

FORAMEN OVAL PERMEABLE: ¿ES NECESARIO UN CAMBIO EN EL PARADIGMA DIAGNÓSTICO?

EDUARDO MAGARIÑOS¹, ANTONIO SCUTERI¹, ARIEL ROMANO¹, JUAN J. HERRERA PAZ², SOFÍA RAZZINI²,
ROBERTO LAGOS³, DARÍO COLOMBERO³, VIRGINIA PUJOL LEREIS⁴, SEBASTIÁN F. AMERISO⁴

¹Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, ²Servicio de Cardiología,
³Servicio de Ecografía y Doppler, ⁴Departamento de Neurología, Fundación para la
Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Eduardo Magariños, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina

E-mail: magarinose@gmail.com

Recibido: 11-2-2025

Aceptado: 27-III-2025

Resumen

El foramen oval permeable es una entidad médica conocida por largo tiempo. Con el advenimiento de nuevas herramientas de diagnóstico, la metodología para estudiar a pacientes con accidente cerebrovascular y sospecha de foramen oval permeable está cambiando. En este artículo realizamos una reseña acerca del foramen oval permeable y los métodos por ultrasonido para su detección. Finalmente, exponemos un nuevo paradigma para su estudio.

Palabras clave: foramen oval permeable, cortocircuito de derecha a izquierda, aneurisma del tabique interauricular, ecocardiografía de contraste, Doppler transcraneano con contraste, ecocardiografía intracardíaca

Abstract

Patent foramen ovale: is a change in the diagnostic paradigm necessary?

The patent foramen ovale has been a well-known medical entity for a long time. With the advent of new diagnostic tools, the methodology for evaluating patients with stroke and suspected patent foramen ovale is evolving. In this article, we review the patent foramen ovale and the ultrasound methods used for its detection. Finally, we present a new paradigm for its study.

Key words: patent foramen ovale, right to left shunt, atrial septal aneurysm, contrast echocardiography, contrast cranial Doppler, intracardiac echocardiography

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- En la actualidad la evaluación de los pacientes con foramen oval permeable es en base a métodos de diagnóstico que emplean ultrasonido. La sistemática para el empleo de estos estudios complementarios varía entre diferentes centros.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- En este artículo se realiza una breve reseña actualizada sobre foramen oval permeable, se analizan los métodos ultrasónicos para su evaluación y proponemos un cambio menos invasivo y más eficaz para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

El foramen oval permeable (FOP) fue descrito por Galeno en el siglo XVI.

En 1881 F.W. Zahn usa, por primera vez, el término “émbolo paradójal” y en 1951 B.J. Johnson reportó 41 casos de émbolos alojados en un

FOP¹. Posteriormente, hallazgos similares fueron documentados con ecocardiografía y cirugía, dejando definitivamente resuelto y documentado el pasaje de émbolos a través de un FOP y con ello la posibilidad de embolia paradójal a diferentes territorios².

El FOP está fuertemente vinculado a embolia paradójal en el sistema nervioso central (SNC), especialmente cuando no se detectan otras enfermedades responsables, denominándose accidente cerebrovascular (ACV) criptogénico, término recientemente reemplazado por ACV asociado o relacionado a FOP³. Los ACV en pacientes con FOP pueden deberse a embolismo paradójal; formación de trombos propiamente dentro del FOP; disfunción auricular y aumento del riesgo de taquiarritmias³.

El FOP tiene una incidencia del 25% al 35% en la población general, siendo más frecuente en pacientes con accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado (ESUS, por su sigla en inglés) en los cuales se detecta hasta en el 50% de los casos^{3,4}.

Anatómicamente, por debajo, la desembocadura de la vena cava inferior (VCI) en la aurícula derecha (AD), casi enfrentada a la fosa oval, junto al resabio de la válvula de Eustaquio conforman una especie de canal dirigido hacia el agujero oval. Por encima, el anillo de Viuessans con su rodete, actúa como un dique que también dirige el flujo sanguíneo hacia la fosa oval. Esta disposición anatómica explica, en gran medida, la facilidad con la que ciertos elementos como trombos o burbujas pueden atravesar un FOP

hacia la aurícula izquierda (AI), especialmente, cuando los mismos ingresan al corazón a través de la VCI. Lejos de representar un defecto anatómico, esta configuración cumple una función crucial durante la vida fetal. Se estima que entre el 65% y el 70% del retorno venoso que llega a la AD desde la VCI, entre un 36% y un 43% cruza el foramen oval hacia la AI. Este flujo sanguíneo, además de desempeñar otras funciones vitales, es fundamental para el adecuado desarrollo del ventrículo izquierdo⁵.

Morfológicamente el tamaño del FOP es de 3 a 18 mm de largo y de 1 a 19 mm de ancho y su forma es variable⁶. Con cierta frecuencia está asociado a aneurisma del *septum* interauricular⁷ (ASA) (Fig. 1), asociación que eleva el riesgo de un evento neurológico⁸. Ocasionalmente puede tener fenestraciones; hipertrofia del *septum secundum*; válvula de Eustaquio persistente o red de Chiari, que asociados, generan diferentes grados de complejidad⁹⁻¹¹.

Etiopatogénicamente, el FOP es consecuencia de la falta de fusión entre los *septum primum* y *secundum*, dejando permeable el agujero oval. Esta falla genera una conexión entre ambas aurículas que se comporta, prácticamente, como una válvula unidireccional de derecha a izquierda, debido a que la membrana del *septum primum* en la AI prácticamente no permite el pasaje hacia la AD. Este cortocircuito o *shunt* de derecha a izquierda (SD-I), puede ser espontáneo o producirse cuando aumenta la presión en la AD, como sucede, por ejemplo, con la maniobra de Valsalva (mdV)¹².

Figura 1 | Ecocardiograma intracardiaco, que muestra foramen oval permeable asociado a aneurisma del *septum* interauricular



Reseña de los métodos de diagnóstico por ultrasonido en foramen oval permeable

Habitualmente el diagnóstico de FOP se realiza por ecocardiograma transtorácico (ETT) y ecocardiograma transesofágico (ETE), ambos asistidos tanto por mdV como por inyección venosa de solución salina agitada utilizando burbujas como medio de contraste. Se considera al *shunt* de origen intracardiaco cuando se detectan burbujas en la AI hasta el tercer latido cardíaco post inyección. Su aparición tardía, especialmente luego del quinto latido, podría tener origen extra cardíaco, como, por ejemplo, una fístula o cortocircuitos pulmonares¹².

Ambos estudios permiten investigar, con bastante certeza, detalles anatómicos y resabios embrionarios. Entre sus falsos positivos figuran: flujo lento inducido por mdV; comunicación inter auricular no detectada y fístulas arterio-venosas pulmonares. Entre sus falsos negativos, los más comunes ocurren por aumento de presión en la AI, ya que limita el SD-I; incapacidad de realizar una mdV adecuada, aunque los más frecuentes ocurren por un protocolo inadecuado¹³.

Con el ETT, para conseguir una elevada sensibilidad diagnóstica, es importante atender algunos detalles técnicos: a) Se deben realizar tres inyecciones de solución salina agitada sin mdV, seguidas de otras tres con mdV, solo si no se detectó pasaje espontáneo^{12,13}; b) La inyección de solución salina agitada desde miembros inferiores eleva la sensibilidad del ETT. Se realiza fácilmente inyectando en la vena safena magna pre maleolar, maniobra que puede ser guiada por ecografía¹⁴ y c) Es conveniente, como es de práctica habitual, usar imágenes de segunda armónica, ya que así la sensibilidad del ETT es similar a la del ETE¹⁵.

El ETE es mencionado por muchos como el estudio de referencia para el diagnóstico de FOP¹⁶. Si bien tiene mayor capacidad resolutoria para evaluar detalles anatómicos que el ETT, es el menos eficiente para detectar SD-I, principalmente por la dificultad para realizar mdV en pacientes bajo anestesia y con una sonda en el esófago, especialmente si están cursando un ACV. La capacidad diagnóstica de ambos estudios en pacientes con FOP, fue evaluada ampliamente en un

metaanálisis sobre 15 estudios prospectivos que incluyó 1995 pacientes realizado por Mojadidi MK y col., quienes encontraron una sensibilidad y especificidad del ETT para el diagnóstico SD-I del 91% y 93% respectivamente y además una pérdida de diagnóstico no menor con el ETE¹⁵.

Por lo tanto, la mayor sensibilidad del ETE sobre el ETT, en el contexto analizado, no es significativa siempre que el ETT se realice con un protocolo adecuado, ya que de esta manera posee una sensibilidad diagnóstica cercana al 100%^{14,15}, con las ventajas de ser no invasivo, no requerir anestesia y permitir una mdV adecuada, todo lo cual es relevante, frente a los datos recientemente publicados, sobre el número y diversidad de complicaciones del ETE en procedimientos de cardiología intervencionista¹⁷.

Dos métodos, que también utilizan ultrasonido, inyección de solución salina agitada y mdV, han ganado un lugar destacado para estudiar pacientes con ESUS, estos son el Doppler transcraneano con contraste (DTCC) y el ecocardiograma intracardiaco (ECI).

Las principales ventajas del DTCC son: a) no es invasivo, no requiere anestesia y permite realizar mdV sin dificultad; b) con personal entrenado es de simple realización, reproducible y genera poco discomfort; c) posee alta sensibilidad para la detección de SD-I; d) tiene una frecuencia de falsos negativos insignificante o inclusive no los tiene¹, por lo cual, si es negativo, prácticamente descarta SD-I y e) es útil para estratificar el riesgo, ya que, la magnitud del SD-I detectado por este método, es el principal determinante de la posibilidad de un nuevo ACV en pacientes con FOP¹⁸. Por estas ventajas, en algunos centros, el DTCC es el primer estudio para investigar SD-I¹⁹⁻²⁴.

Una desventaja de esta técnica es no identificar el sitio anatómico del SD-I y otra es detectar un grado leve de SD-I sin que exista un FOP. Para intentar subsanar lo último es imprescindible utilizar un score, ya que el punto de corte para considerar un estudio positivo es a partir del pasaje de cierta cantidad de burbujas, considerándose los pasajes menores como negativos^{1,16}.

Cuando se compararon en diferentes estudios los resultados del ETT; ETE y DTCC en los pacientes con ACV criptogénico para determinar si estaban relacionados a FOP, sus resultados

fueron similares. En un estudio comparativo entre ETT, ETE y DTCC, todos con inyección de solución salina agitada que incluyó a 134 pacientes, mostró que el ETT fue superior al ETE, ya que el ETE tendió a subestimar la severidad del SD-I. También mostró que el ETT y el DTCC tuvieron una sensibilidad del 97% y 100% respectivamente, sin diferencias significativas entre ellos²¹. Por su parte Komar y col., compararon DTCC y ETE en 420 pacientes y encontraron una sensibilidad para el DTCC del 95% y una especificidad del 92%, no obstante, el DTCC tuvo 5% de falsos negativos, por lo que aconsejan que ambos métodos deben ser complementarios, con la salvedad que el DTCC sea recomendado como la herramienta inicial²². Caputi y col., también compararon los mismos métodos en 100 pacientes, determinando una sensibilidad del 96.8% y especificidad del 78.4% para el DTCC. En base a estos datos, concluyeron que el DTCC es más sensible para la detección de SD-I, pero una vez detectado es necesario realizar un ETT para tratar de determinar el sitio anatómico²³. Droeste y col., sobre 222 pacientes estudiados, compararon DTCC con ETE confirmando una sensibilidad diagnóstica del DTCC del 94% y detectaron un 20% de falsos negativos con ETE²⁴. El estudio CODICIA, sobre 293 casos, reveló 98.7% de sensibilidad para el DTCC y 29% de falsos negativos del ETE con respecto al DTCC para la detección de SD-I²⁵.

Cuando se analizó el uso de ETT; ETE y DTCC, para estudiar pacientes con ESUS y sospecha de FOP en los primeros 242 pacientes de nuestra serie, se observó que el ETE en los 121 iniciales fue utilizado en el 48.7% (59/121) y en los segundos 121 en el 27.2% (33/121), mostrando una

disminución porcentual de su uso del 21.5% en los segundos 121 respecto a los primeros. Cuando se realizó el mismo análisis, pero solamente sobre los primeros 122 pacientes estudiados, se encontró que en los primeros 61 se usó ETE en 63.9% y en los segundos 61 en 32.7%, observándose una disminución porcentual del 31.2% entre ellos. Estos datos, por sí mismos, muestran un cambio en la modalidad de evaluar a estos pacientes en nuestro centro, la que se produjo principalmente, en la fase inicial de nuestra experiencia y se mantuvo luego.

En esta serie de 242 casos también se analizaron los estudios por ultrasonido en tres categorías: 1) Proporción de estudios realizados pre tratamiento, 2) Porcentaje que alcanzó el diagnóstico anatómico de FOP y 3) Porcentaje que detectó SD-I (Tabla 1). Encontramos que nuestros datos son coincidentes con otros de la bibliografía, reflejando básicamente que: 1) Los dos estudios más utilizados son ETT y DTCC, 2) El ETE es superior al ETT para el diagnóstico anatómico de FOP, 3) El ETE es inferior al ETT y al DTCC para la detección de SD-I, 4) El DTCC tiene alta sensibilidad para detectar SD-I, aunque no establece su origen, 5) No ocurrieron falsos negativos con el DTCC y 6) El ECI posee elevada sensibilidad para detectar S-DI y define si es de origen cardíaco.

Entonces, al presente, es evidente la mayor sensibilidad del DTCC con respecto al ETT y ETE para diagnosticar SD-I¹⁹⁻²⁵, aunque debemos tener presente que es menos específico para determinar el origen del *shunt*²⁶, por lo que la realización de un estudio ecocardiográfico es indispensable, siendo el ETT de elección y dejando, inicialmente, excluido el uso de ETE²⁶⁻²⁸.

Tabla 1 | Estudios mediante ultrasonido en pacientes con accidente cerebrovascular y sospecha de foramen oval permeable

ITEM EVALUADO	ETT	ETE	DTCC	ECI
Se realizó pre tratamiento (%)	82.1	48.3	84.9	100
Realizó diagnóstico anatómico de FOP (%)	3.3	54.5	-----	82.6
Diagnosticó SD-I (%)	95.1	81	100	82.6
				42 (17.3%) no FOP

ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico; DTCC: eco Doppler transcraneano con contraste; ECI: ecocardiograma intracardiaco

Total de pacientes estudiados 242, total cierre de foramen oval permeable 200, falsos positivos 17.3% (42/242)

Se debería utilizar el DTCC como primer método, por tener muy pocos falsos negativos para detectar SD-I, así como determinar pronóstico.

El ECI es un método de diagnóstico invasivo, que se realiza por punción venosa femoral con anestesia local y sedación consciente. Su ventaja más notable es poseer alta resolución diagnóstica, tanto para detalles anatómicos como para la detección de SD-I. Otra ventaja, no menor, es que asistidos por ECI, mediante un catéter se puede inyectar solución salina agitada directamente en el foramen oval, elevando aún más su sensibilidad diagnóstica, especialmente si esto se realiza con mdV, ya que el ECI permite realizar esta maniobra sin dificultad por no requerir anestesia con intubación orotraqueal (Fig. 2). El ECI, por otro lado, es una herramienta útil para guiar el cierre de un FOP y elegir el dispositivo para tal fin.

La principal desventaja del ECI es ser invasivo pudiendo ocurrir complicaciones como sangrado o hematomas en el sitio de acceso u otros; disecciones vasculares; perforaciones; etc. Otra desventaja es la escasa penetración tisular, dificultando explorar adecuadamente la AI, pero de ser necesario se puede acceder a ella a través del FOP¹.

Finalmente, las fistulas pulmonares son el diagnóstico diferencial más frecuente del FOP y quizás el más mencionado en la literatura, en parte, porque ambos pueden provocar SD-I y ACV, siendo esto prácticamente lo único en común entre ambas afecciones. El ETT, el ETE, el DTCC y el ECI no tienen ventajas considerables para el diagnóstico diferencial, siendo la an-

giotomografía computada el estudio de preferencia.

Conclusiones

Por los datos mencionados sabemos que el DTCC es el método con mayor sensibilidad para el diagnóstico de SD-I, así mismo sabemos que el ETT con un protocolo adecuado posee una sensibilidad diagnóstica cercana al 100%, lo que nos sugiere fuertemente, cambiar el paradigma diagnóstico basado en ETE en el estudio de pacientes con ACV isquémico y sospecha de FOP.

Aprovechando los aportes del ETT y el DTCC combinados, es posible una evaluación rápida, abreviada, altamente sensible, no invasiva, sin anestesia general, prácticamente sin complicaciones y sin discomfort para los pacientes.

Es conveniente empezar siempre con DTCC para investigar la presencia de SD-I y además estratificar el riesgo de recaída. Si el DTCC es positivo se debería continuar con ETT para intentar determinar si es de origen cardíaco. Si el DTCC, es negativo no se deberían realizar más estudios³.

En base a una evaluación interdisciplinaria de los datos clínicos, así como los resultados tanto del DTCC como del ETT, se considera altamente probable que un paciente que cursa un ACV isquémico, se encuentre asociado a un FOP, se realiza entonces un ECI en la sala de angiografía. En caso de confirmar por ECI el diagnóstico de FOP, dada la evidencia acerca del beneficio de su cierre percutáneo sobre otros tratamientos²⁹⁻³¹, se procede al cierre guiados por este método.

Figura 2 | Inyección de solución salina agitada en foramen oval. A: Catéter multipropósito apoyado en foramen oval determinando impronta o *tenting*. B: Inyección de solución salina agitada directamente en el foramen oval sin pasaje de derecha a izquierda



Si disponemos de ETT, DTCc y ECI, consideramos, por todo lo referido, que utilizar ETE para evaluar a estos pacientes no es conveniente, sin embargo, es imprescindible cuando no disponemos de DTCc y ECI.

La sistemática de estudio mencionada también evita la realización de dos ETE, inicialmente uno de diagnóstico y luego otro para asistir el cierre, lo que incrementa el riesgo de complicaciones asociadas.

El uso del ETE como método diagnóstico en pacientes con ESUS y sospecha de FOP, queda reservado para investigar otras fuentes embolígenas, tales como: orejuela izquierda, trombos intracavitarios, debris de aorta ascendente y arco aórtico, tumores cardíacos, endocarditis infecciosa, etc., para lo cual es mandatorio su uso. También es indispensable para guiar el cierre de un FOP cuando no se dispone de ECI.

Consideramos que el título cambio de paradigma y no de algoritmo diagnóstico es más apropiado, ya que es una manera diferente de pensar y estudiar a estos pacientes.

Finalmente, es de destacar el rol cada vez más relevante de la ecocardiografía tridimensional en el manejo de esta enfermedad, ya que nos permite determinar los cambios del FOP durante el ciclo cardíaco; muestra con mayor precisión la anatomía del tabique interauricular y su relación con las estructuras cardíacas adyacentes, facilitando tanto estudiar como guiar el cierre de un FOP. Probablemente, en un futuro cercano, se posiciona como el nuevo *gold standard* en el estudio y tratamiento del FOP³²⁻³⁴.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Amin Z, Tobis JM, Sievert H, Carroll JD (eds). Patent Foramen Ovale. London, England: Springer, 2015.
2. Bugra Z, Hunerel D, Tayyareci Y, et al. Echocardiographic diagnosis of a giant thrombus passing through a patent foramen ovale from right atrium to the left atrium. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 297-9.
3. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. Paper I and II. *Eur Heart J* 2019; 40: 3182-95.
4. Homma S, Messé SR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 150-86.
5. Rudolf AM. Congenital diseases of the heart. Chicago: Yearbook Medical Publishers. 1974.
6. 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.
7. Mügge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 91: 2785-92.
8. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-6.
9. Ho SY, McCarthy KP, Rigby ML, et al. Morphological features pertinent to interventional closure of patent oval foramen. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 33-8.
10. Penther P. Le foramen ovale perméable: étude anatomique. A propos de 500 autopsies consécutives. *Arch Mal du Coeur Vaiss* 1994; 87: 15-21.
11. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 148-60.
12. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 797- 810.
13. Movsowitz HD, Movsowitz C, Jacobs LE, Kotler MN. Negative air-contrast test does not exclude the presence of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1993; 126: 1031-2.
14. Gin KG, Huckell VF, Pollick C. Femoral vein delivery of contrast medium enhances transthoracic echocardiographic detection of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1994-2000.
15. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Gevorgyan R, Zolty R. Two-dimensional echocardiography using second harmonic imaging for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 911-23.
16. Jauss JM, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and tran-

- scranial doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490-6.
17. Freitas-Ferraz AB, Rodés-Cabau J, Junquera Vega L, et al. Transesophageal echocardiography complications associated with interventional cardiology procedures. *Am Heart J* Mar 2020; 221: 19-28.
 18. Anzola GP, Zavarize P, Morandi E, Rozzini L, Parrinello G. Transcranial Doppler and risk of recurrence in patients with stroke and patent foramen ovale. *Eur J Neurol* 2003; 10: 129-35.
 19. Sharma VK, Tsvigoulis G, Lao AY, Alexandrov AV. Role of transcranial Doppler ultrasonography in evaluation of patients with cerebrovascular disease. *Curr Neurol Rep* 2007; 7: 8-20.
 20. Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol* 2016; 79: 625-35.
 21. González-Alujas T, Evangelista A, Santamarina E, et al. Diagnóstico y cuantificación del foramen oval permeable ¿Cuál es la técnica de referencia? Estudio simultáneo con Doppler transcraneal, ecocardiografía transtorácica y transesofágica. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 133-9.
 22. Komar M, Olszowska M, Przewlocki T, et al. Transcranial Doppler ultrasonography should it be the first choice for persistent foramen ovale screening? *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12:16.
 23. Caputi L, Carriero MR, Anzola GP, et al. Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen oval detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 343-8.
 24. Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T, et al. Right-to-left-shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 191-6.
 25. Wessler BS, Kent D M, Thaler DE, Ruthazer R, Lutz JS, Serena J. The RoPE score and right-to-left shunt severity by transcranial Doppler in the CODICIA Study. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40: 52-8.
 26. Martinez-Sanchez P, Medina-Báez J, Lara-Lara M, et al. Low sensitivity of the echocardiograph compared with contrast transcranial Doppler in right-to-left shunt. *Neurología* 2012; 27: 61-7.
 27. Zuber M, Cuculi F, Oeschlin E, Erne P, Jenniet R. Is transesophageal echocardiography still necessary to exclude patent foramen ovale? *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 222-5.
 28. Tobe J, Bogiatzy C, Munoz C, Tamayo A, Spence JD. Transcranial Doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale. *Can J Cardiol* 2016; 32: 986.
 29. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1011-21.
 30. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1022-32.
 31. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1033-42.
 32. De Castro S, Caselli S, Papetti F, et al. Feasibility and clinical impact of live three-dimensional echocardiography in the management of congenital heart disease. *Echocardiography* 2006; 23: 553-61.
 33. Rana BS, Shapiro LM, McCarty KP, Ho SY. Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: defining the morphological phenotypes of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:i19-25.
 34. Tanaka J, Izumo M, Fukuoka Y, et al. Comparison of two-dimensional versus real-time three-dimensional transesophageal echocardiography for evaluation of patent foramen ovale morphology. *Am J Cardiol* 2013;111:1052-6.