

# Relevancia clínica del foramen oval permeable con cortocircuito derecha-izquierda

J. A. Álvarez-Fernández, O. A. Blasco y R. Pérez-Quintero

Unidad de Neurosonología y Hemodinámica Cerebral. Instituto de Diagnóstico y Terapéutica Mínimamente Invasivos. Hospital Hospiaten-Rambla. Santa Cruz de Tenerife. Islas Canarias.

**El foramen oval permeable (FOP) con cortocircuito (shunt) de derecha a izquierda (ShDI) es un residuo embrionario frecuente en la población general, tradicionalmente vinculado a ictus criptogénico y a isquemia periférica; estados que condicionan hipertensión pulmonar y entidades como la enfermedad descompresiva, la migraña con aura o el síndrome platipnea-ortodeoxia han mostrado igualmente una alta prevalencia de FOP con ShDI. Ciertas demencias y los síncope inexplicados podrían tener también alguna relación. El embolismo paradójico y el tromboembolismo desde el propio FOP o desde el tabique interauricular, las arritmias, los estados protrombóticos y el paso de sustancias vasoactivas son algunos de los mecanismos fisiopatológicos propuestos. La ecocardiografía transesofágica con eco-contrastos es la técnica diagnóstica de referencia, pero la ultrasonografía doppler transcraneal es una alternativa no invasiva, muy sensible y específica.**

Álvarez-Fernández JA, Blasco OA, Pérez-Quintero R. Relevancia clínica del foramen oval permeable con cortocircuito derecho-izquierda. *Rev Clin Esp.* 2006;206(4):202-4.

Clinical relevance of patent foramen ovale and right-to-left shunt

A frequent finding in healthy individuals, patent foramen ovale (PFO) with right-to-left shunt (RLSh), is an embryonic residue that has been linked with cryptogenic stroke and peripheral ischemia. Pulmonary hypertension and entities like decompression illness, migraine with aura or platypnea-orthodeoxia have been found to have a higher prevalence of PFO with RLSh. Some dementias and unexplained syncopes could also have some relationship. Paradoxical embolism, thrombosis of the foramen channel or the atrial structures with subsequent embolism, transient arrhythmias, prothrombotic states and vasoactive substances passage have been proposed as physiopathologic mechanisms involved. Contrast-enhanced transesophageal echocardiography is the standard reference diagnostic procedure but contrast-enhanced transcranial Doppler is a good non-invasive alternative diagnostic tool that is highly sensitive and specific.

## Introducción

El foramen oval permeable (FOP) representa un residuo del desarrollo de la circulación fetal, a través del cual la sangre oxigenada proveniente de la placenta es dirigida desde la vena cava inferior hacia la circulación sistémica, evitando el paso por la circulación pulmonar. Tras el nacimiento, cambios de presiones a ambos lados del tabique o septum auricular (SA) llevan al colapso del septum primum contra el septum secundum, y hacia el segundo año de vida se produce habitualmente la fusión de los mismos y oclusión del canal que quedaba delimitado entre ambos<sup>1</sup>. El FOP con cortocircuito (shunt) derecho-izquierda (ShDI) es un hallazgo frecuente en la población general, estimándose una prevalencia próxima al 25%<sup>2</sup>. Con ultrasonografía doppler transcraneal (DTC) po-

tenciada con inyección de contraste de microburbujas se ha descrito en nuestro medio una prevalencia del 32% de FOP con ShDI en controles asintomáticos, si bien sólo el 6% correspondía a los patrones con relevancia clínica conocida<sup>3</sup>. Hasta en un 2,2% de la población se ha detectado además por ecocardiografía transesofágica (ETE) la presencia de aneurisma del septum auricular (ASA), producido por tejido redundante de la fosa oval y determinante de un movimiento excesivo del SA durante la respiración; el ASA ha sido asociado con ShDI hasta en el 83% de los casos y, en presencia de FOP, se ha vinculado con una mayor separación entre el septum primum y el septum secundum, con la coexistencia de otros residuos fetales como una válvula de Eustaquio prominente o una red de Chiari, siendo todo ello determinante de mayor grado de ShDI<sup>4</sup>.

## Situaciones clínicas de probada relación con shunt de derecho a izquierda por foramen oval permeable

Durante los últimos 10 años se ha ido incrementando progresivamente el interés por detectar la presencia

Correspondencia: J. A. Álvarez-Fernández.  
Instituto de Diagnóstico y Terapéutica Mínimamente Invasivos.  
Hospital Hospiaten-Rambla.  
Avenida General Franco, 115.  
38001 Santa Cruz de Tenerife (Islas Canarias).  
Correo electrónico: jalvarez@hospiaten.es  
Aceptado para su publicación el 22 de noviembre de 2005.

del FOP con ShDI y de las anomalías anatómicas relacionadas, no solamente en los cuadros de embolismo paradójico con ictus criptogénico, donde su mayor prevalencia ha sido ampliamente demostrada, sino también en otras entidades como la hipertensión pulmonar, la enfermedad descompresiva, el síndrome platipnea-ortodeoxia o la migraña con aura (McA), que han sido relacionadas con su presencia<sup>5</sup>.

#### *Ictus criptogénico*

La etiología de los ictus no siempre puede ser determinada, denominándose entonces «criptogénicos» (ACV-cr), lo que ocurre hasta en el 35%-40% de los casos, presentando una tasa de recurrencia anual de hasta el 10%<sup>6</sup>. Al estudiar los pacientes con ACV-cr se ha encontrado una alta prevalencia de alteraciones del septum auricular (FOP, ASA o ambos) relacionadas con un riesgo aumentado de presentar recurrencia<sup>5,7</sup>. La presencia de ShDI intracardíaco potencialmente permitiría el paso de pequeños émbolos hacia la circulación cerebral, provenientes de la aurícula derecha, de la pelvis, de los miembros inferiores o de cualquier otra localización<sup>8</sup>. En los pacientes con alteraciones del septum interauricular se ha encontrado una mayor susceptibilidad a las arritmias supraventriculares, lo que ha sugerido que el embolismo paradójico podría no ser el único mecanismo involucrado y que episodios transitorios de arritmias auriculares podrían estar vinculados en algunos casos<sup>9</sup>. La trombosis en el propio foramen oval con posterior embolización sería otro potencial mecanismo<sup>3</sup>. El hallazgo de una mayor frecuencia de trombofilias hereditarias en series de pacientes con ACV-cr y FOP, principalmente la variante G20210A del gen de la protrombina y la mutación G1691A del factor V, ha abierto un capítulo más dentro de los mecanismos fisiopatológicos potencialmente involucrados en la génesis de este tipo de eventos<sup>10</sup>.

#### *Embolismo arterial paradójico*

El diagnóstico de embolismo paradójico como etiología de enfermedad vascular periférica oclusiva ha aumentado considerablemente en los últimos años como consecuencia de una mayor capacidad para detectar el FOP o las comunicaciones arteriovenosas (fístulas y malformaciones) asociados a ShDI. La sospecha de este, hasta hace poco tiempo, «raro» fenómeno, ha ido incrementándose hasta ser incluido en el diagnóstico diferencial de cualquier episodio tromboembólico<sup>11</sup>.

#### *Hipertensión pulmonar*

Tras el nacimiento, la apertura de la circulación pulmonar produce un descenso de la presión en la aurícula derecha y un aumento en la aurícula izquierda que llevan al colapso del FOP. En función de esta observación es lógico pensar que aquellas situaciones que determinen el aumento de la presión a nivel de la aurícula derecha podrían conducir a la reapertura del mismo. En esta línea de razonamiento, en pacientes con apnea obstruc-

tiva del sueño o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, se ha demostrado una prevalencia del ShDI relevante por FOP 4 veces mayor que en la población general, y el grado de desaturación sistémica se correlacionó con el grado de hipertensión pulmonar<sup>12,13</sup>.

#### *Enfermedad descompresiva*

A presión atmosférica normal existen núcleos gaseosos tisulares, fundamentalmente a nivel de las articulaciones de los miembros y en la columna vertebral. Cuando el organismo es sometido a presiones atmosféricas bajas el nitrógeno de los tejidos difunde por gradiente de presión al interior de dichos núcleos expandiéndolos, y formando burbujas, que lesionarían los tejidos por compresión directa o simplemente por obstrucción vascular, con activación de la cascada de la coagulación, el complemento, las plaquetas y la quimiotaxis leucocitaria<sup>14</sup>. La enfermedad por descompresión (ED) se ha clasificado en tipos I y II: en el tipo I, frecuentemente manifestada por los buzos, hay afectación fundamentalmente musculoesquelética, con dolor muscular y articular, y se cree que sería responsable la presencia de burbujas en el espacio periarticular y en la proximidad de tendones y terminales nerviosas; en la ED tipo II, típica de los accidentes descompresivos, existen manifestaciones cardiorrespiratorias y/o neurológicas fundamentalmente por una gran carga de burbujas que llegan a la circulación pulmonar, con alteración del intercambio gaseoso por lesión endotelial que pueden conducir a edema pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha, y llegada de burbujas al sistema nervioso central (SNC) donde produce manifestaciones a nivel cerebral, medular o ambos<sup>15</sup>. En buceadores habituales se ha demostrado la frecuente presencia de un FOP en relación con eventos de ED, con una prevalencia significativamente superior de lesiones cerebrales múltiples<sup>16</sup>.

#### *Migraña con aura y otras cefaleas primarias*

Uno de los hallazgos más sorprendentes de los últimos años en el campo del estudio del ShDI ha sido la continua aparición de evidencia que lo asocia como un factor de causalidad con la McA, pudiendo estar relacionado con el mayor riesgo de ACV descrito en estos pacientes<sup>5</sup>. Varias son las teorías postuladas con respecto al mecanismo fisiopatológico involucrado en la asociación ShDI-McA, si bien tanto las microembolias paradójicas como el paso de sustancias vasoactivas como la serotonina desde la circulación venosa a la arterial, o la hipoxemia generada por el ShDI, entre otras, son hipótesis aún por comprobar.

La cefalea en racimos también ha sido recientemente asociada con el ShDI<sup>17</sup>. La prevalencia del ShDI en estos pacientes es similar a la que presentan los que padecen ACV-cr, y significativamente mayor que en los controles. El aumento de las presiones en las cavidades cardíacas derechas en algunos pacientes (por ejemplo por apneas obstructivas del sueño) llevaría al desarrollo de ShDI por FOP con desaturación arterial, situación ésta que se piensa que desempeña un papel

importante en la génesis de este tipo de cefaleas, y que ha sido la base de su tratamiento mediante la administración de oxígeno.

#### Síndrome platipnea-ortodeoxia

El ShDI por FOP ha sido vinculado a un síndrome de infrecuente observación, denominado platipnea-ortodeoxia, que fue inicialmente descrito en pacientes tras neumonectomía, principalmente derecha, pero también se ha comunicado en otras situaciones como elongación de aorta, aneurisma de aorta y en casos de cifosis dorsal<sup>18</sup>. El paciente presenta disnea por un ShDI intracardíaco o pulmonar, que se ve acentuado por el cambio postural al pasar a la posición ereta llevando a la hipoxemia (ortodeoxia) y remite al volver a la posición supina (platipnea). En estos pacientes el ShDI se produce con presiones normales en las cavidades cardíacas derechas. Aunque hasta la fecha no se conoce cuál o cuáles son los mecanismos responsables, y a pesar de su infrecuente observación, la evaluación diagnóstica de la presencia de un ShDI se realiza habitualmente en decúbito supino, lo que podría contribuir a una infraestimación de su prevalencia real.

#### Situaciones clínicas de posible relación con shunt de derecha a izquierda por foramen oval permeable

El hecho de que algunos pacientes relaten actividades que remedian maniobras de Valsalva inmediatamente antes del desencadenamiento de episodios de amnesia global transitoria (AGT) llevó a buscar una posible asociación con la presencia de un ShDI, sin que hasta la fecha haya podido ser demostrada de forma concluyente. Sin embargo, la presencia más frecuente de microembolismos sí ha sido recientemente observada en pacientes con demencia vascular o demencia de Alzheimer, con una mayor prevalencia de ShDI por FOP en ambos grupos<sup>19</sup>.

Recientemente, nuestro grupo comunicó los resultados de la detección durante dos años consecutivos del ShDI mediante DTC e inyección de microburbujas en suero salino, confirmando la mayor prevalencia de las situaciones descritas anteriormente, con la excepción de la amnesia global transitoria, en la que no se encontró asociación alguna. En el subgrupo de pacientes atendidos por presíncope o síncope «inexplicados» se encontró también una elevada prevalencia de ShDI, confirmándose por ETE la presencia de FOP<sup>20</sup>. Como en algunas de las situaciones anteriormente comentadas, el paso a través del FOP de microembolismos y de sustancias vasoactivas eludiendo el filtro pulmonar podría estar implicado en la fisiopatología de estos hallazgos, de los que no hay referencias previas en la bibliografía, si bien todo ello queda todavía, obligadamente, en el terreno de la especulación.

#### Implicaciones terapéuticas

Las situaciones anteriormente descritas han tenido en común un insuficiente conocimiento de su fisiopatología y, generalmente, una pobre respuesta a los tratamientos farmacológicos. La presencia de un ShDI podría abrir nuevas vías de interpretación para sus mecanismos de producción y ofrecer nuevas alternativas terapéuticas tanto farmacológicas (por ejemplo: antiagregación) como no farmacológicas, entre las que destaca el cierre endovascular del FOP, que ya se ha mostrado efectivo en los pacientes migrañosos<sup>6</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation*. 2003;107:5-9.
2. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittel 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.
3. Serena J, Segura T, Pérez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke*. 1998;29:1322-8.
4. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes I, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurism, or both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740-6.
5. Anzola GP. Clinical impact of patent foramen ovale diagnosis with transcranial doppler. *Eur J Ultrasound*. 2002;16:11-20.
6. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382-90.
7. Klotzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology*. 1994; 44:1603-6.
8. Mirarchi FL, Hecker J, Kramer CM. Pulmonary embolism complicated by patent foramen ovale in paradoxical embolization. *J Emerg Med*. 1999; 19:27-30.
9. Rouesnel P, Babuty D, Fauchier L, Saudeau D, Hureesing R, Cosnay P, et al. Comparative study of atrial vulnerability in patients with unexplained ischemic stroke or lone atrial paroxysmal fibrillation. *Ann Cardio Angeiol*. 2003;52:220-5.
10. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke*. 2003;34:28-33.
11. Wachman DE, Jacobs AK. Paradoxical Coronary Embolism: A Rare Cause of Acute Myocardial Infarction. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4: 107-11.
12. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, De Carli F, Canovaro P, Nobili L, et al. Obstructive sleep apnea can be provocative for right-to-left shunting through a patent foramen ovale. *SLEEP*. 2002;25:21-7.
13. Soliman A, Shanoudy H, Liu J, Russel DC, Jarmukli NF. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:99-105.
14. Schwerzmann M, Seiler C. Recreational scuba diving, patent foramen ovale and their associated risks. *Swiss Med Wkly*. 2001;131:365-74.
15. Bennet PB, Elliott DH, editors. *The physiology and medicine of diving*. 4th ed. London: WB Saunders;1993.
16. Cartoni D, de Castro S, Valente G, Costanzo C, Pellicia A, Beni S, et al. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompressions illness. *Am J Cardiol*. 2004;94:270-3.
17. Focchi C, del Sette M, Angeli S, Riizi D, Gondolfo C. Cluster headache and right-to-left shunt on contrast transcranial Doppler. A case-control study. *Neurology*. 2004;63:1309-10.
18. Kubler P, Gibbs H, Garrahy P. Platypnoea-orthodeoxia syndrome. *Heart*. 2000;83:221-3.
19. Purandare N, Welsh S, Hutchinson S, Riding G, Burns A, McCollum C. Cerebral emboli and paradoxical embolization in dementia: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20:12-6.
20. Álvarez-Fernández JA, Blasco OA, Pérez-Quintero R. Right-to-left shunt and unexplained presyncope or syncope: Another new association? *Cerebrovasc Dis*. 2005;19 Suppl 1:40.