

# Anticoagulación en Pacientes con Foramen Oval Permeable

Dr José M Cerasetto

*Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires*



## SUPLEMENTO DE LA REVISTA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGIA

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 6-11  
Diciembre, 2007

La conducta frente a un paciente con un ACV criptogénico con Foramen Oval Permeable (FOP) es motivo de controversia. Aún hoy la comunidad médica no tiene una respuesta clara sobre cuál es el mejor tratamiento ante esta población característicamente joven que, cual espada de Damocles, potencialmente se expone para el resto de su vida a un nuevo evento isquémico con consecuencias devastadoras.

### 1) INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Definimos como FOP a la persistencia de un defecto embrionario en el septum interauricular, que genera un shunt entre la aurícula derecha e izquierda. Este mecanismo permitiría, eventualmente, el pasaje de un coágulo desde el circuito venoso directamente hasta el sistema arterial, generando la llamada “embolia paradójal”. La comunicación entre las dos aurículas es un evento fisiológico en la etapa embrionaria del desarrollo como consecuencia de la ausencia de fusión del septum primun sobre el septum secundum en la pared auricular. Normalmente este shunt fisiológico de derecha a izquierda se cierra al nacer por el aumento de presión en la aurícula izquierda pero recién en el 2º año de vida se produce la fusión definitiva de la pared auricular. Sin embargo para la 3º década de vida más de un tercio de la población general mantiene el foramen permeable por lo que su persistencia podría hasta considerarse como una variable anatómica normal.

En estudios de autopsias el 35% de los menores a 30 años tienen un FOP, con un diámetro promedio de 5 mm. Con los años y posiblemente al aumentar la presión en el ventrículo izquierdo (HTA con hipertrofia del VI) la presencia del FOP se reduce al 20-25% de

la población. Estos datos de autopsias se correlacionan con estudios “en vivo” hechos con ecocardiograma transesofágico (ETE), en que se detectan hasta en el 25% de voluntarios asintomáticos un FOP. Existen otras alteraciones de la pared auricular como el aneurisma del septum que se ven con menos frecuencia, en el 2% de la población. Sin embargo la asociación aneurisma + FOP parecería aumentar sensiblemente el riesgo embólico.

La relación entre estos trastornos anatómicos de la pared auricular y la posibilidad de que un trombo venoso alojado en los miembros inferiores pase al circuito arterial provocando un evento isquémico cerebral es poco frecuente, y fue descrita por primera vez en 1877 cuando se la definió como “embolia paradójal”. Todos hemos leído sobre este catastrófico cuadro que característicamente se presenta en pacientes jóvenes con una TVP, que en general no tienen mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica y que sin previo aviso y muchas veces sin mayores síntomas en el sistema venoso deja secuelas para toda la vida por un evento cerebral masivo.

Pero lo que si es frecuente es encontrarnos con el llamado “ACV criptogénico”, es decir un evento isquémico cerebral documentado sin una causa identificable. Se calcula que hasta el 40% de los ACV podrían entrar en este grupo que: 1) no tiene patología de los grandes vasos de cuello, 2) no son infartos lacunares, 3) no tiene origen cardioembólico evidente como en FA. El diagnóstico de ACV idiopático es de exclusión y depende mucho de lo intensa que sea nuestra búsqueda de la causa del infarto cerebral. Otras patologías menos frecuentes como vasculitis, drogas vasoconstrictoras, infarto migrañoso, enfermedad de Fabri,

trombofilia o síndrome mieloproliferativo, entre otras causas, también deben descartarse. Sin embargo, cuando nada se encuentra se ha postulado al mecanismo cardioembólico como el responsable de la mayoría de los ACV criptogénicos, aún si en los estudios de rutina no tenemos evidencia de patología cardíaca.

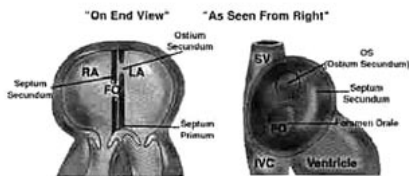


Fig. 3. At this stage of development, the septum secundum has formed and a fenestration within this septum is the opening for the foramen ovale. Note that blood flows from the foramen ovale superior and anterior to then pass through the ostium secundum. Note that the distance between the foramen ovale on the right and the ostium secundum on the left will form the basis of a "tunnel" that will be discussed in other sections with regard to challenges it presents for closing a patent foramen ovale. (Modified from CathSAP, American College of Cardiology Foundation.)

### Descripción de FOP en el desarrollo embrionario

La asociación entre FOP y ACV criptogénico se ha documentado en un gran número de casos y en algunas series llega a ser más del 60% de los pacientes jóvenes estudiados con ETE. De acuerdo a estos estudios en EEUU entre 30.000 y 70.000 ACV por año podrían ser secundarios a una embolia paradójal a partir de un FOP. Incluso, dado que el diagnóstico actual de ACV es independiente de la clínica y basta solo con tener una imagen compatible con isquemia en la RMN, es cada vez más probable que encontremos un gran número de pacientes con uno o mas eventos isquémicos cerebrales sin una causa clara. Por otro lado el ETE es uno de los dos estudios iniciales, junto con la Angioresonancia, para buscar la etiología del ACV, con lo que posiblemente detectaremos un FOP mucho más frecuentemente.

Ahora bien, el hecho de que encontremos una asociación entre ACV criptogénico y la presencia de FOP no establece una relación causal. Esto mismo ya nos pasó en la década del 80 con otra patología prevalente como es el Prolapso de la Válvula Mitral, al que se responsabilizó en aquella época de gran parte de los ACV criptogénicos. Finalmente, con estudios epidemiológicos adecuados, se llegó a la conclusión de que solo podría provocar un evento isquémico si esta asociado a endocarditis, insuficiencia valvular severa o FA. Moraleja: debemos ser cautos cuando surgen respuestas mágicas a patologías tan comunes como el ACV criptogénico.

La presencia de un FOP se ha relacionado además con otras entidades como la migraña con aura, el ACV en vuelos o "Economy class stroke syndrome", el síndrome de taquipnea-pleodoxia y la enfermedad por descompresión de los buzos, y en todas ellas la característica es la presencia de un shunt venoso-arterial de derecha a izquierda.

Dada la alta prevalencia de FOP en la población general debemos hacernos algunas preguntas con respecto a su asociación ante un evento isquémico cerebral:

- 1) ¿Cuál es el mecanismo propuesto para explicar el cuadro isquémico cerebral?
- 2) ¿Qué método de diagnóstico es el mejor?
- 3) ¿Cuál es el riesgo de recurrencia y si hay subgrupos de mayor riesgo?
- 4) ¿Cómo debemos tratar al paciente para evitar un nuevo evento vascular?

## 2) CUÁL ES EL MECANISMO DE LA ISQUEMIA EN PACIENTES CON FOP?

Indudablemente uno se ve tentado a atribuir a un trombo que pasa del circuito venoso al arterial como causa del ACV, justamente la "embolia paradójal". A favor de esta teoría está el hecho de que en general: 1) son pacientes jóvenes sin enfermedad arterial, 2) que es biológicamente posible, 3) que algunos de los eventos ocurren cuando el paciente realiza un esfuerzo con aumento de presión en cavidades derechas (Maniobra de Valsalva), 4) que bastaría con un pequeño trombo oculto en el sistema venoso para provocar un evento isquémico cerebral, 5) que se ha relacionado con otras alteraciones anatómicas en el septum que aumentarían notablemente el riesgo trombotico como la presencia de un aneurisma interauricular y 6) que incluso se ha descubierto una posible asociación con la trombofilia hereditaria.

Lo cierto es que prácticamente nunca encontramos al trombo responsable de la embolia paradójal. El cuadro de ACV relacionado a vuelos en avión es tan poco frecuente que apenas existe menos de una docena de casos reportados. Incluso en algunos de ellos se ha propuesto un mecanismo alternativo como la disección de la arteria vertebral por la posición del cuello durante el vuelo. Solo el 4-10% de los pacientes con un ACV criptogénico tienen concomitantemente una TVP documentada y aún buscando en forma exhaustiva un trombo mediante autopsia o RMN de pelvis apenas en el 20% de los casos se detecta una trombosis venosa. Por lo tanto: ¿De donde surge el otro 80% de los coágulos? Otra de las principales limitaciones para explicar un evento isquémico por la embolia de un coágulo desde el sistema venoso es que, si esto fuera así el tratamiento lógico sería la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. Sin embargo hasta hoy no se ha demostrado que la warfarina sea superior a los antiagregantes en esta patología y esto sin dudas aleja la teoría de que el responsable del ACV sea un trombo que atraviesa el foramen oval.

Pero no encontrar al trombo no quiere decir que nunca estuvo. Tenemos poca capacidad para diagnosticar a pequeños coágulos en el sistema venoso (de 1-2

mm de diámetro), especialmente en la pelvis o distal a la vena poplítea y que potencialmente en una embolia pueden ocluir a la arteria cerebral media. Por otro lado estos coágulos pequeños pueden desaparecer tempranamente sin que los detectemos. La presentación conjunta con una maniobra de Valsalva también evoca un mecanismo tromboembólico y de hecho en estudios de pacientes con FOP cuando se aumenta la presión en el circuito derecho sube sensiblemente el pasaje de micro burbujas al sistema arterial. Otro mecanismo potencialmente relacionado con la formación de un trombo en esta entidad es que la presencia de un aneurisma del septum (definido como la excursión del septum mayor a 10 mm) aumenta sensiblemente la frecuencia de embolias. Incluso se han propuesto episodios de arritmia paroxística como causa de micro trombos en la pared auricular.

Recientemente se ha reportado la asociación de marcadores de trombofilia y FOP con ACV criptogénico. En un estudio, la incidencia de Factor V Leiden fue de 11% en la población con FOP contra 3.3% en el grupo control y en otro estudio también se relacionó al FOP con Factor V Leiden y la variante de Protrombina 20210. En otros reportes de casos también se han documentado diferentes trombofilias como hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C, S o Antitrombina y especialmente anticuerpos antifosfolípidos. Existe otra teoría que sugiere que lo que pasa al circuito arterial por el FOP en realidad serían diferentes sustancias vasoactivas y no coágulos. Estas sustancias normalmente se inactivan en el pasaje por el pulmón. Así se explicaría porque no encontramos coágulos en las imágenes y también la asociación con crisis de migraña con aura en pacientes con FOP y ACV criptogénico (en algunas series llega a ser el 52% de los pacientes). Fisiopatológicamente este shunt de sustancias químicas (entre ellas serotonina, péptido natriurético auricular, factor plaquetario de crecimiento) sería el gatillo para desencadenar una crisis migrañosa en personas susceptibles.

### 3) QUE MÉTODO DE DIAGNÓSTICO ES MEJOR?

El estudio patrón es el Ecocardiograma transesofágico (ETE) que, no solo permite diagnosticar el FOP, sino que ayudaría para excluir otras causas de cardioembolia como enfermedad valvular o debris aórtico. Define además el tamaño del foramen y si está asociado a aneurisma del septum. Sin embargo es un estudio invasivo que requiere sedación del paciente (con lo que disminuimos su capacidad para hacer Valsalva, una parte importante del estudio en FOP). Además no es un estudio fácilmente accesible.

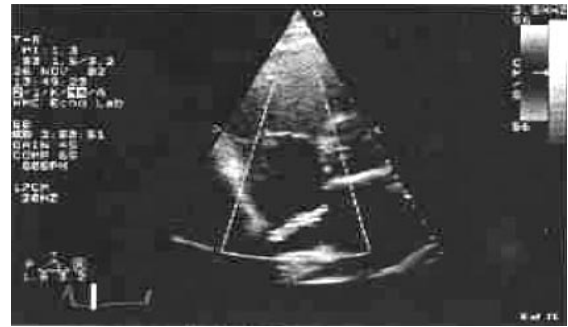


Imagen por ETE de FOP

Por el contrario el ecocardiograma trans torácico convencional que es un método mucho más sencillo no es un buen método para detectar un FOP y apenas tiene una sensibilidad de 50%. Una alternativa es realizar un doppler trans craneal luego de la infusión por vena cubital de micro burbujas. Este método es mínimamente invasivo, permite realizar adecuadamente la maniobra de Valsalva y tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90%. Entre los problemas que presenta el 10-15% de los pacientes tienen una mala ventana en el hueso temporal, el acceso por la vena cubital puede no mostrar el pasaje de burbujas por lo que si es negativo además debemos hacerlo por la vena femoral y no nos brinda información sobre datos anatómicos como el tamaño del foramen o la presencia conjunta de un aneurisma del septum interauricular.

Existen una serie de variables en los estudios para diagnóstico de FOP que tienen relevancia al momento de definir el shunt. Por ejemplo la reproducibilidad entre distintos observadores puede no ser buena, la severidad de shunt depende de otras variables como lo adecuada de la vía, la presión con que se inyectan las burbujas y lo intensa de la maniobra de Valsalva. Y especialmente también del flujo de la vena cava inferior que puede detener o retrasar la sangre con micro burbujas que llega desde la vena cubital. De hecho las pruebas funcionales como el gradiente de presión del FOP parecen más importantes que la simple detección anatómica a la hora de predecir el riesgo de embolia.

Otro dato a tener en cuenta es que el FOP solo representa a uno de los mecanismos de shunt derecha-izquierda, pero también existen defectos menos frecuentes como trastornos del septum interventricular, o malformaciones arterio-venosas en el pulmón. Para esta otra patología el doppler trans craneal es suficiente para el diagnóstico de shunt y el ETE puede no ser tan útil.

### 4) CUAL ES EL RIESGO DE RECURRENCIA DE ACV?

Esta es la pregunta crítica en este tema, el problema es que no tenemos una respuesta categórica para dar.

Los estudios sobre ACV criptogénico y FOP son escasos y con un importante sesgo de selección. De hecho en algunas editoriales se califica al tema como sobredimensionado y recomiendan prudencia a la hora de sugerir tratamientos potencialmente peligrosos como la cirugía.

Según diversos estudios la posibilidad de una recurrencia embólica es de 0.6% a 16% y depende de otros factores concomitantes. Los primeros estudios se realizaron en una población muy seleccionada, fueron retrospectivos y llegaron a detectar en la mitad de los pacientes con ACV criptogénico un FOP, mientras que el grupo control tenía apenas 25% de FOP. En el estudio de Cujec la recurrencia llegó a ser de 12% por año en la población de riesgo. Existen grupos de pacientes que probablemente tengan un riesgo mayor de reemboлия como los FOP de gran tamaño, la presencia de un shunt importante de derecha a izquierda y la combinación con alteraciones del septum como el aneurisma interauricular. En el estudio de Bonati la combinación de FOP y aneurisma fue el único factor que quintuplicó el riesgo de recaída, pero no se documentó una mayor mortalidad. En el trabajo francés esta asociación aumentó la recurrencia de 1.5% a 3.7% por año y si bien el estudio PICSS no demuestra diferencias en la combinación de aneurisma y foramen permeable se trataba de una población añosa y con ACV secundario a otra patología con lo que se pudo diluir la muestra y alterar los resultados.

Otros factores descriptos como de alto riesgo trombotico son la presencia de valsalva previo al ACV, trombofilia positiva o un shunt masivo (lluvia de burbujas). En cuanto a la trombofilia, nadie tiene en claro cuáles de los factores estudiar y si esta realmente relacionado. En el caso de un SAFL es posible que por la persistencia del riesgo se requiera anticoagulación permanente, pero para otros factores mucho mas frecuentes en la población sana la correlación con trombosis descripta fue sesgada y en un escaso número de pacientes.

## 5) CUÁL ES EL MEJOR TRATAMIENTO?

Tenemos tres alternativas ante un paciente con un ACV en que se encuentra un FOP:

**1º) No hacer nada.** En este momento no tenemos evidencias que avalen la causalidad del FOP en un paciente con ACV, aún en el subgrupo de los ACV criptogénicos. De hecho 1/3 de la población tiene un FOP. Por otro lado la recurrencia o muerte por ACV en los últimos estudios no muestra una mayor incidencia en el grupo FOP vs los pacientes con ACV por otra patología.

**2º) Tratamiento antirombótico.** Podemos optar entre agentes antiagregantes y anticoagulantes orales. Siguiendo el razonamiento fisiopatológico básico de la embolia paradójica, si tengo un trombo venoso que es el origen del cuadro, sería lógico que un antiagregante no sea adecuado, tal como ocurre en la Fibrilación Auricular. La mejor opción de tratamiento debería entonces ser los dicumarínicos con un RIN de 2-3. Sin embargo no hay ningún trabajo que demuestre que la warfarina es mejor que la aspirina en pacientes con ACV criptogénico y FOP. De hecho las guías internacionales y argentinas para manejo de FOP proponen a los dicumarínicos como una segunda línea solo si fracasó previamente la antiagregación.

Hasta el año 2001 contábamos con estudios retrospectivos con una pobre evidencia científica en los que se demostraba una mayor efectividad de los anticoagulantes orales frente a la aspirina. Así en un meta-análisis de 5 estudios con un total de 378 pacientes la recurrencia de ACV fue de 5.1% por año con aspirina vs 2.5% con warfarina. Incluso en una editorial el Dr Fuster en el año 2002 sugería usar warfarina antes que aspirina a pesar de la mala calidad de los estudios, pero basándose en la mayor efectividad de los dicumarínicos en la FA y en la posibilidad de un trombo venoso como causa de embolia paradójica. En el año 2002 a partir del estudio PICSS con 630 pacientes evaluados en forma prospectiva a warfarina RIN 2 contra aspirina 325 mg día se determina que no es mejor el tratamiento con anticoagulantes orales ya que la recurrencia en 2 años de seguimiento fue equiparable y el sangrado fue mayor en la rama warfarina. En otro estudio prospectivo francés con 581 pacientes menores a 55 años que cursaban un ACV criptogénico todos tratados con AAS 300mg /día, el grupo con FOP no tuvo mayor recurrencia que el grupo sin FOP, apenas un 2.3% por año. Solo el subgrupo que tenía un FOP junto con un aneurisma del septum interauricular estuvo más expuesto a recurrencia llegando a duplicar el número de eventos.

Las guías de la Sociedad Argentina de neurología y el último consenso internacional sugieren:

- Ante un primer evento isquémico cerebral (ACV o TIA) en pacientes con FOP iniciar tratamiento antiagregante (Clase IIa, Nivel C).
- Solo se recomienda warfarina en pacientes de alto riesgo como portadores de trombofilia o con trombosis venosa (Clase IIa, Nivel C).
- No hay suficientes datos para recomendar el cierre de FOP ante el primer evento.
- Puede considerarse en pacientes con ACV criptogénico recurrente a pesar del tratamiento médico adecuado (Clase IIb, Nivel C).

Como conclusión: posiblemente debamos considerar el tratamiento anticoagulante con dicumarínicos en el subgrupo de pacientes de mayor riesgo de recurrencia de ACV, especialmente si no nos plantearemos el cierre definitivo del septum como otra alternativa terapéutica. Este subgrupo de mayor riesgo podría estar constituido por:

- 1) Pacientes con ACV recurrente o con RMN con múltiples imágenes isquémicas a pesar del uso de antiagregantes.
- 2) Pacientes portadores de Trombofilia.
- 3) Pacientes con ACV precedido por una maniobra de Valsalva.
- 4) Pacientes con una TVP documentada simultáneamente con el ACV.
- 5) Pacientes con FOP severo y aneurisma del septum.

### 3) Cierre definitivo del FOP:

La última alternativa es el cierre mecánico del foramen oval, ya sea mediante cirugía o, más recientemente mediante alguno de los dispositivos de cierre colocados con un cateterismo cardíaco.

La cirugía cardíaca fue la única forma de cierre del FOP por muchos años, es sumamente efectiva y permite una solución definitiva para el problema. Sin embargo la mayoría de las publicaciones son trabajos antiguos y retrospectivos con una alta morbilidad que llega al 12-20%.

Hoy en día el cierre del septum se realiza mediante un cateterismo en el laboratorio de hemodinamia. La técnica percutánea para colocar un dispositivo para sellar el septum tiene la ventaja de la rápida recuperación con un procedimiento menor que no requiere internación y una muy escasa morbilidad, apenas de 1.45% en los centros con experiencia. Existen al menos tres dispositivos aprobados en Europa y EEUU (Cardio SEAL, Amplatzer y Cardia-PFO-occluder) con equivalente efectividad. Se han reportado recurrencias del ACV especialmente en el primer año, pese al cierre del foramen oval (que en algunas series llega al 3.8 % por año) y posiblemente esto se relacione con la persistencia del shunt por lo que es muy importante la experiencia del equipo de hemodinamia. Por lo general se recomienda hacer un control del cierre del shunt con micro burbujas luego de colocado el dispositivo para descartar shunt residual. Incluso se sugiere que en los primeros meses luego de colocado el dispositivo es conveniente mantener un tratamiento antiagregante intensivo (Aspirina + clopidogrel) o directamente anticoagular al paciente con RIN 2-3. En Argentina el costo de este tratamiento es un punto a considerar, ya que cualquiera de los dispositivos de cierre tiene un valor de aproximadamente 10.000 dólares. Una alternativa para los dispositivos de cierre es una técnica

nueva de cierre del foramen por radiofrecuencia, que posiblemente tendría menos morbilidad y abarataría significativamente los costos del procedimiento.

En cuanto a la profilaxis primaria en un paciente asintomático con FOP, colocar un dispositivo no tiene sentido y en todo caso se podría considerar bajas dosis de aspirina pero sin ningún sostén bibliográfico.

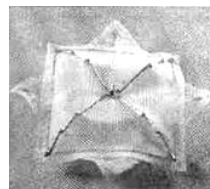


Imagen por ETE de FOP

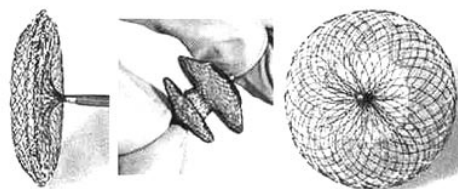


Imagen por ETE de FOP

## 6) CONCLUSIONES

La combinación de dos patologías cada vez más frecuentes como el ACV criptogénico (diagnóstico "casual" en una RMN) y la presencia de un foramen oval permeable ( en el 20% de la población sana) supone un desafío para el hematólogo que es consultado sobre la necesidad o no de Anticoagulación. La realidad es que no contamos con estudios adecuados para definir cuál es la mejor terapéutica.

La sugerencia actual es no anticoagular como primera línea de tratamiento, sino simplemente manejarlos con antiagregantes como aspirina en bajas dosis o clopidogrel. ¿Cuándo deberíamos plantearnos un tratamiento anticoagulante con dicumarínicos con RIN 2-3?

Posiblemente en pacientes definidos como de muy alto riesgo de recidiva embólica, a saber:

- Segundo evento isquémico pese a antiagregación o múltiples eventos en la imagen del diagnóstico.
- TVP confirmada en miembros inferiores.
- S. Antifosfolípídico u otra trombofilia de alto riesgo.
- ACV asociado a maniobra de Valsalva.
- PFO combinado con aneurisma de septum en paciente joven (< 50 años).

En cuanto al cierre mecánico del foramen mediante un simple cateterismo ya sea mediante un dispositivo o con el cierre por radiofrecuencia, en la medida que se

simplifica el procedimiento tendremos cada vez más pacientes con esta indicación teórica, especialmente en instituciones donde contemos con hemodinamistas preparados. El problema es que no tenemos estudios que demuestren que el cierre del foramen es mejor que el tratamiento médico. Y si bien es cierto que la mayoría de los pacientes jóvenes preferirían sacarse el problema de encima cerrando el foramen, esta puede no ser la mejor alternativa en pacientes portadores de una trombofilia arterial como el SAFL o disfibrinogenemia.

## BIBLIOGRAFIA

- Sastry, S et al. Young adult myocardial infarction and ischemic stroke. The role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS study). **J Am Coll Cardiol** 2006;48:686-91
- Mugge A. Atrial septal aneurism in adult patients. **Circulation** 1995;91:2785-2792.
- Tobis J. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? **Curr Issues in cardiol** 2005;32:362-65.
- Lamy C, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. **Stroke** 2002;33:706-11.
- Adams P. Cardiac disease and stroke: will History repeat itself? **Mayo Clin Proc** 2006;81:597-601.
- Descamps M. Brainstem infarction during long-haul air travel. **Eu Neurol** 2004;52:181-84.
- Petty G et al. Population based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. **Mayo Clin Proc** 2006;81:602-08.
- Isayev Y. "Economy class" stroke síndrome? **Neurology** 2002;58:960-61.
- Bartz P et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. **Mayo Clin Proc** 2006; 81:615-18.
- Homma S, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. (PICSS study). **Circulation** 2002;105:262-2631.
- Mc Gaw D. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: the controversy continues. **Circulation** 2003;107:51-52.
- Halperin J, Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke: another paradoxical twist. **Circulation** 2002;105:2580-82.
- Gill E. Patent foramen ovale: no longer an innocent remnant of fetal circulation. **Cardiol Clin** 23 (2005):11-12
- Mas J, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurism or both. **NEJM** 2001;345:174-46.
- Serafini O et al. Prevalenza di anomalie del setto intratriale e loro associazione con recenti episodi di stroke: valutazione ecocardiografica in 18613 pazienti. **Ital Herat J Suppl** 2003;4:39-45.
- Cujec B, et al. 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.
- Pezzini A et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. **Stroke** 2003;34:28-33.
- Meissner I. The management of patients with patent foramen ovale and stroke. **Curr treat Options in Neurol** 2005;7:483-90.
- Adams P. Patent foramen ovale: Paradoxical embolism and paradoxical data. **Mayo Clin Proc** 2004;79:15-20.
- Karttunen V et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. **Blood Coag Fibrin** 2003;14:261-68.
- Windecker S et al. Percutaneous closure od patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. **Circulation** 2000;101:893-98.
- Politei J. Accidente cerebrovascular en la enfermedad de Fabry. **Medicina** 2006;66:467-71.
- Bonati L t al. Diffusion weighted imaging in stroke patients attributable to patent foramen ovale. **Stroke**. 2006;37:2030-34.
- Yahia A, et al. Age is not a predictor of patent foramen ovale with right-to-left shunt in patients with cerebral ischemic events. **Echocardiography** 2004;21:517-22.
- Spies C, et al. Patent foramen ovale closure in patients with cryptogenic thrombo-embolic events using the Cardia PFO occluder. **Eu Heart J** 2006;27:365-71.
- Telman G, et al. Distribution of artificial cerebral microemboli in stroke patients with patent foramen ovale. **Neurol Res** 2005;27:109-11.
- Nendaz M et al. Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: Antithrombotic therapy, foramen closure, or therapeutic abstention? **Am Heart J** 1998;135:532-41.
- Devuyst G, Bogousslavsky J. Patent foramen ovale: The never ending story. **Curr Treat Opt in Cardiovasc Med**, 2005;7:227-39.
- Overell J, Interatrial septal abnormalities and stroke, a meta-analysis. **Neurology** 2000;5:1172-79.
- Orgera M,et al. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale. **Southern Med J**, 2001;94:699-703.
- Messe S et al. Practice parametrer: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. **Neurology** 2004;62:1042-50.
- Lambert A, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke. **Arch Int Med** 2004;164:950-56.
- Cramer S. PFO and its relationship to stroke. **Card Clin** 23 (2005)7-11.
- Gill E. Definitions and pathophysiology of the patent foramen ovale: a broad overview. **Cardiol Clin** 23 (2005) 1-6.
- Carrol J. Percutaneous patent foramen ovale closure. **Cardiol Clin** 23 (2005) 13-33.
- Natanzon A et al. Patent foramen ovale: anatomy esus pathophysiology. Which determines stroke risk? **J Am Soc Echocardiogr** 2003;16:71-6.
- Migliaro G. Migraña y foramen oval permeable. **Cardiol Interv IE** 2006;1:18-23.
- Cirio J et al. Guías para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular isquemico y el ataque isquemico transitorio. **Rev Neurol Arg** 2006;31:80-104.