

EFICACIA DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE FORAMEN OVAL PERMEABLE. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS.

EFFECTIVENESS OF TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAM IN PATENT FORAMEN OVALE DIAGNOSIS. SYSTEMATIC REVIEW OF LAST TEN YEARS.

EFICÁCIA DO ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO PARA O DIAGNÓSTICO DE FORAME OVAL PATENTE. REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS.

Ana Virginia Figueroa Córdoba¹, Brunella Bianca Bertazzo², Juan Gonzalez Grima³, Maria Laura Martinez⁴, Mailen Konicoff⁵, Luciana Martina⁶, Victoria Rossa⁷, Carolina Carrizo⁸, Eduardo Javier Brenna⁹, Marcos Amuchástegui Cáceres¹⁰, Oscar Salomone¹¹, Alejandro Ernesto Contreras¹².

1- Médica especialista en medicina interna, residente del último año de la especialidad en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Servicio de Cardiología. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7412-0759>

2- Médica residente del último año de la especialidad en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4952-0870>

3- Médico residente del último año de la especialidad en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología.

4- Médica especialista en medicina interna, residente de segundo año de la especialidad en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5938-1915>

5- Médica residente de segundo año de la especialidad en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología.

6- Médico residente de primer año de la especialidad en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología, Argentina. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7987-0874>

7- Médica residente de primer año de la especialidad en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología, Argentina. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7987-0874>

8- Médica especialista en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología.

9- Médico especialista en medicina interna y en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología.

10- Médico especialista en medicina interna y en cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología.

11- Médico especialista en cardiología, doctor en medicina, jefe del Servicio de Cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología.

12- Médico especialista en medicina interna y cardiología Hospital Privado Universitario de Córdoba, Servicio de Cardiología. Email de contacto: aletreras@hotmail.com

Conceptos clave:

El foramen oval permeable (FOP) está vinculado al accidente cerebrovascular (ACV), migraña y síndrome de platipnea ortodeoxia. Hasta el momento el patrón de oro para el diagnóstico es el ecocardiograma transeofágico. Éste trabajo evalúa la eficacia diagnóstica del ecocardiograma transtorácico como primer abordaje diagnóstico.

Recibido: 2019-05-11 Aceptado: 2019-08-04

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n4.23988>



© Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

Introducción: El ecocardiograma transeofágico (ETE) con burbujas es el estudio de referencia para el diagnóstico de foramen oval permeable (FOP), es semi-invasivo y no exento de riesgos. Nuestro objetivo fue determinar la eficacia del ecocardiograma transtorácico (ETT) para el diagnóstico de FOP, en comparación con el ETE.

Métodos y resultados: Se realizó una búsqueda en MEDLINE de los últimos 10 años con las palabras claves: "ecocardiograma transtorácico, ecocardiograma transeofágico, foramen oval permeable, diagnóstico". La búsqueda se completó el 28 de Febrero de 2018.

De 715 artículos, se seleccionaron 10 para analizar. El total de pacientes fue 1268, edad promedio de 47 años +/-14. La prevalencia global de FOP fue de 48%. La sensibilidad del ETT fue de 90% (IC 95: 88% - 92%) y la especificidad de 92% (IC 95: 89% - 94%). El valor predictivo positivo fue de 93% (IC 95: 90% - 94%) y el valor predictivo negativo de 89% (IC 95: 87% - 91%). El área bajo la curva y el índice Q fueron 0,97 y 0,93 respectivamente. El cociente de probabilidad positivo fue de 18,989 y el negativo de 0,072.

Conclusión: El ETT muestra una buena especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de FOP con equipos de última generación, uso de contraste y maniobra de Valsalva; según los estudios analizados.

Palabras clave: ecocardiografía transtorácica; ecocardiografía transeofágica; foramen oval permeable; diagnóstico.

Abstract:

Background: Transesophageal echo (TEE) bubble study is the current gold standard for patent foramen ovale (PFO) diagnosis, but it has the disadvantage of being semi-invasive and not exempted from risks. The aim of this study was to determine the accuracy of TTE compared to TEE for PFO diagnosis.

Methods and results: a systematic review was done on Medline with the terms "transthoracic echocardiography, transesophageal echocardiography, patent foramen ovale, diagnosis" yielding published literature of the last ten years. The search was completed in february 2018. Of 715 articles, 10 were analyzed. The total of patients were 1268 (mean age of 47 years +/-14) with a global prevalence of PFO of 48%. The sensibility of ETT was 90 % (IC 95: 88 % - 92 %) and the specificity 92% (IC 95: 89 % - 94 %). The positive predictive value was 93% (IC 95: 90 % - 94 %) and the negative predictive value 89 % (IC 95: 87 % - 91 %). The area under the curve and Q index value were 0,97 and 0,93 respectively. The positive and negative likelihood ratio were 18,989 and 0,072 respectively.

Conclusion: The ETT shows a good specificity and sensibility for PFO diagnosis with last generation equipments, contrast use and valsalva maneuver; according to the analyzed studies.

Keywords: transthoracic echocardiography; transesophageal echocardiography; patent foramen ovale; diagnosis.

Resumo

Introdução: O ecocardiograma transeofágico (ETE) com bolhas é o estudo de referência para o diagnóstico de forame oval patente (FOP), é semi-invasivo e não sem risco. Nosso objetivo foi determinar a eficácia do ecocardiograma transtorácico (ETT) para o diagnóstico de FOP, em comparação com o ETE.

Métodos e resultados: Uma pesquisa no MEDLINE dos últimos 10 anos foi realizada com as palavras-chave : "ecocardiografia transtorácica, ecocardiografia transeofágica, forame oval patente, diagnóstico". A pesquisa foi concluída em 28 de fevereiro de 2018. Dos 715 artigos, 10 foram selecionados para análise. O número total de pacientes foi 1268, com idade média de 47 anos +/- 14. A prevalência global da FOP foi de 48%. A sensibilidade do ETT foi de 90% (IC 95: 88% - 92%) e a especificidade de 92% (IC 95: 89% - 94%). O valor preditivo positivo foi de 93% (IC95%: 90% - 94%) e o valor preditivo negativo de 89% (IC 95: 87% - 91%). A área sob a curva e o índice Q foram 0,97 e 0,93, respectivamente. A razão de verossimilhança positiva foi de 18.989 e a negativa de 0,072.

Conclusão: O ETT apresenta boa especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de FOP com equipamentos de última geração, uso de contraste e manobra de Valsalva; de acordo com os estudos analisados.

Palavras-chave: ecocardiografia transtorácica; ecocardiografia transeofágica; forame oval patente; diagnóstico

Introducción

El cierre permanente del foramen oval ocurre aproximadamente a los 2 años de edad en el 75% de los individuos y en el resto de los casos permanece permeable¹. Esta entidad está vinculada a patologías como el ACV, migraña y síndrome de platipnea ortodeoxia, todos asociados a cortocircuito de derecha a izquierda²⁻⁴. Para el diagnóstico de FOP se utilizan tanto el ecocardiograma transtorácico (ETT), transesofágico (ETE) y doppler transcraneal (DTC) con diferentes agentes de contraste. El ETE es considerado el método de referencia para el diagnóstico de FOP⁵, ya que estudios iniciales demostraron superioridad del ETE frente al ETT⁶⁻⁸. Con el advenimiento de nueva tecnología, como la segunda armónica, la sensibilidad del ETT mejora sustancialmente. Teniendo en cuenta el riesgo y el desconfort para el paciente que implica el ETE, es relevante evaluar un método diagnóstico alternativo para el abordaje inicial de FOP.

El objetivo de este metaanálisis fue determinar la eficacia del ETT de última generación para el diagnóstico de FOP, en comparación con el ETE, realizando una revisión de estudios observacionales de los últimos diez años.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda en MEDLINE (Febrero 2018) con la siguiente combinación de palabras claves: “ecocardiograma transtorácico” “ecocardiograma transesofágico” “foramen oval permeable” “diagnóstico” y se restringió la búsqueda a estudios publicados en los últimos 10 años, en idioma inglés y en humanos. Se eligieron estudios en los cuales se reportaba la sensibilidad y especificidad del ETT y como patrón de oro el ETE para el diagnóstico de FOP. Se excluyeron estudios que incluyeran pacientes menores de 18 años y estudios realizados con contrastes diferentes a solución salina o dextrosa y con ecocardiograma 3D. En caso que se usaran diferentes contrastes, solo se usaron los datos de los pacientes que usaron solución salina o dextrosa. Además se excluyeron reportes de casos o series de casos.

Todas las publicaciones encontradas fueron evaluadas por 6 revisores médicos (M.K., LM, JGG, BB, AVF, CC y AC). En cada estudio incluido se extrajeron datos de forma independiente por los evaluadores sobre falsos positivos, verdaderos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos del ETT versus ETE. En los casos que no hubo concordancia los datos fueron re-evaluados y consensuados.

Los análisis estadísticos fueron realizados con Meta-DiSc (1.1.1). Potenciales variaciones debidas al efecto de umbral fueron evaluadas con el coeficiente de correlación de Spearman. La heterogeneidad entre los estudios fue evaluada con CochranQ. Valor de p menor a 0,05 se consideró significativo. Se construyó curva ROC y se usaron el área bajo la curva e índice Q para

discriminar la habilidad de la prueba. Los datos obtenidos son reportados según las directrices MOOSE⁹.

Resultados

Se identificaron 715 estudios desde el 2008 hasta el 2018. Tras una revisión inicial de títulos y resúmenes se excluyeron 699 por ser reporte de casos o por no establecer comparación entre ETT y ETE, quedando 16 estudios para revisión. En un segundo tiempo fueron excluidos 6 por no contar con los datos necesarios para realizar el análisis. Finalmente, se analizaron 10 estudios que compararon ETE vs. ETT con contraste para el diagnóstico de FOP con cortocircuito de derecha a izquierda (figura 1).



Figura N°1. Selección de estudios.

Todos los estudios (tabla 1) tuvieron un criterio uniforme para el diagnóstico de FOP (pasaje de al menos una burbuja desde las cavidades derechas a las izquierdas dentro de los primeros 3 a 5 latidos), salvo el trabajo de Lam¹¹ que consideró el pasaje de más de 5 burbujas. La mayoría de los estudios utilizó como contraste solución fisiológica y aire, los trabajos de Zhao¹², Zuber¹⁷ y Monte¹⁹ agregaron también sangre. Lefevre *et al*¹⁸ utilizaron como medio de contraste dextrosa con aire y sangre. Los ecocardiogramas se realizaron como parte de la evaluación de ACV criptogénico, en la mayoría de los casos, además de migrañas y embolias sistémicas. El total de pacientes analizados fue 1268, con una edad promedio de 47 años +/-14. El 40% fue de sexo masculino. La prevalencia global de FOP en los estudios fue de 48%.

Tabla N°1: Características de los estudios evaluados

Autor	Año	N	Edad	Sensibilidad %	Especificidad %	Equipo (ETT-ETE)	Valsalva	Sedación ETE	Reacciones adversas
Yue Li ¹⁰	2014	29	39 +- 16	100	31	Vivid 7S- Vivid7S	Si	No reportado	No reportado
Lam ¹¹	2011	112	46 +- 14	94	95	Vivid 5S GE- Vivid 5S o IE33 Philip	Si	No, anestesia local	No reportado
Zhao ¹²	2017	84	39 +- 16	79	88	Philip IE33	Si	No, anestesia local	No reportado
Gonzalez-Alujas ¹³	2011	134	46 +- 14	100	76	Vivid 7S GE- Vivid 7S GE	Si	Midazolam 2mg	Disminución de tensión arterial y aumento de frecuencia cardíaca en ETE

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO EN FOP.

Marriott¹⁴	2013	169	51 +- 16	99	85	Acusond Suqoia C512, Acusond Aspen Siemens-Acusond Sequoia C256 O C512.	Si	Fentanilo/midazolam +/- propofol	No hubieron
Zito¹⁵	2009	72	49 +- 13	57	100	Prosound alfa-10 Aloka Echomachine-Vivid 7	Si	No, anestesia local	No reportado
Maffe¹⁶	2010	75	49 +- 13	89	100	Philips IE 33	Si	Si	No reportado
Zuber¹⁷	2008	438	51 +- 17	100	96	Philips, modelo no especificado.	Si	No reportado	No reportado
Lefevre¹⁸	2008	74	58 +- 13	88	97	Sonos 5500 (Hp), Sequoia 256 (Acuson)	Si	No reportado	3 casos interrumpidos por fallo cardíaco izquierdo, HTA y dolor de pecho.
Monte¹⁹	2010	81	40 +- 11	44	100	Vivid 7 (GE)	Si	No reportado	No reportado

La sensibilidad del ETT fue de 90% (IC 95: 88% – 92%) y la especificidad de 92% (IC 95: 89% – 94%) (figura 2 y 3). El valor predictivo positivo fue de 93% (IC 95: 90% – 94%) y el valor predictivo negativo de 89% (IC 95: 87% – 91%). El coeficiente de

probabilidad positivo fue de 18,989 y el negativo de 0,072. El área bajo la curva y el índice Q fueron 0,97 y 0,93 respectivamente. (figura 4)

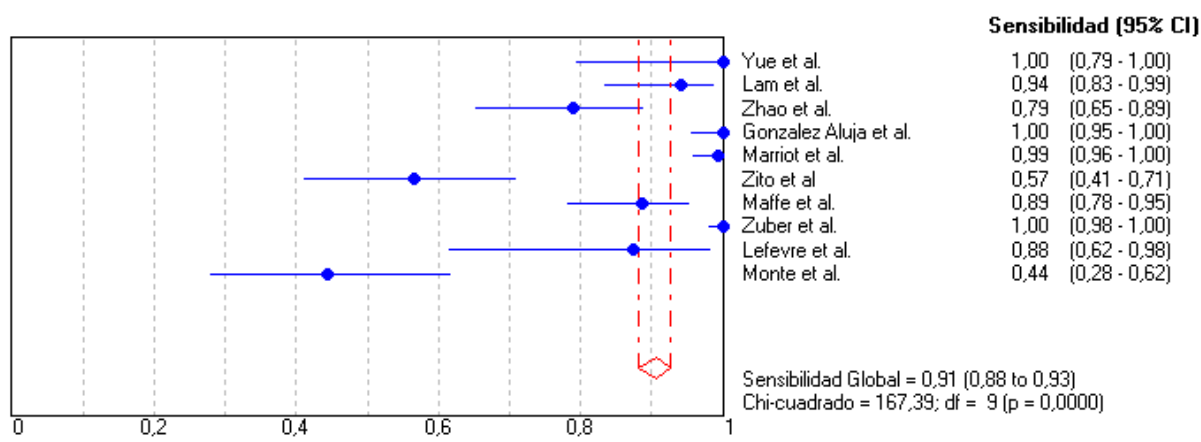


Figura N°2. Representación forest-plot para sensibilidad.

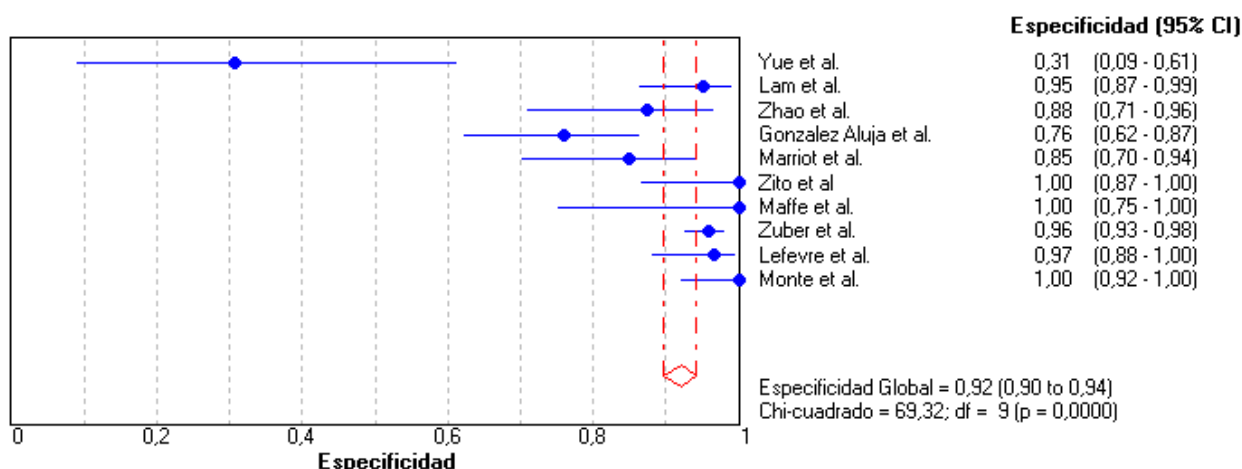


Figura N°3. Representación forest-plot para especificidad

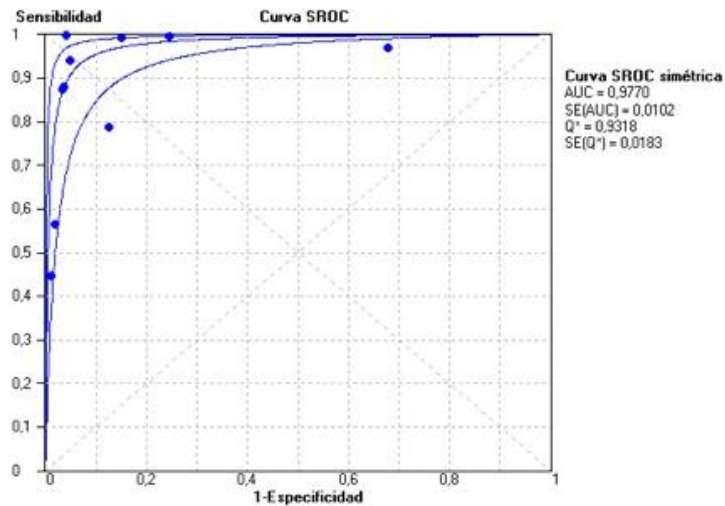


Figura N°4. Curva ROC

Los estudios incluidos fueron significativamente heterogéneos según el test Cochran Q en su estimación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo ($p = 0,001$). El efecto umbral de Spearman fue significativo con un valor de 0,69 ($p = 0,029$).

Discusión

La detección de cortocircuito de derecha a izquierda es importante para la evaluación de diversas patologías. De especial importancia es en el estudio del ACV, ya que constituye la cuarta causa de muerte y la primera de discapacidad.^{20,21,22} Hasta el 25% de los pacientes con ACV presenta recurrencia del evento isquémico, con una fuerte asociación con la presencia de FOP.²³ El diagnóstico de FOP, por lo tanto, tiene implicancias terapéuticas y pronósticas en éstos pacientes.^{24, 25, 26}

En la actualidad el patrón de oro para la detección de FOP es el ETE, ya que estudios iniciales demostraron su superioridad respecto del ETT.⁶ Sin embargo, con la llegada de nueva tecnología como es la segunda armónica (técnica de ecocardiografía que permite recibir señales de ultrasonido al doble de la frecuencia transmitida) se obtienen imágenes de mayor calidad, permitiendo aumentar el rédito diagnóstico de patologías como el FOP.^{27, 28}

El doppler color con ETE es adecuado para detectar cortocircuitos intracardiacos de izquierda a derecha.¹⁴ Sin embargo para el diagnóstico de FOP y su relación con el embolismo paradójico (cortocircuito de derecha a izquierda) es necesario el uso de contraste en aurícula derecha y la realización de maniobra de Valsalva que demuestre el pasaje a cavidades izquierdas (figura 5).

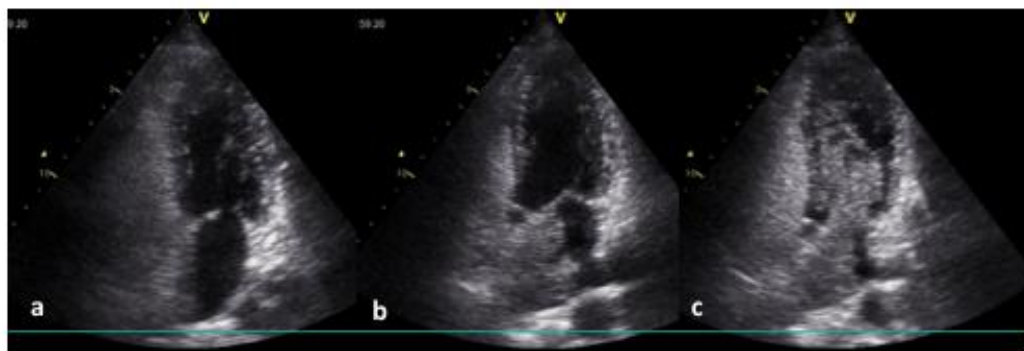


Figura N°5. Imágenes de ecocardiograma transtorácico con burbujas. a) en cavidades derechas, b) pasaje a través de foramen oval permeable, c) en cavidades izquierdas.

A menudo, durante la realización de un ETE resulta dificultosa la maniobra de Valsalva, debido a mala coaptación de las cuerdas vocales y en muchos casos a la sedación profunda que impide la colaboración del paciente.

Cabe destacar que el ETE no está exento de riesgos, al ser un estudio semi-invasivo, incómodo para el paciente, que precisa de ayuno, y requiere de mayor tiempo para su realización. Las complicaciones más frecuentes del ETE son menores como odinofagia, aunque existen riesgos de complicaciones serias como perforación esofágica e incluso muerte (0,2% a 0,5% y 0,01% respectivamente), similar a estudios endoscópicos gastrointestinales²⁹.

En ésta revisión se obtuvieron valores favorables de sensibilidad y especificidad del ETT para el diagnóstico de FOP (90% y 92%

respectivamente), con excelentes valores de coeficiente de probabilidad positivo y negativo (18,989 y 0,072 respectivamente). Por otra parte, los índices de heterogeneidad resultaron significativos, debido a la disparidad de los hallazgos de cada trabajo en particular.

Monte y col.¹⁹, reportan una sensibilidad y especificidad del ETT de 44% y 100% respectivamente (ésta investigación incluía también la realización de ETT 3D, resultados que fueron omitidos en nuestro análisis). Los autores no explican el bajo valor de sensibilidad del ETT, sin embargo podríamos asumir que el foco de dicho trabajo está centrado en la utilidad del ecocardiograma 3D para el diagnóstico de FOP.

Zito¹⁵ et al, presentan uno de los valores de sensibilidad más bajos, los autores atribuyen este hallazgo a diversas causas,

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO EN FOP.

probablemente la principal fue que el 14% de los pacientes presentaban índice de masa corporal >30, lo que dificultó la obtención de una adecuada ventana acústica en el ETT.

Yue Li y colegas¹⁰, por otra parte, demostraron que el ETT es más sensible para el diagnóstico de cortocircuitos de derecha-izquierda, por lo que en la ecuación presenta mayor número de "falsos positivos" comparado con el ETE. Este hallazgo puede corresponder a que durante la realización del ETE se requiere ayuno y sedación, dos factores que podrían disminuir el gradiente de derecha a izquierda y por lo tanto el diagnóstico de tales cortocircuitos, ya sea por hipotensión o por dificultad para la realización de la maniobra de Valsalva. Destacan, a su vez, que el ETE continúa siendo el método de elección para evaluar la anatomía precisa del septum interauricular, pero proponen como método inicial de estudio el ETT, sin necesidad de mayores evaluaciones si el resultado es negativo para la presencia de cortocircuitos intracardiacos.

Una revisión sistemática del tema en cuestión que incluyó trabajos realizados desde 1988 hasta 2010³⁰, reportó sensibilidad y especificidad de 90.5 % (95 % CI 88.1–92.6 %) y 92.6 % (95 % CI 91.0–94.0 %) respectivamente y coeficiente de probabilidad positivo de 13.52 (95 % CI 6.99–26.12 y negativo de 0.13 (95 % CI 0.07–0.24). El presente meta-análisis tomó en consideración trabajos publicados desde 2008 hasta 2018, con lo cual incluimos tres ensayos más^{10,14,12}, con índices de eficacia similares. Por éste motivo se concluye que el ETT es una adecuada herramienta para iniciar el estudio del FOP. La heterogeneidad de los resultados muestran que existen diferencias entre los centros, según la experiencia del operador, la técnica utilizada, la ventana acústica de exploración ecocardiográfica, por lo que al momento de aplicar esta estrategia en la práctica cotidiana, deberíamos tener en cuenta estas limitaciones.

Conclusión

El ETT posee una adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FOP lo que le permitiría ser considerado el método de primera línea en la investigación del mismo, dejando al ETE como prueba confirmatoria y para evaluación más detallada de la anatomía del septum interauricular en caso de requerir reparación.

Conflictos de interés

La responsabilidad del presente trabajo es de los autores mencionados.

Fuentes de Financiamiento

No presenta fuente alguna de financiación

Bibliografía

- Hagen PT. 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(1):17-20. doi:10.1016/S0025-6196(12)60336-X.
- Godart F, Rey C, Prat A, et al. Atrial right-to-left shunting causing severe hypoxaemia despite normal right-sided pressures Report of 11 consecutive cases corrected by percutaneous closure. 2000:483-489. doi:10.1053/ehj.1999.1944.
- Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The Association between the Diameter of a Patent Cerebrovascular Events. *Am J Med.* 2000;109:456-462.
- Khessali H, Mojadidi MK, Gevorgyan R. The Effect of Patent Foramen Ovale Closure on Visual Aura Without Headache or Typical Aura With Migraine Headache. *JCIN.* 2012;5(6):682-687. doi:10.1016/j.jcin.2012.03.013.
- Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? 2004:1245-1247. doi:10.1136/hrt.2003.031500.
- Pearson AC, Labovitz AJ, Tatinen S, Gomez CR. Superiority of Transesophageal Echocardiography in Detecting Cardiac Source of Embolism in Patients With Cerebral Ischemia of Uncertain Etiology. 1856;11:66-72. doi:10.1016/0735-1097(91)90705-E.
- de Belder MA, Tourikis L, Griffith M, Leech G, Camm AJ. Transesophageal contrast echocardiography and color flow mapping: Methods of choice for the detection of shunts at the atrial level? *Am Hear J.* 1992;124:1545.
- Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh T, Grogin HR, Choi D, Schnitger I. Enhanced Detection of Intracardiac Sources of Cerebral Emboli by Transesophageal Echocardiography. *Stroke.* 1991;22:734-739.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting: meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12
- Li Yue, Ya-Nan Z, Li-Qun W. Which technique is better for detection of right-to- Left shunt in patients with patent foramen ovale: Comparing contrast transthoracic echocardiography with contrast transesophageal echocardiography. *Echocardiography.* 2014;31(9):1050-1055. doi:10.1111/echo.12523.
- Lam YY, Yu CM, Zhang Q, Yan BP, Yip GWK. Enhanced detection of patent foramen ovale by systematic transthoracic saline contrast echocardiography. *Int J Cardiol.* 2011;152(1):24-27. doi:10.1016/j.ijcard.2010.06.018.
- Zhao E, Cheng G, Zhang Y, Li Y, Wang Y. Comparison of Different Contrast Agents in Detecting Cardiac Right-to-Left Shunt in Patients with a Patent Foramen Ovale during Contrast-Transthoracic Echocardiography. *Biomed Res Int.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/6086094.
- 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(2):133-139. doi:10.1016/j.recesp.2010.10.009.
- Marriott K, Manins V, Forshaw A, Wright J, Pascoe R. Detection of right-to-left atrial communication using agitated saline contrast imaging: Experience with 1162 patients and recommendations for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(1):96-102. doi:10.1016/j.echo.2012.09.007.
- Zito C, Dattilo G, Oretto G, et al. Patent foramen ovale: Comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography.* 2009;26(5):495-503. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00852.x.
- Maffè S, Dellavesa P, Zenone F, et al. Transthoracic second harmonic two- and three-dimensional echocardiography for detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(1):57-63. doi:10.1093/ejehocard/jep165.
- Zuber M, Cuculi F, Oechslin E, Erne P, Jenni R. Is transesophageal echocardiography still necessary to exclude patent foramen ovale? 2008;(January):222-225. doi:10.1080/14017430801932832.
- Lefèvre J, Lafitte S, Reant P, Perron J, Roudaut R. Optimization of patent foramen ovale detection by contrast transthoracic echocardiography using. 2008;101:213-219.
- Monte I, Grasso S, Licciardi S, Badano LP. Head-to-head comparison of real-time three-dimensional transthoracic echocardiography with transthoracic and transesophageal two-dimensional contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(3):245-249. doi:10.1093/ejehocard/jep195.
- Ovbiagele B, Nguyen-huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics.* 2011;8:319-329. doi:10.1007/s13311-011-0053-1.
- Bogousslavsky J, Kaste M, Skyhoj T, Werner O. Risk Factors and Stroke Prevention. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10(suppl 3):12-21.
- Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a First Stroke. *JAMA.* 1999;281:1112-1120.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. new england journal. 2017;377(11):1011-1021. doi:10.1056/NEJMoa1705915.
- Crral JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1092-1100. doi:10.1056/NEJMoa1301440.
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N*

- Engl J Med. 2017;377(11):1033-1042.
doi:10.1056/NEJMoa1707404.
26. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022-1032.
doi:10.1056/NEJMoa1610057.
27. Kuhl HP, Hoffmann R, Merx MW, et al. Transthoracic Echocardiography Using Second Harmonic Imaging. *Am J Cardiol.* 1999;34(6):1823-1830. doi:10.1016/S0735-1097(99)00412-X.
28. Caidahl K, Kazzam E, Lidberg J, et al. Early reports New concept in echocardiography: harmonic imaging of tissue without use of contrast agent. *Lancet.* 1998;352:1264-1270.
29. Hilberath JN, Oakes DA, Sherman SK, Bulwer BE, Ambra MND, Eltzschig HK. Safety of Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(11):1115-1127.
doi:10.1016/j.echo.2010.08.013.
30. 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;30:911-923. doi:10.1007/s10554-014-0426-8.