

Ictus de causa desconocida y foramen oval permeable: una nueva encrucijada

Joaquín Serena y Antonio Dávalos

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Doctor Josep Trueta. Girona. España.

El ictus isquémico representa la tercera causa de muerte y la primera de incapacidad funcional en los países occidentales. Pese a la realización de un estudio exhaustivo de la etiología del ictus, hasta un 30-40% son clasificados como de origen indeterminado en las bases de datos de ictus siguiendo criterios etiológicos aceptados internacionalmente, una proporción que es incluso más elevada en el subgrupo de pacientes jóvenes. La persistencia de un foramen oval permeable (FOP) ha sido implicada como causa potencial de embolia paradójica y, en particular, de embolia cerebral en el ictus de causa desconocida (ictus criptogénico)¹⁻¹⁰. El impacto que puede tener en la sanidad la existencia de un *shunt* derecha-izquierda (ShDI) a través de un FOP como causa de ictus es extraordinario. Si aceptamos que en España ocurren cada año 100.000 ictus, el 30% de los cuales son de origen indeterminado, y que el ShDI/FOP se detecta en un tercio, cada año 10.000 ictus isquémicos podrían estar asociados a la presencia de un ShDI/FOP. El cierre permanente (por adhesión del *septum primum* al tabique auricular) ocurre habitualmente en los primeros 3 meses de vida. Sin embargo, el foramen oval persiste permeable en una proporción sustancial de individuos. El FOP se detecta en un 27-35% de los corazones normales en estudios autopsícos, en un 10-26% de los individuos normales con ecocardiografía transesofágica con contraste (ETE-c) y en un 25-35% mediante Doppler transcraneal con contraste (DTC-c). El diámetro del FOP en estudios autopsícos de corazones normales oscila entre 1 y 19 mm, con una media de 4,9 mm. La relevancia patológica de estos pequeños diámetros queda de manifiesto si consideramos que un

émbolo de 1 mm es suficiente para ocluir una rama arterial cortical mayor, y que un émbolo de 3 mm ocluye el tronco de la arteria cerebral media ocasionando un infarto hemisférico masivo. Sin embargo, como destacan Mesa et al en su trabajo publicado en este número de Revista Española de Cardiología¹¹, aún existe controversia en numerosos aspectos referentes al FOP como causa potencial de ictus, desde el mecanismo fisiopatológico implicado y los factores que determinan un mayor riesgo de ictus hasta el test diagnóstico de elección.

La presencia de un ShDI es, por sí mismo, un factor inadecuado para predecir el riesgo de ictus, debido a que hasta un 30% de la población sana presenta un ShDI. Diversos estudios han analizado las características asociadas a un mayor riesgo de ictus isquémico: el tamaño del FOP y especialmente el grado de *shunt* incrementan el riesgo. En pacientes con ictus criptogénico se detecta una media de 13,9 microburbujas en la aurícula izquierda, frente a 1,6 en pacientes con causa conocida de ictus. Sin embargo, la frecuente identificación del FOP en pacientes con causa establecida de ictus (fibrilación auricular, estenosis carotídea) y la ausencia de factores tradicionalmente asociados con la embolia paradójica en pacientes con FOP e ictus (como una historia previa de tromboflebitis, criterios clínicos, electrocardiográficos o ecocardiográficos de hipertensión pulmonar y, especialmente, el inicio del ictus asociado a maniobras que incrementen la presión en cavidades cardíacas derechas, como la tos u otras maniobras de Valsalva) han hecho que se cuestione el papel etiopatológico del FOP en el ictus, en particular en el paciente de mayor edad, la población de riesgo de ictus más numerosa y con más factores de riesgo vascular asociados. Sorprendentemente, la importancia del tamaño del FOP y, en especial, de la magnitud del ShDI ha recibido escasa atención en la bibliografía, pese a ser, por motivos obvios, uno de los factores sugeridos como más relevantes en la importancia patogénica del FOP. De Castro sugirió la importancia del grado de ShDI en el FOP al detectar que pacientes con FOP e ictus criptogénico con lesiones isquémicas observadas en la tomografía computarizada craneal muestran un mayor número de mi-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 622-8

Correspondencia: J. Serena Leal.
Servei de Neurologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta.
Avda. de França, s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: nrl.jserena@htrueta.scs.es

Full English text available at: www.revespcardiol.org

croburujas en la aurícula izquierda que los pacientes sin lesiones⁴. Nuestro grupo, en un estudio prospectivo, extenso, en el que se incluyó a más de 200 pacientes consecutivo con un ictus en fase aguda y un grupo de 100 controles voluntarios sanos, pudo demostrar que el incremento del riesgo de ictus es debido a la existencia de un *shunt* masivo en los pacientes con ictus criptogénico, mientras que no existía incremento del riesgo en aquellos con un *shunt* de menor tamaño (< 25 señales en DTC-c). La existencia de un *shunt* masivo multiplicaba por 3,5 el riesgo de ictus isquémico y por 12 el riesgo de ictus criptogénico (IC del 95%, 3,2-34,5)⁵. Resultados completados por el grupo de Mesa et al¹¹, que demuestra una mayor movilidad de la membrana de la fosa oval y un paso amplio de contraste como marcadores de riesgo de ictus.

Pero lo que resulta notable en estos estudios, y en general en el capítulo que nos ocupa, es la enorme variabilidad en la técnica empleada. Si bien, a la vista de estos resultados, parece evidente la importancia de la magnitud del *shunt*, la ausencia de marcadores específicos y validados de riesgo exige un esfuerzo para conseguir la estandarización de la técnica, ya sea empleando la ETE-c o el DTC-c, que permita identificar patrones o marcadores de riesgo reproducibles por grupos de trabajo diferentes, permitiendo la realización de estudios multicéntricos analizando el riesgo de recurrencia, que será el que, en definitiva, determinará una actitud terapéutica más o menos agresiva en el paciente que ha sufrido un ictus criptogénico.

Con este objetivo, se ha conseguido recientemente un consenso internacional⁶, utilizando DTC-c, que evalúa la metodología, particularmente la realización de la maniobra de Valsalva, y los contrastes a utilizar en la detección del ShDI. Aunque Mesa et al¹¹ utilizan la vía femoral para la administración del contraste ultrasonográfico y es cierto que aumenta la sensibilidad especialmente del ETE-c por abrirse la vena cava inferior frente al FOP, también es cierto que resulta una técnica poco práctica y, quizá, excesivamente invasiva en la evaluación habitual, en clínica diaria, de la existencia de un ShDI a través de un FOP. La utilización de una vena antecubital está estandarizada y permite evaluar adecuadamente tanto la existencia de un *shunt* derecha-izquierda como su magnitud^{5,6}. Otro aspecto relevante en la estandarización del método hace referencia al contraste ultrasonográfico utilizado. El más disponible, seguro y de fácil utilización en la actividad clínica diaria es el contraste salino, de fácil preparación y utilización, con la ventaja de ser una técnica estandarizada, tanto en su preparación como en la evaluación de la magnitud del ShDI^{5,6}. La utilización de contrastes comerciales no aporta ventajas esenciales y, en cualquier caso, deberíamos dar prioridad a contrastes que no atraviesen el lecho pulmonar (Echovist®) y permitan evaluar con mayor facilidad la existencia de FOP y ShDI, intracardíaco o extracardíaco.

El objetivo de disponer de una técnica adecuadamente estandarizada es permitir una correcta indicación terapéutica que, en último caso, dependerá de dos variables: el riesgo asociado a la intervención terapéutica y el riesgo de recurrencia de ictus en pacientes con un ShDI/FOP. Los escasos estudios que han analizado este riesgo han sido retrospectivos, no incluyen un grupo control sin ShDI/FOP o contienen pocos pacientes. El grupo francés liderado por Mas acaba de presentar los resultados del único estudio prospectivo de recurrencia publicado hasta el momento⁷ que, utilizando una metodología similar a la del estudio PICSS, demuestra un incremento del riesgo exclusivamente en pacientes en los que el FOP se asocia a un aneurisma del septo auricular (ASA) frente a los que no son portadores de estas anomalías (el 15,2 frente al 4,2%), resultados muy similares a los obtenidos por nuestro grupo en el seguimiento de 143 pacientes durante una media de 600 días, comparando el riesgo de recurrencia en pacientes con ShDI masivo (patrones ducha y cortina) respecto a pacientes con ShDI moderado-pequeño o ausente (16,7 frente a 4,2%)⁸. Estos dos trabajos, junto con las evidencias de los estudios retrospectivos previamente mencionados, ponen de manifiesto la necesidad de implementar medidas terapéuticas más eficaces en el grupo de pacientes de riesgo que conocemos: presencia de un *shunt* masivo, especialmente cuando está asociado a un ASA.

Pese a que nuestro conocimiento de los grupos de riesgo va en aumento, el tratamiento idóneo del paciente que ha sufrido un ictus criptogénico con un FOP como su causa potencial no está definido. Las opciones abarcan desde el tratamiento antiagregante clásico hasta el tratamiento quirúrgico, pasando por la terapia anticoagulante. El tratamiento endovascular con la colocación de un «paraguas» que permita cerrar el FOP ha sido propuesto recientemente, pero no está exento de riesgos y en la actualidad no se han desarrollado materiales que no se deterioren y pierdan su eficacia con el tiempo. Un interesante metaanálisis que analiza los 5 trabajos retrospectivos existentes en prevención secundaria que utilizan al menos dos opciones terapéuticas (antiagregación, warfarina o cirugía), incluyendo el *pooling data analysis*, concluye que la anticoagulación es superior a la antiagregación (OR = 0,37; IC del 95%, 0,23-0,60) y comparable a la oclusión del FOP (OR = 1,19; IC del 95%, 0,62-2,27) en la prevención de recurrencias de ictus isquémico⁹. Estos resultados no concuerdan con el único ensayo clínico realizado prospectivamente, el estudio PICSS (Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study)¹⁰, una rama del estudio WARSS que analiza la eficacia del tratamiento antiagregante (AAS) frente a anticoagulación (warfarina) en la prevención de recurrencias en pacientes que sufrieron un ictus criptogénico, y que no encuentra diferencias en la eficacia entre uno y otro tratamiento, ni globalmente ni considerando el tamaño del FOP ni la presencia o ausencia de ASA.

Pese a los resultados comentados del estudio PICSS, la actitud terapéutica propuesta por nuestro grupo consiste en tratar de forma conservadora a los pacientes con un ictus criptogénico: antiagregantes plaquetarios si se detecta un ShDI/FOP de cualquier tamaño y anticoagulación (INR, 1,5-2,5) en el caso de detectar un ShDI masivo (patrones ducha y cortina) asociado a un ASA. La indicación del tratamiento endovascular debe reservarse, en espera de resultados de estudios prospectivos diseñados al efecto, para pacientes jóvenes con fracaso de prevención secundaria con el tratamiento anticoagulante o en los que, a pesar de que esté indicado, exista una contraindicación.

Pero no sólo el tratamiento y el riesgo asociado a la existencia de un FOP/ShDI están por establecer de forma definitiva, sino incluso la causa del ictus. Si el ShDI/FOP está presente desde el nacimiento, ¿por qué no ocurrió antes el infarto cerebral? ¿Por qué no recidivan con mayor frecuencia? Se postula la existencia de estados de hipercoagulabilidad, en ocasiones transitorios, la existencia de insuficiencia venosa que aumenta con la edad, la coexistencia de otras fuentes cardíacas de ictus, como el ASA o la ateromatosis del arco aórtico, el aumento del tamaño del ShDI/FOP que ocurre con la edad, o la predisposición a arritmias cardíacas de los pacientes en quienes el FOP/ASA sería el marcador de esa predisposición. Sin embargo, nada de ello ha podido ser demostrado, probablemente porque sería necesaria una población de estudio numerosa y, por ello, la realización de estudios multicéntricos con una metodología estandarizada. Existe un diseño que se ha puesto en marcha en un estudio multicéntrico en nuestro país con la utilización de DTC-c y ETE-c (estudio CODICIA), y en el que ya han sido incluidos 300 pacientes, actualmente en fase de seguimiento (<http://rt00242i.eresmas.net/index.htm>).

Mientras tanto, ambas técnicas, ETE-c y DTC-c, deben utilizarse de forma conjunta si deseamos evaluar adecuadamente la relevancia clínica de un *shunt* derecha-izquierda a través de un FOP u otra comunicación derecha-izquierda, intra o extracardíaca. El DTC-c es más sensible en la detección de un *shunt* derecha-izquierda que el ETE-c, especialmente si el *shunt* es extracardíaco, mientras que la ETE-c es más específica, y permite evaluar la existencia de un ASA asociado al FOP u otras fuentes cardíacas potencialmente embolígenas causantes del ictus. Nunca insistiremos lo suficiente en este aspecto diagnóstico del ictus criptogé-

co, el hallazgo de un FOP puede ser exactamente eso: un hallazgo. Por tanto, siempre debemos completar el estudio etiológico de ictus criptogénico, especialmente en un paciente joven. El futuro próximo probablemente nos sacará de esta encrucijada, estableciendo los mecanismos etiopatogénicos implicados, demostrando los marcadores de riesgo y permitiendo instaurar la opción terapéutica más adecuada en lo que, finalmente, dejaría de ser un ictus criptogénico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lechat PH, Mas JL, Lascault G, Loron PH, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52.
2. Di Tullio M, Sacco R, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Int Med* 1992;117:461-5.
3. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-73.
4. De Castro S, Carloni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-13.
5. 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.
6. Jauss M, Zanette E, for the Consensus Conference. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agents and transcranial doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-6.
7. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes I, Derumeaux G, et al, for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
8. Serena J, Silva Y, Castellanos M, Osuna T, Álvarez FJ, Dávalos A. Risk of recurrent stroke associated with massive right-to-left shunt: a prospective study. *Stroke* 2002;33:370.
9. Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001;94:699-703.
10. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002;105:2625-31.
11. Mesa D, Franco M, Suárez de Lezo J, Muñoz J, Rus C, Delgado M, et al. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes jóvenes con accidente isquémico cerebral de causa desconocida. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:622-8.