

¹CR cardiología, Hospital regional de Talca, Séptima región del Maule, Chile.

²Unidad de ecocardiografía, Hospital Clinic, Barcelona, España.

³Cardiólogo, Fellow ecocardiografía Hospital Clinic Barcelona, España.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 14 de abril de 2018, aceptado el 6 de julio de 2018.

Correspondencia a:

Eric Fuentes Latorre
Sección diagnóstico no invasivo, Instituto cardiovascular, Hospital Clinic Barcelona.

Planta 4 escalera 3. Villarroel 170, 08036 Barcelona. España.
efuentescl@gmail.com

Archivos complementarios en:
<https://vimeo.com/292434963>
<https://vimeo.com/292435044>
<https://vimeo.com/292434873>
<https://vimeo.com/292434672>

Trombo a través de foramen oval permeable: embolia paradójica cerebral y factores de alto riesgo de recurrencia. Caso clínico

ERIC FUENTES LATORRE^{1,a}, BÁRBARA VIDAL HAGEMEIJER²

Paradoxical embolism due to a persistent patent foramen ovale. Report of one case

Patent Foramen Ovale (PFO) is one of the most frequent congenital defects in adults. Its prevalence in middle-aged adults is close to 25-30% and may cause paradoxical embolic phenomena. We report a 45 years old male admitted for an ischemic stroke with an occlusion of the left terminal internal carotid artery. A thrombectomy was performed. Searching for possible sources of emboli, a patent foramen ovale was detected in an echocardiography, with an hypoechoogenic examination image passing through it. Anticoagulant therapy was started and the patient had an uneventful evolution.

(Rev Med Chile 2018; 146: 1210-1214)

Key words: Echocardiography; Embolism, Paradoxical; Foramen Ovale, Patent; Stroke.

La prevalencia del FOP en la población adulta fluctúa entre 25 a 30% llegando a 40-50% en aquellos que han sufrido un ACE criptogénico⁴. Se estima que entre 15-25% del total de los ictus isquémicos son considerados criptogénicos. Todo parece indicar que este tipo de Ictus es una entidad diagnóstica de exclusión lograda tras un análisis exhaustivo que permita descartar otras causas⁵. Hasta en 22% de ACE considerados criptogénicos existían accidentes de placa de arterias adyacentes a la isquemia incluso con arterias con menos de 50% de estenosis⁶. Por otro lado, la detección de FA paroxística silente^{7,8} podría reducir el real impacto del FOP como causa de esta entidad.

El fenómeno fisiopatológico clave del FOP en el ictus criptogénico es la embolia paradójica. La mayor parte de las veces se infiere este mecanismo a través de un ecocardiograma transesofágico (“Gold standard”) y prueba de burbujas que lo acredite, sin embargo, no siempre un FOP permeable nos debiera indicar una directa intervención en la

etiología. La oportunidad de la demostración de la embolia paradójica permite relacionar fuertemente la participación de este defecto en la etiología del ictus, situación que no es frecuente de obtener en la práctica diaria. Por otro lado, presencia de factores anatómicos de alto riesgo puede inclinarnos hacia el cierre versus la terapia médica como conducta definitiva.

Caso clínico

Hombre de 45 años con antecedentes de esclerodermia, dislipidemia y hábito tabáquico activo. Portador de DAI, en contexto de miocardiopatía dilatada diagnosticada en el estudio tras muerte súbita ocurrida durante actividad deportiva. Catterismo coronario normal y resonancia cardíaca que evidenció una extensa fibrosis subendocárdica biventricular sugerente de cardiopatía evolucionada.

Ingresó por presentar de forma súbita dis-

minución del nivel de conciencia asociado a hemiparesia de extremidades derechas, disartria y afasia. La evaluación neurológica determina presencia de ictus isquémico. TAC craneal basal descarta sangrado y signos isquémicos agudos iniciándose fibrinólisis con rTPA. El angio TAC cerebral muestra oclusión de la arteria carótida interna terminal izquierda (TICA) con ausencia de repleción de contraste, sugestivo de trombo. Se realiza micro-cateterismo selectivo de la arteria ocluida logrando trombectomía con abundante aspiración de trombo y recanalización completa del vaso en grado TIC1 3.

Al día siguiente a su ingreso, evoluciona correctamente sin focalización motora, orientado, sin afasia o disartria. TAC Craneal de control demuestra hiperdensidad en los ganglios basales izquierdos sin sangrado, iniciando infusión con heparina. Para estudio de fuente embólica se solicita Ecocardiograma transtorácico (ETT) que demuestra aneurisma del septum interauricular con foramen oval permeable e imagen hiperecogénica atravesándolo, de aspecto serpenteante y móvil hacia la aurícula izquierda (AI) compatible con trombo (Figura 1A, 1B).

Presenta episodio de desaturación hasta 86% que cede tras aumentar el aporte de oxígeno y diuréticos. Angio TAC confirma presencia de trombo de 16 mm adherido a la pared medial de la aurícula derecha (AD) descartando tromboembolismo pulmonar. Ecotomografía Doppler de

extremidades inferiores sin signos de trombosis venosa profunda. Durante los días posteriores a su ingreso, mantiene satisfactoria evolución cardiológica y neurológica. Terapia con heparina se traslapa a acenocumarol logrando INR terapéutico. Ecocardiograma transesofágico realizado a los 2 meses posterior al ictus muestra resolución del trombo en FOP (Figura 2B)

Discusión

Los últimos estudios muestran que los pacientes con ACE criptogénico y un FOP, que posea ciertas asociaciones de alto riesgo, serían los más beneficiados con el cierre percutáneo del defecto versus la terapia médica. Por ecocardiografía podemos precisar la existencia de asociaciones anatómicas que pudieran conferirle a este defecto un mayor riesgo:

- Aneurisma del septum interatrial (ASI): Corresponde al movimiento y “abombamiento” del septum interatrial presente en 35% de los FOP, siendo estos de mayor tamaño. Con cada latido cardiaco, el ASI puede abrir el FOP incrementando el pasaje de trombos desde el sistema venoso al arterial^{9,10} (Figura 2A).
- Red de Chiari: Vestigio embriológico de la válvula derecha del seno venoso, presente en el 3% de la población y en hasta 80% de los que posee un FOP⁵. Conduciría la sangre desde las cavas al septum interatrial¹¹.

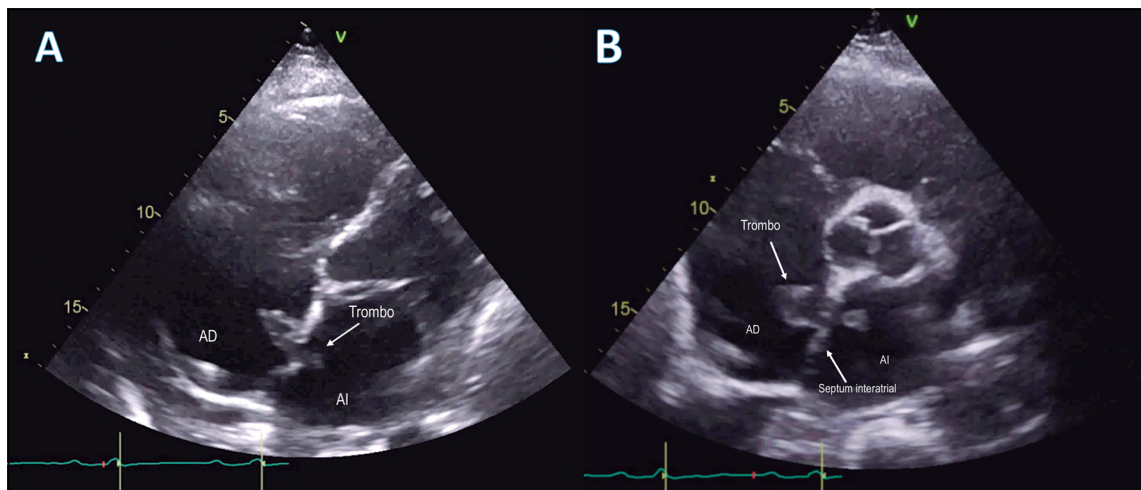


Figura 1.

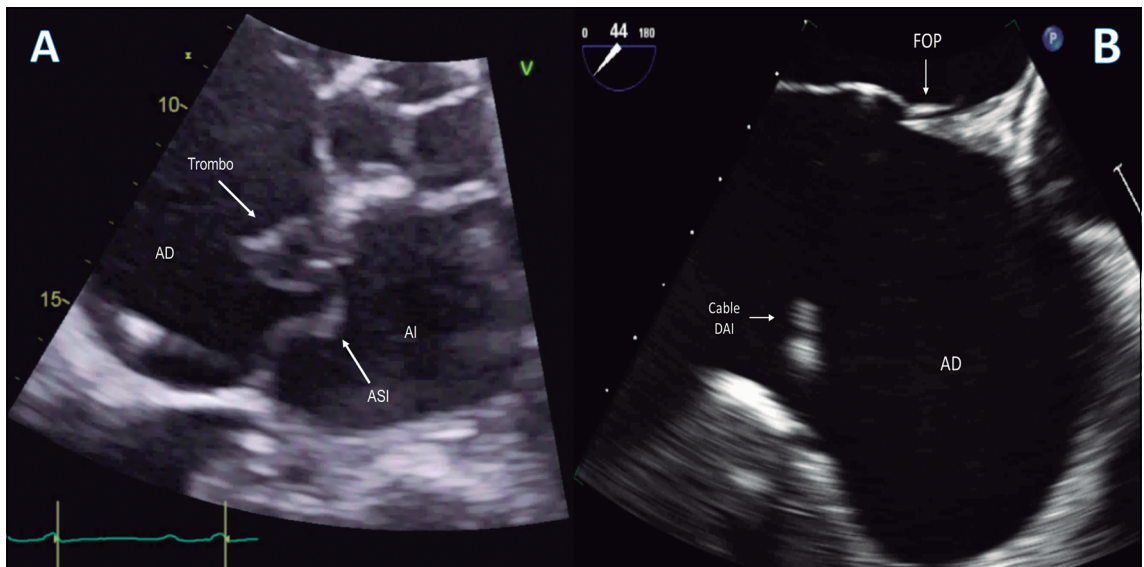


Figura 2.

- Válvula de Eustaquio prominente: Estructura proyectada en la entrada de la vena cava inferior y que también es considerada de riesgo debido a que encauzaría el flujo de la vena cava inferior directamente al septum interatrial¹¹
- FOP mayores a 5 mm, con la factibilidad de un *shunt* y émbolos de mayor tamaño (Figura 2B).

Hoy en día, la terapia médica con antiagregante plaquetario es la terapia de elección frente a un paciente con primer ACE criptogénico y FOP, indicándosele el cierre percutáneo en casos de recurrencias, especialmente en pacientes jóvenes. El uso de anticoagulación no demuestra mayor beneficio como terapia primaria comparada con los antiagregantes^{12,13}, además de aumentar el riesgo de sangrado, siendo justificado su uso en situaciones demostradas de trombosis venosas o fenómenos de hipercoagulabilidad¹⁴.

Considerando que 5% de los ACE criptogénicos recurren al año pese a una terapia médica basada en un antiagregante, era válido pensar que el cierre de este defecto sería una solución definitiva. El cierre percutáneo del FOP es un procedimiento técnicamente factible y con una tasa de complicaciones menor a 1%¹⁵. Varios metaanálisis¹⁶ mencionaron el potencial beneficio que resultaba su cierre versus la terapia médica. Fue tras la apa-

rición de los estudios randomizados CLOSURE I, PC TRIAL y RESPECT que el tema empezó a ser abordado de manera más profunda. El estudio CLOSURE I¹⁷ comparaba el cierre percutáneo del FOP con el dispositivo STARFlex más terapia médica, no logrando demostrar superioridad frente a la terapia médica sola para la prevención secundaria del stroke o TIA. Se responsabilizó de estos pobres resultados a la baja tasa efectiva de cierre y a la alta tasa de trombosis del dispositivo y de fibrilación auricular posterior al implante. Los estudios PC TRIAL¹⁸ y RESPECT¹⁹ utilizaron un dispositivo diferente al usado en el CLOSURE (Amplatzer) y si bien hubo una mayor tasa de cierre efectivo, con menor incidencia de Fibrilación auricular y prácticamente nula trombosis del dispositivo, no se evidenció superioridad sobre la terapia médica sola. Cabe si destacar que el RESPECT, a pesar de que en el análisis por intención de tratar no había diferencias¹⁹, si la había en el análisis por población protocolo y según tipo de tratamiento recibido. En el seguimiento a 10 años de este estudio, seguía habiendo diferencias en este aspecto, y si bien no había significancia estadística en el análisis por intención de tratar, se había reducido a la mitad el riesgo de recurrencia de un ACE criptogénico²⁰. Otro aspecto destacable del RESPECT, es que mencionó que el mayor beneficio se lograba en pacientes portadores de un

importante cortocircuito junto con un aneurisma del septum interatrial (ASI)²⁰.

Recogiendo esta evidencia, el estudio randomizado CLOSE²¹ incluyó a pacientes que tenían un importante *shunt* derecha a izquierda y aneurisma del septum interatrial. Los randomizados a cierre percutáneo más antiagregación no presentaron ningún caso de ictus frente al 5,9% del grupo tratado con antiagregación sola durante un seguimiento promedio de 5,3 años. Estos datos confirmaban los datos del seguimiento a corto y largo plazo del RESPECT. El estudio GORE REDUCE²² que utilizó como dispositivo de cierre al Gore Helex septal Ocluder y Gore Cardioform septal ocluder demostró tras un seguimiento promedio de 3,2 años que la recurrencia de ACE fue más baja en el grupo de cierre comparado con la terapia médica. En metanálisis recientes de estos 5 estudios randomizados se mostró que el cierre percutáneo reduce el riesgo de ACE recurrente comparado con la terapia médica²³.

En este caso, el paciente posee un contexto clínico que favorece la hipercoagulabilidad y la estasis venosa (patología inmunológica, miocardiopatía dilatada entre otras). Esto, agregado a la detección “in situ” del pasaje de un trombo desde cavidades cardíacas derechas a izquierdas, hace que la indicación de anticoagulación por sobre la antiagregación sea necesaria. Por otro lado, resulta oportuno indicar el cierre percutáneo del FOP en base a lo que la última evidencia nos ha mostrado: Mayor beneficio cuando existen asociaciones de alto riesgo. En este caso, el paciente es portador de un aneurisma del septum interatrial (Figura 2A) y un FOP de 12 mm, considerado de gran tamaño²⁴ (Figura 2B). Estos, son precisamente los criterios de alto riesgo mencionados en el RESPECT y recogidos en el CLOSE en donde el cierre percutáneo del FOP de pacientes con estas asociaciones reducían en mayor proporción el riesgo de recurrencia de un ACE.

Otro aspecto muy destacable es la detección de un trombo en cavidades cardíacas derechas que atraviesa y se atrapa en un FOP estableciendo la etiología del ACE, situación difícil de lograr en un estudio etológico de un ICTUS. La detección de un trombo en cavidades derechas implica un elevado riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP). Una serie de 43 casos con trombo atrapado a nivel del foramen oval encontró que 53% presentó TEP, 40% la concomitancia TEP y embolia paradójica

(hacia arterias cerebrales 50% y hacia miembros 30%) y solo 7% presentó embolia paradójica únicamente²⁵, como el caso que presentamos en donde solo existió compromiso arterial cerebral.

Conclusión

El Foramen oval permeable es un defecto congénito con una alta prevalencia en la población general. Si bien el cierre sistemático de este defecto no resulta ser más beneficioso cuando se le compara con la terapia médica, si lo sería en aquellos pacientes portadores de factores del alto riesgo, tales como un aneurisma del septum interatrial o un importante *shunt* derecha a izquierda, condiciones mencionadas en el RESPECT y demostradas por el reciente estudio CLOSE. En base a esta evidencia, puede resultar más fácil inclinarse hacia el cierre percutáneo que a la terapia médica si nos encontramos frente a pacientes de mayor riesgo tal como el caso que presentamos. Estas dos condiciones del Foramen oval son importantes de considerar cuando la permeabilidad y la presunción del paso de un trombo desde AD hacia la AI la hacemos por un test de burbujas positivo. Pero cuando vemos por alguna de las técnicas de imagen el paso del trombo a través del FOP, no hay duda de que independiente de las características del septum interatrial y del foramen oval la indicación es el cierre del defecto. Esta situación poco frecuente, permite establecer el mecanismo etiológico del evento embólico más que su presunción y poder indicar así el cierre del FOP terminando con la causa que produjo el ACE.

Referencias

1. Hagen P, Scholz D, Edward W. 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 (1): 17-20.
2. Lechat P, Mas J, 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 (18): 1148-52.
3. Sacco R, Ellenberg J, Mohr J, Tatemichi T, Hier D, Price T, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25 (4): 382-90.
4. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus

- J, Reisman M, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (9): 1768-76.
5. Hart R, Diener H, Coutts S, Easton J, Granger C, O'Donnell M, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology* 2014; 13 (4): 429-38.
 6. Gupta A, Gialdini G, Lerario M, Baradaran H, Giambro-ne A, Navi B, et al. Magnetic Resonance Angiography Detection of Abnormal Carotid Artery Plaque in Patients with Cryptogenic Stroke. *J Am Heart Assoc* 2015; 4 (6): e002012.
 7. Gladstone D, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe K, Hall J, et al. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370 (26): 2467-77.
 8. Pawan H, Ramdas G, Padmini V. Echocardiographic Evaluation of Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Defect. *Echocardiography* 2014; 00: 1-15.
 9. Mas J. Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and ischaemic stroke in young adults. *Eur Heart J* 1994; 15: 446-9.
 10. Mas J, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345 (24): 1740-6.
 11. Schuchlenz H, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting Eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17 (3): 231-3.
 12. Homma S, Sacco R, Di Tullio M, Sciacca R, Mohr J. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105 (22): 2625-31.
 13. Mohr J, Thompson J, Lazar R, Sacco R, Levin B, Furie K, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345 (20): 1444-51.
 14. Kernan W, Ovbiagele B, Black H, Bravata D, Chimowitz M, Ezekowitz M, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2014; 45: 00-00.
 15. Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, Kaya U, Sezenoz B. Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies. *Catheter Cardiovasc Interv* Feb. 14, 2013.
 16. Agarwal S, Bajaj N, Kumbhani D, Tuzcu E, Kapadia S. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5 (7): 777-89.
 17. Furlan A, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers G, et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med* 2012; 366 (11): 991-9.
 18. Meier B, Kalesan B, Mattle H, Khattab A, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *N Engl J Med* 2013; 368 (12): 1083-91.
 19. Carroll J, Saver J, Thaler D, Smalling R, Berry S, MacDonald L, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368 (12): 1092-100.
 20. Saver J, Carroll J, Thaler D, Smalling R, MacDonald L, Marks D, et al. RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377 (11): 1022-32.
 21. Mas J, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377 (11): 1011-21.
 22. Sondergaard L, Kasner S, Rhodes J, Andersen G, Iversen H, Nielsen-Kudsk, et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017; 377 (11): 1033-42.
 23. Mojadidi M, Elgandy A, Elgandy I, Mahmoud A, Elbadawi A, Eshthardi P, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure after cryptogenic stroke: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017; 10 (21): 2228-30.
 24. Kerut E, Norfleet W, Plotnick G, Giles T. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (3): 613-23.
 25. Abovans V, Lacroix P, Ostyn E, Cornu E, Laskar M. Diagnosis and management of entrapped embolus through a patent foramen ovale. *Eur J CardioThorac Surg* 1998; 14 (6): 624-8.
- Archivos complementarios en:
<https://vimeo.com/292434963>
<https://vimeo.com/292435044>
<https://vimeo.com/292434873>
<https://vimeo.com/292434672>