

Foramen oval permeable asociado con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico; controversia en su tratamiento. Experiencia en el Hospital Ángeles Pedregal

María A González-Patiño¹
José E Amador-Mena²
Federico L Rodríguez-Weber³

¹ Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad La Salle.

² Cardiología Intervencionista.

³ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal.

Resumen

Antecedentes: incluso 40% de los ictus isquémicos son de origen criptogénico; estos casos se asocian con foramen oval permeable (un cortocircuito de derecha a izquierda). Es probable que este defecto sea cerrado en pacientes jóvenes con o sin comorbilidades predisponentes; la decisión en cuanto a si un foramen oval permeable debe requerir tratamiento médico o quirúrgico aún no se ha establecido.

Objetivo: cuestionar la aplicación del tratamiento comunicado por los estudios multicéntricos, en los que se afirma que un foramen oval permeable requiere tratamiento quirúrgico, *versus* la práctica clínica cotidiana.

Material y método: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, realizado de marzo de 2012 a abril de 2013 con un grupo de pacientes diagnosticados con foramen oval permeable en el Hospital Ángeles Pedregal en la Ciudad de México. La permeabilidad del foramen o la existencia de tabique interauricular aneurismático (o ambos) se confirmó en todos los pacientes. Se analizaron otros antecedentes médicos de importancia: edad, sexo, presión arterial, enfermedades concomitantes y la decisión de un tratamiento quirúrgico o médico.

Resultados: se incluyeron 13 pacientes; la edad promedio fue de 48.6 años, sólo cuatro pacientes eran mayores de 55 años. El 53.8% de los pacientes fueron admitidos después de haber sufrido un accidente cerebrovascular isquémico y más de la mitad tenía tabique interauricular aneurismático asociado. De los pacientes incluidos, 15.3% tenía antecedente de evento cerebral vascular isquémico, por lo que se decidió el tratamiento quirúrgico. En más de la mitad de la muestra (53.8%) se evidenció aneurisma septal auricular asociado. En 76.9% se decidió el tratamiento quirúrgico con colocación de dispositivo tipo Amplatzer®, sin evidencia de complicaciones trans o posquirúrgicas inmediatas. En 11 de los 13 pacientes se decidió su egreso con antiagregación. Un paciente egresó con inhibidor del factor Xa, por preferencias médicas desconocidas, y en tres pacientes se decidió su egreso únicamente con tratamiento médico.

Conclusiones: de acuerdo con las guías actuales, el cierre mecánico debe hacerse después de un segundo evento o cuando existe la combinación de foramen oval permeable y tabique interauricular aneurismático. Actualmente, los casos deben ser individualizados y la experiencia en la colocación de los dispositivos mecánicos debe tenerse en cuenta al

Recibido: 3 de febrero 2014

Aceptado: 16 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Federico L Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

González-Patiño MA, Amador-Mena JE, Rodríguez-Weber FL. Foramen oval permeable asociado con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico; controversia en su tratamiento. Experiencia en el Hospital Ángeles Pedregal. Med Int Méx 2014;30:511-519.

considerar que las secuelas después de una enfermedad cerebrovascular ponen en riesgo la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. La elección de la anticoagulación o tratamiento antiagregante debe evaluarse con precaución. El tratamiento del foramen oval permeable debe impulsar mayor debate.

Palabras clave: foramen oval permeable, enfermedad vascular cerebral, tratamiento.

Patent foramen ovale associated to ischemic stroke; controversy on its treatment. Experience at Hospital Angeles Pedregal, Mexico City

ABSTRACT

Background: Up to 40% of ischemic strokes are of cryptogenic origin; these cases have been associated with a patent foramen ovale (PFO, a right to left shunt). This defect is likely to be closed in young patients with or without predisposing comorbidities; the decision as to whether the presence of a PFO should require medical or surgical management has not yet been established.

Objective: To question the application of the treatment reported by multicenter studies that affirm that a patent foramen ovale requires surgical treatment vs diary clinical practice.

Material and method: An observational, descriptive and retrospective study was conducted from March 2012 through April 2013 with a group of patients diagnosed with a patent foramen ovale at the Hospital Angeles Pedregal in Mexico City. Permeability of the foramen and/or the presence of atrial septal aneurysm (ASA) were confirmed in all patients. Other medical history of importance was looked into (age, sex, blood pressure, comorbidities, and the decision for a surgical or medical management). Thirteen patients were enrolled; 53.8% were admitted after having suffered an ischemic stroke and more than half of them had an associated atrial septal aneurysm. In 76.9% of patients a surgical management was chosen.

Results: Thirteen patients were included; mean age was of 48.6 years; only 4 patients were older than 55 years; 15.3% had history of ischemic stroke, thus surgical treatment was decided. In more than half of the sample (53.8%) atrial septal aneurysm was evidenced. In 76.9% surgical treatment was decided with device Amplatzer®, without evidence of trans or postsurgery immediate complications. In 11 of the 13 patients their discharge was decided with anti-aggregation. A patient was discharged with factor Xa inhibitor, due to unknown medical preferences, and in 3 patients their discharge was decided only with medical treatment.

Conclusions: According to current guidelines, mechanical seal must be done after a second event or when there is the combination of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Currently, cases should be individualized and the experience in the placement of mechanical devices should be taken into account, considering that sequelae after a cerebrovascular disease puts at risk the functionality and quality of life of patients. Likewise, the choice of anticoagulation or antiplatelet therapy should be evaluated with caution. The management of patent foramen ovale should prompt further debate.

Key words: patent foramen ovale, stroke.

ANTECEDENTES

El término embolia paradójica fue descrito por primera vez en 1877 por Cohnheim¹ para explicar una afección en la que los émbolos de origen venoso entran en la circulación sistémica por un cortocircuito de derecha a izquierda a través de un foramen oval permeable. Diversos estudios efectuados en sujetos vivos y en autopsias lo catalogan como defecto de 1 a 19 mm de diámetro, con magnitudes más grandes en los adultos mayores.²

La bibliografía señala que incluso 40% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos no tiene una causa identificable, clasificándolos como criptogénicos, y estos casos se asocian con foramen oval permeable. La prevalencia se reporta de 20 a 26% en la población general, cifra que se incrementa incluso 56% en los pacientes menores de 55 años de edad que tuvieron un accidente cerebrovascular criptogénico.³ Los eventos isquémicos cerebrales ocurren con proporción mayor en los pacientes de edad avanzada y solamente 3% se reporta en pacientes menores de 40 años, en los que un evento de esta categoría podría dañar de manera importante su funcionalidad.⁴

Este mismo defecto cardíaco se ha relacionado en pacientes que padecen ataques isquémicos

transitorios, en sujetos con migraña y en los buzos que tienen enfermedad por descompresión.⁵ La prevalencia disminuye con la edad a 20% en los pacientes mayores de 80 años,⁶ lo que representa que sólo 2% de los casos de foramen oval permeable serán sintomáticos en pacientes mayores de 70 años.⁷

El método diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar un foramen oval permeable es el ecocardiograma transesofágico, en el que se observará el cortocircuito de derecha a izquierda. El foramen oval permeable es propenso a ser cerrado en pacientes jóvenes, en los que hay poca o ninguna comorbilidad que predisponga al accidente cerebrovascular; es decir, que se catalogue como criptogénico en primera instancia.⁸ La existencia de un foramen oval permeable o de un aneurisma septal auricular, definido como saliente móvil del tejido septum primum en la aurícula, con al menos 10 a 15 mm de magnitud, una excursión septal fásica con al menos 15 mm de longitud que ocurre en algún momento durante el ciclo respiratorio;⁹ cortocircuito derecha-izquierda, catalogado como grande, o múltiples episodios cerebrales isquémicos previos potencian el riesgo de recurrencia⁷ y son otras razones para su cierre. Algunos estudios correlacionan el tamaño de un foramen oval permeable o la existencia de un

aneurisma septal auricular con mayor riesgo de accidente cerebrovascular inicial o recurrente; sin embargo, otros estudios no pudieron demostrar un aumento de este riesgo.

La decisión de si la existencia del foramen oval permeable debe requerir tratamiento quirúrgico o médico aún no se ha establecido adecuadamente. Un estudio efectuado con 909 pacientes que tenían foramen oval permeable y en los que se observó ictus o accidente isquémico transitorio de tipo criptogénico evidenció que el cierre con un dispositivo no ofrece mayor beneficio que el tratamiento médico, explícitamente para la prevención del accidente cerebrovascular recurrente o del accidente isquémico transitorio.³

El tratamiento médico conformado por ácido acetilsalicílico y warfarina reduce el riesgo de ictus en pacientes con foramen oval permeable al mismo nivel que los pacientes sin esta afección,⁷ por lo que analizar los antecedentes crónico-degenerativos de cada paciente para realizar esta elección resulta fundamental. Ambos esquemas de tratamiento se han comparado en varios estudios costo-efectividad, en los que se asevera que la prescripción de ácido acetilsalicílico constituye la estrategia terapéutica más viable sin incluir a los pacientes con factores protrombóticos.¹⁰ La administración de los nuevos anticoagulantes orales, como los inhibidores del factor X activado y los inhibidores de trombina, aún no se ha establecido como tratamiento idóneo debido a la poca experiencia que se tiene en estos pacientes. La prescripción de los nuevos anticoagulantes orales puede tener ciertas ventajas en cuanto al control de su efectividad, pero no podemos saber con exactitud qué porcentaje de efectividad es directamente atribuible a este tratamiento; además, la inexistencia de antídotos para su reversión, en caso de requerirlos, actualmente impide su libre administración.

El cierre quirúrgico es una opción menos favorable debido a que el porcentaje de éxito dependerá de las posibilidades tecnológicas del centro médico donde se realice el procedimiento, de la habilidad y experiencia de los médicos, además de los altos costos y de los riesgos perioperatorios conocidos.¹¹ Los resultados obtenidos en estudios multicéntricos pueden variar considerablemente de los observacionales de tipo retrospectivo, en los que la muestra es menor y la población puede ser más homogénea.¹² En este trabajo se trata de poner en duda la aplicación del tratamiento reportado por los estudios multicéntricos *versus* la práctica clínica cotidiana. Diversos estudios reportan una tasa de recurrencia anual de 0 a 5% de ictus o accidente isquémico transitorio después del cierre del foramen oval permeable con dispositivo.¹³

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo-retrospectivo y observacional efectuado con pacientes con diagnóstico de foramen oval permeable, de marzo de 2012 a octubre de 2013 en el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México. Los pacientes fueron evaluados por médicos internistas, neurólogos y cardiólogos. A todos los pacientes (n=13) se les practicó un ecocardiograma transesofágico como parte de la evaluación y como método confirmatorio con prueba de burbujas (inyección de 10 mL de solución salina agitada, vía IV); se objetivó la permeabilidad del foramen oval o si tenían tabique interauricular aneurismático. Se revisaron los antecedentes de importancia (edad, sexo, presión arterial, comorbilidades, motivo de ingreso) y si se decidió darles tratamiento quirúrgico o médico.

RESULTADOS

Se incluyeron 13 pacientes; la edad promedio fue de 48.6 años, con sólo cuatro pacientes mayores de 55 años; 30.7% eran hombres (n=4). Como

motivo de ingreso, 53.8% tuvo un accidente cerebrovascular de tipo isquémico y sólo 7.6% tuvo un accidente isquémico transitorio; 23% tenía antecedente de comunicación interauricular tipo ostium secundum y 15.3% ingresó por dolor torácico.

Tres pacientes tenían hipertensión arterial sistémica diagnosticada, con tratamiento médico establecido, y en otro paciente, durante su internamiento, se le diagnosticó hipertensión arterial (presión arterial al ingreso de 170/110 mmHg). El 46.1% de los pacientes tenía antecedente de tabaquismo, con índice tabáquico promedio de 3.85 p/a. Los otros antecedentes comunes reportados fueron dislipidemia, diabetes mellitus e hipotiroidismo; sólo un paciente tenía antecedente de fibrilación auricular recurrente. De los pacientes incluidos, 15.3% tenía antecedente de evento cerebral vascular isquémico y se decidió dar tratamiento quirúrgico. En más de la mitad de la muestra (53.8%) se evidenció aneurisma septal auricular asociado, incluidos los pacientes mencionados. En 76.9% de los pacientes se decidió el tratamiento quirúrgico con colocación de dispositivo tipo Amplatzer®, sin evidencia de ninguna complicación tras o posquirúrgica inmediata. En 11 de los 13 pacientes se decidió su egreso con antiagregación, con base en ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg al día, (en cuatro de estos pacientes se agregó al tratamiento mencionado, clopidogrel 75 mg). En la paciente número 8, con diagnóstico de foramen oval permeable y en la que no se decidió dar tratamiento quirúrgico, se indicó tratamiento con acenocumarina; en esta paciente no se reportaron antecedentes de estados de hipercoagulabilidad o trombosis venosa. Un paciente se egresó con inhibidor del factor Xa, por preferencias médicas desconocidas y en tres pacientes se decidió su egreso únicamente con tratamiento médico (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

El foramen oval permeable se encuentra en 24% de los adultos sanos y en 38% de los pacientes con evento vascular cerebral criptogénico; la población estudiada con enfermedades cerebrovasculares de tipo isquémico asociado con un foramen oval permeable representó 37.5%. Se sabe que en las personas sanas con foramen oval permeable, los eventos embólicos no son más frecuentes que en los controles y, por tanto, lo que modificará la manifestación y evolución de la enfermedad será la prevención primaria; más de la mitad de la población estudiada tenía antecedente de tabaquismo (62.5%), lo que es bien conocido como factor de riesgo mayor de una lesión vascular endotelial. Sin embargo, una vez que se producen los eventos isquémicos, el riesgo de recurrencia es sustancial, por lo que la prevención se convierte en un problema y tema de interés.⁷

El cierre con un dispositivo percutáneo se recomienda a menudo en este tipo de pacientes, pero no se sabe si esta intervención reduce el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente, punto de interés donde los especialistas se cuestionan si es posible dejar al paciente con un foramen oval permeable conocido y un evento vascular cerebral previo sin tratamiento, ya sea médico o quirúrgico, y exponerlo a un posible nuevo evento que lo limite en su calidad de vida.

Existen diversos dispositivos aprobados en Europa y Estados Unidos para el cierre mecánico del foramen oval permeable, los tres más utilizados (CardioSEAL®, Amplatzer® y Cardia-PFO-occluder), con equivalente efectividad, se han usado con más frecuencia en los estudios realizados acerca del tema. Se han reportado recurrencias del evento vascular cerebral especialmente en el primer año, pese al cierre del foramen oval (que en algunas series llega a 3.8% por año);¹⁴ posiblemente esto se relacione con la persistencia

Cuadro 1. Pacientes con foramen oval permeable o tabique interauricular aneurismático (Continúa en la siguiente página)

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico de ingreso	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)	Índice tabáquico	Comorbilidades	ECOTe	Tabique interauricular aneurismático	Tamaño Amplatzer® (mm)	Tratamiento al egreso
1	69	Masc	EVC isquémico	150	80	4.5	Hiperplasia prostática benigna, enfermedad renal crónica (TFG 33), hipertensión arterial sistémica	Foramen oval permeable	ASA	35	AAS 100 mg/copidogrel 75 mg
2	34	Fem	Estudio de comunicación interauricular	100	60	0	Sin antecedentes	Comunicación interauricular tipo ostium secundum de 17 mm		22	AAS 100 mg
3	40	Fem	Estudio de comunicación interauricular	125	85	0.5	Hipertensión arterial sistémica	Comunicación interauricular tipo ostium secundum de 26 mm		21	AAS 100 mg
4	55	Fem	Dolor torácico	120	80	6	Hipotiroidismo, hipertensión arterial sistémica, psoriasis, glaucoma, hipertrigliceridemia, fibrilación auricular recurrente	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	35	AAS 100 mg
5	49	Fem	EVC isquémico	100	60	0	EVC, dislipidemia	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	35	AAS 100 mg
6	21	Fem	Estudio de comunicación interauricular	90	70	0.1	Sin antecedentes	Comunicación interauricular tipo ostium secundum de 2.3 mm		24	AAS 100 mg
7	59	Fem	Dolor torácico	140	100	0	Hipotiroidismo, diabetes mellitus 2, hipercolesterolemia, angina estable	Comunicación interauricular tipo ostium secundum de 23 mm		26	AAS 100 mg/copidogrel 75 mg

Cuadro 1. Pacientes con foramen oval permeable o tabique interauricular aneurismático (Continuación)

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico de ingreso	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)	Índice tabáquico	Comorbilidades	ECO TE	Tabique interauricular aneurismático	Tamaño Amplatzer® (mm)	Tratamiento al egreso
8	48	Masc	EVC isquémico	110	70	7	Sin antecedentes	Foramen oval permeable		Sin tratamiento quirúrgico	Atorvastatina 80 mg, acenocumarina 2 mg
9	60	Masc	EVC isquémico	123	49	0	Diabetes mellitus tipo 2	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	Sin tratamiento quirúrgico	Pradaxar 110 mg
10	31	Fem	Accidente isquémico transitorio	128	80	0	Atleta de alto rendimiento	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	25	AAS 100 mg/copidogrel 75 mg
11	60	Fem	EVC isquémico	110	60	0	Insuficiencia suprarrenal	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	Sin tratamiento quirúrgico	AAS 100 mg
12	53	Fem	EVC isquémico	90	70	5	Infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial sistémica	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	21	ASA 100 mg
13	53	Masc	EVC isquémico	170	110	0	Dislipidemia, hiperuricemia, EVC	Foramen oval permeable	Tabique interauricular aneurismático	35	ASA 100 mg/copidogrel 75 mg

ECO TE: ecocardiograma transesofágico; EVC: evento vascular cerebral; TFG: tasa de filtración glomerular; AAS: ácido acetilsalicílico.

del cortocircuito, por lo que es muy importante la experiencia del equipo de hemodinamia y la corroboración del cierre del defecto mediante una prueba de burbujas.

El Subcomité de Normas de Calidad de la Academia Americana de Neurología (AAN) publicó las guías de práctica clínica para el tratamiento de los pacientes con accidente cerebrovascular recurrente, foramen oval permeable y tabique auricular aneurismático; después de una revisión crítica y sistemática de la bibliografía se concluyó que la existencia de un foramen oval permeable no pronostica mayor riesgo de accidente cerebrovascular posterior o la muerte en los pacientes que han padecido un ictus criptogénico y que son tratados únicamente con medicamentos. No se contó con datos suficientes para establecer conclusiones acerca del tratamiento cuando se diagnostica tabique auricular aneurismático de manera aislada. Los resultados con respecto a los pacientes con la combinación de foramen oval permeable y tabique auricular aneurismático fueron inconsistentes debido a que señalan que posiblemente aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular posterior (pero no la muerte) en los pacientes menores de 55 años tratados con medicamentos, por lo que dejan al criterio del médico utilizar dispositivos tipo Amplatzer® en estas situaciones, como fue el caso de un alto porcentaje de nuestra población, en la que se decidió el cierre mecánico del foramen oval permeable.¹⁵

De acuerdo con la Asociación Americana de Accidentes Cerebrovasculares (ASA) y la Asociación Americana del Corazón (AHA), en los pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio y un foramen oval permeable,¹⁶ el tratamiento antiplaquetario es razonable para prevenir un evento recurrente (clase IIa, nivel B), mientras que los pacientes con estados de hipercoagulabilidad o trombosis venosa deben ser anticoagulados. Además, recomiendan consi-

derar el cierre de un foramen oval permeable en los pacientes con ictus criptogénico recurrente (dos episodios previos), a pesar del tratamiento médico adecuado (clase IIb, nivel C).

CONCLUSIONES

De acuerdo con las guías actuales, el cierre mecánico debe realizarse posterior a un segundo evento o cuando existe la combinación de foramen oval permeable y tabique auricular aneurismático. Al considerar la mayor prevalencia de este padecimiento en personas jóvenes, en las que las secuelas posteriores a un evento vascular cerebral podrían poner en mayor riesgo la funcionalidad y calidad de vida de estos pacientes, la evidencia señala que la causa es conocida y prevenible.

Asimismo, hay que tomar en cuenta los riesgos de colocar un dispositivo intracardiaco, que podría condicionar consecuencias a corto plazo (perforación cardíaca, infección, sangrado, etcétera) y a largo plazo (alteraciones de la conducción, turbulencia y trombosis), estas condiciones son las que con mayor frecuencia se mencionan como justificación para no colocar dispositivos intracardiacos en pacientes jóvenes.

La coexistencia de foramen oval permeable con tabique auricular aneurismático por sí solo incrementa el riesgo de recurrencia de un evento vascular cerebral en un factor de incluso cinco, por lo que se necesitan estudios controlados, con distribución al azar y a largo plazo para generar guías de práctica clínica que ayuden a los médicos a adoptar una postura más asertiva, en la que se logren establecer las indicaciones precisas del tratamiento médico y mecánico teniendo en cuenta que muchas de las discrepancias se han encontrado por la menor o mayor práctica de colocación de dispositivos mecánicos en los diversos centros de atención.

En la actualidad se debe individualizar cada caso considerando la situación clínica y cardiovascular de los pacientes. Es indispensable valorar la experiencia de cada centro hospitalario para la colocación de dispositivos mecánicos y debe ser un tema que siga en discusión debido a las consecuencias en la calidad de vida de los pacientes, a los que el hecho de tener dos eventos vasculares les podría causar incapacidad funcional o dependencia permanente. Asimismo, la elección de antiagregación (única o doble) o anticoagulación (con inhibidores de la vitamina K, factor Xa o trombina) debe valorarse con cautela, ya que el estado protrombótico por sí solo predispondrá a cualquier persona a tener un evento vascular cerebral y la probabilidad se eleva cuando el paciente tiene un sitio de turbulencia, como un foramen oval con tabique auricular aneurismático.

REFERENCIAS

- Petty GW, Khandheria BK, Chu CP, Sicks JD, Whisnant JP. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction. A transesophageal echocardiographic study. *Arch Neurol* 1997;54:819-822.
- 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.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-999.
- Homma S, Sacco R. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112:1063-1072.
- Zimmermann WJ, Heinisch C, Majunke N, Staubach S, et al. Patent foramen ovale closure with the septRx device. *JACC Cardiovascular Interventions* 2010;3:964-967.
- Contreras A, Brenna EJ, Salomone OA, Amuchastegui LM. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio criptogénicos. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:493-495.
- Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale. *Int J Stroke* 2010;5:92-102.
- Kanaganayagam GS, Malik IS. Modern management of a patent foramen ovale. *J R Soc Med Cardiovasc Dis* 2012;1:19.
- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99:1942-1944.
- Arias AM, Masson WM, Bluro IM, Oberti BF, Falconi ML. Análisis de costo-efectividad de estrategias alternativas en el manejo de pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico y foramen oval permeable. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:337-343.
- Jumaa M, Wechsler L. Management of patent foramen ovale and stroke. *Current Treatment Options in Neurology* 2010;12:483-491.
- Kent D, Kitsios G. Percutaneous closure of patent foramen ovale a near-perfect treatment ruined by careful study? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:414-415.
- Kutty S et al. Patent foramen ovale the known and the to be known. *J Am Coll Cardiol* 2012;1665-1671.
- Ceresetto JM. Anticoagulation en pacientes con foramen oval permeable. *Hematología* 2007;1:6-11.
- Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, 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;62:1042-1050.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, 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: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.