

Reporte de Caso

FORAMEN OVAL PERMEABLE Y EMBOLISMO PARADÓJICO EN PACIENTE JOVEN: ACTUALIZACIÓN SOBRE TRATAMIENTO.

Dra. Daniela Niño-Campo¹, Dra. Irma Paniagua-Ramírez¹

¹Residente de Geriátría, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, Costa Rica.

Autor Corresponsal

Dra. Daniela Niño-Campo
Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia
daniela.nino18@gmail.com

RESUMEN

El foramen oval es una estructura de comunicación interatrial normal durante la vida fetal que se cierra posterior al nacimiento en la mayoría de individuos, pero puede permanecer abierto en cerca del 25% de la población adulta denominándose foramen oval persistente (FOP). La mayoría de estas personas se mantienen asintomáticas y no tienen un factor de riesgo elevado para el desarrollo de un evento isquémico. Sin embargo, existen casos descritos de pacientes donde se ha encontrado trombosis venosa profunda, FOP y embolización sistémica subsecuente, por lo tanto, la embolización paradójica puede ser una condición que explicaría la embolización (a través del FOP) al sistema arterial. Basado en estos hallazgos se ha demostrado una asociación entre la presencia de FOP y el evento cerebrovascular (ECV) criptogénico. En este artículo se plantea el caso de una mujer joven sin antecedentes médicos ni factores de riesgo cardiovascular conocidos, que es atendida en el SEM con hallazgos de hemiparesia fascio-braquio-crural derecha y disartria. Mediante estudios de neuroimagen se logra evidenciar un evento cerebrovascular PACI izquierdo. Dentro de la valoración etiológica se documenta PFO y trombosis de vena poplítea derecha. La presente revisión se va a enfocar en la relación de la PFO y el ictus así como sus opciones terapéuticas, con las respectivas recomendaciones y conclusiones de nueva evidencia actual.

Palabras clave: Evento cerebral isquémico, foramen oval permeable, embolismo paradójico.

ABSTRACT

The patent foramen ovale (PFO) is a communication structure between the atria, which is normal during the fetal period and usually closes after birth in the majority of people. However, in about 25% of the adult population it remains patent. Most of these cases are asymptomatic and don't have a higher risk of ischemic stroke, however there are some cases described with patients that present extracranial venous thrombosis plus PFO and subsequent systemic embolization; therefore, paradoxical embolization (across the PFO) could be an explanatory condition for embolization into the arterial system. There has been a plausible association between the presence of PFO and cryptogenic cerebral ischemic events. Here we present the case of a 26-year-old woman without previous

medical conditions admitted to the neurology department due to a left partial anterior circulation infarct; Screening for etiology proved a PFO with concomitant popliteal vein thrombosis. This article analyzes the relationship between PFO and ischemic strokes and current evidence based therapeutic approaches.

Keywords: Patent foramen ovale, paradoxical embolism, ischemic stroke

INTRODUCCIÓN

El evento cerebrovascular criptogénico basado en los criterios TOAST se define como el infarto cerebral que no se atribuye a la aterosclerosis de vasos grandes, la enfermedad de las arterias pequeñas o la embolia definitiva a pesar de la extensa evaluación vascular, serológica y cardíaca.⁽¹⁾

Aproximadamente un tercio de todos los eventos cerebrovasculares isquémicos se consideran criptogénicos. La relación causal entre el foramen oval permeable (PFO) y el accidente cerebrovascular criptogénico ha sido históricamente controvertida. Aproximadamente el 25% de la población adulta tiene un FOP, y no se ha demostrado que la afección por sí sola aumente el riesgo de evento cerebrovascular isquémico.^(1,2) Sin embargo, la prevalencia de PFO es significativamente mayor en pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico; Hasta el 40% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos sin una causa identificable tienen un PFO. Esto sugiere que la embolia paradójica a través de un PFO puede estar implicada en una proporción de eventos cerebrovasculares criptogénicos.⁽¹⁾

En adición a su asociación con evento cerebrovascular isquémico, PFO se ha encontrado implicado en el síndrome platisnea-ortodesoxia, enfermedad por descompresión y cefalea migrañosa.^(3,4)

La asociación de PFO con evento cerebrovascular fue descrita por primera vez en 1877 por Julius Friedrich Cohnheim, un patólogo y protegido alemán de Virchow. Le realizó una necropsia a una mujer de 35 años que sufrió un evento cerebrovascular fatal y encontró un trombo largo en la extremidad inferior y un agujero oval "muy grande", a través del cual podía pasar 3 dedos con facilidad. Luego, Cohnheim planteó la hipótesis

de que un fragmento del trombo se desprende de la extremidad inferior y viaja hacia la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda y hacia el lóbulo frontal.⁽³⁾

En este artículo presentaremos información sobre la nueva evidencia presentada sobre las opciones terapéuticas en pacientes con PFO y ECV isquémicos criptogénicos.

RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 25 años, maestra de enseñanza especial, casada, con estudio universitario completo, diestra, sin antecedentes personales patológicos conocidos, no tabaquista, no etilista, no alergias a medicamentos. Paciente con antecedente de 2 embarazos a término con parto natural sin complicaciones, en tratamiento con gestágenos orales.

Se presenta al servicio de emergencias con cuadro súbito de cinco días de evolución de hemiparesia Fascio-braquio-crural derecha y con afasia motora con un puntaje de la escala de NIHSS de 5 pts. Al examen físico y neurológico de ingreso paciente presenta temperatura 36.5 °C, frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto (rpm) y presión arterial 131/87 mmHg. Paciente se encuentra sin hallazgos físicos significativos al examen físico general y cardiopulmonar. Dentro del examen neurológico se observa a paciente que no logra responder mes actual, no logra repetir oraciones, no logra nominar, presenta disartria leve. Paciente con asimetría facial, impresiona parálisis de cuadrante inferior derecho.

Dentro de los estudios a determinar etiología se realiza RMN la cual documenta lesión isquémica subaguda de arteria cerebral media (ACM) M2 izquierda que se proyecta a región opercular izquierda y temporal alta (imagen 1).

Se realiza además angioTAC de carótidas sin datos de estenosis que sugieran enfermedades ateroscleróticas ni datos indirectos de disección arterial carotídea externa o intracraneal. Se realiza ecocardiograma transtorácico con test de burbujas con solución salina el cual evidencia paso a cavidades izquierdas. Se realiza además ecocardiograma transesofágico el cual describe que no presenta derrame pericárdico, raíz aortica no dilatada ni coartación. Concordancia AV y VA. Presenta foramen oval permeable (2 mm) tipo túnel, sin compromiso hemodinámico (no dilatación de cavidades derechas, QP/QS: 1.0). No CIV, no ductus, drenaje venoso normal, orejuela izquierda sin trombos ni eco contraste espontaneo, con flujo tipo 1 (vel 60 cm/s). Ventrículo izquierdo con función sistólica conservada sin trastornos segmentarios. Ventrículo derecho, sin D shape no McConnell, con función sistólica conservada. No lesiones valvulares ni signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar. Se realiza ultrasonido Triplex carotídeo y vertebrales sin datos patológicos. Paciente con datos compatibles de trombosis venosa profunda por lo cual se solicita US doppler el cual documenta trombosis venosa poplítea derecha (trombo, no se colapsa, no flujo oscilante con la respiración y compresión).

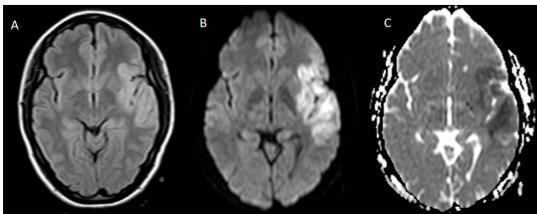


Imagen 1. Evento cerebrovascular PACI en RMN.

Se realizan exámenes de laboratorios generales los cuales se encuentran dentro de límites normales. También se realizan laboratorios adicionales de homocisteína, anticardiolipinas, ANCA-P y ANCA-C, ANA, ANA doble cadena con resultados negativos o dentro de límites normales.

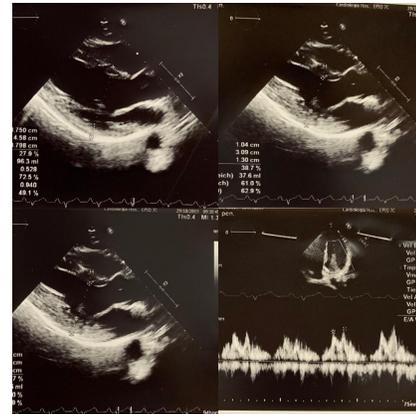


Imagen 2. Ecocardiograma transtorácico

DISCUSIÓN

El diagnóstico de ictus criptogénico (CS) requiere una evaluación exhaustiva de otras causas de evento cerebrovascular. La participación multidisciplinaria es clave, incluida una unidad de ictus y un equipo cardíaco estructural para identificar a los pacientes cuyo perfil se aproxima más. La exclusión de otras causas de accidente cerebrovascular incluye pruebas hematológicas para estados de hipercoagulación, monitoreo cardíaco para la detección de fibrilación auricular y estudios vasculares como la ecografía carotídea. Deben evaluarse las extremidades inferiores en busca de trombosis venosa pues la identificación de esta puede ayudar a fortalecer la inferencia clínica de embolismo paradójico y también representa implicaciones importantes para la terapia. (1,4,7,8)

La detección de PFO se realiza mediante el "test de burbujas" en el que se procede a inyectar solución salina de contraste en una vena en reposo y con maniobras de Valsalva. Si hay un FOP, las burbujas en la solución salina pasarán durante los primeros tres a cinco ciclos cardíacos desde la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda y se pueden ver en la ecocardiografía transtorácica (TTE) o en la ecocardiografía transesofágica (TEE). Siendo este último el estándar de oro para identificar PFO con una sensibilidad y especificidad demostradas de 89% y 100%, también se han utilizado imágenes de flujo Doppler color para visualizar la sangre que

cruza el PFO aumentando su sensibilidad y especificidad a un 100%.^(1, 3, 5, 8, 10, 12)

Se han investigado otras técnicas como herramientas para detectar PFO, que incluyen el Doppler transmitral, la tomografía computarizada con múltiples detectores (TC) y la resonancia magnética cardíaca. Pero su uso es raro en la práctica clínica.^(1, 3, 5, 8, 10, 12)

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Una vez que se ha encontrado que un paciente con un ictus criptogénico tiene un PFO, la pregunta sigue siendo cómo manejar mejor a este paciente individual para reducir aún más su riesgo de accidente cerebrovascular recurrente. Las opciones terapéuticas estudiadas han incluido la terapia antiplaquetaria, la anticoagulación, el cierre quirúrgico y el cierre percutáneo. En esta próxima sección, examinaremos la base de evidencia detrás de estas estrategias de tratamiento.^(1,4,5,7,12)

1- TERAPIA MEDICA

Los pacientes con PFO que tienen un ictus isquémico deben tratarse con todas las estrategias apropiadas de reducción de riesgos, principalmente terapia antitrombótica. Otras medidas incluyen la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio), reducción de la presión arterial y estatinas.^(1,4,5,7,12)

El ensayo CLOSE fue el único en el que los pacientes fueron asignados al azar al cierre de PFO, anticoagulación oral o terapia antiplaquetaria. Este estudio mostró una reducción no significativa del 56% (95% intervalo de confianza 0.11-1.48) en el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente en pacientes asignados a anticoagulantes orales (3/187 vs. 7/174), en comparación con los pacientes asignados a la terapia antiplaquetaria. En un análisis agrupado CLOSE se dividieron pacientes con PFO con accidente cerebrovascular criptogénico en dos grupos comparando anticoagulantes orales con antiplaquetarios, se concluyó que los anticoagulantes son superiores a la aspirina en este entorno, con una reducción del 52% en recurrencia del accidente cerebrovascular (odds ratio 0.48, intervalo de confianza del

95% 0.24-0.96; P = 0,04; sin heterogeneidad). No se puede extraer ninguna conclusión de la comparación de anticoagulantes orales con cierre de PFO en CLOSE. Se desconoce si los anticoagulantes orales (particularmente el nuevo) son tan efectivos como el cierre de PFO, y debe evaluarse en un ensayo clínico aleatorizado.^(1,4,5,7,12)

2- CIERRE PERCUTANEO

La evidencia para el cierre del PFO se basa en seis ensayos clínicos aleatorios que involucraron principalmente a pacientes adultos de hasta 60 años, con un accidente cerebrovascular isquémico asociado al PFO no explicado (<6 meses en la mayoría de los ensayos). Uno de estos ensayos también incluyó pacientes con ataque isquémico transitorio.^(1,2,3,4,9,10,11,12)

En cuatro ensayos, los pacientes con cualquier tipo de PFO eran elegibles, mientras que en dos ensayos, solo los pacientes con un PFO y un ASA o un PFO grande (sin un ASA) podría ser inscrito. La razón de esto es que el FOP es común en la población general y puede coexistir por casualidad solo en aproximadamente el 30% de los adultos jóvenes o de mediana edad con CS. Seleccionar pacientes con características de PFO más fuertemente asociadas con un accidente cerebrovascular aumenta la probabilidad de que el PFO esté relacionado causalmente con el accidente cerebrovascular índice (y no un hallazgo incidental). A pesar de que no se han establecido claramente los criterios para identificar pacientes con un accidente cerebrovascular criptogénico de apariencia embólica que probablemente se beneficien del cierre del PFO, el puntaje de Riesgo de embolia paradójica (RoPE), puede ser útil para apoyar la decisión de proceder con el cierre del FOP en pacientes con puntajes muy altos o prescindir de este en pacientes con puntajes muy bajos. La fracción de accidente cerebrovascular atribuible a PFO derivada de la puntuación RoPE varía ampliamente siendo bajo en personas de mayor edad y con factores de riesgo vascular. Los puntajes altos se encuentran en pacientes más jóvenes que carecen de factores de riesgo vascular y tienen un infarto cortical en

neuroimagen, sugiriendo PFO patógenos. (1,2,3,4,9,10,11,12)

En cuatro ensayos, el cierre del FOP seguido de la terapia antitrombótica (principalmente antiplaquetaria) se comparó con un grupo control de pacientes tratados con antiplaquetarios o anticoagulantes según la preferencia del médico, mientras que en dos ensayos, El cierre del FOP seguido de la terapia antiplaquetaria se comparó únicamente con la terapia antiplaquetaria. (1,2,3,4,9,10,11,12)

A diferencia de los primeros ensayos negativos, tres nuevos ensayos y el seguimiento extendido de un ensayo inicialmente negativo mostraron claramente que el cierre del FOP reduce el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente en adultos jóvenes o de mediana edad con un accidente cerebrovascular isquémico inexplicable. Un metaanálisis de estos ensayos mostró que el cierre del FOP se asoció con un 62% menos de riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular en comparación con el tratamiento antitrombótico solo (cociente de riesgos 0,38; intervalo de confianza del 95%: 0,19 a 0,76; P = 0,007). (1,2,3,4,9,10,11,12)

El beneficio fue mayor cuando se comparó el cierre del FOP con la terapia antiplaquetaria que con la terapia antitrombótica, lo que sugiere que los anticoagulantes pueden ser superiores a terapia antiplaquetaria en la reducción de la recurrencia del accidente cerebrovascular. La magnitud del beneficio conferido por el cierre del FOP fue moderada en general, al 1% por año, porque la tasa anual de recurrencia del accidente cerebrovascular en el tratamiento antitrombótico es relativamente baja, de 1.3 por 100 personas-año. Sin embargo, incluso una reducción modesta en la tasa anual de recurrencia del accidente cerebrovascular es clínicamente significativa en adultos jóvenes que de otra manera estarían en riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular durante un largo período de tiempo. En los dos ensayos con el seguimiento más largo, la curva de Kaplan-Meier para el grupo de terapia antitrombótica no sugirió una disminución en la tasa de accidente cerebrovascular recurrente con el tiempo, al menos durante los primeros 5

a 10 años, y no hay razón para creer que este beneficio no persistirá. (1,2,3,4,9,10,11,12)

Los ensayos aleatorizados han demostrado que, en general, el cierre del FOP es un procedimiento relativamente seguro en adultos jóvenes o de mediana edad tratados por intervencionistas experimentados. Sin embargo, la mayoría de los ensayos han demostrado un riesgo 4,3 veces mayor de fibrilación auricular (FA) de inicio reciente después del cierre del FOP, con una incidencia conjunta de 5,6 por 100 pacientes tratados. En la mayoría de los casos, la FA ocurrió temprano (<45 días) después de la implantación, fue transitoria y no pareció reaparecer. Es probable que algunos episodios de FA en el brazo del dispositivo no estuvieran relacionados con el procedimiento o dispositivo porque también ocurrieron en el 1% de los pacientes en los grupos de control. Cinco pacientes con FA tuvieron un accidente cerebrovascular (<0.3% de los pacientes asignados al azar al brazo del dispositivo). Aunque las bajas tasas de accidente cerebrovascular después del cierre del FOP sugieren que la FA después del cierre tiene una consecuencia clínica limitada, se necesita más investigación para evaluar las consecuencias a largo plazo de la FA después de la implantación del dispositivo. (1,2,3,4,9,10,11,12)

3- CIERRE QUIRURGICO

Para casos inusuales en pacientes ≤60 años con un accidente cerebrovascular isquémico de apariencia embólica criptogénica que tienen un PFO y ninguna otra fuente evidente de accidente cerebrovascular a pesar de una evaluación exhaustiva que tienen una indicación concurrente de cirugía cardíaca (cirugía valvular o PFO que por razones técnicas no es candidato a cierre percutáneo), el cierre quirúrgico del PFO mediante técnicas estándar o mínimamente invasivas (incluida la robótica) para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular después del accidente cerebrovascular criptogénico es una alternativa razonable. (3,4,7)

La eficacia documentada mediante el cierre quirúrgico de un PFO en pacientes con eventos isquémicos cerebrovasculares previos

ha sido variable y no se han realizado ensayos aleatorios que comparen el cierre quirúrgico del PFO con el cierre percutáneo o con la terapia médica. Las tasas de eventos cerebrovasculares recurrentes después del cierre quirúrgico han oscilado entre 7 y 14 por ciento en uno o dos años. Similar a los hallazgos de los ensayos controlados aleatorios para el cierre percutáneo de PFO. (3,4,7)

En pacientes con alto riesgo cardiovascular y un PFO descubierto accidentalmente, el cierre quirúrgico en realidad puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular postoperatorio. Esta conclusión proviene de un estudio retrospectivo de más de 13,000 adultos sin un diagnóstico previo de PFO o defecto del tabique auricular que se sometieron a cirugía cardiotorácica. Se detectó un PFO intraoperatoriamente en 2277 pacientes, y el cierre se realizó a discreción del cirujano en un 28 por ciento. El riesgo de accidente cerebrovascular perioperatorio fue significativamente mayor en los pacientes que tuvieron un cierre quirúrgico del PFO que en aquellos que no lo hicieron (2.8 versus 1.2 por ciento; odds ratio 2.47, IC 95% 1.02-6.0). No hubo diferencia entre los dos grupos en la supervivencia a largo plazo. El diseño retrospectivo incontrolado y el pequeño número de eventos limitan la fuerza de este estudio. (3,4,7)

Según la Guía del American Academy of Neurology del 2016 los médicos deben educar a los pacientes a considerar si realmente es necesario el cierre percutáneo debido a que la ocurrencia de PFO es bastante común y es imposible determinar adecuadamente si el PFO es causante de su ECV, por lo tanto es adecuado considerar el uso de antiplaquetarios si paciente no presenta alguna otra indicación para anticoagulación.

Según la guía actual de AHA/ASA del 2014, no hay datos suficientes para determinar si la anticoagulación es superior a la aspirina para prevención secundaria, por ende los pacientes que no se someten a terapia de anticoagulación, se recomienda terapia antiplaquetaria

CASO CLÍNICO Y CIERRE PFO: ¿AMERITA LA PACIENTE TRATAMIENTO PERCUTÁNEO?

Al valorar las características de la paciente y el cuadro presentado en el servicio de emergencias, se valora un RoPE Score de 10 pts con 88% de probabilidad de que el ECV se deba al PFO. Presenta foramen oval de 2mm sin características de riesgo, no aneurisma atrial septal, entre otros. Paciente presenta la toma de anticonceptivos orales como único factor de riesgo y se descubre además la TVP en vena poplítea. Según guías actuales, paciente no ameritaría cierre de PFO, sin embargo, con la nueva evidencia que ha surgido en los últimos años es probable que estas guías sean actualizadas. A pesar de que la paciente no posee características anatómicas de su PFO que aumenten el riesgo de ECV, solamente el ser una paciente joven, con ECV criptogénico demostrado por exclusión asociando ECV cortical más TVP, la convierte en una paciente candidata para cierre percutáneo. Todo paciente con este cuadro debe ser valorado idealmente por equipo integral de neurología, cardiología y hematología para definir casos de manera individualizada. Se debe recordar que scores como el RoPE aún no se encuentran validados, y las guías no se encuentran actualizadas, por ende cada caso debe valorarse como caso único y discutirse según sus características y presentación.

CONCLUSIONES

Si bien se ha presumido durante mucho tiempo que el cierre del PFO podría reducir el riesgo de eventos isquémicos recurrentes, varios ensayos habían fallado previamente en demostrar la superioridad del cierre del PFO sobre la terapia médica.

En 2017, tres ensayos (RESPECT, REDUCE y CLOSE) han proporcionado evidencia de que el cierre de PFO reduce el riesgo de futuros eventos isquémicos en pacientes cuidadosamente seleccionados con CS. Como tal, en la práctica médica moderna, el cierre de PFO representa una modalidad de tratamiento basada en evidencia para el ictus criptogénico.

Se debe emplear un enfoque multidisciplinario para garantizar que se seleccionen los pacientes apropiados para el procedimiento. Queda pendiente ampliar investigación en pacientes adultos mayores que han sido excluidos de los estudios, valorar la eficacia de anticoagulación vrs. Cierre percutáneo de PFO, valoración de la relevancia clínica de la FA inducida en pacientes con cierre percutáneo de PFO, duración óptima de tratamiento antiplaquetario posterior a cierre de PFO y valorar la posibilidad de cierre percutáneo de PFO como prevención primaria.

11. Hankey G, McQuillan B. Patent Foramen Ovale Closure. *Circulation*. 2018;137(19):1991-1993.
12. Sun Y, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circulation Journal*. 2016;80(8):1665-1673.
13. Mas J. Closure of patent foramen ovale and "cryptogenic" stroke: What's new, what's next?. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2019;112(3):145-149.

REFERENCIAS

1. Abdelghani M, El-Shedoudy S, Nassif M, Bouma B, de Winter R. Management of Patients with Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: An Update. *Cardiology*. 2019;143(1):62-72.
2. Carroll A, Carroll J. Device Closure of Patent Foramen Ovale for Cryptogenic Stroke: Patient Selection and Outcomes According to New Randomized Trials. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(6).
3. Collado F, Poulin M, Murphy J, Jneid H, Kavinsky C. Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention and Other Disorders. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(12).
4. Coughlan J, Daly A, Arnous S, Kiernan T. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: contemporary evidence and treatment. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018;16(1):27-37.
5. Miranda B, Fonseca A, Ferro J. Patent foramen ovale and stroke. *Journal of Neurology*. 2018;265(8):1943-1949.
6. Diener H, Gerloff C, Thaler D, Wöhrle J. Closure of Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: Unresolved Issues. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2018;18(12).
7. Saver J, Mattle H, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;49(6):1541-1548.
8. Ha F, Adams H, Palmer S. Device closure for patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke: a paradigm in evidence. *Medical Journal of Australia*. 2019;211(8):343.
9. Piccolo R, Franzone A, Siontis G, Stortecky S, Pilgrim T, Meier B et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for recurrent stroke prevention: Evolution of treatment effect during follow-up. *International Journal of Cardiology*. 2018;255:29-31.
10. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168(5):343.