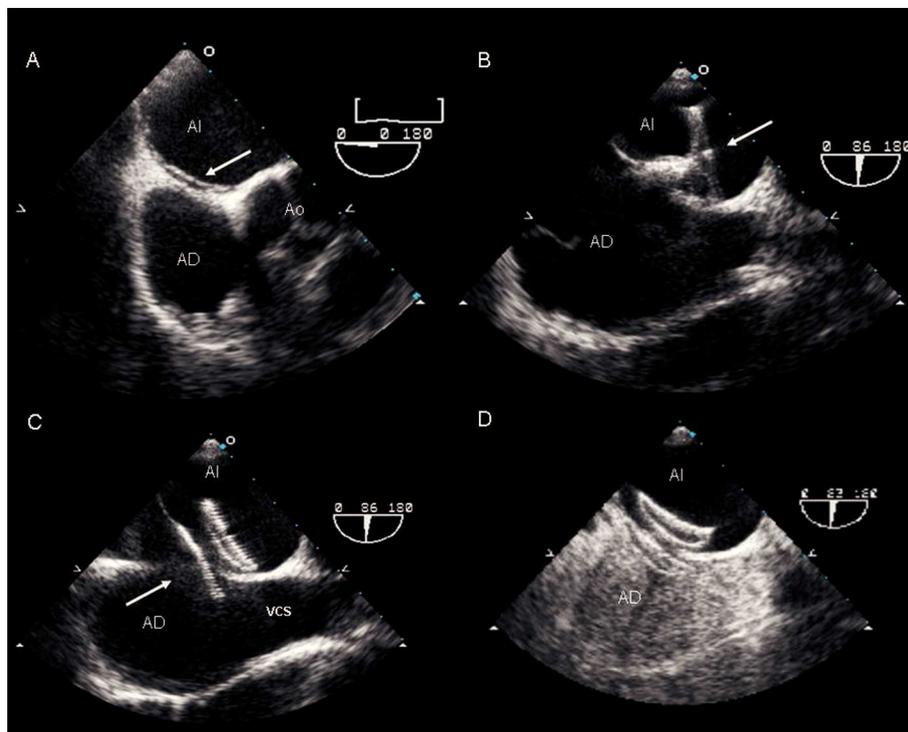
### Otras técnicas

**Ecocardiografía Doppler transcraneal.** Es una técnica con alta sensibilidad para la detección de FOP<sup>22</sup>; detecta el paso de microburbujas 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. Se utiliza un sistema de clasificación según el número de burbujas detectadas en los primeros 40 s tras las inyección: ninguna microburbuja (resultado negativo), 1-10 microburbujas, > 10 microburbujas sin opacificación y opacificación total<sup>34</sup>. Su principal limitación es que sólo indica la existencia de un cortocircuito derecha-izquierda, pero no distingue entre un cortocircuito intracardiaco y otro extracardiaco, y no proporciona ningún tipo de información anatómica sobre el FOP<sup>34</sup>.

**Resonancia magnética (RM) cardiaca.** Existen pocos estudios que comparen la RM y la ETE. Nusser et al<sup>35</sup> compararon 211 estudios con RM y ETE, y concluyeron que la RM es inferior a la ETE en la detección de cortocircuito derecha-izquierda y en la identificación de ASI.

**Ecocardiografía tridimensional (Eco3D).** Se ha demostrado que es una técnica útil para determinar el tamaño y la forma de los defectos interauriculares, pero su utilidad es escasa para el FOP debido a sus dimensiones más pequeñas y que se trata de un defecto dinámico, por lo que escapa a la resolución de la Eco3D<sup>36</sup>.

**Ecografía intracardiaca.** Se ha descrito la utilidad y la seguridad de esta técnica durante el cierre percutáneo del FOP<sup>37</sup>. Esta técnica, a diferencia de la ETT, no precisa anestesia general y permite caracterizar de forma adecuada el FOP, el túnel, el septo y el cortocircuito y es de gran utilidad para la colocación de los dispositivos de cierre percutáneo. Entre sus limitaciones



**Fig. 3.** Ecocardiografía transesofágica durante el procedimiento percutáneo de cierre del foramen oval permeable (FOP) mediante un dispositivo Amplatzer (AGA Medical Corporation, Plymouth, Minnesota, Estados Unidos). A: se comprueba la existencia de FOP (flecha). B: paso de la guía a través del FOP con el despliegue del disco (flecha), que quedará implantado en la aurícula izquierda. C: despliegue del segundo disco (flecha) en la aurícula derecha. D: estudio con contraste en el que se comprueba la ausencia de cortocircuito residual. AD: aurícula derecha. AI: aurícula izquierda. Ao: válvula aórtica. VCS: vena cava superior.

están el precio de la sonda, la utilización de un acceso venoso de al menos 9 Fr y la necesidad de un operador experimentado<sup>37</sup>.

## CLÍNICA

### Infarto cerebral criptogénico

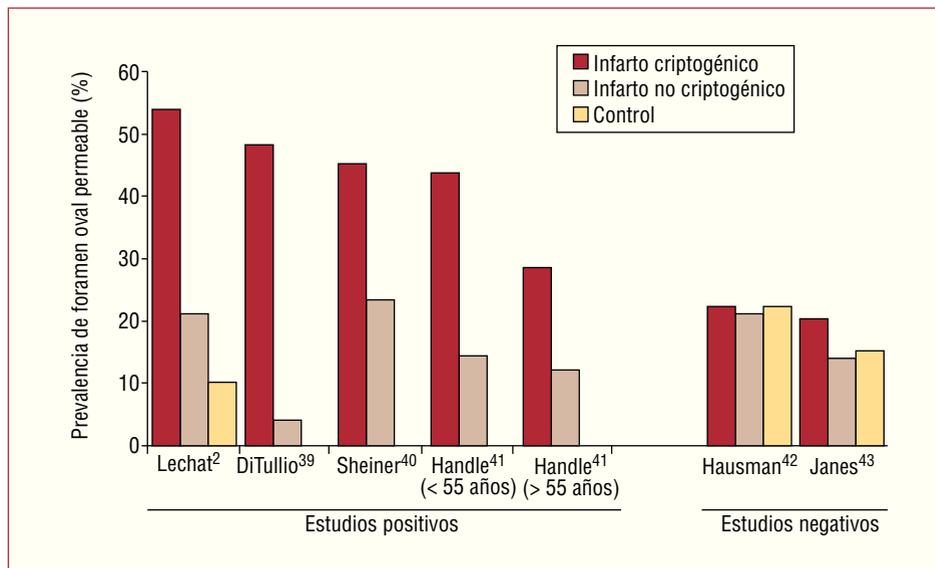
Aproximadamente el 40% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos son criptogénicos, es decir, sin causa aparente<sup>38</sup>. La asociación entre FOP e infarto cerebral criptogénico sigue siendo controvertida, pues hay estudios con resultados contradictorios (figs. 4 y 5)<sup>2,39-47</sup>. Los estudios que indican esta asociación postulan diferentes mecanismos implicados: *a*) embolia paradójica, con el paso de trombos desde el sistema venoso periférico a cavidades cardiacas izquierdas a través del FOP; *b*) formación de trombos en las aurículas como consecuencia de arritmias relacionadas con el FOP; *c*) formación de trombos en el canal del foramen oval, y *d*) estados de hipercoagulabilidad relacionados con el FOP. En el estudio PICCS (PFO and Cryptogenic Stroke Study), Homma et al<sup>45</sup> encontraron que los defectos y cortocircuitos más grandes presentaban un mayor riesgo de infarto criptogénico. Otros factores de riesgo parecen ser el cortocircuito espontáneo en reposo, sin maniobras de Valsalva<sup>48,49</sup>, una separación entre el septum primum y el septum secundum > 5 mm<sup>24,50</sup> o la presencia de ASI<sup>41</sup>.

En el metaanálisis realizado por Overell et al<sup>51</sup>, los pacientes menores de 55 años con FOP presentaron un mayor riesgo de eventos isquémicos y recurrencias que los pacientes mayores de 55 años (*odds ratio* [OR] = 6; intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,7-9,6 frente a OR = 2,26; IC del 95%, 0,9-5,3). Además, el subgrupo de pacientes jóvenes con ASI y FOP presentaban un alto riesgo de eventos isquémicos (OR = 15,5; IC del 95%, 2,8-85,8) si se compara con quienes sólo presentaban FOP o sólo ASI. Sin embargo, un estudio recientemente publicado<sup>41</sup> muestra que hay relación entre el FOP y el infarto criptogénico tanto en población joven (< 55 años) como en mayores (> 55 años). Además, de nuevo se confirma que en ambos grupos esta asociación fue mayor que en los pacientes que presentaban ASI<sup>41</sup>.

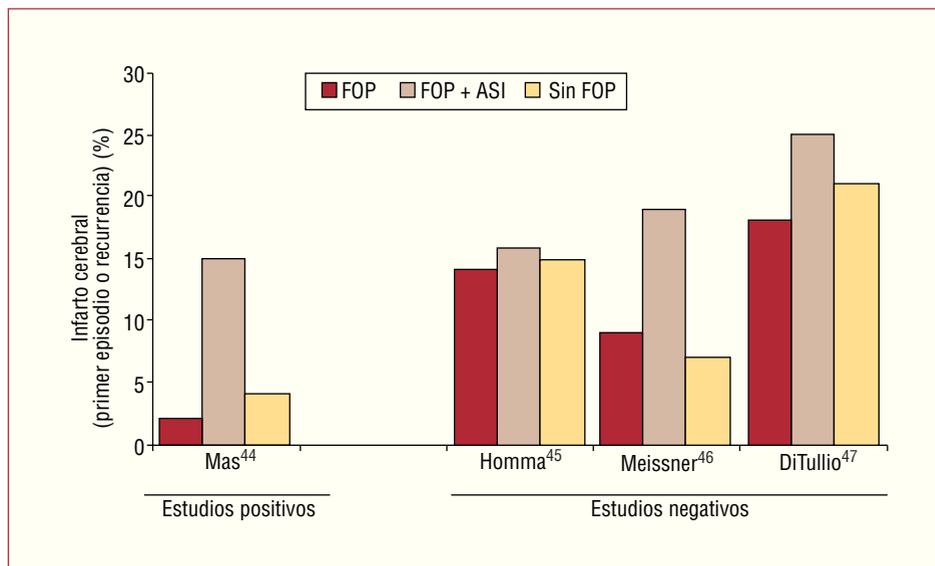
### Migrañas

En los últimos años se ha señalado que la migraña es un factor independiente de accidentes cerebrovasculares isquémicos, fundamentalmente en mujeres menores de 45 años que presentan migraña con aura<sup>52,53</sup>. De hecho, la prevalencia de lesiones subclínicas en el cerebro de este tipo de pacientes es 15 veces mayor que en grupos control<sup>54</sup>. Algunas hipótesis apuntan a que este tipo de migrañas se producen por el paso de pequeños émbolos venosos a través del FOP. Anzola et al<sup>5</sup> encontraron una prevalencia de FOP del 48% en

**Fig. 4.** Resumen de los principales estudios observacionales que analizan la relación entre infarto cerebral criptogénico y foramen oval permeable. Se muestra la prevalencia de foramen oval permeable en pacientes con infarto criptogénico, infarto no criptogénico y controles.



**Fig. 5.** Resumen de los principales estudios prospectivos que analizan la relación entre infarto cerebral criptogénico y foramen oval permeable (FOP). Se muestra el porcentaje de pacientes que presentan un primer episodio de infarto cerebral o infarto recurrente en el seguimiento según tuvieran FOP o FOP+ASI o no tuvieran FOP.



pacientes con migraña con aura, el 23% en pacientes con cefalea sin aura y el 20% en el grupo control. Wilmschurst et al<sup>55</sup> observaron que la migraña con aura era más frecuente en pacientes con FOP con cortocircuito de mayor tamaño espontáneo en reposo. Todos estos hallazgos han llevado a plantearse el cierre del FOP como tratamiento de este tipo de migrañas en pacientes seleccionados.

### Síndrome de platipnea-ortodesoxia

El síndrome de platipnea-ortodesoxia (SPO) se caracteriza por disnea e hipoxemia en bipedestación que mejoran en decúbito supino. El SPO puede ser causado por cortocircuito derecha-izquierda cardíaco o pulmonar, con mecanismos diferentes en uno u otro. En el

cortocircuito intracardiaco a través de un FOP, la hipoxemia postural parece ser consecuencia del redireccionamiento del flujo de la vena cava inferior hacia el septum interauricular por distorsión de las relaciones anatómicas. El diagnóstico de FOP con SPO debe realizarse con una prueba de mesa basculante, midiendo la saturación arterial en las diferentes posiciones, y ecocardiografía con contraste que demuestre el cortocircuito intracardiaco<sup>56</sup>.

### Otras

**Síndrome de descompresión.** Se ha demostrado la relación del FOP con este síndrome en buceadores<sup>4</sup>, más frecuente en aquellos con cortocircuito en reposo, ASI y mayor tamaño del FOP<sup>4</sup>.

**TABLA 2. Resumen de los resultados de las distintas posibilidades terapéuticas (tratamiento médico, cierre percutáneo, cierre quirúrgico) en pacientes con foramen oval permeable e infarto criptogénico**

	Seguimiento (meses), media	Infarto cerebral	AIT	Muerte	Combinado
Tratamiento médico	33	1,98 (1,48-2,6)	2,24 (1,71-2,89)	0,94 (0,53-1,55)	4,86 (3,78-5,94)
Cierre percutáneo	18	0,19 (0,05-0,49)	1,52 (1,04-2,15)	0,66 (0,18-1,69)	2,95 (1,75-4,66)
Cierre quirúrgico	22	0,34 (0,01-1,89)	3,71 (1,8-6,64)	0,85 (0,1-3,07)	5,55 (2,96-9,49)

AIT: accidente isquémico transitorio.

Resultados mostrados como eventos anuales cada 100 pacientes (intervalo de confianza del 95%). Modificado de Homma et al<sup>7</sup>.

**Embolias sistémicas.** Se han descrito casos de infarto agudo de miocardio<sup>57,58</sup> e infarto renal<sup>59</sup> relacionado con FOP.

## TRATAMIENTO

### Migrañas

No hay datos suficientes para recomendar el cierre percutáneo o quirúrgico del FOP en estos pacientes.

Diversos estudios no aleatorizados han descrito una mejoría sintomática en pacientes con migrañas con el cierre del FOP<sup>60</sup>. En nuestra experiencia encontramos que hasta un 76% de los pacientes con migraña experimentan una disminución significativa en la frecuencia o la intensidad de los episodios<sup>61</sup>. No obstante, sólo un estudio aleatorizado en pacientes con migrañas resistentes al tratamiento médico ha sido completado hasta el momento (MIST [Migraine Intervention with STARflex Technology]). Sus resultados definitivos no han sido publicados y los resultados preliminares comunicados indican que no hubo diferencias en el objetivo primario (eliminación de las cefaleas), pero sí hubo diferencias favorables al cierre del FOP en el objetivo secundario (el 50% de reducción en días con cefalea)<sup>62</sup>. La publicación de los resultados definitivos del estudio MIST, junto con los estudios aleatorizados (PREMIUM, ESCAPE, MIST II) que están en marcha, permitirá definir el papel del cierre del FOP en pacientes con migraña<sup>60</sup>.

### Síndrome de platipnea-ortodesoxia

El tratamiento definitivo de este síndrome es el cierre del FOP<sup>3,56</sup>.

El cierre del FOP en pacientes con SPO puede realizarse mediante abordaje quirúrgico o percutáneo. Actualmente el cierre percutáneo podría considerarse el tratamiento de elección, con una tasa inicial de éxito cercana al 100% y con una baja incidencia de complicaciones<sup>63-65</sup>. En nuestra experiencia, el cierre percutáneo consigue una resolución de los síntomas en todos los pacientes y un aumento estadísticamente significativo en la saturación de oxígeno (el 82,6 frente al 96,1%;  $p < 0,001$ )<sup>63</sup>.

### Infarto cerebral criptogénico

No se recomienda ninguna medida como prevención primaria del infarto criptogénico en pacientes con FOP. Las opciones terapéuticas disponibles para prevención secundaria incluyen el tratamiento médico (antiagregantes y anticoagulantes) y el cierre percutáneo o quirúrgico.

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

### Tratamiento médico

Aunque el tratamiento médico reduce la tasa de recurrencia, hasta un 5% de los pacientes presentan un segundo evento (muerte, infarto cerebral, accidente isquémico transitorio) pese al tratamiento médico en el primer año<sup>7</sup> (tabla 2). Hay datos contradictorios sobre la superioridad del tratamiento antiagregante respecto al tratamiento anticoagulante.

En el estudio WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrence Stroke Study), se aleatorizó a 2.206 pacientes con infarto cerebral (con o sin FOP) a ácido acetilsalicílico (AAS) (325 mg/día) o warfarina (objetivo, INR 1,4-2,8); tras 2 años de seguimiento, no hubo diferencias en la tasa de recurrencia o muerte ni en la tasa de hemorragias<sup>66</sup>.

De forma similar, en el estudio de Lausana<sup>67</sup> se siguió de forma prospectiva a 140 pacientes con FOP e infarto cerebral criptogénico tratados con AAS (250 mg/día), warfarina (objetivo, INR = 3,5) o cierre quirúrgico a elección del médico. No hubo diferencias en la tasa de infarto recurrente o muerte entre los distintos tratamientos con un seguimiento medio de 3 años.

El único estudio aleatorizado publicado que comparó AAS y warfarina en pacientes con FOP e infarto criptogénico es el estudio PICCS, un subanálisis del estudio WARSS. En este estudio se seleccionó a pa-

cientes con FOP e infarto criptogénico y se los aleatorizó a AAS (325 mg/día) o warfarina (objetivo, INR 1,4-2,8) y se comprobó que no hubo diferencias en la tasa de infartos recurrentes en el seguimiento a 2 años; sin embargo, los pacientes tratados con warfarina presentaron mayor tasa de hemorragias menores<sup>45</sup>. A la hora de valorar los resultados de ese estudio, se debe tener en cuenta que es un subanálisis del estudio WARSS que no fue diseñado para evaluar la superioridad de un tratamiento respecto al otro.

Por otro lado, hay indicios de mayor beneficio en los pacientes tratados con warfarina. Cujec et al<sup>68</sup> mostraron, en un estudio retrospectivo de pacientes con isquemia cerebral y FOP, que aquellos tratados con aspirina o sin tratamiento tenían una tasa de recurrencia 3 veces mayor que los pacientes tratados con warfarina. En el estudio de Mas et al<sup>44</sup>, se incluyó a 581 pacientes con infarto isquémico criptogénico tratados con AAS (300 mg/día), y en un seguimiento de 4 años no se encontraron diferencias en la tasa de recurrencias entre los pacientes que tenían FOP y los que no (el 2,3 frente al 4,2%).

Por lo tanto, no hay suficiente evidencia para afirmar qué tratamiento es superior, pero los datos disponibles han llevado a la AHA/American Stroke Association<sup>69</sup> y el American College of Chest Physicians<sup>70</sup> a recomendar el tratamiento con antiagregantes (AAS 50-325 mg; AAS 25 mg + dipyridamol 200 mg; clopidogrel 75 mg) como primera elección y reservar el tratamiento anticoagulante a los pacientes con trombosis venosa profunda o en estados de hipercoagulabilidad. No obstante, las guías de la American Academy of Neurology<sup>71</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<sup>72</sup>.

Basándonos en las recomendaciones de las guías de la AHA/American Stroke Association<sup>69</sup> y el American College of Chest Physicians<sup>70</sup> y en los datos del único estudio aleatorizado disponible<sup>45</sup>, consideramos que el tratamiento médico de elección en pacientes con FOP e infarto criptogénico es la AAS, salvo en los casos de trombosis venosa profunda o estado de hipercoagulabilidad, en los que recomendamos tratamiento anticoagulante (fig. 6).

### Tratamiento percutáneo

Multitud de estudios han descrito la seguridad y la eficacia del cierre percutáneo del FOP: con una tasa de éxito de un 86-100%<sup>73,74</sup>, la frecuencia de infarto cerebral recurrente es de 0 al 3,8% (tabla 2), lo que en la mayoría de las ocasiones refleja cierres incompletos o formación de trombos en el dispositivo<sup>75</sup>. Los resultados de nuestro grupo han mostrado un riesgo de infarto cerebral recurrente del 0,9% anual, con una supervivencia libre de recurrencias o reintervención del 96 y

el 90% en un seguimiento de 1 y 5 años respectivamente<sup>73</sup>.

Estos resultados han sido reproducidos en pacientes con FOP y ASI<sup>76</sup>. Wah et al<sup>77</sup> demostraron que no había diferencias en eficacia, tasa de complicaciones, eliminación del cortocircuito o tasa de eventos a largo plazo en pacientes con FOP o FOP y ASI cerrados de forma percutánea.

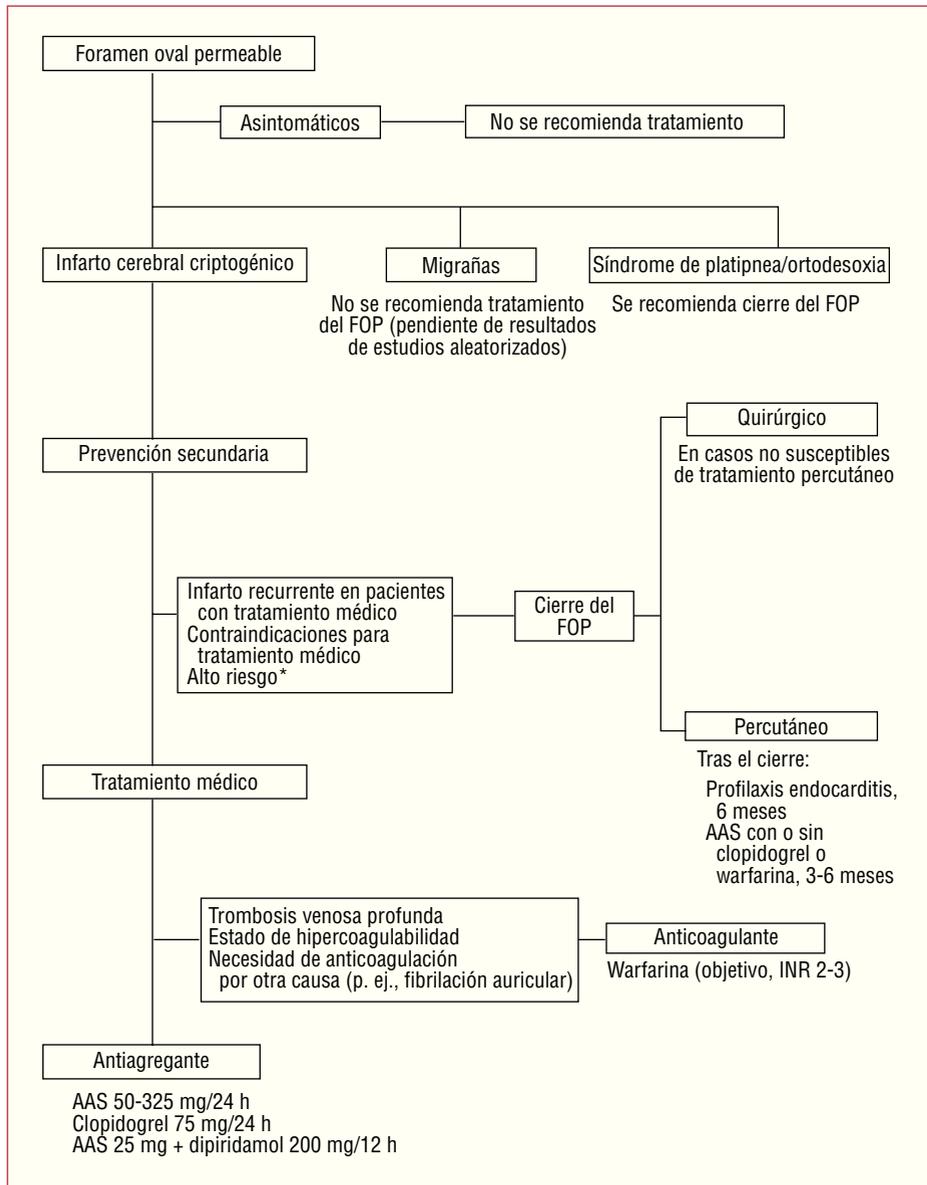
Las complicaciones de este procedimiento son infrecuentes. Una revisión que incluyó a 1.355 pacientes mostró que menos del 1,5% presentó complicaciones mayores (taponamiento, muerte, hemorragia mayor, embolia pulmonar o necesidad de cirugía), y la tasa de complicaciones menores fue del 7,9% (arritmia, fractura o embolización del dispositivo, embolia aérea, hematoma femoral o fístula)<sup>78</sup>.

Multitud de dispositivos han sido utilizados para el cierre percutáneo del FOP. Los más usados son el Amplatzer (AGA Medical Corporation, Plymouth, Minnesota, Estados Unidos) y el Cardioseal (NMT Medical Inc., Boston, Massachusetts, Estados Unidos) (tabla 3, fig. 7). En general, los datos publicados indican que ambos dispositivos son eficaces en la prevención de recurrencias<sup>79-81</sup>.

Sin embargo, se ha señalado que el riesgo de complicaciones podría depender del dispositivo usado<sup>82</sup>. En un estudio de 1.000 pacientes consecutivos con FOP cerrado de forma percutánea, se utilizaron 9 dispositivos distintos. La formación de trombos en el dispositivo fue más frecuente en los pacientes con Cardioseal<sup>83</sup>. En la misma línea, en el estudio de Anzai et al<sup>82</sup> se describe una frecuencia de trombos del 22% en los pacientes tratados con Cardioseal frente a ninguno entre los tratados con Amplatzer. Sin embargo, en la mayoría de los casos la detección del trombo no tiene implicaciones clínicas y se resuelve con tratamiento médico<sup>84</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 algunas instituciones se combina con tratamiento anticoagulante<sup>84</sup>, en especial en pacientes con estados de hipercoagulabilidad. Las guías de la American Heart Association recomiendan profilaxis de endocarditis durante 6 meses tras el procedimiento<sup>85</sup>.

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. La persistencia de un cortocircuito al menos moderado incrementa el riesgo relativo de un nuevo evento isquémico (RR, 3,4-4,2)<sup>75,86</sup>. El manejo más apropiado de estos pacientes con cortocircuito residual no está definido, pero se ha descrito la posibilidad de utilizar un segundo dispositivo percutáneo para conseguir el cierre completo<sup>87</sup>.



**Fig. 6.** Esquema de manejo de los pacientes con foramen oval permeable. \*Para algunos autores el FOP de alto riesgo anatómico (ASI, túnel largo, cortocircuito derecha-izquierda espontáneo) es una indicación para el cierre.

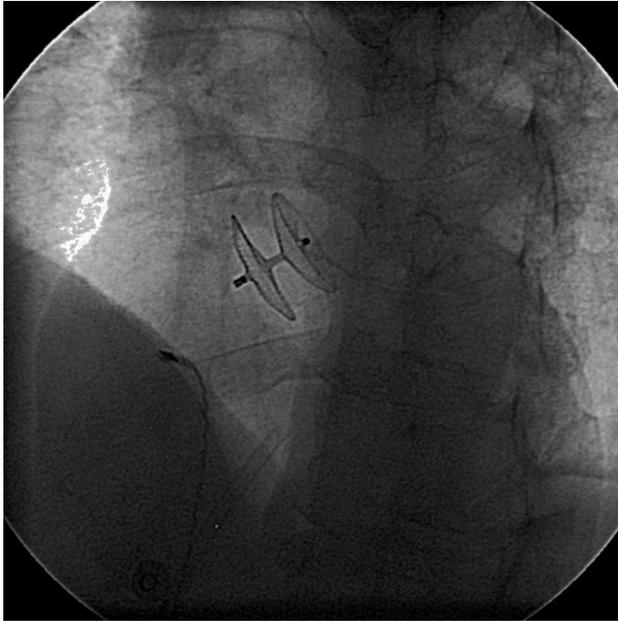
### Tratamiento médico frente a cierre percutáneo

En el momento actual no existen estudios aleatorizados que comparen el tratamiento médico con el tratamiento percutáneo, aunque se encuentran en fase de reclutamiento algunos estudios como el RESPECT y el CLOSURE I.

Como ya se ha comentado, el tratamiento médico reduce la tasa de recurrencia, pero hasta el 4,22% (IC del 95%, 3,43%-5,01%) de los pacientes presentan un segundo evento (infarto cerebral o accidente isquémico transitorio) pese al tratamiento médico en el primer año<sup>7</sup>. En los pacientes tratados con cierre percutáneo esta tasa se reduce al 1,62% (IC del 95%, 1,13%-2,24%) (tabla 2)<sup>7</sup>. Estas diferencias en la tasa de recurrencia indican que el tratamiento percutáneo podría

ser el tratamiento de elección. Sin embargo, la American Academy of Neurology no considera que haya suficiente evidencia para pronunciarse sobre la eficacia del cierre percutáneo o quirúrgico, y 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>69</sup>. Desde las diversas sociedades médicas se han realizado llamamientos a la población general y médica para incluir pacientes en los estudios aleatorizados para conseguir datos definitivos<sup>88</sup>.

En pacientes con infarto criptogénico y FOP, a la espera de los resultados de los estudios aleatorizados, el



**Fig. 7.** Imagen radioscópica que muestra un dispositivo percutáneo Amplatzer (AGA Medical Corp, Plymouth, Minnesota, Estados Unidos) que cierra un foramen oval permeable guiado mediante ecografía intracardiaca.

cierre percutáneo puede ser considerado el tratamiento de elección en pacientes en tratamiento médico con infarto recurrente, contraindicaciones para el tratamiento médico y, para algunos autores, FOP con alto riesgo anatómico (ASI o septum hiper móvil, túnel largo, cortocircuito derecha-izquierda espontáneo)<sup>89</sup> (fig. 6).

### Otras alternativas percutáneas

Recientemente se ha descrito por primera vez la utilización de la radiofrecuencia como método percutáneo de cierre del FOP. La experiencia inicial incluyó a 30 pacientes, y en 27 de ellos se consiguió la aplicación de la radiofrecuencia sin complicaciones significativas. 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>90</sup>.

Existen otras alternativas terapéuticas en desarrollo, como el HeartStitch PFO I (Sutura Inc, Fountain Valley, California, Estados Unidos), basado en un sistema automático de sutura, o el BioTREK (NMT Medical, Boston, Massachusetts), que es un dispositivo totalmente bioabsorbible<sup>91</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

Con la introducción del cierre percutáneo, el cierre quirúrgico se limita a casos seleccionados. Los resultados obtenidos con los dispositivos percutáneos son si-

milares a los obtenidos con cirugía<sup>92</sup>, incluso se ha descrito una mayor tasa de recurrencia en pacientes sometidos a cierre quirúrgico (4,05%; IC del 95%, 2,09%-7,07%) (tabla 2)<sup>7</sup>. La frecuencia de complicaciones es mayor en el cierre quirúrgico que en el percutáneo. Las series de casos publicadas<sup>92,93</sup> describen una tasa de infarto cerebral postoperatorio de 0 al 3,5%, con una mortalidad del 1,5%<sup>94</sup>.

Se han descrito otras alternativas quirúrgicas, como la cirugía mínimamente invasiva<sup>95</sup> o el cierre endoscópico<sup>96</sup>, que no superan los resultados del tratamiento percutáneo.

### Hallazgo casual durante cirugía cardiaca

El uso generalizado de la ETE durante los procedimientos de cirugía cardiaca ha hecho que el hallazgo casual de FOP sea frecuente. No hay datos suficientes para establecer unas pautas de manejo en esta situación<sup>97</sup>. Sin embargo, se considera que el FOP debe ser cerrado en el mismo acto quirúrgico si es altamente probable que se produzca el cortocircuito después de la cirugía (implante de dispositivos de ayuda ventricular, trasplante cardiaco) y se puede tenerlo en cuenta en los pacientes que precisan auriculotomía durante el acto quirúrgico (reemplazo valvular mitral, intervenciones sobre la válvula tricúspide).

### CONCLUSIONES

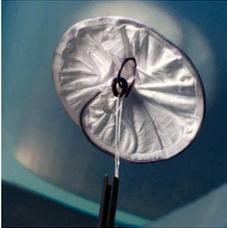
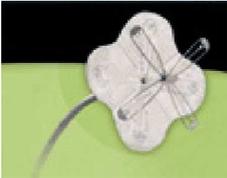
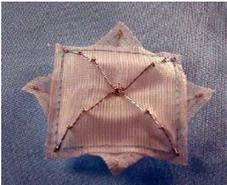
El FOP en adultos es un hallazgo frecuente que, en la mayoría de los casos, no presenta ninguna implicación clínica. Sin embargo, se ha señalado, aunque los datos son contradictorios, que puede estar implicado como factor relacionado o causal en accidentes cerebrovasculares embólicos, el SPO o las migrañas. El tratamiento del FOP, especialmente en pacientes con infarto criptogénico, no está definido. A la espera de los resultados de los estudios aleatorizados que están en marcha, la evidencia científica disponible no determina la superioridad del cierre percutáneo/quirúrgico respecto al tratamiento médico (antiagregante/anticoagulante), aunque algunos datos indirectos respaldan esta opción.

Por lo tanto, su gran prevalencia, su dudoso significado clínico y las diferentes posibilidades terapéuticas disponibles determinan la importancia actual de esta entidad y aseguran su relevancia clínica en los próximos años.

### AGRADECIMIENTOS

El Dr. Cruz-González agradece la colaboración de la Sociedad Española de Cardiología (Beca de la SEC 2007 para formación en investigación post-residencia en centros extranjeros) y de Medtronic Iberia SL en la financiación de su estancia en el Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, de Boston. El Dr. Jorge Solís agradece la

**TABLA 3. Dispositivos percutáneos más frecuentemente utilizados para el cierre percutáneo del foramen oval permeable**

	Diseño	Ventajas	Desventajas	Fotografía
Helex	Guía de nitinol con cubierta de PTFE	Flexible, bajo perfil, pequeña superficie. Fácilmente retraíble (incluso después de liberado)	Diseñado para cierre de DTI. Escasa experiencia en el cierre de FOP. Embolización. Más cortocircuito residual	
Amplatzer	Doble disco autocentrable	Fácilmente retraíble. Gran experiencia. Fácil uso	Erosión tardía. Alergia al níquel	
Premere	Doble ancla	Diseñado específicamente para cierre de FOP. Flexible, bajo perfil, pequeña superficie. Ajustable al tamaño del túnel	Escasa experiencia	
CardioSEAL	Doble paraguas, no autocentrable*	Gran experiencia. Flexible	No autocentrable*. Difícil montaje*. Difícil retirada. Formación de trombos	

DTI: defecto del septo interauricular; FOP: foramen oval permeable.

\*La nueva generación (STARFlex) es autocentrable y premontado.

Amplatzer (AGA Medical Corporation, Plymouth, Minnesota, Estados Unidos); Cardioseal/STARFlex (NMT Medical Inc, Boston, Massachusetts, Estados Unidos); Premere (St. Jude Medical Inc, St. Paul, Minnesota, Estados Unidos); Helex (WL Gore & Associates Inc, Flagstaff, Arizona, Estados Unidos).

colaboración de la Sociedad Española de Cardiología (Beca de la SEC 2007 para formación en investigación post-residencia en centros extranjeros) en la financiación de su estancia en el Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, de Boston.

Los autores agradecen la colaboración de Daniel Jiménez en la elaboración de las figuras y al Dr. S. Houser su ayuda en la obtención de las fotografías.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:17-20.
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318:1148-52.
- Medina A, De Lezo JS, Caballero E, Ortega JR. Platypnea-orthodeoxia due to aortic elongation. *Circulation.* 2001;104:741.
- Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J.* 2004;25:1014-20.
- Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology.* 1999;52:1622-5.
- Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community.* *Mayo Clin Proc.* 1999;74:862-9.
- Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation.* 2005;112:1063-72.
- Franke A, Hanrath P. The role of atrial septal abnormalities in cryptogenic stroke —still questionable? *Eur Heart J.* 2001; 22:198-200.
- Silver MD DJ. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med.* 1978;102:62-5.
- Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:644-56.
- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation.* 1999;99:1942-4.

12. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:1223-9.
13. Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysms: A prospective, long-term study. *Am Heart J.* 2000;139:149-52.
14. Muge A, Daniel WG, Angermann C, Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation.* 1995;91:2785-92.
15. Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovales: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J.* 2003;145:730-6.
16. Werner JA, Cheitlin MD, Gross BW, Speck SM, Ivey TD. Echocardiographic appearance of the Chiari network: differentiation from right-heart pathology. *Circulation.* 1981;63:1104-9.
17. Schneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:203-10.
18. Khositseth A, Cabalka AK, Sweeney JP, Fortuin FD, Reeder GS, Connolly HM, et al. Transcatheter Amplatzer device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:35-41.
19. Attenhofer Jost CH, O'Leary PW, Warnes CA, Tajik AJ, Seward JB. Left heart lesions in patients with Ebstein anomaly. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:361-8.
20. Kuhl HP, Hoffmann R, Merx MW, Franke A, Klotzsch C, Lepper W, et al. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging: diagnostic alternative to transesophageal echocardiography for the detection of atrial right to left shunt in patients with cerebral embolic events. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1823-30.
21. Ha JW, Shin MS, Kang S, Pyun WB, Jang KJ, Byun KH, et al. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol.* 2001;87:669-71.
22. Di Tullio M, Sacco RL, Massaro A, Venkatasubramanian N, Sherman D, Hoffmann M, et al. Transcranial Doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Int J Card Imaging.* 1993;9:1-5.
23. Devuyt G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol.* 1997;38:21-5.
24. Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J.* 1994;128:520-5.
25. Van Camp G, Franken P, Melis P, Cosyns B, Schoors D, Vanoverschelde JL. Comparison of transthoracic echocardiography with second harmonic imaging with transesophageal echocardiography in the detection of right to left shunts. *Am J Cardiol.* 2000;86:1284-7.
26. Daniels C, Weytjens C, Cosyns B, Schoors D, De Sutter J, Paelinck B, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr.* 2004;5:449-52.
27. Madala D, Zaroff JG, Hourigan L, Foster E. Harmonic imaging improves sensitivity at the expense of specificity in the detection of patent foramen ovale. *Echocardiography.* 2004;21:33-6.
28. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* Philadelphia: WB Saunders; 2004.
29. Kronik G, Slany J, Moesslacher H. Contrast M-mode echocardiography in diagnosis of atrial septal defect in acyanotic patients. *Circulation.* 1979;59:372-8.
30. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 1994;25:582-6.
31. Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology.* 1998;50:1423-8.
32. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med.* 2000;109:456-62.
33. Ruiz CE, Alboliras ET, Pophal SG. The puncture technique: a new method for transcatheter closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;53:369-72.
34. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10:490-6.
35. Nusser T, Hoher M, Merkle N, Grebe OC, Spiess J, Kestler HA, et al. Cardiac magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in patients with transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:322-9.
36. Mehmood F, Vengala S, Nanda NC, Dod HS, Sinha A, Miller AP, et al. Usefulness of live three-dimensional transthoracic echocardiography in the characterization of atrial septal defects in adults. *Echocardiography.* 2004;21:707-13.
37. Ponnuthurai FA, Van Gaal WJ, Burchell A, Mitchell AR, Wilson N, Ormerod OJ. Safety and feasibility of day case patent foramen ovale (PFO) closure facilitated by intracardiac echocardiography. *Int J Cardiol* 2007 Nov 23 [Epub ahead of print].
38. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol.* 1989;25:382-90.
39. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med.* 1992;117:461-5.
40. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke.* 1998;29:944-8.
41. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med.* 2007;357:2262-8.
42. Hausmann D, Muge A, Becht I, Daniel WG. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol.* 1992;70:668-72.
43. Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol.* 1994;74:596-9.
44. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001;345:1740-6.
45. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105:2625-31.
46. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:440-5.
47. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:797-802.
48. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke.* 2000;31:2407-13.
49. Mesa D, Franco M, Suárez de Lezo J, Muñoz J, Rus C, Delgado M, et al. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes jóvenes con accidente isquémico cerebral de causa desconocida. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:662-8.

50. Hausmann D, Mugge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1030-8.
51. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55:1172-9.
52. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ.* 1999;318:13-8.
53. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet.* 1996;347:1503-6.
54. Kruit MC, Van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004;291:427-34.
55. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci (Lond).* 2001;100:215-20.
56. Cheng TO. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a definitive treatment for platypnea-orthodeoxia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;51:120.
57. Diaz Castro O, Bueno H, Nebreda LA. Acute myocardial infarction caused by paradoxical tumorous embolism as a manifestation of hepatocarcinoma. *Heart.* 2004;90:e29.
58. Agostoni P, Gasparini G, Destro G. Acute myocardial infarction probably caused by paradoxical embolus in a pregnant woman. *Heart.* 2004;90:e12.
59. Carey HB, Boltax R, Dickey KW, Finkelstein FO. Bilateral renal infarction secondary to paradoxical embolism. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:752-5.
60. Schwertzmann M, Nedeltchev K, Meier B. Patent foramen ovale closure: a new therapy for migraine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:277-84.
61. Renfigo-Moreno PPI, Inglessis I, McNamara, Lievens M, Demirjian ZN, Cruz-Gonzalez I, et al. Catheter closure of patent foramen ovale improves symptom burden in migraine patients. *International Stroke Conference.* New Orleans; 2008.
62. Dowson A WP, Mullen M, Muir K, Nightingale S. A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of patent foramen ovale closure with the STARFlex septal repair implant to prevent refractory migraine headaches: the MIST trial. *55th Annual American College of Cardiology Scientific Late-Breaking Clinical Trials Sessions.* Atlanta; 2006.
63. Delgado G, Inglessis I, Martin-Herrero F, Yoerger D, Liberthson R, Buoanno F, et al. Management of platypnea-orthodeoxia syndrome by transcatheter closure of atrial communication: hemodynamic characteristics, clinical and echocardiographic outcome. *J Invasive Cardiol.* 2004;16:578-82.
64. Guerin P, Lambert V, Godart F, Legendre A, Petit J, Bourlon F, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005;28:164-8.
65. Ortega Trujillo JR, Suárez de Lezo Herrerros de Tejada J, García Quintana A, Melián Nuez F, Rodríguez Delgado R, Medina Fernández-Aceytuno A. Cierre percutáneo de foramen oval permeable en el síndrome platipnea-ortodesoxia. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:78-81.
66. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345:1444-51.
67. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group.* *Neurology.* 1996;46:1301-5.
68. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol.* 1999;15:57-64.
69. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation.* 2006;113:e409-49.
70. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:S483-512.
71. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004;62:1042-50.
72. Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med.* 2005;353:2361-72.
73. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, Colon-Hernandez PJ, Delgado G, Inglessis I, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation.* 2002;106:1121-6.
74. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart.* 2005;91:444-8.
75. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation.* 2000;101:893-8.
76. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Segura J, Mesa D. Tratamiento percutáneo de los aneurismas del septo interauricular. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:222-6.
77. Wahl A, Krumdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:377-80.
78. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;139:753-60.
79. Braun M, Glied V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J.* 2004;25:424-30.
80. Post MC, Van Deyk K, Budts W. Percutaneous closure of a patent foramen ovale: single-centre experience using different types of devices and mid-term outcome. *Acta Cardiol.* 2005;60:515-9.
81. Slavin L, Tobis JM, Rangarajan K, Dao C, Krivokapich J, Liebeskind DS. Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *Am J Cardiol.* 2007;99:1316-20.
82. Anzai H, Child J, Natterson B, Krivokapich J, Fishbein MC, Chan VK, et al. Incidence of thrombus formation on the CardioSEAL and the Amplatzer interatrial closure devices. *Am J Cardiol.* 2004;93:426-31.
83. Krumdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:302-9.
84. Drighil A, El Mosalami H, Elbadaoui N, Chraïbi S, Bennis A. Patent foramen ovale: a new disease? *Int J Cardiol.* 2007;122:1-9.
85. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the

- American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-54.
86. Shishehbor MH, Christofferson RD, Tuzcu EM, Kapadia SR. Long-term results after PFO closure. *Heart*. 2008;94:100.
  87. Schwerzmann M, Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Mattle HP, Seiler C, et al. Implantation of a second closure device in patients with residual shunt after percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63:490-5.
  88. Slottow TL, Steinberg DH, Waksman R. Overview of the 2007 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on patent foramen ovale closure devices. *Circulation*. 2007;116:677-82.
  89. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart*. 2004;90:219-24.
  90. Sievert H, Fischer E, Heinisch C, Majunke N, Roemer A, Wunderlich N. Transcatheter closure of patent foramen ovale without an implant: initial clinical experience. *Circulation*. 2007;116:1701-6.
  91. Majunke N, Sievert H. ASD/PFO devices: what is in the pipeline? *J Interv Cardiol*. 2007;20:517-23.
  92. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation*. 1999;100:II171-5.
  93. Devuyt G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology*. 1996;47:1162-6.
  94. Nendaz MR, Sarasin FP, Junod AF, Bogousslavsky J. Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: antithrombotic therapy, foramen closure, or therapeutic abstention? A decision analytic perspective. *Am Heart J*. 1998;135:532-41.
  95. Deeik RK, Thomas RM, Sakiyalak P, Botkin S, Blakeman B, Bakhos M. Minimal access closure of patent foramen ovale: is it also recommended for patients with paradoxical emboli? *Ann Thorac Surg*. 2002;74:S1326-9.
  96. Argenziano M, Oz MC, Kohmoto T, Morgan J, Dimitui J, Mongero L, et al. Totally endoscopic atrial septal defect repair with robotic assistance. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II191-4.
  97. Sukernik MR, Bennett-Guerrero E. The incidental finding of a patent foramen ovale during cardiac surgery: should it always be repaired? A core review. *Anesth Analg*. 2007;105:602-10.