

**ASPECTOS RADIOLÓGICOS, CLÍNICOS,
ULTRASONOGRÁFICOS Y BIOQUÍMICOS EN PACIENTES CON
ICTUS Y FORAMEN OVAL PERMEABLE, Y SU RELACIÓN CON
LA RECURRENCIA DE ICTUS**

Tesis defendida por

Estevo Santamarina Pérez

para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

UAB / Departamento de Medicina 2006

UNITAT NEUROVASCULAR – SERVEI DE NEUROLOGIA

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON



UAB - FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT MEDICINA INTERNA



Directores: José Álvarez Sabín

Carlos A Molina

Razón oh dona branca luces dáme contra a idiocia
Razón déixame decer estas palabras
permíteme cantar e ser eléctrico
non me poñas a testa contra a muralla e esa mata
de azucenas

Contra Maqueiro, X. L. Méndez Ferrín

E coa palabra
recuperar os camiños
pórlle nome ó labirinto
navegalo

Das últimas mareas, Ana Romaní

Adicaco ó meu avó Felisindo

Para os meus pais, ós que sempre teño ó meu carón

e para Pilar, a miña mellor amiga

Ionentzat, nire aldamenean izateagatik

Zurekin ikasten jarraitu nahi dut

Despois dun longo esforzo, chega o momento de pór palabras aos resultados e neste camiño son moitas as persoas que estiveron ao meu carón e gustariame agradecer por iso. Podería comezar con que o meu primeiro contacto coa patoloxía cerebrovascular foi nos meus primeiros anos de residencia, momento no que se consolidaba o tratamento na fase aguda. Sen embargo, isto non é de todo certo, o meu primeiro contacto non foi aí, foi en setembro de 1996 cando me enfrontei a un ictus no meu entorno máis cercano, o do meu avo Felisindo, tres meses despois morría polas graves secuelas consecuencia do mesmo. O meu primeiro contacto, foi pola tanto dende o lado do doente e da familia; creo que dende entón parece como se pouco tivera dubidado para seguir o camiño e chegar á Neuroloxía Cerebrovascular

Por iso gustariame agradecer en primeiro lugar a oportunidade que me deu o Dr.

Després d'un gran esforç, arriba el moment de posar paraules als resultats i en aquest camí són moltes les persones que han estat al meu costat i m'agradaria agrair-los-ho. Podria començar que el meu primer contacte amb la patologia cerebrovascular va ser en els meus primers anys de residència, moment en que es consolidava el tractament en fase aguda. Tot i que això no és del tot cert, el meu primer contacte no va ser allí, va ser el Setembre de 1996 quan m'enfronto a un ictus en el meu entorn més proper, el del meu avi Felisindo, tres mesos després moria per les greus seqüeles a conseqüència del mateix. El meu primer contacte, fou per tant des del costat del malalt i de la família, crec que des de llavors sembla com si hagués dubtat poc per seguir el camí i arribar a la Neurologia Cerebrovascular.

Per això vull agrair en primer lloc, l'oportunitat que em va donar el Dr. Álvarez Sabín

Álvarez Sabín, e non só por continuar traballando neste campo, se non ademais por me ofrecer a posibilidade de realizar a presente Tese Doctoral. Os seus consellos foron unha grande axuda para poder chegar até aquí. A continuación debo nomear á persoa que nos transmitía o seu entusiasmo polo ictus: Carlos Molina; con el comecei a involucrarme na patoloxía cerebrovascular, e en concreto cos pacientes xoves con foramen oval permeabel. Nada podía facer imaxinarme pola miña parte que de todo aquilo podería saír unha liña de investigación que ao final se vería reflectida neste traballo.

Non podo esquecer a Joan Montaner, do que herdei unha parte dos datos a partir da que puideren ir desenvolvendo o tema do foramen, e a súa axuda foi fundamental en aspectos importantes deste traballo.

Ao meu lado estivo máis persoas. Juan Arenillas, o primeiro residente de

no només per poder continuar treballant en aquest camp, sinó a més per oferir-me la possibilitat de realitzar aquesta Tesi Doctoral. Els seus consells han estat una gran ajuda per poder arribar fins aquí. A continuació he d'anomenar a la persona que ens transmet el seu entusiasme per l'ictus: Carlos Molina; amb ell vaig començar a involucrar-me en la patologia cerebrovascular i, concretament amb els pacients joves amb foramen oval permeable. En tot cas, no podia imaginar-me que de tot allò podria sortir-ne una línia d'investigació que al final es veuria reflectida en aquest treball.

No puc oblidar al Joan Montaner, del qui vaig heretar una part de les dades a partir de les que vaig poder anar desenvolupant el tema del foramen i, el seu ajut va ser fonamental en aspectes importants d'aquest treball.

Al meu costat hi ha hagut més persones. Juan Arenillas, el primer resident de

Neuroloxía que coñecín ao inicio da miña residencia, e que posteriormente se converteu nun referente para grande parte de tódolos que viñemos detrás. E este “eixo” de referencia complétase con Paco e Pilar; inicialmente os meus residentes pequenos, aínda que posteriormente as cousas foron mudando, sendo a súa capacidade de traballo constante un apoio tanto para este traballo como noutras actividades da Unidade.

Patricia e Marc, as dúas persoas coas que iniciéi o periplo no mundo da neuroloxía no meu ano, e cos que espero seguir tendo a posibilidade de seguir compartindo parte do meu traballo.

O meu agradecemento ha de continuar polas xeracións posteriores de residentes, algúns dos cales se converteron en partes da Unidade e participantes activos na consecución de moitos destes dados. En primeiro lugar a Marta, que ademáis de se-la miña confidente,

Neurologia que vaig conèixer a l’inici de la meva residència i que posteriorment es va convertir en un referent per a la majoria dels residents que varem venir més tard. I aquest “eix” de referència es completa amb en Paco i la Pilar; inicialment els meus residents petits, encara que posteriorment les coses van anar canviant, essent la seva capacitat de treball constant un recolzament, tant per a aquesta feina com per altres activitats de la Unitat.

La Patricia i en Marc, les dues persones amb les que vaig iniciar el periple en el món de la Neurologia en el meu any i amb els qui espero continuar tenint la possibilitat de seguir compartint part de la meva feina.

El meu agraïment ha de continuar per les generacions posteriors de residents, alguns dels quals s’han convertit en companys de la Unitat i participants actius en la consecució de moltes d’aquestes dades. En primer lloc a la Marta, que a més de ser la

agradecerlle a súa paciencia á hora de realizar grande parte dos estudos conxuntos co gabinete de CardioloXía. A Raquel e Carmen pola súa axuda cando as necesitei para este traballo. Tamén ó resto de residentes (alguns xa ex-) Patxi, Álex Quílez, Manu (grazas pola túa información), Joaquín (por escoitar cando o necesitaba), Alex Horga, Mikel, Mauri, Mari, María e Jorge; coa maioría espero que nos esperen aínda moitas quendas... e co desexo de vos levar polo "bon" camiño.

A Rafa Huertas polo seu grán de area aportando pacientes para esta investigación. A Manolo, pola súa paciencia e a visión crítica do noso traballo. A Carme, parceira de fatiga de ensaios clínicos, e a Gemma, coas que compartir traballo é todo un privilexio.

A Olga. Ela sabe o importante que foi para min, a súa entrada no noso hospital.

Imprescindibel foi para esta tese a colaboración dos membros do Gabinete de

meva confident, agrair-li la seva paciència a l'hora de realitzar gran part dels estudis conjunts amb el gabinet de Cardiologia. A la Raquel i a la Carmen pel seu ajut quan les he necessitat per a aquest treball. També a la resta de residents (alguns ja ex-) el Patxi, l'Álex Quílez, el Manu (gràcies per la teva informació), el Joaquín (per escoltar quan ho necessitava), l'Álex Horga, en Mikel, en Mauri, la Mari, la María i el Jorge; amb la majoria espero que ens quedin encara, moltes guàrdies... i amb el desig de portar-vos pel "bon" camí.

Al Rafa Huertas pel seu gra de sorra, aportant pacients per a aquesta investigació. Al Manolo, per la seva paciència i la seva visió crítica del nostre treball. A la Carme, companya de fatigues dels assaigs clínicos i també a la Gemma, amb les que compartir el treball és tot un privilegi.

A l'Olga. Ella sap com va ser d'important per mi la seva arribada al nostre hospital.

Imprescindible ha estat per a aquesta tesi la col·laboració dels membres del

Ecocardiografía cos que compartin moitas horas. A Teresa coa que troquei datos e imaxes; a Arturo pola súa experiencia; ás enfermeiras Carme e Rosa, pola súa axuda para os probas e para as extraccións.

E por suposto ás persoas do Laboratorio de Neurovascular, que foron importantes para o procesado de mostras, fundamentalmente Anita e Laura. Tamén a Anna polos seus consellos.

E a toda a enfermaría coa que estou a ter a oportunidade de traballar na planta, coas que tentamos esforzarnos para mellorar, e fundamentalmente a Gemma. Foi un pracer tela como supervisora.

A todos grazas.

gabinet d'Ecocardiografía, amb qui he compartit moltes hores. A la Teresa amb qui he intercanviat dades i imatges; a l'Arturo per la seva experiència; a les infermeres Carme i Rosa, pel seu ajut amb les proves i les extraccions.

I per descomptat, a les persones del Laboratori de Neurovascular, que han estat importants per al processament de mostres, fonamentalment l'Anita i la Laura. També a l'Anna pels seus consells.

I a tota la infermeria amb la que estic tenint l'oportunitat de treballar a la planta, amb les que intentem esforçar-nos per millorar i, fonamentalment a la Gemma. Ha estat un veritable plaer tenir-la com a supervisora.

A tots gràcies.

ÍNDICE

Índice de acrónimos

1. Introducción

1.1. Ictus: definición y clasificación

1.2. Prevalencia del foramen oval permeable en el ictus criptogénico

1.3. Apuntes históricos

1.4. Definición y embriología

1.4. 1. Definición anatómica

1.4. 2. Desarrollo embrionario

1.5. Prevalencia

1.6. Detección del foramen oval permeable

1.6. 1. Ecocardiografía

1.6. 2. Doppler transcraneal

1.6. 3. Cuantificación del tamaño y del cortocircuito

1.6. 4. Comparación entre las técnicas ultrasonográficas

1.6. 5. Otras técnicas

1.7. Relación ictus – foramen oval permeable

1.8. Mecanismos fisiopatológicos propuestos

1.8. 1. Embolismo paradójico

1.8. 2. Mecanismo trombogénico

1.8. 3. Aumento de la arritmegenicidad

1.9. Recurrencia

1.10. Opciones terapéuticas

1.10. 1. Tratamiento médico

1.10. 2. Cierre percutáneo de foramen oval permeable

1.10. 3. Cierre quirúrgico del foramen oval permeable

1.10. 4. Comparación entre las opciones terapéuticas

1.11. Otras entidades asociadas al foramen oval permeable

2. Objetivos

3. Material y métodos

3.1. Selección de casuística

3.1. 1. Criterios de inclusión de pacientes

3.1. 2. Criterios de exclusión de pacientes

3.2. Protocolo de estudio

3.2. 1. Factores de riesgo vascular

3.2. 2. Datos clínicos

3.2. 3. Resonancia magnética cerebral

3.2. 4. Estudio ultrasonográfico

3.2. 5. Estudio de trombofilia

3.2. 6. Estudio de extremidades inferiores

3.3. Análisis de estudio

3.3. 1. Estadística descriptiva

3.3. 2. Relación entre variables

3.3. 3. Estadística multivariante

4. Resultados

4.1. Muestra

4.2. Estudio descriptivo

4.3. Análisis de los hallazgos de ecocardiograma

4.4. Análisis de los hallazgos de resonancia por difusión (DRM)

4.5. Análisis de la recurrencia

5. Discusión

5.1. Población del estudio

5.2. Hallazgos del estudio ecocardiográfico

5.3. Perfil demográfico y de factores de riesgo

5.4. Estudio de trombofilia

5.5. Patrones de infarto cerebral en resonancia por difusión (DRM)

5.6. Recurrencia de ictus

6. Conclusión

7. Bibliografía

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

ACAIGG: Anticuerpos anticardiolipina (Inmunoglobulina G)

ACAIGM: Anticuerpos anticardiolipina (Inmunoglobulina M)

ADC: Coeficiente aparente de difusión

AI: Aurícula izquierda

AIT: Ataque isquémico transitorio

ASA: Aneurisma del septo auricular

CIA: Comunicación interauricular

D-I: Derecha - izquierda

DE: Desviación estándar

DTC: Doppler transcraneal

DRM: Resonancia magnética por difusión:

ECG: Electrocardiograma

EDTA: Ácido etileno-diamino-tetraacetico

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETE: Ecocardiograma transesofágica

ETT: Ecocardiograma transtorácica.

FA: Fibrilación auricular

FOP: Foramen oval permeable

IC: Intervalo de confianza

MHz: Megaherzios

MTHFR: Metil-tetrahidrofolatoreductasa

OR: Odds Ratio

PZ: Proteína Z

RM: Resonancia magnética

TC: Tomografía computerizada

TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

TSA: Troncos supraórticos

TVP: Trombosis venosa profunda

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ICTUS: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.

Cada año más de 30000 españoles quedan discapacitados tras sufrir un infarto cerebral. A esta cifra hay que sumar una muy cercana de familiares que cambian radicalmente de vida y se dedican en cuerpo y alma a cuidar de estas personas. En la actualidad, más de 150000 personas necesitan de otra que les cuide el resto de sus vidas. El estudio Isedic (Impacto social de los enfermos dependientes por ictus) demuestra que el 45 % de las personas que sobreviven a un ictus sufre secuelas físicas y mentales importantes (*Informe ISEDIC, 2004*).

La incidencia anual de ictus es de entre 150-200 casos por cada 100000 habitantes con una prevalencia de entre 500 y 600 casos / 100000. Esto implica que en una ciudad como Barcelona de 10 a 12 personas sufren un ictus por primera vez, lo que representa unos 4000 nuevos ictus al año.

En la actualidad en España el ictus constituye la segunda causa de muerte en los varones y la primera en las mujeres, representando el 11,5 % del total de fallecimientos en nuestro país. Además representa la primera causa de incapacidad física en las personas adultas. Todo esto conlleva un importante porcentaje del gasto sanitario, sin tener en cuenta el coste económico que supone para una familia un enfermo con ictus (*Vázquez, Revista española de la economía de la salud, 2005*).

El ictus es un trastorno, transitorio o permanente, en una zona del parénquima encefálico secundario a una alteración de los vasos sanguíneos. Según la naturaleza de la lesión encefálica se distinguen dos grandes tipos de ictus (*Álvarez Sabín, Patología cerebrovascular isquémica, 2000*):

Isquémico: debido a una falta de aporte a una determinada zona del parénquima encefálico.

Hemorrágico: causado por la rotura de un vaso sanguíneo encefálico con extravasación de sangre fuera del torrente vascular.

Los ictus isquémicos son más frecuentes que los hemorrágicos, constituyendo el 80 % del total de eventos cerebrovasculares agudos. Dentro de los ictus isquémicos, la clasificación TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, *JAMA*, 1998) diferencia los siguientes grupos etiológicos:

a) aterosclerosis de gran vaso o aterotrombótico

Isquemia de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes

- 1- aterosclerosis con estenosis mayor o igual al 50 % de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra patología
- 2- presencia de placas o estenosis inferiores al 50 % de las mismas arterias en ausencia de otra etiología y en presencia de al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitas, tabaquismo o hipercolesterolemia

b) cardioembólico

Isquemia generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se observa alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardíaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio,

infarto agudo de miocardio (menos de tres meses), o presencia de hipocinesia cardíaca global o acinesia

c) enfermedad de pequeño vaso o infarto lacunar

Isquemia de pequeño tamaño (menor de 1,5 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor, hemiparesia atáxica y disartria mano-torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo cerebrovascular (diabetes mellitus, dislipemia, tabaco), en ausencia de otra etiología

d) causa inhabitual

Isquemia de tamaño variable de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Se suele producir por enfermedades sistémicas (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones de la coagulación) o por arteriopatía distinta a la arteriosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias vasculares, enfermedad de moya-moya, síndrome de Sneddon, disección arterial).

d) etiología indeterminada

Isquemia de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar. Pueden distinguirse varias situaciones:

- a. por estudio incompleto
- b. por coexistencia de más de una etiología potencial.
- c. por origen desconocido, en el que tras un exhaustivo estudio diagnóstico, se han descartado los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual (criptogénico)

El ictus criptogénico representa el 30 - 40 % de los pacientes según algunas series (Mohr *NEJM*, 1988; Sacco y cols, *Ann Neurol*, 1989; Adams y cols, *Stroke*, 1993), y este porcentaje puede ser mayor en pacientes menores de 55 años, hasta un 64 % a pesar de realizar un estudio cardiológico exhaustivo (Cabanes y cols, *Stroke*, 1993).

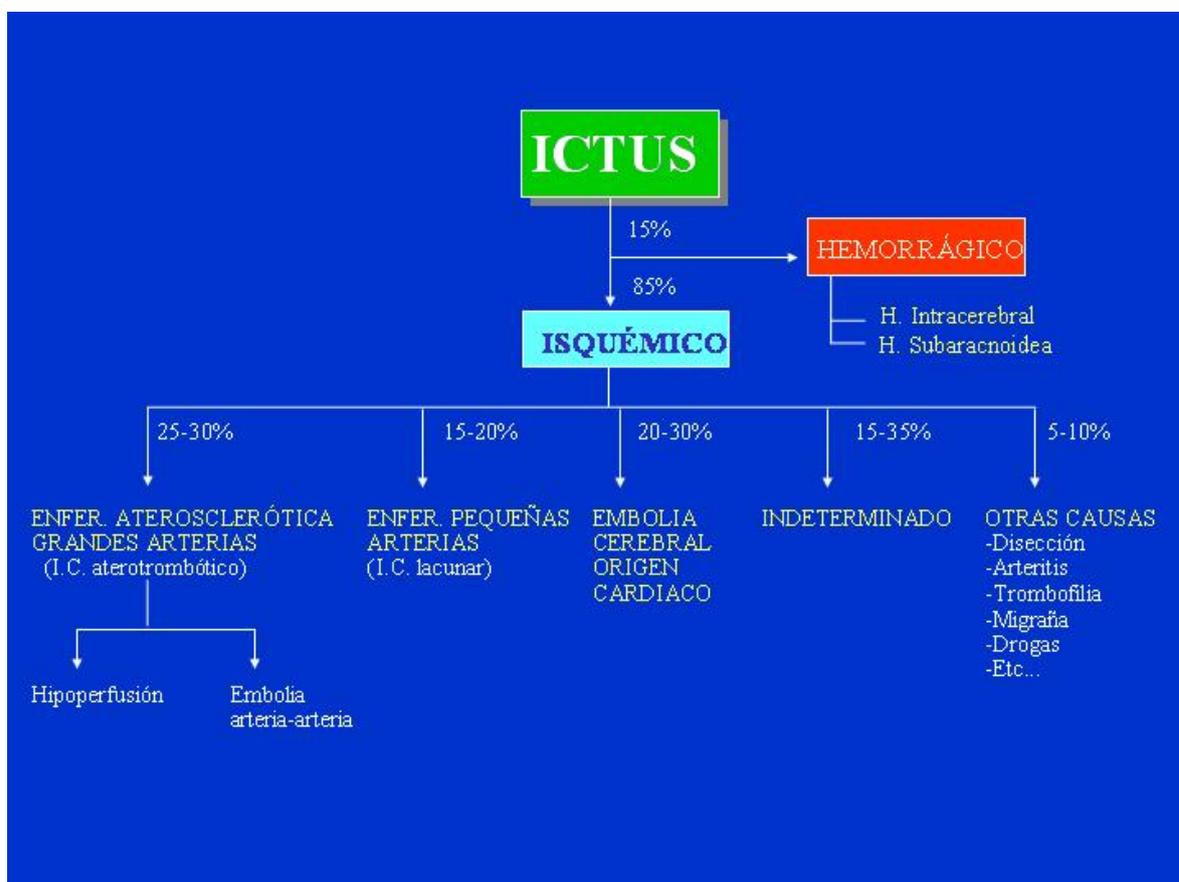


Figura 1.1 Prevalencia de los subtipos de ictus (Álvarez Sabín, *Patología cerebrovascular*, 2002)

El ictus de causa desconocida tiene un porcentaje de recurrencia entre el 10 y el 30 % según los distintos autores (Kolominsky y cols, *Stroke*, 2001; Murat Sumer y Erturk, *Neurol Sci*, 2002; Bang y cols, *Ann Neurol*, 2003; Lovett y cols, *Neurology*, 2004), y conlleva dificultades para el manejo terapéutico y la profilaxis secundaria.

1.2 PREVALENCIA DEL FOP EN EL ICTUS CRIPTOGÉNICO

Probablemente el ictus criptogénico incluye una serie de diferentes patologías, no obstante, cuando se estudian estos pacientes como grupo, se observa un porcentaje significativamente más alto de foramen oval permeable, comparado con la población sana o con pacientes con ictus no criptogénico.

En 1988, dos estudios ecocardiográficos (Lechat y cols, *NEJM*; Webster y cols, *Lancet*) comunicaron una mayor frecuencia de foramen oval permeable (FOP) en pacientes con ictus criptogénico respecto a controles. Desde entonces varias series con exploración ecocardiográfica han ido describiendo esta mayor prevalencia en pacientes con infarto criptogenico (Tabla 1.1)

AUTOR – Publicación	Criptogénicos (% FOP)	Controles (% FOP)
Lechat y cols, <i>NEJM</i> 1988	26 / 60 (54 %)	10 / 100 (10 %)
Webster y cols, <i>Lancet</i> 1988	20 / 40 (50 %)	6 / 40 (15 %)
De Belder y cols, <i>Am J Cardiol</i> 1992	32 / 104 (40 %)	3 / 94 (3,2 %)
Hausmann y cols, <i>Am J Cardiol</i> 1992	26 / 103 (25 %)	21 / 116 (18 %)
Jones y cols, <i>Am J Cardiol</i> 1994	16 / 220 (7,3 %)	15 / 202 (7,4 %)
Petty y cols, <i>Arch Neurol</i> 1997	22 / 55 (40 %)	15 / 61 (25 %)
Censori y cols <i>JNNP</i> 1998	17 / 43 (40 %)	6 / 22 (27 %)
Mattioli y cols, <i>Cerebrovasc Dis</i> 2003	145 / 245 (59 %)	92 / 316 (29 %)
Cramer y cols, <i>Stroke</i> 2004	58 / 95 (61 %)	9 / 49 (19 %)

Tabla 1.1. Estudios de detección de FOP en ictus criptogénico y controles utilizando ecocardiograma transesofágico (ETE).

En 1988, se comunicó la primera experiencia del estudio de FOP con Doppler Transcraneal (Sharma y cols, *Circulation*); posteriormente varios estudios han comparado la detección de cortocircuito entre la ETE y el Doppler Transcraneal (DTC) realizados de manera no simultánea. En todos ellos los resultados son similares a los obtenidos en los estudios realizados únicamente con ecocardiografía (Tabla 1.2)

AUTOR – Publicación	Criptogénicos (% FOP)	Controles (% FOP)
Klötshz y cols. <i>Neurology</i> 1994	77 %	27 %
Serena y cols. <i>Stroke</i> 1998	56 %	28 %
Job y cols. <i>Am J Cardiol</i> 1994	66 %	43 %

Tabla 1.2. Estudios de detección de FOP en ictus criptogénico y controles utilizando DTC.

Con estas publicaciones empezaba a tomar más fuerza la posible relación de las alteraciones del septo interauricular y, en concreto, del FOP con la etiopatogenia del ictus isquémico. En un meta-análisis de 22 estudios, Overell y cols (*Neurology*, 2000) mostraron que el FOP aparece en el 10 – 44 % de los pacientes con ictus en global, entre un 4- 25 % de los pacientes con causa conocida, entre un 31 y 77 % en los pacientes con ictus criptogénico y entre un 3 y 22 % en los pacientes sanos. El análisis estadístico mostró una relación importante entre el FOP con el ictus criptogénico: la odds ratio de recurrencia era de 1,8 en pacientes con FOP e ictus isquémico en global en comparación con los controles sanos, y limitándose al ictus criptogénico la odds ratio de recurrencia en pacientes con FOP era de 3,2 en comparación con pacientes con FOP e isquemia cerebral de causa conocida. Esta asociación ocurre además fundamentalmente en pacientes menores de 55 años (Ver Tabla 1.3).

Sin embargo, en los pacientes mayores la asociación no está tan claramente establecida. En alguna publicación se describió una asociación significativa en FOP e ictus criptogénico en este grupo de edad (Di Tullio y cols, *Ann Intern Med*, 1992; De Belder y cols, *Am J Cardiol*, 1992), mientras que en otros no se constata (Jones y cols, *Am J Cardiol*, 1994). En la meta-análisis comentada previamente se observó esta asociación más débil en pacientes mayores de 55 años (Ver Tabla 1.3).

Población	OR (95 % IC) < 55 a.	OR (95 % IC) > 55 a..
Ictus isquémicoglobal vs normal	3,10 (2,29 – 4,21)	1,27 (0,80 – 2,01)
Ictus criptogénico vs. Ictus causa conocida	6,00 (3,72 – 9,68)	1,95 (1,20 – 3,15)
Ictus criptogénico vs. Normal	5,01 (3,24 – 7,75)	1,20 (0,56 – 2,56)

Tabla 1.3 Relación entre FOP comparando diversas poblaciones y diferenciando entre mayores y menores de 55 años (Overell y cols, *Neurology*, 2000)

Se han descrito varios mecanismos para explicar esta asociación desde un punto de vista patogénico, con vistas a ofrecer la mejor opción terapéutica a estos pacientes. Estos mecanismos serán explicados en apartados posteriores.

1.3 APUNTES HISTÓRICOS

Del tiempo en que el único material legal para la disección era el cuerpo de criminales ahorcados procede la primera descripción anatómica del FOP. James Jeffray, profesor de anatomía en la universidad de Glasgow de 1790 a 1848, describió la teoría de que en el feto la sangre pasaba desde la aurícula derecha a la izquierda a través del foramen oval. La primera publicación de una embolia paradójica a través del foramen oval se atribuye a Julius Cohnheim (1839-1884), un discípulo de Virchow y Traube; describió un caso de una embolización de la arteria cerebral media en una mujer de 35 años que tenía una trombosis venosa profunda en una de sus extremidades inferiores. No obstante, ha sido difícil diagnosticar el PFO in vivo, hasta el desarrollo de la ecocardiografía y su capacidad para visualizar el cortocircuito interauricular con la inyección de contraste salino.; a partir de entonces se ha podido observar, en algunas ocasiones, el tránsito de trombos desde la aurícula derecha a la izquierda a través del FOP (Enyesen y cols, J Am Coll Cardiol, 1985) o la de la figura 1.2

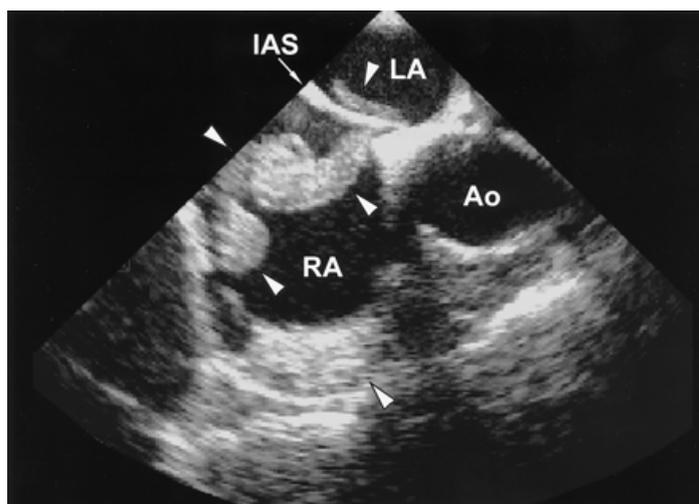


Figura 1.2 Imagen publicada de émbolo de 10 cm en paciente con trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e infartos cerebrales (Kessel Shaeffer, *Circulation*, 2001)

1.4 DEFINICIÓN Y EMBRIOLOGÍA

1.4.1 DEFINICIÓN ANATÓMICA

El foramen oval desde el punto de vista anatómico es una comunicación entre las aurículas que empieza en el área de la fosa ovalis en el lado derecho de la aurícula hasta el ostium secundum en su lado izquierdo. Habitualmente se cierra de forma espontánea los primeros días después del parto. Cuando la fusión entre el septum primum y el septum secundum es inadecuada, da lugar a un FOP (Figura 1.3).

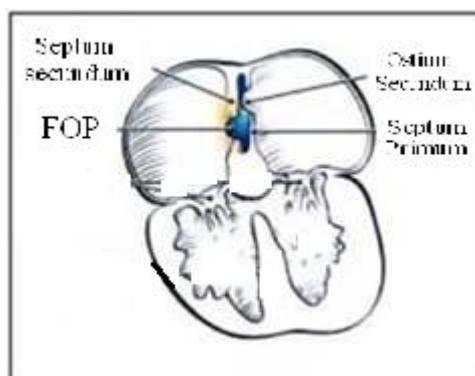


Figura 1.3 Anatomía del septo interauricular

1.4.2 DESARROLLO EMBRIONARIO

El corazón es el primer órgano que se forma durante la embriogénesis humana. En la formación del corazón durante la gestación, el septum comienza a formarse entre el décimo y el undécimo día post-concepción, consistiendo en la cavitación desde una cámara cardíaca única hasta las cuatro cámaras cardíacas adultas, dos aurículas y dos ventrículos. Durante la vida fetal, el septum permanece abierto para permitir el paso de

sangre, que proveniente de la circulación placentaria, llega por la cava inferior del feto y lleva la sangre oxigenada con todos los nutrientes necesarios para su desarrollo. Por lo tanto es vital que las circulaciones venosa y arterial no estén separadas. Los cortocircuitos derecha – izquierda fetales fisiológicos son las comunicaciones interauriculares, las comunicaciones interventriculares y el ductus arteriosus entre la aorta y la arteria pulmonar izquierda (Anderson y cols *Clin Anat*, 1999; Anderson y cols, *Heart*, 2002; Webb y cols, *J Anat*, 2003)

En un primer momento se forma el septum primum, dejando un agujero a nivel anterior e inferior que es el ostium primum, después se producen diversas perforaciones posterosuperiores a nivel del ostium primum, que finalmente convergen en una sola: el ostium secundum. En la sexta semana de vida fetal, se cierra el ostium primum y aparece el ostium secundum en el lado derecho del septum primum. En la séptima semana de gestación, la yuxtaposición del septum primum y el septum secundum permite el flujo unidireccional (derecha – izquierda) que llega la sangre intrauterina oxigenada desde la cava inferior y la dirige a través del foramen oval y el ostium secundum a la aurícula izquierda quedando formado el canal del foramen oval en la semana 18^a. En la semana 32 el foramen oval suele tener un diámetro de unos 6mm (Kiserud y cols, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001). Los restos que queden del septum primum actuarán como válvula del foramen ovale (Figura 1.4).

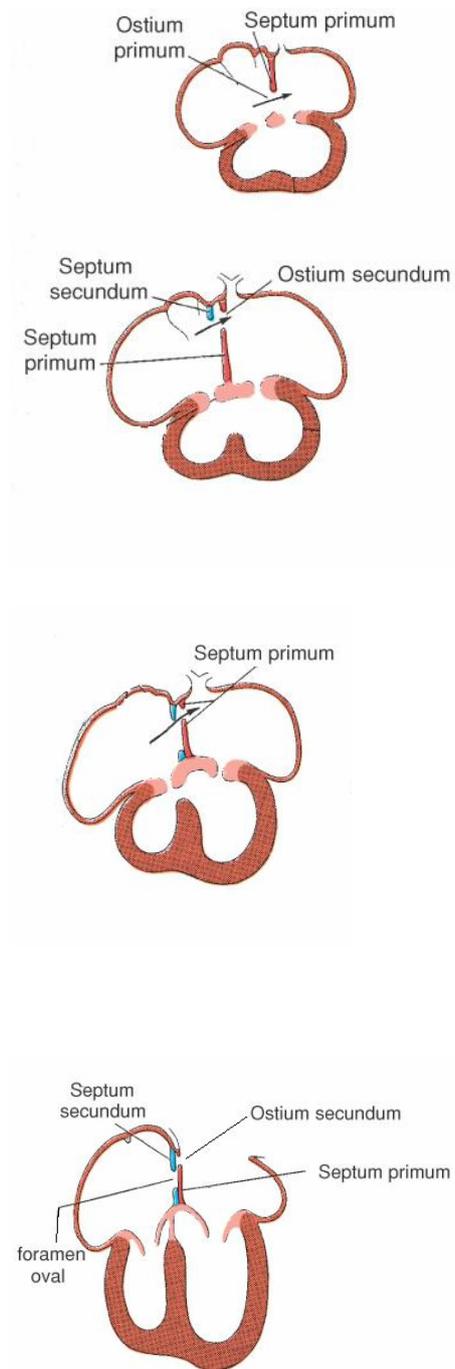


Figura 1.4 Desarrollo embriológico de la pared interauricular

El cierre del foramen oval antes del nacimiento tiene consecuencias fatales para el niño (Lev, *Am Heart J*, 1963; Zimmer y cols, *Arq Bras Cardiol*, 1997).

INTRODUCCIÓN

Después del parto, con las primeras respiraciones y al ligar el cordón umbilical, cambian las presiones en las cavidades cardíacas, la presión en la aurícula izquierda se hace mayor que la de la aurícula derecha, el septum primum se comprime hacia el septum secundum, fusionándose estos y provocando el colapso del foramen oval; de esta manera se produce un adelgazamiento focal de 240 milímetros cuadrados formando la fosa oval del adulto y ocupando aproximadamente un 28 % de la superficie del septum interauricular. Cuando esta fusión es inadecuada, da lugar a un FOP.

1.5 PREVALENCIA

Estudios ecocardiográficos y de autopsia han mostrado que la fusión del septum primum y el septum secundum puede ser incompleta en aproximadamente un 25 - 30 % de la población normal.

El 50 % de los niños menores de cinco años presentan foramen oval permeable en estudios de necropsia (Scammon, *Anat Rec*, 1918). En un estudio realizado por Connuck con ecocardiograma Doppler – color subcostal en recién nacidos de embarazos no complicados de madres sanas, se ha demostrado que hasta un 62 % presentan FOP a las 60 horas de vida y que desde los 2 a los 5 años, hay hasta un 55 % que lo tienen permeable (Connuck y cols, *Am J Cardiol*, 2002).

En los adultos, hace ya más de un siglo que Testut en sus clásicos estudios anatómicos informaron una frecuencia de permeabilidad del foramen oval del 30 % en la disección anatómica de cadáveres humanos (Testut, *Tratado de Anatomía Humana*, 9º Ed).

Una de las primeras series publicadas fue en 1930 por Thompson y Evans (*Q J Med*, 1930), quienes tras un estudio sobre necropsias, encontraron que el 6 % de los sujetos presentaban un FOP > 5 mm y un 29 % un foramen de entre 2 y 5 mm.

Más recientemente, Hagen y cols encontraron en una serie de necropsias la presencia de un FOP en el 27,3 % de los sujetos, con un diámetro medio de 5 milímetros oscilando entre uno y 19 milímetros, en los cuales existe la posibilidad de un cortocircuito derecha-izquierda interauricular, sobre todo en relación con presiones de aurícula derecha más altas, ya sea de forma patológica (patología cardíaca derecha, EPOC, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de Ebstein) o de forma fisiológica (maniobra de Valsalva) – Hagen y cols, *Mayo Clin Proc*, 1984-.

Las series necrópsicas publicadas en la literatura muestran una frecuencia entre un 17 y un 37 % de la población sana (Tabla 1.4).

Autor	n	% FOP
Parsons y Keith. <i>J Anat Physiol.</i> 1897	399	26 %
Fawcett y Blachford. <i>J Anat Physiol.</i> 1900	306	31,7 %
Scammon y Norris. <i>Anat Rec.</i> 1918	1809	29 %
Thompson y Evans. <i>Q J Med</i> 1930	1100	37 %
Patten. <i>Am J Anatomy</i> 1931	4083	24,6 %
Seib. <i>Am J Anatomy</i> 1934	500	17 %
Wright y cols. <i>Anat Rec</i> 1948	492	22,9 %
Schroeckenstein. <i>Minn Med</i> 1972	144	35,4 %
Sweeney y Rosenquist. <i>Am Heart J</i> 1979	64	31 %
Hagen y cols <i>Mayo Clin Proc</i> 1984	965	27,3 %
Penther. <i>Arch Mal Coeur Vaiss</i> 1994	500	14,6 %
Schneider y cols. <i>Am J Cardiol</i> 1996	35	26 %

Tabla 1.4 Series necrópsicas de FOP

En global, el diámetro medio del FOP está entre 5 y 6 milímetros, con un rango entre uno y 22 milímetros; su longitud media es de 5 milímetros con un rango de tres a nueve milímetros (Sweeney y Rosenquist, *Am Heart J*, 1979).

Algunos estudios necrópsicos establecen una relación entre la edad y la persistencia de FOP, observando que el FOP tiende a cerrarse con la edad (Scammon, *Anat Rec*, 1918; Patten *Am J Anatomy* 1931; Hagen y cols *Mayo Clin Proc* 1984), a no ser que sean

FOPs grandes o que estén sometidos a presiones altas en la aurícula derecha que hacen que su apertura sea permanente. Hagen y cols (*Mayo Clin Proc* 1984) en su serie publicaron los siguientes datos al respecto

< 30 años (%)	30 – 80 años (%)	> 80 años (%)
34,3 %	25,4 %	20,2 %

Esto sugiere que el impacto de las enfermedades relacionadas con el FOP puede ser mayor en los pacientes más jóvenes.

No obstante al comparar los diámetros de los FOP, los pacientes con edad avanzada (> 90 años) presentan una mediana de 5,8 mm, mientras que la mediana de los más jóvenes (< 10 años) es de 3,4 milímetros. Si bien no existe una explicación para esta observación, se ha propuesto la hipótesis de que las cardiopatías crónicas adquiridas en edades adultas podrían provocar un cierre tardío del FOP, aumentando el diámetro en los individuos en los que no se cierre.

Aunque dos estudios necrópsicos han encontrado mayor incidencia en el sexo femenino (Wright y cols. *Anat Rec* 1948; Sweeney y Rosenquist. *Am Heart J* 1979), al realizar apareamiento por edad, no se encontraron diferencias significativas (Penther. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994). Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre peso, dimensiones del corazón o la presencia de valvulopatías con el FOP (Hagen y cols *Mayo Clin Proc* 1984; Penther. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994).

Los estudios ecocardiográficos realizados en población sana encuentran resultados dispares, si bien las prevalencias publicadas son menores que las de los estudios necrópsicos, sugiriendo una menor sensibilidad de los métodos no invasivos. La

prevalencia en estudios de población normal por ecocardiograma oscila entre el 10 % y 21 % (Tabla 1.5).

Autor	N	% FOP
Lechat y cols. <i>NEJM</i> 1988	100	10 %
Hausmann y cols. <i>Am J Cardiol</i> 1992	258	21 %
Cabanes y cols, <i>Stroke</i> 1993	50	18 %
Jones y cols, <i>Am J Cardiol</i> 1994	202	15 %

Tabla 1.5 Prevalencia de FOP en pacientes sanos por estudio ecocardiográfico

Como ya se ha comentado previamente, el hallazgo de FOP es más frecuente en pacientes con ictus criptogénico que en pacientes con ictus de etiología conocida o en los controles sanos (Ver apartado 1.2).

En algún trabajo se ha estudiado la agregabilidad familiar. Arquizán y cols (*Stroke*, 2001) observaron que los hermanos de pacientes con FOP e ictus presentaban una mayor prevalencia de FOP en comparación con los hermanos de pacientes con ictus sin FOP; esta asociación es especialmente evidente en el sexo femenino.

Más recientemente se ha descrito un patrón hereditario autosómico dominante en pacientes con grandes cortocircuitos y migraña con aura, aunque en este estudio no se incluían pacientes con ictus (Wilmschurt y cols, *Heart*, 2004).

También se han comunicado diferencias inter-étnicas en la prevalencia de FOP, siendo más frecuente en la población caucásica e hispana (Kizer y cols, *Am J Cardio*, 2002; Rodríguez y cols, *Stroke*, 2003)

1.6 DETECCIÓN DEL FOP

El FOP se puede detectar utilizando técnicas ultrasonográficas, directamente mediante ecocardiografía transtorácica o transesofágica con contraste, o indirectamente utilizando Doppler transcraneal con contraste salino. Con cualquiera de estas técnicas para que se produzca el cortocircuito derecha – izquierda es condición indispensable que las presiones de la aurícula izquierda sean menores que las derechas, ya que es el propio gradiente de presión el que separa las dos hojas del FOP permitiendo el paso del flujo; si esta situación no se puede detectar en situación basal, se ha de provocar una maniobra de Valsalva. Teniendo en cuenta que en condiciones normales, la presión de la aurícula izquierda es superior a la derecha, para diagnosticar y cuantificar bien el cortocircuito de un FOP se ha de realizar siempre una maniobra de Valsalva controlada (Devuyst y cols, *Stroke*, 2004).

Para la formación de microburbujas se utiliza una mezcla de 9 centímetros cúbicos de suero salino agitado con 1 centímetro cúbico de aire, de esta manera se obtienen burbujas de gran medida ($> 10 \mu$) que, en principio, no pueden atravesar la barrera pulmonar.

1.6.1 ECOCARDIOGRAFÍA

El ecocardiograma transtorácico (ETT) y el transesofágico (ETE) con inyección de contraste salino agitado son técnicas ampliamente usadas para la detección de FOP.

En un único estudio de 35 pacientes, el ETE muestra una sensibilidad del 89 % y una especificidad del 100 % en la detección del FOP respecto al diagnóstico post-mortem de FOP (Schneider y cols, *Am J Cardiol*, 1996).

El ETT convencional no es un buen método para estudiar el FOP, ya que tiene una menor sensibilidad que el ETE (Albers y cols, *Stroke*, 1994). Sin embargo, la incorporación del segundo armónico al ETT ha representado una mejoría tanto de la calidad de la imagen como de la sensibilidad para la detección de contraste. La imagen de segundo armónico se introdujo en los aparatos de ecocardiograma transtorácico utilizando los transductores de banda ancha que envían ultrasonidos a una frecuencia y reciben el doble de la frecuencia emitida, permitiendo de esta manera visualizar mejor el gas de las microburbujas del contraste ecocardiográfico que en la modalidad convencional. Además con esto se ha mejorado la visualización de las estructuras cardíacas (Burns y cols, *Clin Radiol*, 1996; Van Camp, *Am J Cardiol*, 2000).

A pesar de que se sigue considerando al ETE como la técnica de referencia para la visualización directa del septo auricular, fundamentalmente para la medición del diámetro del FOP (Schuchlenz y cols, *Stroke*, 2002) y del diagnóstico de aneurisma del septo auricular (ASA); algunos autores ya han empezado a considerar al segundo armónico como una técnica de igual sensibilidad y fiabilidad que el ETE para el diagnóstico de FOP (Ha y cols, *Am J Cardiol*, 2001; Clarke y cols, *Eur J Echocardiogr*, 2004; Madala y cols, *Echocardiography*, 2004).

Se define FOP como la visualización de cualquier microburbuja vista en las cavidades cardíacas izquierdas dentro de los 3 primeros ciclos desde la opacificación máxima de la aurícula derecha tras la administración de contraste agitado (Asuman y cols, *Am J Cardiol* 1992). Esta inyección se realiza de manera basal y con la maniobra de Valsalva.

La aparición más tardía de burbujas en el lado izquierdo puede corresponder a burbujas que han atravesado la barrera pulmonar fundamentalmente porque existen circuitos intrapulmonares o fistulas. En el síndrome hepatopulmonar hay lesión de la microvasculatura pulmonar que puede derivar en circuitos intrapulmonares, aunque esto sólo es evidente en situaciones avanzadas de la hepatopatía. El ETE permitiría visualizar y discriminar si la entrada de las microburbujas en la aurícula izquierda es a través del FOP o de una vena pulmonar, pero en la práctica este posible beneficio para diferenciar un circuito intracardíaco o extracardíaco no ha sido publicado, posiblemente porque los circuitos extracardíacos en pacientes con ictus criptogénico son excepcionales.

La detección de flujo por Doppler color, también es posible, sin embargo parece que la sensibilidad no es tan alta comparado con la inyección de contraste (Berkompas y cols, *J Am Soc Echo*, 1994). Sun y cols (*Am Heart J*, 1996) publica no obstante, que la sensibilidad del Doppler color es mayor cuanto más grande sea la aurícula derecha

1.6.2 DOPPLER TRANSCRANEAL

La técnica de estudio de microburbujas por Doppler transcraneal permite la detección de cortocircuito derecha-izquierda. Las microburbujas inyectadas en una vena serán detectadas en una arteria cerebral media si hay FOP o no se detectarán si el tabique interauricular está íntegro.

La detección de microseñales tras la inyección de contraste salino se realiza en situación basal y posteriormente tras cinco segundos de una maniobra de Valsalva. Esto es debido a que el Valsalva puede aumentar la magnitud del cortocircuito e incluso manifestar un

cortocircuito no detectado en reposo hasta en un 30 – 42 % de los pacientes (Zanette y cols, *Stroke*, 1996; Schwarze y cols, *Stroke*, 1999). Al inicio de la maniobra se induce un aumento de la presión intratorácica que provoca un aumento de presión en la aurícula derecha y arteria pulmonar, reduciendo el retorno venoso al corazón. Al relajar la maniobra, aumenta el retorno venoso al corazón con presión aún elevada en la aurícula derecha, induciéndose el shunt (Schwarze y cols, *Stroke*, 1999; Pflieger y cols, *Eur J Echocardiogr*, 2002). La maniobra de Valsalva óptima es la que produce un gradiente de presión de 60 mm Hg entre la aurícula derecha y la presión capilar pulmonar, medidas por catéter Swan – Ganz (Pflieger y cols, *Eur J Echocardiogr*, 2002).

Sin embargo la detección de estas microburbujas en la arteria cerebral media no necesariamente implica la presencia de un FOP. Cualquier cortocircuito derecha-izquierda como resultado de un defecto septal ventricular o a nivel intrapulmonar puede resultar en la detección de estas microseñales por Doppler. En los primeros estudios de DTC se consideró que la visualización de estas microseñales en la arteria cerebral media en los primeros 11 segundos tras la inyección de contraste estaba asociado con el cortocircuito a nivel cardíaco, pero en la actualidad esta idea está sometida a revisión ya que varios estudios han demostrado que un cortocircuito con aparición precoz de microburbujas puede ser pulmonar y fisiológico (Eldridge y cols, *J Appl Physiol*, 2004; Stickland y cols, *J Physiol*, 2004); es conocido como cortocircuito arterio – venoso intrapulmonar directo y se le ubica en los ápex pulmonares. Se considera que latencias superiores a 14 segundos corresponden a fístulas arterio – venosas pulmonares o hepáticas patológicas (Yeung y cols, *Stroke*, 1995; Horner y cols, *J Neurol Sci*, 1996; Kimura y cols, *AJNR*, 1999; Jauss y cols, *Cerebrovasc Dis*, 2000; Todo y cols, *AJNR*, 2004).

Por otra parte, la viscosidad sanguínea y la longitud del recorrido (vena – aurícula derecha – FOP – aurícula izquierda – arteria cerebral media) también puede modificar algunos segundos la latencia, pues la distancia entre la vena antebraquial y la ventana transtemporal, donde se insona la arteria cerebral media, es diferente de un paciente a otro.

Según Droste y cols en la arteria cerebral media derecha se detecta un 12 % más de microburbujas que en la izquierda; ello probablemente obedece a que en el sistema carotídeo derecho entran más microburbujas ya que el tronco braquicefálico es el primer tronco supraórtico del cayado aórtico y también el de mayor calibre (Droste y cols, *Cerebrovasc Dis*, 2004).

La concordancia en la detección del FOP entre el DTC y el diagnóstico necrópsico no ha sido analizada.

Con respecto al contraste se han considerado otros contrastes comercializados. Droste y cols (*Stroke*, 2002) han publicado una mejoría de la sensibilidad en la detección con el uso de Echovist-300; sin embargo, el consenso internacional sigue considerando la salina como la más usada, teniendo en cuenta que repitiendo la prueba y con un Valsalva la sensibilidad del contraste salino es bastante alta.

Por otra parte, las nuevas técnicas de ultrasonidos transcraneales, duplex transcraneal y power – Doppler transcraneal, se están comenzando a aplicar en el estudio del FOP con resultados prometedores (Blersch y cols, *Radiology*, 2002). Las experiencias preliminares están pendientes de validación.

1.6.3 CUANTIFICACIÓN DEL TAMAÑO Y DEL CORTOCIRCUITO

El número de microburbujas puede ser contado por ETT segundo armónico, ETE o DTC. Sin embargo, cualquiera de los métodos variará dependiendo de la cantidad de burbujas inyectada, la velocidad con la que se inyecta y las variaciones del flujo sanguíneo en las cámaras cardíacas.

La cuantificación del cortocircuito está establecida para el ETE y para el DTC, con ciertas divergencias en los criterios utilizados. En la ETE, una de las clasificaciones más utilizadas es la de Cabanes y divide la magnitud del cortocircuito en tres grados (Cabanes y cols, *J Am Soc Echocardiogr*, 2002):

- Ausente. Tras la opacificación de la aurícula derecha pasan menos de tres microburbujas a la aurícula izquierda durante los tres primeros latidos cardíacos.
- Pequeño. Tras la opacificación de la aurícula derecha, pasan entre tres y diez microburbujas a la aurícula izquierda durante los tres primeros latidos cardíacos. También llamado contable o escaso.
- Moderado. Tras la opacificación de la aurícula derecha, pasan entre 10 y 30 microburbujas a la aurícula izquierda en los tres primeros latidos cardíacos. No se opacifica la aurícula izquierda.
- Grande. Tras la opacificación de la aurícula derecha, pasan más de 30 microburbujas a la aurícula izquierda en los

primeros tres latidos cardíacos. Se opacifica la aurícula izquierda. También llamado incontable.

En el DTC también se han utilizado diversas clasificaciones. Finalmente, la Conferencia de Consenso de Venecia estableció en 1999 (Jausse y cols, *Cerebrovasc Dis*, 2000) los tres patrones de cortocircuito atendiendo al número de microburbujas detectadas: menos de diez, más de diez sin cortina y cortina; Serena realizó una modificación de los mismos añadiendo el patrón moderado (Serena, *Manuel de doppler transcraneal*, 2000; Serena, *Neurologia*, 2000); de esta forma los patrones son:

- Ausente. No se detecta ninguna microburbuja en la arteria cerebral media en los 11 segundos posteriores a la inyección del bolus de microburbujas.
- Mínimo o pequeño. Se detectan entre una y diez microburbujas en la arteria cerebral media en los 11 segundos posteriores a la inyección del bolus de microburbujas.
- Moderado. Se detectan entre 11 y 25 en la arteria cerebral media en los 11 segundos posteriores a la inyección del bolus de microburbujas.
- Masivo. Se detectan más de 25 microburbujas en la arteria cerebral media en los 11 segundos posteriores a la inyección del bolus de microburbujas con patrón Ducha o Cortina. En la cortina existen incontables señales (no puede aislarse una microburbuja) borrando el espectro de base.

Únicamente un estudio (Schneider y cols, AN J Cardiol, 1996) con sólo 8 pacientes, ha informado de la concordancia entre la ETE y la necropsia en cuanto a la cuantificación, y ésta fue:

Menos de 5 microburbujas -> FOP de menos de 2 milímetros de diámetro

Entre 6 y 25 microburbujas -> FOP de 3 a 9 milímetros de diámetro

Más de 25 microburbujas -> FOP mayor de 9 milímetros de diámetro.

No disponemos de estudios que valoren la concordancia entre la cuantificación del cortocircuito detectado por DTC y por necropsia. Tampoco ninguna publicación previa ha evaluado la concordancia entre las clasificaciones de la ETE y el DTC, por lo que habitualmente se asume que el cortocircuito ecocardiográficamente grande será el que muestre más microburbujas en el DTC.

El tamaño anatómico del FOP puede medirse por ETE. Su medida en el plano vertical se correlaciona bien con el método invasivo del balón lo que, en general, se relaciona con el patrón de cortocircuito. Sin embargo, no debemos olvidar que el FOP es en esencia una estructura tridimensional con una apertura y un cierre dinámico, así como una estructura parecida a un túnel en algunos pacientes, lo que hace difícil medir el diámetro del FOP en una dimensión.

La localización de la inyección del contraste puede influir en la detección del FOP por las exploraciones ultrasonográficas. Se ha publicado una mayor sensibilidad para la detección de FOP si el contraste es inyectado en las extremidades inferiores (Gin y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1993). Hamman y cols (*Neurology*, 1998) realizaron ETE y DTC simultáneamente en 44 pacientes menores de 45 años con isquemia cerebral criptogénica, comparando la inyección de un bolus del ecocontraste farmacológico Echovist – 300 ® en una vena antecubital y en la vena femoral administrado en reposo y en Valsalva. Los resultados mostraron una mayor sensibilidad para la detección de FOP

cuando se inyectaba por la vena cubital, apareciendo hasta un 32 % de falsos negativos cuando se usaba la vena antecubital. Además, la concordancia entre las dos exploraciones era perfecta cuando se utilizaba esta vía. Una explicación a esto sería que el material inyectado llega a la cava inferior y el flujo de ésta se dirige directamente hacia la fosa ovalis cuando desemboca en la aurícula derecha; mientras que la vena cava superior lo dirige hacia la válvula tricúspide. Sin embargo, la vía femoral es una exploración semi-invasiva no exenta de riesgos, pues se han comunicado hasta un 1,7 % de complicaciones (Horowitz y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1987): hipotensión arterial, embolismo, hematoma, tromboflebitis e incluso, la posibilidad de desprender un trombo venoso femoral.

1.6.4 COMPARACIÓN ENTRE LAS TÉCNICAS ULTRASONOGRÁFICAS

En 1988 se publicaron los primeros resultados de prevalencia de FOP en pacientes sanos y con ictus, tanto por ETE como por DTC. Posteriormente diversos estudios han valorado la concordancia en la detección de FOP entre las diferentes técnicas ultrasonográficas realizadas de manera no simultánea (ver tabla 1.6).

En global, como se puede observar en la tabla 1.6, comparando los resultados entre DTC y ETT convencional, éstos eran mejores con el DTC. Cuando se compara el ETE y el DTC, los autores asumen a la primera como la técnica de referencia; de entre estos últimos, se debe destacar los estudios de Serena y Job, ya que incluyen pacientes con ictus y controles.

Droste y cols (*Cerebrovasc Dis*, 2004) compararon los resultados de ETE y DTC, concluyendo que son exploraciones complementarias, debido a que hay un porcentaje de pacientes con un cortocircuito no detectado por ETE y sí por DTC.

Autor	Pacientes, n	ETT, % (n/total)	DTC, % (n/total)	ETE, % (n/total)
Teague y Sharma, <i>Stroke</i> , 1991	46	26 (12 / 46)	41 (19 / 46)	
Di Tullio y cols, <i>In J Card Imaging</i> , 1993	80	18 (14 / 80)	26 (21 / 80)	
Jauss y cols, <i>Stroke</i> , 1994	50		28 (14 / 50)	30 (15 / 50)
Karnik y cols, <i>Am J Cardiol</i> , 1992	36		36 (16 / 36)	42 (15 / 36)
Job y cols, <i>Am J Cardiol</i> , 1994	137		42 (58 / 137)	47 (65 / 137)
Klötzsch y cols, <i>Neurology</i> , 1994	111		38 (42 / 111)	41 (46 / 111)
Nemec y cols, <i>Am J Cardiol</i> , 1991	32	23 (7 / 32)	41 (13 / 32)	41 (13 / 32)
Di Tullio y cols, <i>Stroke</i> , 1993	49	18 (9 / 49)	27 (13 / 49)	38 (19 / 49)
Serena y cols, <i>Stroke</i> , 1998	208		33 (69 / 208)	37(77 / 208)
Total		20 (42 / 207)	35 (262 / 749)	40 (250 / 623)

Tabla 1.6. Comparación entre las técnicas de detección de FOP

Con respecto a la comparación entre segundo armónico y ETE, como ya se ha comentado previamente, algunos autores han empezado a considerar a la primera como una técnica de igual fiabilidad que el ETE (Van Camp y cols, *Am J Cardiol*, 2000; Clarke y cols, *Eur J Echocardiogr*, 2004; Madala y cols, *Echocardiography*, 2004). Teniendo en cuenta que el transesofágico es una técnica semi – invasiva, supondría una ventaja para el paciente y una menor cantidad de tiempo que se necesita para la realización de la prueba. Van Camp (*Am J Cardiol*, 2000) compara en un estudio de 109

pacientes, la ETT convencional con ETT segundo armónico y la ETE; demuestra una baja sensibilidad en la detección del cortocircuito por parte del convencional y no había diferencias significativas entre la detección de circuito entre transtorácico con segundo armónico y ETE, aunque el grado de cortocircuito se cuantificaba como más importante en el primero. Clarke y cols (*Eur J Echocardiogr*, 2004), también comparan ETT con segundo armónico y ETE, encontrando que la maniobra de Valsalva permitía cuantificar mejor el cortocircuito por ETT con segundo armónico.

Madala y cols (*Echocardiography*, 2004) publican una serie de 64 pacientes comparando la realización de ETE y ETT con segundo armónico; los autores siguen considerando la primera como técnica de referencia, y tras encontrar con el armónico el hallazgo de 10 cortocircuitos no diagnosticados por el ETE los considera como “falsos positivos”. Con esta premisa encuentran una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 82 % para el armónico.

Daniels y cols (*Eur J Echocardiogr*, 2004) aparte de mostrar los falsos negativos por ETE, hacen referencia a la cuantificación del cortocircuito por ETE; de los 46 cortocircuitos importantes vistos por ETT con segundo armónico, la ETE los cuantifica como tal solamente en 35 y el resto no los diagnostica.

Souteyrand y cols (*Eur J Echocardiogr*, 2005) comparan DTC, segundo armónico y ETE, realizadas no simultáneamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la sensibilidad de las tres exploraciones. No obstante observaron que en situación basal el segundo armónico pudo hacer el diagnóstico en un 47 % por tan solo el 13 % con ETE.

1.6.5 OTRAS TÉCNICAS

Una exploración patrón oro podría ser el cateterismo cardíaco con contraste y medición del cortocircuito con balón, ya que muestra una excelente concordancia en la detección del FOP con la ETE, sobre todo con la inyección femoral con microburbujas, pero es totalmente invasiva y puede sobreestimar la cuantificación de la magnitud del cortocircuito.

Existe otra exploración en estudio, la cine cardio-resonancia magnética de fase – velocidad, que puede detectar el FOP en reposo y en Valsalva y calcular su cortocircuito (Powell y cols, *Am J Cardiol*, 2003; Mohrs y cols, *AJR*, 2005).

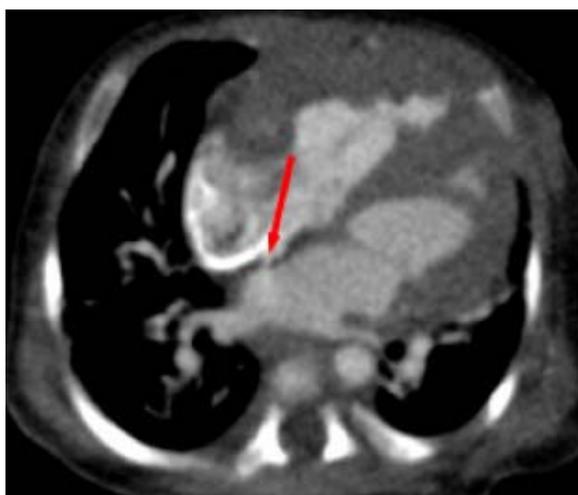


Figura 1.5 Imagen por RM de FOP (Mohrs y cols, *AJR*, 2005)

El electrocardiograma también puede presentar un patrón característico, llamado croquetage, una muesca en las ondas R de las derivaciones inferiores del electrocardiograma que es muy sensible en la CIA (Cohen y cols, *Can J Cardiol*, 2000; Mitchell y cols, *Heart Lung*, 2002), pero contradictorio en el FOP en dos estudios (Ay y cols, *Stroke* 1998; Tembl y cols, *Stroke*, 1998).

1.7 RELACIÓN ICTUS – FOP

El FOP se ha asociado con el ictus isquémico de causa desconocida. Esta relación se basa fundamentalmente en la observación repetida del aumento de la prevalencia de FOP en el ictus criptogénico, sugiriendo que en algunos de estos pacientes el FOP es origen o el conducto del material trombótico al cerebro. Los estudios y metanálisis al respecto ya se han comentado previamente; a continuación describiremos las características clínicas que apoyan esta asociación:

- I. La topografía del infarto cerebral. En pacientes con ictus criptogénico y FOP la morfología sugiere un mecanismo embólico.

Pocos trabajos describen la topografía del infarto cerebral en los pacientes con ictus. Bogousslavsky y cols (*Neurology*, 1996) describen una mayor predilección por la afectación de circulación posterior.

La serie más amplia al respecto es de Steiner y cols (*Stroke*, 1998). Realizaron una ETE a 95 pacientes con ictus isquémico, aunque sólo 42 se etiquetaron como criptogénicos. Encontraron FOP en 31 pacientes, con una mayor asociación con el subgrupo de criptogénico. Se realizó un análisis de los patrones de ictus en la neuroimagen (TC craneal o RM craneal), no encontrando relación de ninguna característica con la presencia de cualquier tipo de FOP; no obstante, aquellos pacientes con FOP de diámetro importante presentaban un mayor porcentaje de patrón cortical y lesiones más grandes, todo ello sugestivo de mecanismo embólico. También encontraron una preferencia por la afectación de la circulación posterior.

- II. El tamaño del FOP. El diámetro del FOP se ha descrito como un factor independiente para episodios isquémicos cerebrales, e incluso la recurrencia, en el ictus de causa desconocida.

Hausmann y cols (*J Am Coll Cardiol*, 1995) publicaron una serie de 78 pacientes con FOP y los dividieron en 3 grupos: 1) pacientes con ictus y probable embolia paradójica, 2) pacientes con ictus sin pruebas de una embolia paradójica, 3) pacientes sin ictus. En el primer grupo el grado de cortocircuito era importante y el diámetro medio era de 7,1 milímetros, en el grupo 2 el grado de cortocircuito era ligero o moderado y el diámetro medio del FOP era de 3 milímetros.

También el trabajo de Homma y cols (*Stroke*, 1994) comparando pacientes con ictus criptogénico y no criptogénico apunta en esta dirección: en el primer grupo la obertura es de 2,1 milímetros y el cortocircuito de 16 microburbujas en la aurícula izquierda, mientras que en el segundo grupo la obertura es de 0,6 milímetros y el cortocircuito con una media de 1,6 burbujas en la aurícula izquierda.

En el trabajo comentado previamente de Steinert y cols. (*Stroke*, 1998) ya se describía una mayor asociación de características embólicas en la neuroimagen en los pacientes con un diámetro mayor (> 2 mm). Natazan y cols (*J Am Soc Echocardiogr*, 2003) compararon los resultados por ETE de un grupo de 36 pacientes con FOP que habían presentado un ictus isquémico con otro grupo de 42 pacientes con FOP sin ictus, encontrando claramente un mayor paso de burbujas en los pacientes con ictus; no obstante con el diámetro existía una tendencia a un mayor calibre del mismo sin encontrar significación estadística. Con una muestra de mayor número de pacientes, Schuchlenz y cols (*Am J Med*, 2000), observaron un diámetro significativamente mayor en pacientes con ictus isquémico ($n= 121$) comparado con 120 controles (4 ± 2 mm vs 2 ± 1 mm); además, un diámetro

mayor de 4 mm se asociaba no sólo a episodios vasculares, sino que también era predictor de recurrencia.

	OR	IC	P
AIT	3,4	1,0-11	0,04
IC establecido	12	3,3-44	0,001
Dos o más ictus	27	4,7-160	0,0002

FOP > 4 mm (Shuchlenz y cols)

En el estudio PICSS (Homma y cols, *Circulation*, 2002), se volvió a constatar que los FOP grandes eran significativamente más prevalentes en los pacientes con ictus criptogénico comparado con aquellos de causa conocida.

III. Mayor prevalencia de cortocircuito derecha-izquierda basal.

El único trabajo centrado en este aspecto, es el publicado por De Castro y cols (*Stroke*, 2000), que describieron una mayor prevalencia de cortocircuito basal en pacientes con ictus isquémico criptogénico comparado con un grupo control de FOP sin ictus, aunque el número de la muestra es pequeño.

1.8 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

PROPUESTOS

1.8.1 EMBOLIZACIÓN PARADÓJICA

Este es el primer mecanismo descrito en el FOP como mecanismo de producción de ictus isquémico en estos pacientes.

Desde que en 1877 Conheim describió una embolización de la arteria cerebral media en una paciente con trombosis venosa profunda, se han descritos casos anecdóticos en los que las técnicas de imagen han conseguido captar un trombo en tránsito a través del FOP de la aurícula derecha a la izquierda, accediendo al sistema arterial y de aquí al cerebro. Debe tenerse en cuenta que el diámetro medio del FOP es de 5-6 milímetros, con un rango de 1 a 22 milímetros (Sweeney y Rosenquiat, *Am Heart J*, 1979; Hagen y cols, *Mayo Clin Proc*, 1984); por lo tanto, si el émbolo mide un milímetro ocluirá una rama cortical de la arteria cerebral media.

Según este mecanismo propuesto un trombo, formado en el sistema venoso (piernas, pélvico o intraabdominal), emboliza llegando a la aurícula derecha y por el FOP pasa a la aurícula izquierda

Varios factores pueden asociarse con la embolización paradójica:

- Anatomía de la aurícula

I Tamaño del FOP.

Dada la alta prevalencia de FOP en la población general y la variabilidad del tamaño del mismo, la amplitud de su diámetro puede ser un factor a la hora de determinar la importancia de un

FOP individual en actuar como un circuito para embolización paradójica.

Como ya se ha descrito previamente, en varios estudios se ha constatado un diámetro significativamente mayor en pacientes con FOP e ictus criptogénico comparado con los controles (Homma y cols (*Stroke*, 1994; Hausmann y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1995; Steinert y cols. *Stroke*, 1998; Schuchlenz y cols, *Am J Med*, 2000).

II Aneurisma del septo auricular (ASA)

El ASA se define como el desplazamiento de la zona de la fosa oval dentro de la aurícula izquierda o entre las dos aurículas igual o superior a 15 milímetros durante el ciclo cardio - respiratorio, con una base de implantación de 15 mm o superior (Hanley, *J Am Coll Cardiol*, 1985). Esto implica que si durante toda la exploración no se consigue un batido en el cual la pared interauricular se desplace en sentido contrario, la excursión que se mida seguramente será la mitad de la excursión y se estará infravalorando el diagnóstico de ASA.

Según el lado en que protruyen son:

Tipo 1 -> hacia la aurícula derecha

1A: excursión total inferior a 0,5 cm

1B: excursión total superior a 0,5 cm

Tipo 2 -> hacia la aurícula izquierda

Aunque la definición varía según las diferentes series, la prevalencia en la población general se estima mediante ETT

Publicación	Pacientes con ASA	Prevalencia, %
Prevalencia de ASA por ETT		
Hanley y cols, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 1985	80 / 36200	0,22
Gallet y cols, <i>Br Heart J</i> , 1985	10 / 4840	0,21
Longhini y cols, <i>Am J Cardiol</i> , 1985	23 / 4000	0,57
Bewick y Montague, <i>Can Med Assoc</i> , 1987	6 / 4700	0,12
Wolf y cols, <i>Am Heart J</i> , 1987	12 / 724	1,7
Belkin y cols, <i>Am J Cardiol</i> , 1986	36 / 6979	0,5
Brand y cols, <i>Am J Cardiol</i> , 1989	35 / 3500	1,0
Roudaut y cols, <i>Echocardiography</i> , 1989	44 / 62540	0,08
Katayama y cols, <i>J Cardiol</i> , 1990	26 / 2074	1,2
Oneglia y cols, <i>Minerva Cardioangiol</i> , 1993	38 / 4031	0,94
Schneider y cols, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 1990	20 / 12137	0,16
Prevalencia de ASA por ETE		
Schneider y cols, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 1990	23 / 765	3,0
Schreiner y cols, <i>Z Kardiol</i> , 1985	7 / 340	2,1
Zabalgoitia – Reyes y cols, <i>Am J Cardiol</i> , 1990	20 / 199	10
Pearson y cols, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 1991	32 / 410	7,8
Mirode y cols, <i>Ann Cardiol Angeiol</i> , 1993	32 / 751	4,2
Prevalencia de FOP en pacientes con ASA		
Mügge y cols (ETE), <i>Circulation</i> , 1995	106 / 195	54
Hanley y cols (ETE), <i>J Am Coll Cardiol</i> , 1985	24 / 49	49
Schreiner y cols (ETE), <i>Z Kardiol</i> , 1985	17 / 22	77
Belkin y cols (ETE), <i>Am J Cardiol</i> , 1986	11/13	84
Zabalgoitia – Reyes y cols (ETE), <i>Am J Cardiol</i> , 1990	17 / 20	85
Pearson y cols (ETE), <i>J Am Coll Cardiol</i> , 1991	20 / 29	69
Silver y cols (necropsia), <i>Arch Pathol Lab Med</i> , 1978	8 / 16	50
Mattioli y cols (ETE), <i>Cerebrovascular Dis</i> , 2003	39 / 44	89
Burger y cols (ETE), <i>Am Heart J</i> , 2000	18 / 32	56
Homma y cols (ETE), <i>J Am Coll Cardiol</i> , 2003	44 / 69	64

Tabla 1.7. Estudios de prevalencia de ASA y de FOP en pacientes con ASA

entre el 0,08 % y el 1,2 %. Mediante ETE, la prevalencia aumenta al 3-10 %, probablemente debido a una mayor sensibilidad para visualizar la pared interauricular y al sesgo de selección para los pacientes remitidos para ETE (Tabla 1.7).

La prevalencia de ASA es mayor en pacientes con episodios embólicos (Comess y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1994). Es conocido que el ASA está asociado con el FOP, entre un 49 y 89 % de los pacientes con ASA teniendo además FOP (Tabla 1.7). Adicionalmente los FOP observados en los pacientes con ASA tienden a ser más grandes comparados con aquellos vistos sin ASA (Cabanés y cols, *Stroke* 1993), de esta manera la asociación de éste con fenómenos embólicos estaría en principio probablemente basado en la mayor prevalencia de FOP grandes en los pacientes con ASA.

Los pacientes con FOP y ASA se han descrito además como un grupo de riesgo para la recurrencia (Overell y cols, *Neurology*, 2000; Mas y cols, *NEJM*, 2001). Ante estos hallazgos algunos autores propusieron a la teoría de que en estos pacientes la propia presencia de ASA facilitaría la formación de trombo in situ y el paso de este material a través del foramen.

III Persistencia de estructuras fetales.

La válvula de Eustaquio es una estructura similar a una membrana en la aurícula derecha, un remanente de la válvula derecha del seno venoso que dirige el flujo sanguíneo desde la vena cava inferior al área del fossa ovalis en el feto (Morishita

y cols, *Ann Thorac Surg*, 1985; Raffa y cols, *Ann Thorac Surg*, 1992). Prácticamente, todos los neonatos muestran restos de la válvula de Eustaquio, siendo su incidencia necróptica en adultos del 2-3 % (Chiari, *Beitr PATHOL Anat* 1897). En los adultos, una válvula de Eustaquio puede producir un cortocircuito significativo alterando el patrón del flujo sanguíneo si se asocia a la presencia de una comunicación interauricular.

La presencia de una válvula de Eustaquio prominente se ha encontrado con más frecuencia en pacientes con embolismo paradójico que en controles, según publicaron Schulenz y cols (*J Am Soc Echocardiogr*, 2004). Según este estudio aparece además en un 83 % de los pacientes con FOP, sobre todo en los cortocircuitos de gran magnitud. Rodríguez y cols (*Stroke*, 2003) describieron una mayor frecuencia de este hallazgo en pacientes de raza negra.

El hallazgo de cuerdas filamentosas en la aurícula derecha, conocido como la red de Chiari, también se ha asociado con la presencia de FOP. Estos filamentos son restos de la válvula fetal de Thebesio del seno coronario y dirigen el flujo sanguíneo de la vena cava inferior al tabique interauricular (Gershman, *Br Heart J*, 1957; Powell y Mulaney, *Br Heart J*, 1960). La frecuencia demostrada en estudios necrópticos de la red de Chiari es del 2-3 % (Eichhorn y cols, *Schweiss Med Wochenschr*, 1995). Además, se ha publicado su asociación a

la presencia de aneurisma septal; en un estudio realizado por ETE, el 21 % de los pacientes con ASA tenían una red de Chiari evidente (Schulenz y cols, *J Am Soc Echocardiogr*, 2004).

En el corazón adulto, se puede observar la crista interveniens, prominencia que dirige el flujo sanguíneo de la vena cava superior también al tabique.

Por lo tanto, la presencia de estas variables anatómicas auriculares que pueden favorecer el flujo desde la vena cava inferior hacia la FOP, incrementa la probabilidad de embolismo paradójico a través del mismo (Schneider y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1995; Homma y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2003).

- Cambios hemodinámicos

Distintas alteraciones hemodinámicas pueden jugar un papel a la hora de determinar la probabilidad de que ocurra un embolismo paradójico.

Aunque un aumento transitorio de la presión de la aurícula derecha puede ocurrir durante el ciclo cardíaco normal, cualquier lesión que aumente la presión en la aurícula derecha incrementará la probabilidad de comunicación a través del FOP. Así, se han descrito frecuentemente casos de embolismo paradójico asociado a tromboembolismo pulmonar (Seward y cols, *Mayo Clin Proc*, 1984; Kasper y cols, *Lancet*, 1992; Claver y cols, *J Am Soc Echocardiogr*, 2004). Otras situaciones que pueden aumentar la presión en la aurícula derecha son la hipertensión arterial pulmonar severa con presiones elevadas de la aurícula derecha, la estenosis tricuspídea (Harpaz y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1992) o una

compresión extrínseca de la aurícula derecha (por ejemplo un hidrotórax). Las prótesis tricuspídeas tienen un orificio valvular no tan grande como la válvula nativa y por lo tanto también pueden producir presiones altas en la aurícula derecha. De manera similar, una disminución de la distensibilidad del ventrículo derecho, aunque las presiones pulmonares sean normales, pueden condicionar un cortocircuito derecha – izquierda, por ejemplo en pacientes con infarto del ventrículo derecho, con insuficiencia tricuspídea severa, pacientes con un dispositivo mecánico de ayuda ventricular izquierdo o en el contexto de una post-neumonectomía (Seward y cols, *Mayo Clin Proc*, 1984; Shapiro y cols, *J Heart Lung Transplant*, 1995). Aunque un aumento de la presión derecha-izquierda puede aumentar el flujo a través del FOP, la elevación de la presión en las cámaras izquierdas cardíacas hará que sea menor este cortocircuito (Siostrznek y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1992).

También se ha descrito la posibilidad de cortocircuito derecha-izquierda sin constatar un claro aumento de presión de las cavidades derechas, como por la presencia de una masa intracavitaria en la aurícula derecha (Lanholz y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1991)

- Trombosis venosa y estado hipercoagulable.

Para que ocurra un embolismo paradójico, se necesita una fuente de trombos. Stöllberger y cols (*Ann Intern Med*, 1993) publicaron una mayor prevalencia de trombosis venosa profunda en pacientes con ictus criptogénico en comparación con el grupo control. Más recientemente el

estudio PELVIS también corrobora estos resultados (Cramer y cols, *Stroke*, 2004).

Como hipótesis más lógica, se podría considerar que la fuente de estos trombos responsables de la embolización paradójica estaría en el sistema venoso profundo que drena a la cava inferior. En este sentido se han publicado varias series que describen la prevalencia de trombosis venosa profunda en pacientes con FOP e ictus criptogénico con resultados variables (ver tabla 1.8).

	Prevalencia de TVP
Ranoux y cols, <i>Stroke</i> , 1993	7 %
Gautier y cols, <i>Cerebrovasc Dis</i> , 1991	13 %
Cramer y cols, <i>Lancet</i> , 1998	31 %
Cramer y cols, <i>J Neuroimaging</i> , 2003	27 %

Tabla 1.8 Prevalencia de TVP en pacientes con ictus criptogénico y FOP

No obstante, la mayoría de estos estudios presentan ciertas limitaciones, ya que evalúan solamente un subtipo de pacientes; a ello se añade la ausencia de un grupo control adecuado, dato importante dado el incremento de prevalencia que se encuentra después del ictus. Por lo tanto, la existencia de pruebas directas de la relación de trombosis venosa profunda (TVP) con ictus criptogénico es limitada.

A pesar de lo anterior, la evaluación del sistema venoso después de un ictus es importante para aclarar el papel del FOP en la génesis del ictus criptogénico. Y dentro de esta valoración la localización dentro del propio árbol venoso, puede tener su importancia:

1) Evaluación de las venas de “pantorrilla” – Sistema poplíteo.
Émbolos localizados en esta parte del sistema venoso tienden a ser pequeños y asintomáticos cuando alcanzan los pulmones, pero el significado clínico puede ser sustancialmente mayor cuando alcanzan la circulación cerebral.

2) Evaluación de las venas pélvicas.

Las venas pélvicas pueden ser la fuente de tromboembolismo paradójico. En estudios autópsicos (Corrin, *Br Heart J*, 1964; Johnson, *J Clin Pathol*, 1951) las venas pélvicas fueron la única fuente de tromboembolismo encontrada hasta en el 22 % de los pacientes.

In vivo, con exploraciones de imagen, un estudio consecutivo de 769 venogramas por RM a pacientes con TVP (Spritzer y cols, *Radiology*, 2001) demostró que en un 20 % los trombos estaban localizados únicamente en las venas pélvicas. Además, en pacientes con TEP criptogénico se ha descrito la presencia de TVP en el sistema pélvico (Au y cols, *Australas Radiol*, 2001; Loud y cols, *Radiology*, 2001; Stern y cols, *Chest*, 2002).

INTRODUCCIÓN

En varias publicaciones se empezó a describir este hallazgo en el ictus criptogénico (Cramer y cols, *Lancet*, 1998; Greer y Buonanno, *J Neuroimaging*, 2001; Cramer y cols, *J Neuroimaging*, 2003). Más recientemente se han publicado los resultados del estudio PELVIS (Paradoxical Embolism from Large Veins in Ischemic Stroke) al respecto (Cramer y cols, *Stroke*, 2004) cuyo objetivo era describir la asociación de trombosis venosa con el ictus isquémico. En este estudio en el que participaron cinco centros y se incluyeron pacientes entre 18 y 60 años con ictus, se realizaba un venograma por RM en las primeras 72 horas desde el inicio del ictus. Comparando los ictus criptogénicos (n=46) con aquellos de causa determinada (n=49), los primeros eran significativamente más jóvenes, presentaban una mayor prevalencia de FOP (61 % vs 19 %), menos factores de riesgo vascular y una mayor probabilidad de TVP a nivel pélvico (20 % vs. 4 %; $p < 0,03$), sugiriendo que la embolia paradójica de un trombo de las venas pélvicas puede ser la causa de ictus en algún subtipo de pacientes con ictus criptogénico.

Siguiendo esta línea, pacientes con tendencia a la formación de trombos venosos podrían estar expuestos a una mayor probabilidad de embolismo paradójico en presencia de un FOP. Esta podría ser una explicación para el hallazgo de una mayor recurrencia en pacientes mayores con ictus criptogénico y FOP,

comparado con pacientes más jóvenes o criptogénicos sin FOP, (Homma y cols, *Stroke*, 2004); en pacientes mayores existe más posibilidad de presencia de trombos subclínicos o “ocultos” que en los jóvenes (Kelly y cols, *Stroke*, 2001).

Por otro lado se ha descrito la presencia de TVP en los pacientes con alteraciones de la trombofilia (Hirsh y Hoak, *Circulation*, 1996), y en base a esto diversos autores han relacionado la presencia de ciertas alteraciones de la trombofilia en pacientes con ictus criptogénico y FOP (Chaturvedi, *J Neurol Sci*, 1998). La mayoría de estas alteraciones facilitarían la formación de TVP, y así estos pacientes presentarían una propensión a trombosis y por lo tanto a la embolización paradójica. Varias series han informado de la mayor incidencia de estados protrombóticos; como por ejemplo el factor V Leiden (Hung y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2000; Bezzi y cols, *Neurol Sci*, 2002; Bruch y cols, *Circulation*, 2002; Pezzini y cols, *Stroke* 2003)

No obstante, otros autores han relacionado otros estados protrombóticos, como por ejemplo la variante G20210 de la protrombina (Pezzini y cols, *Stroke* 2003; Lichy y cols, *Cerebrovasc Dis*, 2003), que también puede facilitar no sólo la trombosis venosa sino también la arterial, lo que podría en cierta manera ir en contra de la teoría de la embolización paradójica de trombos desde el sistema venoso.

En global los datos sobre hipercoagulabilidad arterial son escasos. Destacar la serie de Dodge y cols (*Catheter Cardiovasc interv* 2004), que muestra la presencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con FOP e ictus en un alto porcentaje, alrededor del 38 %. La explicación es que normalmente en un estudio habitual, éste se limita los anticuerpos anticardiolipina, con lo que la prevalencia del síndrome antifosfolípido es baja; esta prevalencia aumenta cuando se incluyen el resto de anticuerpos antifosfolípido. Si esto es así podría explicar parte de las recurrencias que se pueden ver una vez cerrado el FOP con dispositivo.

En principio, sin la constatación de una trombosis venosa profunda no se puede realizar el diagnóstico de embolia paradójica. En la actualidad, siguen vigentes los cuatro criterios de Meister (Meister y cols, *Am J Med*, 1972) para su diagnóstico:

1. Embolismo arterial, cerebral o sistémico, sin evidencia de causa.
2. Presencia de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar.
3. Existencia de cortocircuito derecha – izquierda.
4. Aumento de presión pulmonar constante – hipertensión pulmonar o transitoria – maniobra de Valsalva

En la práctica clínica, raramente se puede demostrar trombosis venosa que drene en la vena cava inferior (teniendo en cuenta que por el momento no se hace de manera habitual un estudio de todo el sistema venoso pélvico con técnicas como RM), ni tampoco se puede relacionar el ictus con una situación desencadenante con maniobra de Valsalva que justifique un aumento de presión en la aurícula derecha.

Un hipotético émbolo precedente de una trombosis venosa profunda tiene más fácil continuar su trayectoria por el torrente sanguíneo hacia los pulmones que hacia la aurícula izquierda atravesando el FOP, puesto que en la aurícula derecha el orificio tricuspídeo suele tener mayor diámetro que el FOP. Por lo tanto, sería esperable que los pacientes con isquemia cerebral criptogénica por un posible mecanismo de embolia paradójica sufrieran tromboembolismos pulmonares simultáneamente.

Este cuadro clínico fue descrito por primera vez por Beighton en 1968 (Beighton y Ricards, *Br Heart J*) en un pasajero de un vuelo, posteriormente acuñado como “Síndrome del ictus de la clase turista” por Isayev en analogía al conocido síndrome de la clase turista. Actualmente se han comunicado hasta 15 casos y todos con FOP (Isayev y cols, *Neurology*, 2002; Lapostolle y cols, *Neurology* 2003; Foerch y cols, *Neurology*, 2004; Kakkos y Geroulaikos, *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004; Belvís y cols, *Eur J of Neurology*, 2005). Se produce una trombosis venosa profunda, con o sin tromboembolismo pulmonar asociado, tras una inmovilización prolongada en posición de sentado, descrito inicialmente en viajes aéreos largos (Scurr y cols, *Lancet*, 2001; Belcaro y cols, *Angiology*, 2001)

1.8.2 MECANISMO TROMBOGÉNICO (Embolismo de trombo formado en la pared del septo)

Según este mecanismo, la alteración hemodinámica inducida por la presencia de un FOP favorece la formación de trombos en la pared interauricular. La hipótesis estaría fundamentada en el éstasis de sangre a este nivel consecuencia de una mínima o nula presión diferencial entre las dos aurículas. La trombogénesis podría favorecerse, sobre todo, cuando coexisten un FOP y un ASA.

Esta teoría tomaría fuerza tras constatar la mayor prevalencia de hallar ASA en pacientes con FOP (Tabla 1.7), y sobre todo tras definir a los pacientes con la coexistencia de las dos alteraciones como un subgrupo de riesgo para la recurrencia (Mas y cols, *NEJM*, 2001).

Según se ha comentado previamente, tras estos hallazgos se sugirió la teoría de que al existir un mayor desplazamiento del septo esto facilitaría la formación de un trombo in situ. Sin embargo y teniendo en cuenta que el ASA es una estructura muy móvil, es bastante improbable que el trombo se forme en el propio aneurisma. Esto se corrobora con la bajísima probabilidad de encontrar un trombo asociado con ASA en una importante serie de pacientes, según publicaron Mügge y cols (*Circulation*, 1995).

Sería más probable que se formase en el propio FOP, una estructura similar a un túnel con una zona de éstasis del flujo con lo que facilitaría la trombogénesis dentro. Una vez formado, el trombo podría dirigirse a la aurícula izquierda y de ahí a la circulación arterial sistémica.

1.8.3 AUMENTO DE ARRITMOGENICIDAD

Según esta teoría, el FOP induciría arritmias subclínicas paroxísticas que facilitarían la producción de émbolos. Según la teoría de la vulnerabilidad atrial, propuesta por Attuel, se inducirían fibrilaciones auriculares paroxísticas subclínicas a través de circuitos aberrantes de re-entrada en presencia de alteraciones del tabique interauricular (Attuel y cols, *Int J Cardiol*, 1982). Berthet y cols (*Stroke*, 2000) publicaron los resultados de un estudio electrofisiológico realizado en pacientes jóvenes con infarto cerebral criptogénico, encontrando un 58 % de esta mayor susceptibilidad atrial en los pacientes con FOP frente a los pacientes sin FOP o controles sanos (25 % – 30 %). Resultados semejantes se habían obtenido en algunos estudios previos (Attuel y cols, *Int J Cardiol*, 1982; Somody y cols, *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1996; Somody y cols, *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2000;) y son similares a los porcentajes de vulnerabilidad atrial que muestran los pacientes con isquemia cerebral sin FOP que presentan fibrilaciones auriculares aisladas y paroxísticas conocidas previamente (Rouesnel y cols, *Ann Cardiol Angiol*, 2003).

La vulnerabilidad atrial asociada al FOP también está implicada en la fibrilación auricular post – cirugía de bypass coronario. La presencia de FOP, la edad avanzada y la insuficiencia cardíaca son factores de riesgo de fibrilación auricular en estos pacientes (Djaiani y cols, *Anest Analg*, 2004).

De forma similar la vulnerabilidad auricular también podría ser responsable de las fibrilaciones auriculares en pacientes con comunicación interauricular (CIA) que se observan antes de su cirugía (6 – 16 %) y que suelen persistir hasta en un 88 % de pacientes tras ella. No existen otros factores que expliquen estas fibrilaciones: magnitud de la CIA, presiones o dimensiones cavitarias, insuficiencia cardíaca. Sólo la cirugía de la CIA más allá de los 25 años es un factor de riesgo para la fibrilación (Berger y cols,

Ann Thorac Surg, 1999; Oliver y cols, *Rev Esp Cardiol*, 2002; Oliver y cols, *Am J Cardiol*, 2002; Silversides y cols, *Heart* 2004).

1.9 RECURRENCIA

Las tasas de recurrencia publicadas en los pacientes con ictus criptogénico y FOP, son discretamente más bajas que las de los otros pacientes del grupo de ictus criptogénico.

Las más destacables son las mostradas en la tabla 1.9.

Estudio	Riesgo anual de ictus, %
Mas y cols, <i>Am Heart J</i> , 1995	3,4
Laussane Study, Bogousslavski y cols, <i>Neurology</i> , 1996	3,8
La Sapienza Study, De Castro y cols, <i>Stroke</i> , 2000	2,4
French PFO / ASA Study, Mas y cols, <i>NEJM</i> , 2001	2,2
Nedelchev y cols, <i>JNNP</i> , 2002	5,5
PICSS (Homma y cols, <i>Circulation</i> , 2002) – muerte / ictus	7,2

Tabla 1.9 Riesgo anual de recurrencia de ictus en pacientes con FOP

En global, la tasa de recurrencia es baja, por lo que actualmente el reto en la práctica diaria y en el diseño de ensayos clínicos es determinar qué pacientes con FOP tienen un mayor riesgo para un primer ictus o para un ictus recurrente y, por lo tanto, definir el mejor tratamiento preventivo. Ello alcanza su máxima justificación en el hecho de que es una alteración que se asocia fundamentalmente con ictus en la población joven, como ya ha sido comentado ampliamente en páginas previas.

Distintos autores han intentado definir qué factores pueden influir en la recurrencia en estos pacientes. Entre estos, se incluyen factores anatómicos. Mas y cols (*NEJM*, 2001)

describieron una tasa de recurrencia anual del 4 % cuando FOP y ASA estaban presentes, en contraposición al 2,2 % en pacientes sin alteraciones del septo; aunque otros autores como Homma y cols (*Circulation*, 2002) no han encontrado mayor recurrencia en el subgrupo con ambas alteraciones. Otros factores anatómicos implicados son un diámetro importante del FOP, definido como tal un diámetro ≥ 4 mm (Schulenz y cols, *Am J Med*, 2000), la presencia de un cortocircuito derecha-izquierda basal importante (De Castro, *Stroke*, 2000), la presencia de un número importante de microburbujas en la aurícula izquierda (Homma y cols; *Stroke*, 1994; Hausmann y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1995; Stone y cols, *Am Heart J*, 1996) y no sólo el aneurisma del septo, sino además la hipermovilidad (de más de 6,5 milímetros) de la pared auricular aunque no cumpla criterios de ASA (De Castro, *Stroke*, 2000).

No sólo factores anatómicos sino también clínicos se han implicado en la recurrencia, como el antecedente de ictus previos (Dearani y cols, *Circulation*, 1999; Wu y cols, *Arch Intern Med*, 2004), la presencia concomitante de trombosis venosa profunda (Dearani y cols, *Circulation*, 1999; Nagano y cols, *Rinsho Shinkeigaku.*, 2004), y la maniobra de Valsalva como desencadenante del ictus (Dearani y cols, *Circulation*, 1999). También factores bioquímicos como las alteraciones de la trombofilia que producen estados de hipercoagulabilidad se han asociado a la recurrencia (Bogousslavsky y cols, *Neurology*, 1997; Giardini y cols, *Am J Cardiol*, 2004).

Si nos fijamos, todos los factores descritos son prácticamente los mismos en los que se basa la teoría del embolismo paradójico.

En cualquier caso conocer los factores predictivos de recurrencia optimizaría el tratamiento en los ictus con FOP (Furlan, *Stroke*, 2004)

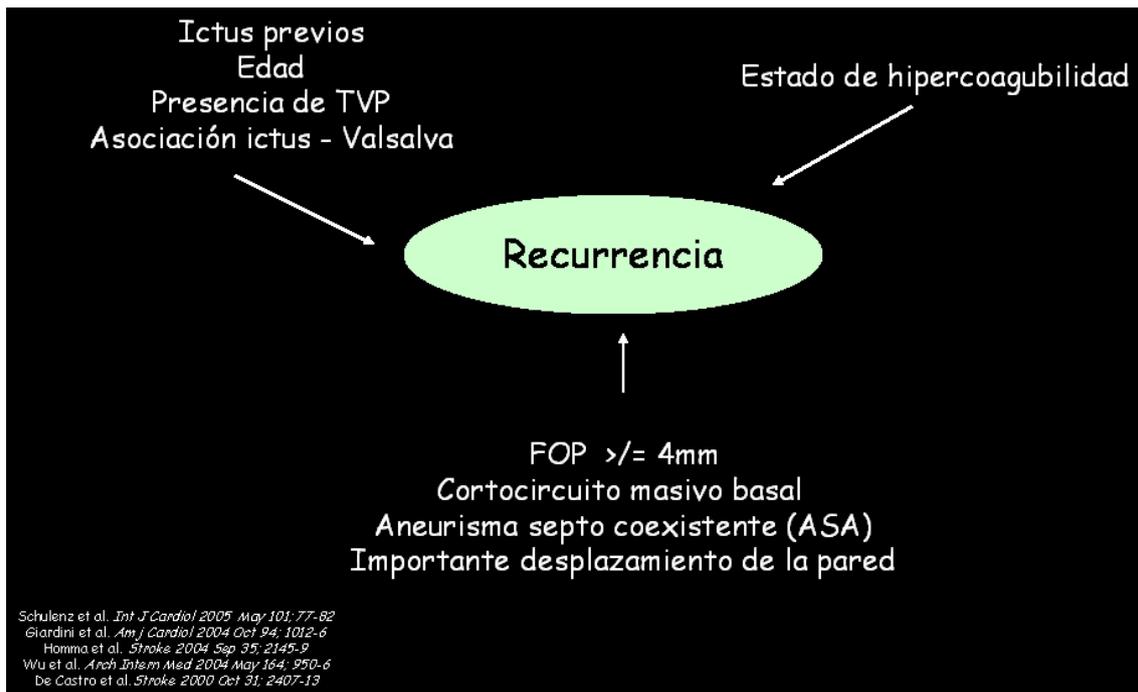


Figura 1.6 Factores descritos como predictores de recurrencia de ictus en pacientes con FOP.

1.10 OPCIONES TERAPÉUTICAS

Las posibles modalidades de tratamiento para prevención secundaria en los pacientes con ictus y FOP incluyen tratamiento médico con warfarina o antiagregantes plaquetarios y cierre percutáneo o quirúrgico del FOP.

1.10.1 TRATAMIENTO MÉDICO.

Autor	Pacientes	Edad media	Seguimiento (meses)	Ictus	AIT	Muerte	Ictus o AIT	Ictus o muerte	Ictus, AIT o muerte
Hanna y cols, <i>Stroke</i> , 1994	15	43	28	0	0		0		
Hausman y cols, <i>J Am Coll Cardiol</i> 1995	44	46	59	0,5	0,9		1,4		
Mas y Züber, <i>Am Heart J</i> , 1995	107	39	22	1	1,5		2,5		
Boggousslavsky y cols, <i>Neurology</i> 1996	128	44	36	2,1	2,1	1,3	4,2	2,4	5,5
Cujec y cols, <i>Can J Cardiol</i> 1999	52	38	46	3,5	6		9,5		
De Castro y cols, <i>Stroke</i> 2000	73	53	31	2,7	1,6	2,7	4,3	5,3	6,9
Mas y cols, <i>NEJM</i> 2001	267	40	38	1,4	1,1	0,1	2,5	1,5	2,6
Nedeltchev y cols, <i>JNNP</i> 2002	159	51	29	1,8	3,6		5,5		
Homma y cols, <i>J Am Coll Cardiol</i> 2003	98	55	22	5,5	4,5	2,2	10	7,8	12,3
Homma y cols, <i>Circulation</i> 2005	943	45	33	2	2,2	0,9	4,2	3,1	4,9

Los datos de ictus, AIT, muerte y/o Ictus son en % de tasa de recurrencia anual

Tabla 1.10 Tasa de recurrencia en el seguimiento de pacientes con ictus y FOP que realizaron tratamiento médico

Dentro del tratamiento médico se ha usado dicumarínicos orales y antiagregantes plaquetarios. En la tabla 1.10 se muestran los principales resultados de los estudios realizados en estos pacientes al respecto, mostrando la tasa de recurrencia en pacientes con tratamiento médico.

Hasta ahora solamente se ha publicado un estudio en el que los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria a tratamiento anticoagulante o a tratamiento antiagregante, es el estudio PICSS. En él, Homma y cols (*Circulation*, 2002) por un lado no encontraron diferencias en las tasas de recurrencia entre los pacientes con y sin FOP que recibían tratamiento médico y, por el otro, cuando los pacientes con anticoagulación oral se comparaban con los que recibían tratamiento con antiagregantes plaquetarios no observaron diferencias significativas en las tasas de recurrencia. Los resultados fueron también independientes de la magnitud del cortocircuito o de la coexistencia de ASA. Sin embargo, este estudio no estaba diseñado específicamente para este objetivo, sino que era un subestudio de otro más amplio; además, incluía todo tipo de ictus en la valoración y los pacientes tenían un rango de edad entre 18 y 80 años, cuando como se ha dicho previamente la asociación de FOP con ictus es mayor en el grupo de edad más joven. Otros estudios han informado de una mayor eficacia de los anticoagulantes orales frente a los antiagregantes (Orgera y cols, *South Med J*, 2001; Mas y cols, *NEJM*, 2001; Schuchlenz y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2003; Schuchlenz y cols, *Int J Cardiol*, 2005). Por lo tanto, en la actualidad el debate sigue abierto.

El riesgo de hemorragias importantes con el tratamiento médico, particularmente en los anticoagulados, se estima alrededor del 1 al 2 %, y el riesgo de sangrados menores está entre el 10 y 20 %, también más alto en los pacientes tratados con dicumarínicos (Mohr y cols, *NEJM*, 2001).

1.10.2 CIERRE PERCUTÁNEO DE FOP

Debido a que el FOP representa una lesión reparable, el interés en cerrarlo es grande. Los dispositivos más ampliamente utilizados son el Amplatzer PFO Occluder (AGA Medical) y el CardioSEAL (NMT Medical).

El dispositivo Amplatzer está hecho de un alambre autoexpandible de una aleación de níquel y titanio, con un doble disco que contiene unos parches de poliéster. Este dispositivo es específico de FOP (el de CIA dejaba muchas fugas). Hay dispositivos de 3 medidas: 18, 25 y 35 milímetros; esta medida es la del lado de la aurícula derecha, la medida del lado izquierdo es más pequeño. El CardioSEAL en cambio, está construido con una base de una aleación de níquel – cobalto con forma de paraguas, con una cubierta de poliéster.

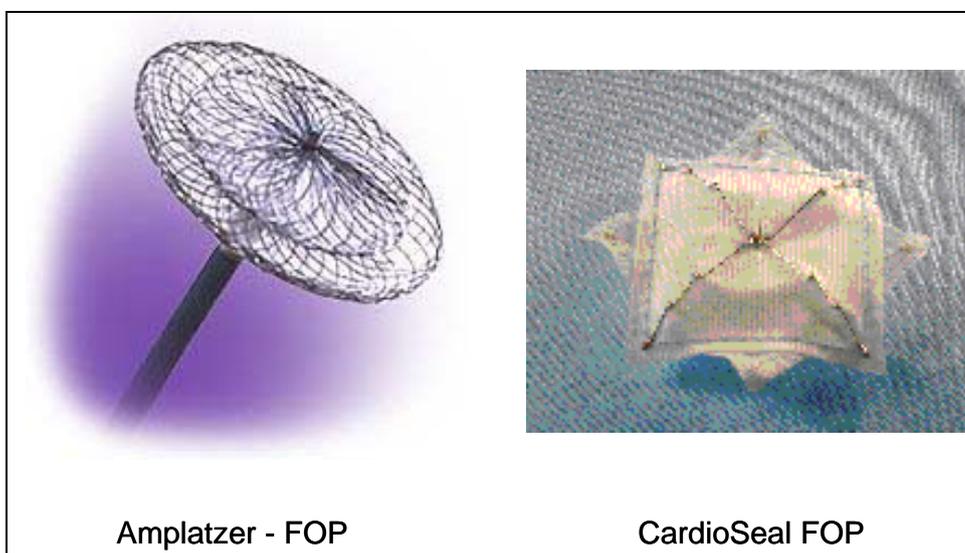


Figura 1.7 Dispositivos para el cierre percutáneo del FOP

Aunque éstos son los dispositivos más utilizados, también se han utilizado otros en otras publicaciones (Krumsdorf y cols, *J Interv Cardiol*, 2001). Todos los estudios realizados hasta ahora tienen unos criterios de inclusión heterogéneos y un uso posterior muy variable de anticoagulación o antiagregación.

Las complicaciones descritas del implante del dispositivo incluyen consecuencias graves como la muerte, hemorragia importante, taponamiento cardíaco y embolia pulmonar mortal. Éstas ocurren en alrededor del 1,5 % de los pacientes (Khairy y cols, *Ann Intern Med*, 2003). Recientemente se han comunicado 29 episodios cardíacos en pacientes portadores de Amplatzer para cierre de CIA, con 4 muertes; el 66 % de los mismos ocurrieron de manera tardía tras la colocación del dispositivo, en forma de perforación cardíaca a partir de la pared anterosuperior de la aurícula y de la pared aórtica (Divekar y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2005). La hipótesis es que el dispositivo transmite fuerzas de deformación a los tejidos que sirven de punto de anclaje (la aorta y la parte anterosuperior de la aurícula) dando lugar a la perforación cardíaca.

Complicaciones menores ocurren en un 7,9 % según la revisión de Khairy y cols (*Ann Intern Med*, 2003), e incluyen arritmias auriculares, roturas de uno de los brazos metálicos del dispositivo, embolización del propio dispositivo, trombosis del dispositivo, cambios en el ECG y formación de una fistula arterio – venosa. El fallo del procedimiento, con persistencia de un cortocircuito residual, es del 0-9 % y la posibilidad de recurrencias vasculares es de 0-4,9 % en el primer año post – procedimiento, desconociéndose su repercusión más allá del año (Martin y cols, *Circulation* 2002; Khairy y cols, *Ann Intern Med*, 2003; Krumsdorf y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2004). La formación de trombos en el dispositivo, depende en gran parte del tipo de dispositivo utilizado (Krumsdorf y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2004).

Según la FDA en Estados Unidos (Carroll y cols, *Cardiol Clin*, 2005), estos dispositivos están destinados para aquellos pacientes con ictus criptogénico recurrente presuntamente causado por un embolismo paradójico a través del FOP a pesar de seguir un tratamiento con anticoagulantes orales de manera correcta. Otras posibles indicaciones son:

- Primer episodio en pacientes con contraindicación para tratamiento antitrombótico.

- Primer episodio en pacientes con problemas para anticoagulación y presumible embolia paradójica

- Desaturación sistémica de oxígeno debida a cortocircuito derecha-izquierda en ausencia de hipertensión pulmonar (platipnea – ortodoxia, infarto de ventrículo derecho)

- Submarinistas con un primer episodio de ictus durante la descompresión.

Durante los primeros días después de la colocación de un dispositivo Braun y cols (*J Am Coll Cardiol*, 2002) publicaron la presencia de pequeños trombos tanto en el lado derecho como en el izquierdo del dispositivo sin traducción clínica y con la desaparición de los mismos con asociación de aspirina y clopidogrel, aunque en este grupo ya se habían eliminado los pacientes con estados de hipercoagulabilidad. Hay otros datos publicados de trombosis del dispositivo, sobre todo en dispositivos más antiguos, aunque sólo figura el estudio de trombofilia en uno de ellos (Nkomo y cols, *Mayo Clin Proc*, 2001).

En series largas de seguimiento post – colocación de dispositivo, no se ha comunicado ningún tipo de trombosis, siendo el tratamiento post – procedimiento de aspirina durante más de 6 meses (Hung y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2000; Wahl y cols, *Neurology*, 2001;

Bruch y cols, *Circulation*, 2002; Du y cols, *Cathet Cardiovasc Intervent*, 2002; Braun y cols, *Eur J Heart*, 2004).

Dado que el FOP representa un espacio potencial similar a un túnel, con dos membranas superpuestas, dispositivos específicos para el FOP probablemente simplificarán el cierre en el futuro. Hay una variedad de nuevos dispositivos y métodos que están siendo probados para el cierre del FOP.

1.10.3 CIERRE QUIRÚRGICO DE FOP

La reparación del septum interauricular fue uno de los primeros defectos cardíacos que se intentaron corregir con la cirugía. En 1947 Cohn lo intenta de forma experimental en perros, y tras unos intentos fallados, Gibbon en 1953, consigue una reparación exitosa del septum interauricular con circulación extracorpórea y en 1955 con parada circulatoria en Alemania (Kapadia, *Cardiol Clin*, 2005).

Devuyst y cols (*Neurology*, 1996) no encontraron ninguna recurrencia tras dos años de seguimiento en una serie de 138 pacientes con FOP e ictus criptogénico con cierre quirúrgico. Los pacientes estaban seleccionados en función de si presentaban dos de los siguientes criterios:

- Ictus recurrente o múltiples lesiones isquémicas en la RM
- FOP y ASA
- Cortocircuito importante (más de 50 burbujas de la aurícula izquierda)
- Maniobra de Valsalva previa al ictus.

Homma y cols (*Stroke*, 1997) describieron la evolución de 28 pacientes con cierre quirúrgico de FOP y, tras 19 meses de seguimiento sin ningún tratamiento médico, 4 de ellos (14 %) habían presentado recurrencia (1 infarto cerebral y 3 AIT). Dearani y cols

(*Circulation*, 1999) publican un estudio de seguimiento de 91 pacientes con ictus y con cierre quirúrgico, encontrando una recurrencia del 16,6%; el único factor significativamente asociado a la recurrencia es el antecedente de múltiples episodios isquémicos previos.

Con la aparición del cierre percutáneo, la opción quirúrgica ha quedado prácticamente en desuso. Incluso con el uso de un método mínimamente invasivo, probablemente el cierre percutáneo acabará reemplazando totalmente el cierre quirúrgico.

1.10.4 COMPARACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS OPCIONES TERAPÉUTICAS.

Varios autores han publicado varios meta-análisis de todos los estudios publicados sobre la recurrencia en los pacientes con las diferentes opciones terapéuticas, pero no disponemos por ahora de estudios aleatorizados que se comparan las distintas modalidades de tratamiento.

Si el cierre del FOP disminuye la proporción de episodios permanece todavía sin respuesta. Windecker y cols (*J Am Coll Cardiol*, 2004) sugerían la posible superioridad del cierre percutáneo comparado con el tratamiento médico. Más recientemente, Homma y cols (*Circulation*, 2005) publican un meta-análisis comparando las tablas de recurrencia de todos los estudios y encuentran una menor proporción de episodios isquémicos en los pacientes con cierre percutáneo comparado con el tratamiento médico.

Estas comparaciones indirectas publicadas son difíciles de interpretar. Los criterios de inclusión de estos estudios no son uniformes, las definiciones de AIT o ictus criptogénico también son muy variables, y la edad es muy heterogénea; muchos de los

estudios están sometidos a posibles sesgos y no tienen un seguimiento claramente ciego respecto a la adjudicación de nuevos episodios. En algunos estudios hay un periodo prolongado de tiempo desde el episodio índice hasta el cierre percutáneo y en otros no se explica el uso de tratamiento médico posterior. Los dispositivos, además, pueden llevar consigo un efecto placebo (Kaptchuk y cols, *J Clin Epidemiol*, 2000). El número de episodios es pequeño, resultando en estimaciones con amplio intervalo de confianza.

En las guías publicadas en el 2004 por la Academia Americana de Neurología (Messe y cols, *Neurology*, 2004), se realiza una revisión sistemática de los estudios comunicados en la literatura y se hacen unas recomendaciones, utilizando el sistema de la medicina basada en la evidencia, en pacientes con ictus y FOP. Estas recomendaciones son:

1. Los pacientes con isquemia cerebral criptogénica y FOP no tienen más riesgo de nuevos episodios o muerte que los que presentan isquemia criptogénica sin FOP, ambos tratados con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales. Recomendación de clase A (Establecida).
2. En pacientes menores de 55 años con FOP y ASA es posible que el riesgo de una nueva isquemia cerebral esté aumentando. Se recomienda siempre la realización de exploraciones para diagnosticar el FOP en menores de 55 años. Recomendación de clase C (posible).
3. No hay suficientes datos para afirmar la mayor eficacia de un tratamiento en la prevención secundaria. Recomendación clase U (datos inadecuados o conflictivos).

4. El riesgo de hemorragia es mayor con anticoagulantes.
Recomendación clase C (posible).
5. Respecto al cierre percutáneo o quirúrgico, las evidencias son insuficientes. Recomendación de clase U (datos inadecuados o conflictivos).

Es evidente la necesidad de resultados provenientes de estudios aleatorizados y bien diseñados (Donnan y cols, *Stroke*, 2004). Actualmente hay tres estudios en curso aleatorizados, comparando la eficacia del cierre percutáneo respecto al tratamiento médico.

- I. Estudio RESPECT (The Randomization of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment). USA
Aleatoriza pacientes con ictus criptogénico y FOP a cierre percutáneo con dispositivo Amplatzer® o a terapia médica (antiagregante o anticoagulación según criterio del médico que lo incluya).
- II. Estudio PEPSIS (Paradoxal Embolism Prevention Study in Ischemic Stroke) con el dispositivo Amplazer PFO occluder® en Alemania
- III. Estudio CLOSURE I. USA
Distribuye de forma aleatoria a los pacientes con ictus isquémico secundario a un embolismo paradójico a cierre percutáneo con el dispositivo STARFlex® (de siguiente generación del CardioSEAL®, pero no aprobado por la FDA) o a tratamiento médico (antiagregante o anticoagulación según criterio del médico que lo incluya).
- IV. PC – Trial (Percutaneous Closure of PFO and cryptogenic embolism) con Amplatzer PFO occluder®. Europa, Australia, Canadá.

V. Estudio Cardia PFO. USA

Aleatoriza los pacientes a cierre percutáneo con su propio dispositivo de cierre (Cardia Inc) o a warfarina.

En todos los estudios, los pacientes asignados al brazo del dispositivo reciben también tratamiento médico durante un periodo variable de tiempo, en algunos casos mientras dura el estudio.

En el subtipo de pacientes con FOP y estado de hipercoagulabilidad, está indicada la anticoagulación. En este grupo, el efecto adicional del cierre del FOP (añadido a la anticoagulación) no está definido, y los actuales estudios en curso no valoran esta posibilidad porque el estado de hipercoagulabilidad es una contraindicación para la randomización. Giardini y cols (*Am J Cardiol*, 2004) en su serie de 72 pacientes con cierre percutáneo del FOP, 20 de ellos presentaban una alteración en la trombofilia, y en un tiempo de seguimiento similar en los pacientes con y sin estas alteraciones encuentran 3 recurrencias sin afectar más significativamente al grupo con alteración en la trombofilia.

En resumen, debido a que el FOP es un hallazgo frecuente en la población normal, necesitamos identificar el subtipo de ictus criptogénico que ha sufrido un embolismo paradójico. Varios factores como las variaciones anatómicas auriculares (tamaño FOP, ASA, anatomía de la válvula de Eustaquio), parámetros hemodinámicos, presencia de trombosis venosa profunda identificada a través de parámetros de mayor sensibilidad como RM pélvica / abdominal / extremidades inferiores, y la presencia de variables

genéticas que confieren hipercoagulabilidad podría aumentar la probabilidad de la asociación FOP con el ictus.

Actualmente la superioridad de una opción terapéutica para prevenir los episodios recurrentes permanece sin definir. Se están llevando a cabo distintos estudios aleatorizados comparando tratamiento médico y cierre percutáneo, pero se necesita incluir un gran número de pacientes debido a la tasa baja de recurrencia. El primero de estos estudios se preve que finalizará en el 2008.

A la hora de tomar una decisión terapéutica, una vez que se establezca una probable asociación del FOP con el ictus isquémico de manera individual, la elección debe ser valorada de acuerdo con la preferencia y el estilo de vida del paciente. Además los pacientes deberían de ser actualizados periódicamente teniendo en cuenta los avances del conocimiento en este campo ya que la anticoagulación crónica puede no ser necesaria.

1.11 OTRAS ENTIDADES ASOCIADAS AL FOP

El FOP no sólo se ha relacionado con el infarto cerebral.

Se detecta hasta en el 48 % de los pacientes con migraña según distintas series publicadas (Anzola y cols, *Neurology*, 1999; Sztajzel y cols, *Cerebrovascular Dis*, 2002). Del Sette y cols (*Cerebrovascular Dis*, 1999) estudian 3 grupos de pacientes: 44 con migraña con aura, 73 ictus criptogénicos menores de 50 años y 50 controles. La detección de cortocircuito se realizó con DTC y se observó en el 41 % de los pacientes con migraña con aura (18 / 44), 35 % de los pacientes con ictus criptogénico (26 / 73) y el 16 % de los controles sanos (8 / 50). La prevalencia de FOP en los pacientes con migraña con aura es significativamente más alta que en los controles ($p < 0,001$) y es similar a la del grupo del ictus criptogénico.

Lamy y cols (*Stroke*, 2002) también hallan una asociación de FOP con migraña con aura, incluso una mayor asociación cuando el FOP estaba asociado con ASA. Dalla Volta y cols (*J Headache Pain*, 2005) describen una prevalencia hasta del 61,9 % de FOP en pacientes con migraña con aura. Esta asociación también se ha visto en las publicaciones que refieren una mejoría de los síntomas de migraña con aura cuando se cierra el FOP (Wilmschurt y cols, *Lancet*, 2000; Schwerzmann y cols, *Neurology*, 2004; Post y cols, *Neurology*, 2004; Azarbal y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2005). Recientemente un meta-análisis parece confirmar esta asociación, aunque en ningún caso se habla de una relación etiopatogénica clara (Wammes-van der Heijden y cols, *Cephalalgia*, 2006).

El FOP aparece en el 55 % de los pacientes con amnesia global transitoria en un estudio (Klötzsh y cols, *Arch Neurol*, 1996), aunque otro estudio no lo ha confirmado (Anzola y cols, *European J of Ultrasound*, 2002).

Así mismo aparece en el 40 % de los pacientes con embolismo graso post-traumático por fracturas o durante la cirugía (Pell y cols, *NEJM*, 1993; Sulek y cols, *Anesthesiology*, 1999; Forteza y cols, *Stroke*, 1999)

Los pacientes con síndrome de apneas obstructivas del sueño (Shanoudy y cols, *Chest*, 1998) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave (Soliman y cols, *Echocardiogr*, 1999), también presentan una mayor frecuencia de FOP (69 % y 70 %).

Por otra parte, en submarinistas sanos se han detectado más lesiones cerebrales silentes que en sujetos sanos, posiblemente causadas por embolismos gaseosos, y los que las presentan suelen tener mayor frecuencia de FOP. Se conoce como enfermedad de descompresión tipo II silente (Wilmhurst y cols, *Lancet*, 1989; Kerut y cols, *Am J Cardiol*, 1997. Schwerzmann y cols (*Ann Intern Med*, 2001) comparan la RM y la ETE en 52 submarinistas y 52 voluntarios sanos, encontrando que en los submarinistas con FOP la RM muestra 4,5 veces más enfermedad por descompresión y 2 veces más lesiones isquémicas cerebrales que el resto. Por su parte, Knauth y cols (*BMJ*, 1997) estudian la presencia de cortocircuito en submarinistas con DTC, en ellos los pacientes con lesiones múltiples en la RM presentaban un cortocircuito.

Torti y cols (*Eur Heart J*, 2004) relacionó además la enfermedad de descompresión no sólo con la presencia sino con el tamaño del FOP.

Se ha descrito que submarinistas sin historia de síntomas por descompresión pero con más de 20 señales microembólicas por DTC después de la inyección de contraste, tienen una alta probabilidad de presentar lesiones en el territorio de la arteria cerebral media en la RM.

Aunque se disponen de pocos datos, parece existir una enfermedad por descompresión también en aviadores en relación a volar a grandes altitudes o en los astronautas al realizar actividad fuera del vehículo de la nave espacial. Después de cuatro casos graves de enfermedad por descompresión en las maniobras de simulación de la NASA, se halló la presencia de FOP en tres de ellos (Kerut y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2001).

Por último, existen casos publicados en los que los pacientes con FOP han padecido lesiones cerebrales metastásicas (Horowitz y cols, *Neuroradiol*, 2002) o iatrogénicas por embolizaciones terapéuticas en pacientes con tumores (Menassa y cols, *Eur Radiology*, 1997), y se ha postulado su participación en la génesis de abscesos cerebrales producidos desde focos sépticos lejanos (Kawamata y cols, *Neurosurgery*, 2001).

2. OBJETIVOS

Los objetivos principales del presente estudio son:

- 1- Definir y estudiar los patrones de infarto cerebral definidos en la difusión por resonancia magnética de los pacientes con ictus y FOP.
- 2- Valorar la utilidad de esta técnica a la hora de establecer una relación entre la presencia de FOP e ictus en la práctica clínica.
- 3- Estudiar la asociación de los parámetros de coagulación clásicos y de la proteína Z con las alteraciones septales
- 4- Identificar qué factores (anatómicos, bioquímicos, clínicos y radiológicos en la difusión por resonancia) influyen en la recurrencia de ictus en estos pacientes y, que por lo tanto pueden ayudar a seleccionar a los pacientes con FOP que requieren una mayor optimización terapéutica (anticoagulación o colocación del dispositivo).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 SELECCIÓN DE LA CASUÍSTICA

Se evaluaron de forma consecutiva todos los enfermos ingresados en la Unidad de Ictus y en la planta de Neurología del Hospital General Universitario Vall d'Hebron desde Julio de 2001 hasta Febrero de 2004 con el diagnóstico de ictus isquémico criptogénico (de etiología desconocida).

3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

- Pacientes con ictus isquémico no lacunar menores de 70 años.
- Ausencia de una estenosis carotídea superior al 50 % detectada por Eco-Doppler de los troncos supraórticos.
- Ausencia de estenosis intracraneales en el estudio por Doppler transcraneal (DTC).
- Ausencia de arritmia embolígena por monitorización ECG y, en general, ausencia de cualquier fuente embolígena cardíaca comúnmente aceptada como tal.
- Realización de RM craneal incluida técnica de difusión (DRM), que demuestre una lesión isquémica.

- Consentimiento informado

3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES

- Estenosis carotídea superior al 50 % demostrada por Eco-Doppler de TSA.
- Estenosis intracraneal objetivada por DTC y confirmada por una segunda técnica (angio – RM o angio – TC).
- Pacientes en los que no se obtuvo un estudio cardiológico completo
- Pacientes en los que se halló una fibrilación auricular o en los que tras el estudio cardiológico completo se encontró otra patología embólica aceptada como tal.
- Pacientes en los que la DRM craneal no mostró lesiones isquémicas agudas, planteando dudas sobre el diagnóstico diferencial con otras causas de focalidad neurológica (por ejemplo migraña con aura).
- Pacientes con contraindicaciones para la realización de RM craneal.
- Ictus isquémicos lacunares con factores de riesgo vascular.
- Pacientes con causas poco frecuentes de ictus (por ejemplo vasculitis)

3.2 PROTOCOLO DE ESTUDIO

Todos los pacientes fueron incluidos en el estudio de forma prospectiva. A partir de su llegada a Urgencias a estos pacientes se les realizaba una evaluación neurológica y unas exploraciones generales básicas que incluía una analítica general, una radiografía de tórax y un ECG; desde el punto de vista neurológico se realizaba una TC craneal y un DTC que permitía hacer una primera clasificación etiopatogénica siguiendo la clasificación TOAST. Se recogieron los datos referentes a la edad, el sexo y los factores de riesgo vascular. Además se realizaba una RM cerebral en los siguientes diez días desde el inicio de los síntomas para confirmar la presencia de lesión isquémica, una monitorización durante 24 horas por Holter – ECG para confirmar la no presencia de arritmia embolígena y se realizaba una valoración ultrasonográfica conjunta por DTC y ecocardiografía transtorácica segundo armónico más transesofágica. Por último, en estos pacientes se completaba la analítica con un estudio de autoinmunidad y serologías, y al cabo de tres meses del ictus un estudio de trombofilia completo.

3.2.1 FACTORES DE RIESGO VASCULAR

- **Hipertensión arterial.** Definida como el antecedente de cifras de presión arterial sistólica mayor o igual a 160 mmHg o diastólica mayor o igual a 90 en al menos dos determinaciones, o de hipertensión arterial bajo tratamiento farmacológico en el momento del ictus. En los pacientes sin historia conocida previa, se definió como la presencia de cifras de tensiones mantenidas sobre esos niveles a partir del séptimo día tras el ictus.

- **Diabetes Mellitus.** Definida como la historia de glucemia en ayunas superior a 126 mg / dl o el uso de medicación antidiabética.
- **Dislipemia.** Definida como valores de triglicéridemias superiores a 150 mg/dl o de colesterol por encima de 220 mg/dl, o el uso de medicación hipolipemiente.
- **Tabaquismo.** Se consideraban fumadores a los pacientes que continuaban fumando en el momento del ictus o que lo habían hecho en el último año.
- **Migraña.** Siguiendo los criterios de la Internacional Headache Society (*Cephalalgia*, 1988).
- **Antecedente de ictus previos.**

3.2.2 DATOS CLÍNICOS

- **Subtipo de ictus.** Se definió AIT como la presencia de una focalidad neurológica de menos de 24 horas de duración siguiendo la definición clásica. El resto de pacientes se consideraban presentaban un infarto cerebral establecido.
- **Clasificación clínica OCSP (Oxford Community Project Classification).** Según los criterios de la OCSP (Bamford y cols, *Lancet*, 1991), los infartos cerebrales se dividen en:
 - PACI. Síndrome clínico compatible con infarto parcial de la circulación anterior.
 - TACI. Síndrome clínico compatible con infarto total de la circulación anterior.
 - LACI. Síndrome lacunar. Dentro de este apartado se incluían los síndromes lacunares clásicos:

MATERIAL Y MÉTODOS

- Hemiparesia motora pura: déficit motor en un hemicuerpo con afectación faciobraquiocrural o braquiocrural en ausencia de déficit sensitivo, síndrome cerebeloso, déficit visual, trastorno de consciencia y alteración de funciones cerebrales superiores.
- Síndrome sensitivo puro: pérdida o disminución de la sensibilidad superficial, profunda o ambas en un hemicuerpo, dedistribución faciobraquiocrural o braquiocrural; en ausencia de déficit motor, síndrome cerebeloso o alteración de las funciones cerebrales superiores.
- Hemiparesia atáxica: déficit motor en un hemicuerpo de distribución faciobraquiocrural acompañado de disimetría, hipotonía y asinergia consideradas desproporcionadas para el grado de déficit motor, en ausencia de alteración de funciones cerebrales superiores ni de signos prominentes de disfunción de estructuras troncoencefálicas.
- Disartria mano torpe: trastorno en la articulación de la palabra acompañado de pérdida de la destreza en una mano, asociada o no a paresia facial ipsilateral, en ausencia de alteración de las funciones cerebrales superiores.

- Síndrome sensitivomotor: déficit motor en un hemicuerpo de distribución faciobraquiocrural o braquiocrural acompañado de hipoestesia superficial o de ambas, en ausencia de alteración de las funciones superiores.
- POCL. Síndrome compatible con infarto de la circulación posterior.

3.2.3 RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

Se practicó durante los primeros diez días después del inicio de los síntomas. Todas las resonancias se realizaron con un sistema de imágenes de 1,5 T con una fuerza de gradiente de 24-mT/m, un tiempo de inicio de 300 milisegundos y con un receptor equipado con un *gradient overdrive* (Magnetom Vision Plus; Siemens Medical Systems). La secuencia de difusión (DRM) se obtuvo con una secuencia de pulso eco-planar spin-echo de un solo disparo con unos valores de gradiente de difusión b 0, 500 y 1000 seg / mm^2 , sobre 15 secciones axiales, usando cortes de 5 milímetros de grosor y un espacio entre capas de 1,5 mm, un campo de vista de 230 mm y una matriz de 96x128. El tiempo de adquisición para la DRM era de 56 segundos. Para minimizar los efectos de anisotropía de la difusión, los datos de la difusión eran automáticamente procesados para conseguir la DRM isotrópica estándar.

Se definía la anormalidad tisular como áreas de intensidad tisular aumentada en la DRM isotrópica, reflejando una lesión isquémica aguda. Se evaluaban los mapas de ADC para confirmar que era una lesión isquémica cuando aparecía una irregularidad en la difusión.

Se valoró la presencia de estas lesiones isquémicas y agudas, distinguiéndose varios patrones basándose en el número y la localización de estas lesiones (Figura 3.1):

➤ Fragmentado

Lesiones múltiples en uno o varios territorios vasculares.

➤ Territorial

Lesión córtico-subcortical o una lesión cortical en un territorio vascular.

➤ Subcortical

Teniendo en cuenta estos patrones, se consideraron los dos primeros como altamente sugestivos de causa embólica, tal y como se ha descrito en varios trabajos (Kang y cols, *Arch Neurol*, 2003; Rovira y cols, *Eur Radiol*, 2005).

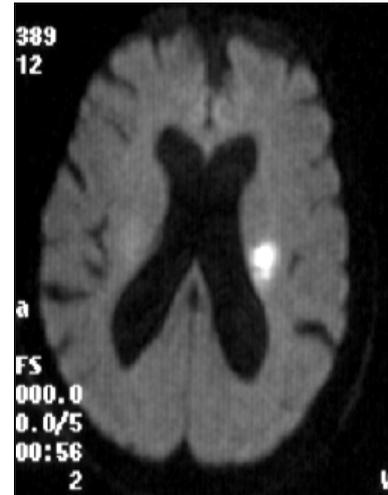
Por otro lado, aparte de definir la lateralidad de la lesión, se obtuvieron datos sobre la circulación afecta:

- Anterior. Cuando la circulación carotídea es la afecta.
- Posterior. Cuando la circulación vértebro – basilar es la afecta.
- Ambas. Cuando son las dos circulaciones las afectas.

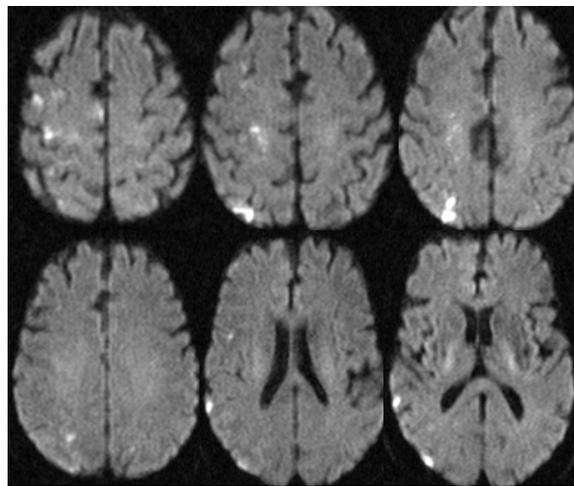
Como se ha explicado previamente, sólo se tuvieron en cuenta los pacientes que mostraban lesión aguda en la resonancia magnética. De esta manera se descartaban otras causas de focalidad neurológica como la migraña con aura, que en algunos pacientes puede ser clínicamente difícil de diferenciar de un AIT, sobre todo en pacientes más jóvenes.



Territorial



Subcortical



Fragmentado

Figura 3.1 Patrones definidos en la DRM.

3.2.4 ESTUDIOS ULTRASONOGRÁFICOS

Todos los pacientes con ictus isquémico criptogénico eran examinados por DTC. Una vez que se descartaba patología carotídea o aterosclerosis intracraneal, se realizaba simultáneamente una ecografía transtorácica segundo armónico e inmediatamente después una ecografía transesofágica.

➤ DTC

Para la realización de DTC se utilizó un equipo de un canal, mediante una sonda de 2 MHz (DTC 100 ML, Technology Spencer and DWL multidoppler x 4), con el que se identificó la ventana acústica temporal, para posteriormente monitorizar ambas arterias cerebrales medias mediante un casco elástico que contenía 2 sondas de 2-Mhz a 55 – 65 milímetros con insonación estable.

El contraste del estudio se realizaba con una mezcla de suero salino fisiológico (9 ml) y aire (1 ml); esta mezcla se agitaba entre dos jeringuillas de 10 ml conectadas por una vía de tres pasos. Cuando la mezcla agitada estaba preparada se inyectaba en 2 o 3 segundos en la vena antecubital para obtener un bolus de microburbujas de aire. Este procedimiento se realizaba de manera basal durante la respiración normal, y durante una maniobra de Valsalva. El Valsalva se iniciaba 5 segundos después de la inyección de la mezcla de microburbujas. Para la realización de la maniobra de Valsalva se instruyó previamente a los pacientes; la propia monitorización por DTC permitía además la comprobación de una realización correcta del Valsalva, cuando se observaba una disminución del pico sistólico de la arteria cerebral media mayor del 25 % (Figura 3.2). En los pacientes en los que no se realizaba correctamente esta maniobra se practicaba una presión abdominal desde el exterior hasta observar dicha variación en la monitorización de la arteria cerebral media.

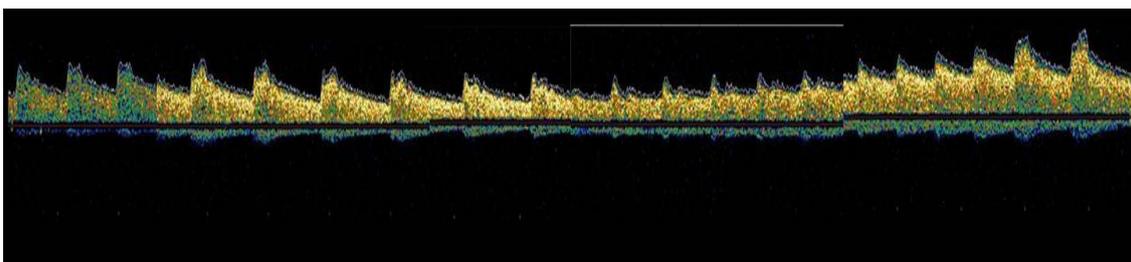


Figura 3.2 Monitorización de maniobra de Valsalva mediante DTC

Si tras esta maniobra, se registraban microseñales en las arterias cerebrales medias, se consideraba la presencia de cortocircuito derecha – izquierda por DTC. Se definieron cuatro patrones siguiendo los criterios publicados y explicados previamente (Jauss y cols, *Cerebrovasc Dis*, 2000; Serena, *Manuel de doppler transcraneal*, 2000; Serena, *Neurologia*, 2000): no cortocircuito, leve (menos de 10 microseñales), moderado (entre 10 y 25 señales), y masivo (patrón ducha y cortina). Se consideró la presencia de un patrón moderado y masivo como un cortocircuito relevante (ver figura 3.3).

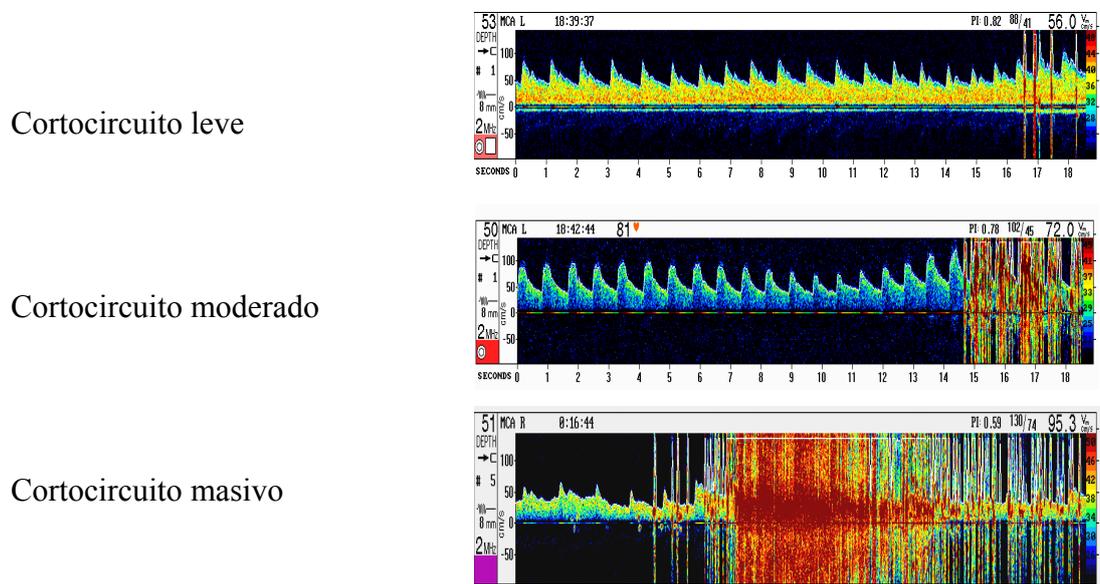


Figura 3.3 Patrones de cortocircuito derecha – izquierda por DTC

➤ ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía se realizó por cardiólogos del Gabinete de Ecocardiografía del servicio de Cardiología del Hospital Vall d’Hebron. Para este estudio se utilizó un equipo Vivid Seveb con una sonda multiplanar de 5 MHz.

Como se realizaba conjuntamente con el DTC, la mezcla era la misma que la explicada en el apartado anterior. Cuando se realizaba la ETE, previamente se inducía una sedación leve con midazolam (4 – 8 ml), y con la sonda se realizaba una insonación dirigida hacia la dirección del tabique interauricular y, concretamente hacia la dirección de la fosa oval para objetivar un posible paso de microburbujas.

El estudio se consideraba positivo para la presencia de FOP, si se podía demostrar la transición de microburbujas desde la aurícula derecha a la izquierda dentro de los tres primeros ciclos cardíacos desde una opacificación completa de la aurícula derecha, basal o durante la maniobra de Valsalva. La gradación del FOP se realizaba siguiendo los criterios de Cabanes (Cabanes y cols, *J Am Soc Echocardiogr*, 2002): ausente, pequeño (entre 3 y 10 microburbujas), moderado (entre 3 y 10 microburbujas) y grande (más de 30 microburbujas).

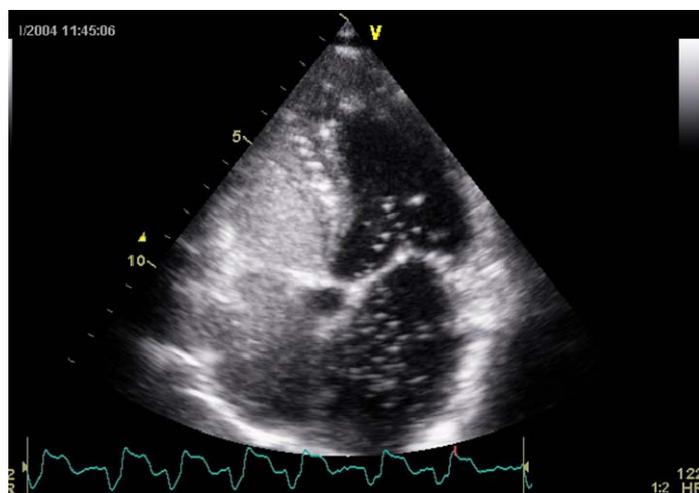


Figura 3.4 Ecocardiograma transtorácico con las cavidades derechas llenas de contraste y las burbujas atravesando el septum interauricular a través del FOP

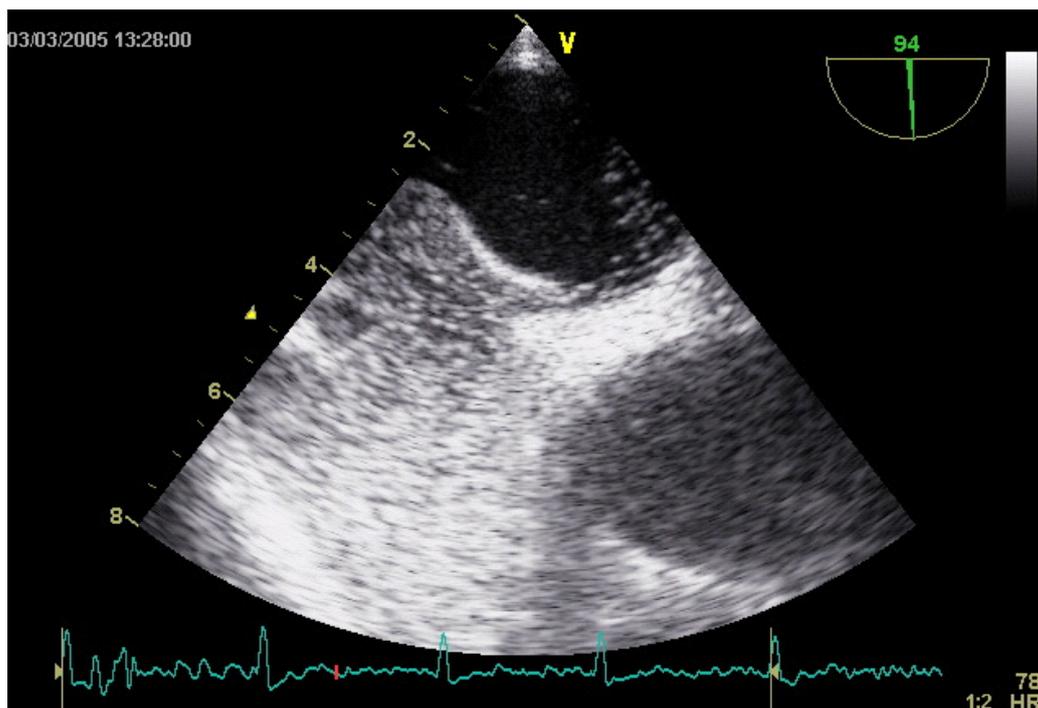


Figura 3.5 Ecocardiograma transesofágico donde se observa la apertura del FOP y el paso de microburbujas a través del mismo.

Se diagnosticaba la presencia de ASA cuando la pared auricular aparecía anormalmente redundante y móvil y mostraba una excursión hacia la aurícula izquierda, la aurícula derecha o ambas, igual o mayor de 15 milímetros.

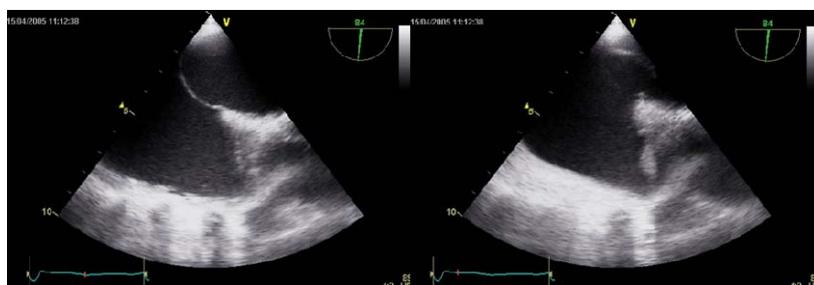


Figura 3.6 Ecocardiograma transesofágico donde se observa el movimiento del septo interauricular mayor de 15 mm

Así mismo, el estudio ecocardiográfico permitía descartar otras fuentes cardioembólicas cuya detección significaba la exclusión del estudio.

Se midieron determinadas variables anatómicas que incluían la raíz aórtica, los diámetros auriculares y ventriculares, la velocidad de vaciado, la fracción de acortamiento, la relación E/A, el diámetro del foramen oval, el desplazamiento de la pared auricular en los pacientes con ASA y la presencia de ateromatosis leve o moderada en el cayado aórtico, definida ésta última como la presencia de ateroma con un diámetro menor de 4 mm.

De esta manera cuando la ecocardiografía y el DTC concordaban, se diagnosticaba la presencia de FOP y según los hallazgos, la muestra de pacientes se dividió en tres grupos:

- a. Sin alteraciones
- b. FOP sin ASA
- c. FOP con ASA

3.2.5 ESTUDIO DE TROMBOFILIA

Se realizó un estudio de trombofilia completo a todos los pacientes a los tres meses del inicio de los síntomas, para evitar de esta manera las variaciones que pueden sufrir estos parámetros durante la fase aguda / subaguda del ictus.

El estudio de coagulación estándar incluía:

- ❖ Antitrombina III
- ❖ Proteína C
- ❖ Proteína S
- ❖ aPCR : resistencia a la proteína C activada

- ❖ Mutación del gen de la protrombina G20210
- ❖ Factor V Leiden
- ❖ Homocisteinemia
- ❖ Mutación de la MTHFR
- ❖ Anticoagulante lúpico
- ❖ Anticuerpos anticardiolipina

Excepto en los casos de análisis genético (Protrombina G20210, Factor V Leiden, MTHFR), para el resto determinaciones aquellos pacientes que estaban bajo tratamiento con dicumarínicos se les retiraba esta medicación durante dos semanas, y se les indicaba tratamiento con heparina. Para la determinación de la aPCR no se administraba heparina en las 24 horas previas.

Se consideraron los valores por separado y de forma global; de esta manera aquellos pacientes con alguna alteración que pudiera tener significación clínica se consideraron que presentaban un estudio de trombofilia anormal.

Como novedad respecto a la literatura se incluyó en este estudio determinación de los niveles de proteína Z. En estos casos se usaron tubos EDTA, el plasma inmediatamente era separado mediante centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos y almacenado a -80° C hasta que se realizaba el análisis. Los niveles de proteína Z se determinaban mediante técnica de ELISA (ELISA, Asserachrom Protein Z, Diagnostica Otago, France). Para ello se realizaba una suspensión del tratamiento con dicumarínicos debido a la severa caída en la concentración plasmática de proteína Z inducida por estos fármacos (Miletich y cols, *Blood*, 1987).

3.2.6 ESTUDIO EXTREMIDADES INFERIORES

Se realizó una búsqueda tanto clínica como ultrasonográfica para estudiar la presencia de trombosis venosa profunda en las extremidades inferiores.

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico 12.0 para Windows. Para todas las pruebas realizadas se consideró un nivel de significación $p < 0,05$ ($\alpha=5\%$).

3.3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para conocer el comportamiento individual de cada variable, las variables categóricas se describieron mediante tablas de frecuencias, porcentajes y porcentajes acumulados. Las variables numéricas mediante la media y la desviación estándar. Se comprobó la aproximación a la distribución normal mediante el test de Kolmogorov – Smirnov y los gráficos p-plot.

3.3.2 RELACIÓN ENTRE VARIABLES

Se procedió al análisis bivariado para determinar los factores que se asocian a las variables principales de cada objetivo del estudio.

La comparación entre medias se llevó a cabo mediante el test de la “t de Student” (dos grupos) o el análisis de la variancia (más de dos grupos) y la U de Mann Whitney (dos grupos) o el test de Kruskal Wallis (más de dos grupos) cuando no se cumplían los criterios de normalidad.

La relación entre variables cualitativas se valoró mediante la Chi al cuadrado de Pearson. Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando algún valor esperado en alguna celda de la tabla de contingencia era menor de 5.

El estudio de dos variables continuas se realizó mediante la correlación de Pearson o su versión no paramétrica (coeficiente de correlación de Spearman) para contingentes pequeños o por no cumplir criterios de normalidad.

3.3.3 ESTADÍSTICA MULTIVARIANTE

En función de los objetivos del estudio, se elaboró un modelo de regresión logística para definir el patrón de covariables que mejor se relaciona con la presencia de un patrón embólico en DRM para el primer objetivo, y para la recurrencia en el cuarto objetivo. En este modelo se introdujeron las variables con un nivel de significación $< 0,1$ en el análisis bivariado y aquellas que fueron consideradas clínicamente relevantes. El modelo fue realizado de forma automática por el método de pasos hacia delante. Los resultados de la regresión se mostraron mediante la odds ratio (OR) con intervalo de confianza de 95 %.

4. RESULTADOS

4.1 MUESTRA

De un total de 1073 pacientes con ictus isquémico atendidos en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Vall d'Hebron desde Junio de 2001 a Mayo de 2003, 920 fueron ictus no lacunares. Tras la valoración neurológica y la información de las pruebas complementarias se incluyeron en el estudio únicamente aquellos que cumplían criterios de ictus isquémico criptogénico (sin causa aparente) y menores de 70 años, resultando un total de 256.

Posteriormente, de estos 256, se excluyeron del estudio los siguientes pacientes:

- Los que tenían alguna contraindicación para la realización de una resonancia magnética (n=13)
- Con RM no realizada en los primeros diez días tras el inicio del ictus (n=11)
- Los pacientes que no presentaban lesiones agudas en la DRM, de esta manera se eliminaba la posibilidad de incluir otra causa de focalidad neurológica (n=22)
- Pacientes que se negaron a un estudio cardiológico completo, principalmente ETE (n=3)
- Aquellos que presentaron en el estudio alguna otra alteración que pudiera estar relacionada con el episodio isquémico:
 - cardiopatía isquémica con disfunción ventricular (n=17)
 - miocardiopatía dilatada no conocida (n=4)
 - valvulopatía no conocida (n=12)
 - CIA (n=3)
 - malformación de Ebstein (n=2).
- Dos pacientes que presentaban una fistula arterio – venosa pulmonar

- Dos en los que finalmente se consideró el ictus secundario a una posible vasculitis.

En total la muestra de esta presente Tesis Doctoral está formada por 165 pacientes con ictus criptogénico y estudio completo que incluye DTC y ETT segundo armónico / ETE y una DRM en los primeros diez días que muestra una lesión isquémica.

4.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO

La edad media de los pacientes de la serie es de $49,67 \pm 14,76$ años. El 38 % de los pacientes con ictus criptogénico y estudio completo eran mujeres. Respecto a los factores de riesgo vascular, según se observa en la tabla 4.1, más de la quinta parte son hipertensos y la tercera parte presentan dislipemia; el porcentaje de diabéticos es del 10,3 %.

La presencia de tabaquismo llega hasta el 42,4 %, y la recogida de datos de migraña se realizó hasta en un 17,6 % de los pacientes. A pesar de ser una muestra de pacientes jóvenes, solamente el 16,6 % de las mujeres tomaban anticonceptivos orales.

Edad media (años \pm DE)	49,6 \pm 14,76
Sexo (mujer)	63 (38,2 %)
Hipertensión arterial	36 (21,8 %)
Diabetes Mellitas	17 (10,3 %)
Dislipemia	54 (32,7 %)
Tabaquismo	70 (42,4 %)
Migraña	29 (17,6 %)
Anticonceptivos (n=63)	10 (15,9 %)
Ictus previo	21 (12,7 %)

Tabla 4.1 Perfil de datos demográficos y factores de riesgo vascular

Desde el punto de vista clínico, el 10 % de los pacientes (n=17) presentaban un AIT y el resto un infarto cerebral establecido (n=148), tal y como se observa en la figura 4.1.

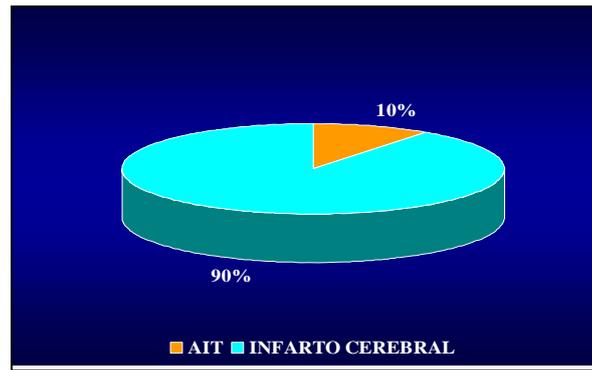


Figura 4.1 Tipo de ictus

El 38,8 % de los pacientes (n=64) no presentaban ninguna alteración destacable en el ecocardiograma (Figura 4.2). En 96 se constató la presencia de FOP por el estudio sonográfico (DTC + ecocardiograma), de los cuales 56 cumplían criterios para definición de ASA lo que representa un 33,9 % de la muestra; el grupo de FOP sin ASA constituye el 24,3 % de la serie (n=40). Solamente un total de 5 pacientes presentan un ASA sin FOP (3 %).

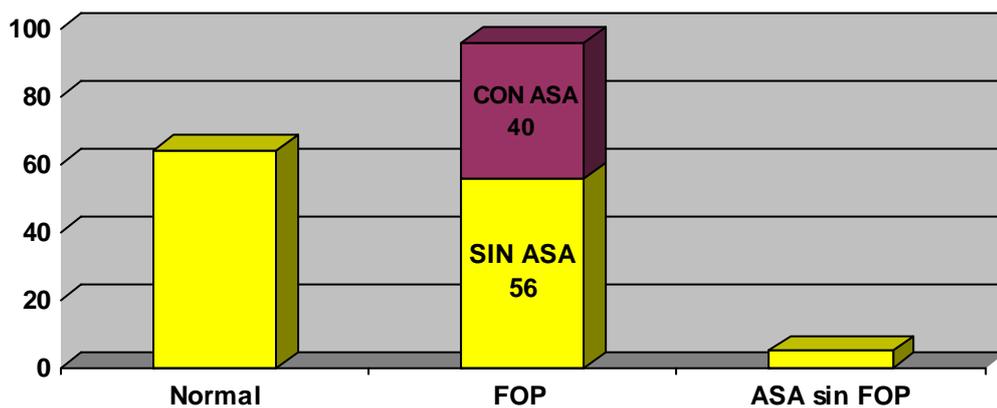


Figura 4.2 Hallazgos ecocardiográficos de la muestra.

Ya que el objetivo fundamental de este estudio es evaluar el papel y el comportamiento de los pacientes con FOP respecto al ictus isquémico y el número observado de

pacientes con ASA sin FOP fue bajo, estos últimos se incluyeron en el grupo de los pacientes sin FOP (normal), constituyendo un total de 69 pacientes con ecocardiografía normal.

Los patrones hallados por DTC, realizado de forma simultánea al ETE, tienen la siguiente distribución (en Valsalva):

- Cortocircuito leve	23 (23,9 %)
- Cortocircuito moderado	33 (35,1 %)
- Cortocircuito masivo	40 (41,7 %)

Al analizar los resultados de la difusión por RM (DRM) de todo el grupo en global (Figura 4.3), podemos observar como hasta un 31,5 % (n=52) de los pacientes presentaban afectación importante córtico-subcortical correspondiente a un territorio vascular (territorial); un 35,2 % (n=58) presentaba una alteración exclusivamente subcortical y un 33,3 % tenía un patrón fragmentado en la RM (n=55).

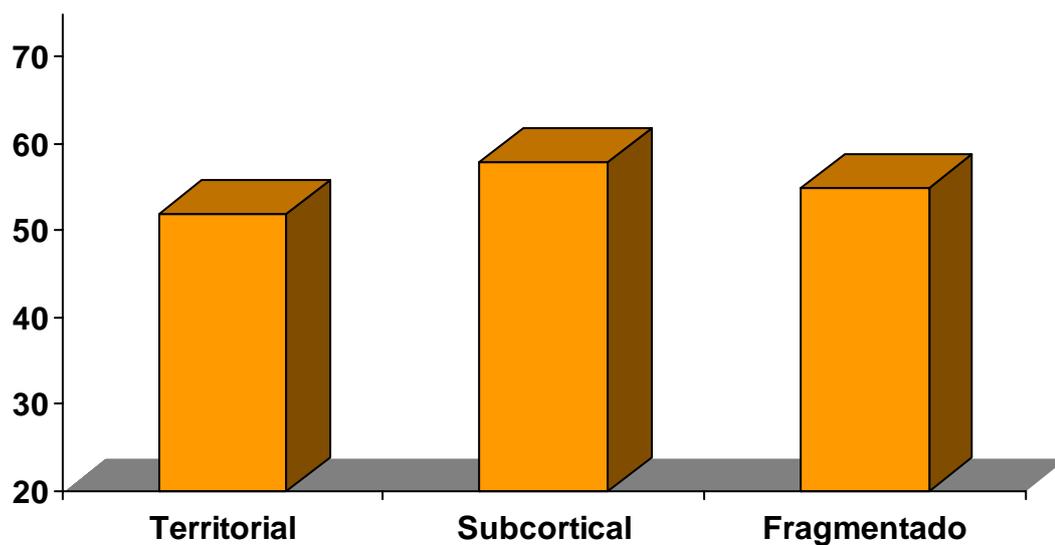


Figura 4.3 Distribución de los patrones en la DRM

Considerando el patrón territorial y el fragmentado como altamente sugestivo de mecanismo embólico, finalmente el 35,2 % presentaban un patrón subcortical y el 64,8 % un patrón “embólico” (Figura 4.4).

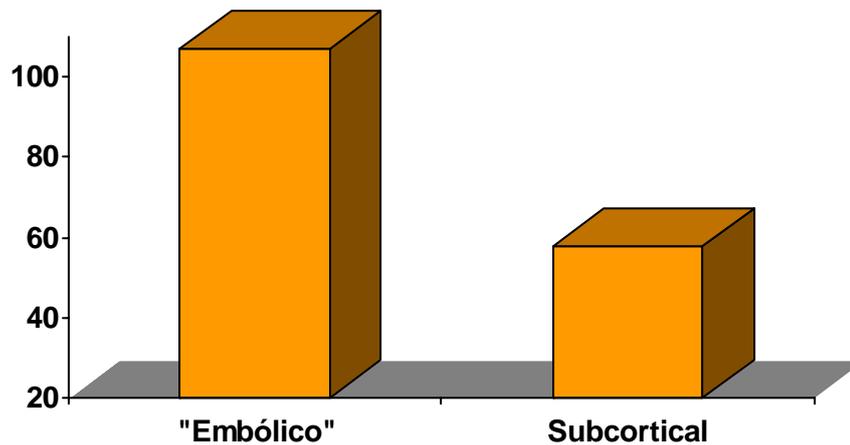


Figura 4.4 Distribución de los patrones en DRM (embólico versus subcortical)

En lo referente al territorio vascular afectado, 108 (65,5 %) presentaban lesiones en la circulación anterior, 55 (33,3 %) en la circulación vértebra-basilar, y dos pacientes (1,2 %) tenían lesiones en ambos territorios vasculares.

4.3 ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS DEL ECOCARDIOGRAMA

En un primer análisis se evaluaron las posibles diferencias entre los grupos según los hallazgos ecocardiográficos. En la tabla 4.2, se describen los perfiles demográficos y de factores de riesgo vascular de los tres grupos. Con respecto al sexo se halló un mayor porcentaje de mujeres en los pacientes con FOP y en concreto en los que además se presentaba de forma concomitante un ASA. Con respecto a la edad no había diferencias entre los tres grupos.

	Normal (n= 69)	FOP sin ASA (n=40)	FOP con ASA (n=56)	p
Sexo (mujer)	17 (24,6 %)	14 (35 %)	32 (57,1 %)	0,001
Edad, años \pm DE	51,14 \pm 14,36	46,20 \pm 15,37	48,44 \pm 15,58	0,241
Hipertensión arterial	18 (26,1 %)	10 (17,9 %)	8 (20 %)	0,550
Dislipemia	31 (44,9 %)	8 (20 %)	15 (26,8 %)	0,013
Diabetes Mellitus	8 (11,6 %)	4 (10 %)	5 (8,9 %)	0,843
Tabaquismo	36 (53,7 %)	15 (37,5 %)	19 (33,9 %)	0,096
Migraña	4 (5,8 %)	8 (20 %)	17 (30,4 %)	0,046
Ictus previo	10 (14,5 %)	1 (2,4 %)	10 (17,9 %)	0,069
Anticonceptivos orales	2 (22,2 %)	4 (22,2 %)	4 (11,7 %)	0,248
AIT	4 (5,8 %)	3 (7,5 %)	10 (17,9 %)	0,074

Tabla 4.2 Perfil demográfico, de factores de riesgo vascular y clínico en función de los patrones ecocardiográficos.

Al valorar los factores de riesgo vascular en global, los pacientes sin alteraciones en el estudio ecocardiográfico presentaban un mayor porcentaje de factores de riesgo vascular

(HTA, DM, Tabaquismo, Dislipemia), aunque sólo era estadísticamente significativa la dislipemia. Con respecto a la migraña, se encontró un mayor porcentaje en los pacientes con FOP con ASA. No se hallaron diferencias en las pacientes que tomaban anticonceptivos en el momento del ictus. Tampoco en la presencia de ictus previos; no obstante, el grupo de FOP con ASA presentaba el porcentaje más alto de antecedentes de ictus.

Con respecto al tipo clínico de ictus, no se encontraron diferencias significativas según la presencia de AIT o infarto cerebral, aunque había una tendencia de mayor porcentaje de AIT en los pacientes con FOP y ASA.

	Normal (n= 69)	FOP sin ASA (n=40)	FOP con ASA (n=56)	p
Alteración de trombofilia	24 (34,7 %)	7 (17,5 %)	6 (10,7 %)	0,036
Anticoagulante lúpico	4 (5,8 %)	0	0	0,194
Mutación protrombina (heterozigosis)	0	2 (5 %)	4 (7,1 %)	0,258
Mutación Leiden	0	0	0	
Fibrinógeno (g/L)	3,98 ± 1,07	3,78 ± 0,65	3,60 ± 1,12	0,279
Antitrombina III (%)	100,53 ± 11,53	97,92 ± 14,21	97,90 ± 15,26	0,786
Proteína C (%)	117,89 ± 18, 56	113,13 ± 17,40	111,15 ± 20,31	0,413
Proteína S (%)	95,53 ± 19,97	87,46 ± 14,41	88,14 ± 19,40	0,580
APCR (ratio)	2,42 ± 38,36	8,87 ± 47,23	2,42 ± 45,03	0,453
Homocisteína basal (µmol /L)	13,21 ± 7,76	11,14 ± 4,97	10,25 ± 3,28	0,114
Homocisteína 3 meses (µmol /L)	11,67 ± 5,55	9,68 ± 3,24	10,16 ± 5,06	0,165
Proteína Z (µg/L)	2781,37 ± 867,79	2674,37 ± 970,49	2035,39 ± 887,29	0,05

Figura 4.3 Estudio de trombofilia en función de los patrones ecocardiográficos

Al evaluar los estudios de trombofilia entre los tres grupos (Tabla 4.3), en general el hallazgo de alguna alteración fue bastante bajo; al englobar cualquier tipo de alteración en el estudio de trombofilia, incluso se halló un porcentaje mayor de estas alteraciones en los pacientes sin hallazgos ecocardiográficos. Evaluando de manera individual cada hallazgo, no se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos. Como novedad, no obstante, se añadió al estudio de coagulación la medición de proteína Z a los 3 meses, encontrando unos valores significativamente más bajos en los pacientes con FOP y ASA.

Al comparar de manera individual los diferentes parámetros obtenidos en el estudio ecocardiográfico no se encuentran en la mayoría de ellos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4.4). Se observó una menor fracción de acortamiento en el grupo de FOP sin ASA, en comparación con los otros tres ($p=0,026$). Por otro lado el porcentaje de un grado moderado de ateromatosis aórtica fue significativamente mayor en los pacientes sin hallazgos ecocardiográficos ($p=0,003$).

RESULTADOS

	Normal (n= 69)	FOP sin ASA (n=40)	FOP con ASA (n=56)	p
Raíz aórtica (mm)	33,42 ± 4,74	32,39 ± 4,62	32,0 ± 4,27	0,365
Diámetro AI (mm)	39,32 ± 5,91	38,29 ± 8,07	38,74 ± 6,55	0,820
Diámetro telediastólico (mm)	49,06 ± 5,37	49,45 ± 5,93	47,58 ± 5,52	0,330
Diámetro telesistólico (mm)	31,0 ± 5,23	32,27 ± 6,57	29,36 ± 5,37	0,119
Fracción acortamiento (%)	36,86 ± 6,95	35,48 ± 7,72	39,89 ± 5,77	0,026
Relación E/A	1,10 ± 0,48	1,31 ± 0,56	1,14 ± 0,41	0,489
Velocidad vaciado AI (ETT) cm/seg	37,47 ± 17,38	41,5 ± 10,23	47,71 ± 26,39	0,363
Velocidad vaciado AI (ETE) cm/seg	51,07 ± 34,34	45,14 ± 20,58	52,72 ± 21,95	0,680
Ateromatosis aórtica ligera /moderada (ETE)	21 (30,4 %)	4 (10 %)	3 (5,3 %)	0,003

Tabla 4.4 Comparación de los parámetros ecocardiográficos

Aquellos pacientes con la presencia concomitante de FOP y ASA presentaban un diámetro mayor de FOP.

	FOP sin ASA (n=40)	FOP con ASA (n=56)	p
Separación FOP (mm)	2,84 ± 1,61	4,65 ± 2,36	0,004

Al comparar el desplazamiento del septo interauricular, este era claramente menor en los pacientes sin ASA, algo esperable si tenemos en cuenta que el propio grado de desplazamiento es el criterio que define la presencia o no del mismo. Por otro lado no se hallaron diferencias en el desplazamiento del septo en los pacientes con FOP con ASA

y ASA sin FOP, aunque el número de pacientes con ASA sin FOP fue pequeño (n=5), tal y como se observa en la tabla 4.5.

	FOP sin ASA	FOP con ASA	ASA sin FOP	p
Desplazamiento ASA (mm)	10,14 ± 4,6	19,78 ± 3,93	18,43 ± 3,91	< 0,001

Tabla 4.5. Desplazamiento del septo auricular en función de los patrones ecocardiográficos

Al evaluar los patrones de DRM, se observó un porcentaje significativamente mayor de patrón embólico en el grupo de FOP con ASA (Figura 4.5).

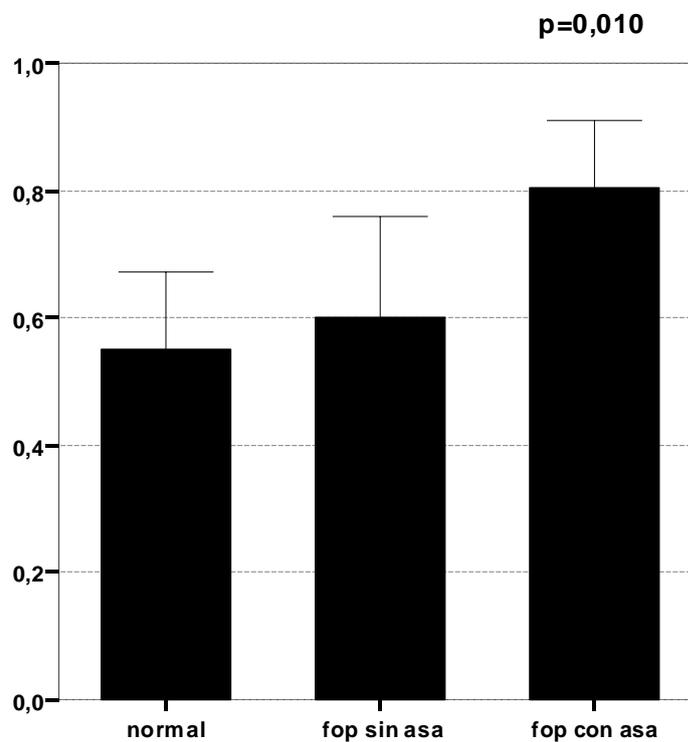


Figura 4.7. Frecuencia de patrón "embólico" en la DRM en función de los hallazgos en ETT/ETE

En cuanto al territorio vascular afectado no encontramos diferencias entre los tres grupos (Tabla 4.6).

	Circulación anterior	Circulación posterior (vértebro-basilar)	Ambos	p
				0,556
FOP sin ASA	27 (67,5 %)	13 (32,5 %)		
FOP con ASA	39 (69,6 %)	16 (28,6 %)	1 (1,8 %)	
Normal	42 (60,9 %)	26 (37,7 %)	1 (1,5 %)	

Tabla 4.6 *Distribución de la circulación afecta en función de los hallazgos ecocardiográficos*

4.4 ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS DE LA RESONANCIA POR DIFUSIÓN (DRM)

En la siguiente parte del análisis se evaluaron qué factores pueden estar asociados con la presencia de un patrón sugestivo de embolia en la DRM.

En primer lugar se compararon las características demográficas y los perfiles de riesgo vascular (ver tabla 4.7), observándose una tendencia a un mayor porcentaje de mujeres entre los pacientes con patrón embólico, sin diferencias respecto a la edad. Pasando al perfil de riesgo vascular, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos factores de riesgo, excepto la migraña, que aparece más prevalente en aquellos con patrón embólico.

	Patrón embólico (n=107)	Patrón subcortical (n=58)	p
Sexo (mujer)	46 (43,0 %)	17 (29,3 %)	0,084
Edad, años \pm DE	49,41 \pm 15,67	48,78 \pm 14,27	0,798
Hipertensión arterial	19 (17,8 %)	17 (29,3 %)	0,117
Dislipemia	38 (35,5 %)	16 (27,6 %)	0,242
Diabetes Mellitus	14 (13,1 %)	3 (5,2 %)	0,121
Tabaquismo	44 (41,1 %)	26 (44,8 %)	0,534
Migraña	25 (23,4 %)	4 (6,9 %)	0,011
Ictus previo	15 (14,0 %)	6 (10,3 %)	0,536
Anticonceptivos orales (n=63)	8 (16,7 %)	2 (13,6 %)	0,739
AIT	12 (13,8 %)	5 (6,4 %)	0,198

Tabla 4.7 Perfil demográfico, de factores de riesgo vascular y clínico en función del patrón de DRM

No hay diferencias respecto al tipo clínico, con similar porcentajes de AIT en los pacientes con y sin patrón embólico.

Al evaluar las características ultrasonográficas por Doppler transcraneal, no se observaron diferencias respecto al grado del cortocircuito ni basal ni tras el Valsalva (Tabla 4.8). Considerando la presencia de un grado moderado y masivo de cortocircuito como relevante, sí se encontró una asociación entre éste y la presencia de un patrón embólico en la DRM. También la diferencia de patrón entre basal y Valsalva se asocia de forma estadísticamente significativa.

	Patrón embólico n=107)	Patrón subcortical (n=58)	p
Cortocircuito basal			0,305
No cortocircuito	61 (57,0 %)	40 (69,0 %)	
Mínimo	25 (23,4 %)	10 (17,2 %)	
Moderado	12 (11,2 %)	7 (12,1 %)	
Masivo	9 (8,4 %)	1 (1,7 %)	
Cortocircuito Valsalva			0,104
No cortocircuito	38 (35,5 %)	31 (53,4 %)	
Mínimo	15 (14,0 %)	8 (13,8 %)	
Moderado	26 (24,3 %)	7 (12,1 %)	
Masivo	28 (26,2 %)	12 (20,7 %)	
Cortocircuito relevante (Valsalva)	54 (50,1 %)	19 (32,8 %)	0,009
Diferencia basal / Valsalva	53 (49,5 %)	18 (31,0 %)	0,024

Tabla 4.8 Comparación de las características ultrasonográficas por Doppler transcraneal en función del patrón de DRM.

	Patrón embólico (n=107)	Patrón subcortical (n=58)	p
Raíz aórtica (mm)	32,21 ± 4,37	33,36 ± 4,73	0,221
Diámetro AI (mm)	38,64 ± 6,98	39,03 ± 6,28	0,769
Área AI apical (mm ²)	18,89 ± 4,22	18,30 ± 3,74	0,591
Diámetro telediastólico (mm)	47,85 ± 5,48	49,88 ± 5,49	0,085
Diámetro telesistólico (mm)	30,10 ± 5,47	31,31 ± 6,14	0,318
Fracción acortamiento (%)	38,00 ± 6,27	37,75 ± 7,89	0,864
Relación E/A	1,12 ± 0,40	1,20 ± 0,56	0,531
Velocidad vaciado (ETT) cm/s	40,21 ± 16,97	48,8 ± 30,77	0,267
Velocidad vaciado (ETE) cm/s	50,84 ± 27,76	49,83 ± 24,66	0,880
Presencia de FOP	70 (65,4 %)	26 (44,8 %)	0,008
Separación FOP (mm)	2,45 ± 2,82	0,99 ± 1,74	0,003
Presencia de FOP + ASA	45 (42,1 %)	11 (19,0 %)	0,003
Excursión ASA (mm)	18,76 ± 4,50	17,27 ± 7,10	0,389
Ateromatosis moderada/ligera	19 (17,8 %)	9 (15,5 %)	0,477

Tabla 4.9 Características ecocardiográficas según el patrón de DRM.

Al evaluar las características ecocardiográficas según los patrones de DRM (Tabla 4.9), no se encuentran diferencias significativas respecto a las características anatómicas de la aurícula izquierda, a las velocidades de vaciado de la misma, ni los diámetros del ventrículo izquierdo. Tampoco se encontraron diferencias según la presencia de un grado moderado de ateromatosis. Respecto a las alteraciones del septo interauricular, tanto la presencia aislada de FOP como la presencia de la asociación de FOP y ASA,

están asociadas a un patrón embólico; por otro lado considerando toda la muestra, el diámetro medido en milímetros parece asociado al patrón, no así el desplazamiento de la pared auricular.

Al tener en cuenta únicamente el grupo de pacientes con FOP, tampoco hay una clara asociación entre un patrón embólico y el grado de desplazamiento del tabique. A pesar de que no hay una asociación estadística entre la separación del foramen y el patrón por DRM, sí se observa una ligera tendencia a un mayor diámetro en los pacientes con patrón embólico (Tabla 4.10).

	Patrón embólico	Patrón subcortical	p
Separación FOP (mm)	4,38 ± 2,39	3,18 ± 1,68	0,109
Excursión ASA (mm)	18,74 ± 4,60	17,40 ± 7,47	0,476

Tabla 4.10 Características de la pared auricular en función del patrón de DRM (sólo pacientes con FOP)

Se valoró también si podía existir alguna relación entre las alteraciones de la trombofilia, tanto de manera individual como conjuntamente, con los patrones de la DRM, sin encontrar ninguna asociación clara (ver tabla 4.11).

	Patrón embólico (n=107)	Patrón subcortical (n=58)	p
Alteración en la trombofilia	23 (21,5 %)	14 (24,1 %)	0,779
Anticoagulante lúpico	1 (1,0 %)	0	1
Mutación gen protrombina (heterozigosis)	5 (4,7 %)	1 (1,7 %)	0,669
Mutación V Leiden	0	0	
Fibrinógeno (g/L)	3,71 ± 1,0	3,89 ± 1,0	0,151
Antitrombina III (%)	97,22 ± 14,18	102,30 ± 13,19	0,143
Proteína C (%)	114,02 ± 18,91	111,72 ± 19,28	0,613
Proteína S (%)	88,02 ± 19,44	91,67 ± 13,49	0,400
APCR (ratio)	4,98 ± 20,67	2,48 ± 0,17	0,564
Homocisteína basal (µmol /L)	11,54 ± 6,34	12,79 ± 6,33	0,346
Homocisteína 3 meses (µmol /L)	10,23 ± 4,64	11,52 ± 5,35	0,170
Proteína Z (µg/L)	2476,07 ± 953,51	2581,92 ± 977,33	0,711

Tabla 4.11 Relación entre alteraciones de coagulación y patrones por DRM

Al realizar una regresión logística ajustada por factores de riesgo vascular, sexo y edad, solamente la presencia conjunta de FOP y ASA y la presencia de migraña se asocian de una manera independiente a la presencia de un patrón embólico por DRM (Tabla 4.12).

	OR	IC 95%	p
FOP con ASA	2,465	1,124 – 5,407	0,024
Migraña	3,108	0,997 – 9,689	0,051

Tabla 4.12 Factores asociados independientemente a la presencia de patrón embólico por DRM (Regresión logística).

4.5 ANÁLISIS DE LA RECURRENCIA

Posteriormente este estudio se centró únicamente en los pacientes con FOP para evaluar qué factores influyen en la recurrencia.

Después de un seguimiento de $28,11 \pm 17,65$ meses, un 8,3 % (n=8) de pacientes presentaron un segundo ictus. Además hasta un 10,4 % (n=10) de los pacientes presentaban antecedentes de ictus previo y, por lo tanto, se trataba de un segundo ictus en el momento del diagnóstico de FOP; en este caso el tiempo medio de seguimiento entre el primero y el segundo ictus fue de $33,47 \pm 14,93$ meses. De los 8 pacientes con recurrencia en el seguimiento 6 ya tenían un ictus previo, por lo que considerando los dos grupos de pacientes se puede decir que un total de 12 pacientes con FOP e ictus presentaron recurrencia.

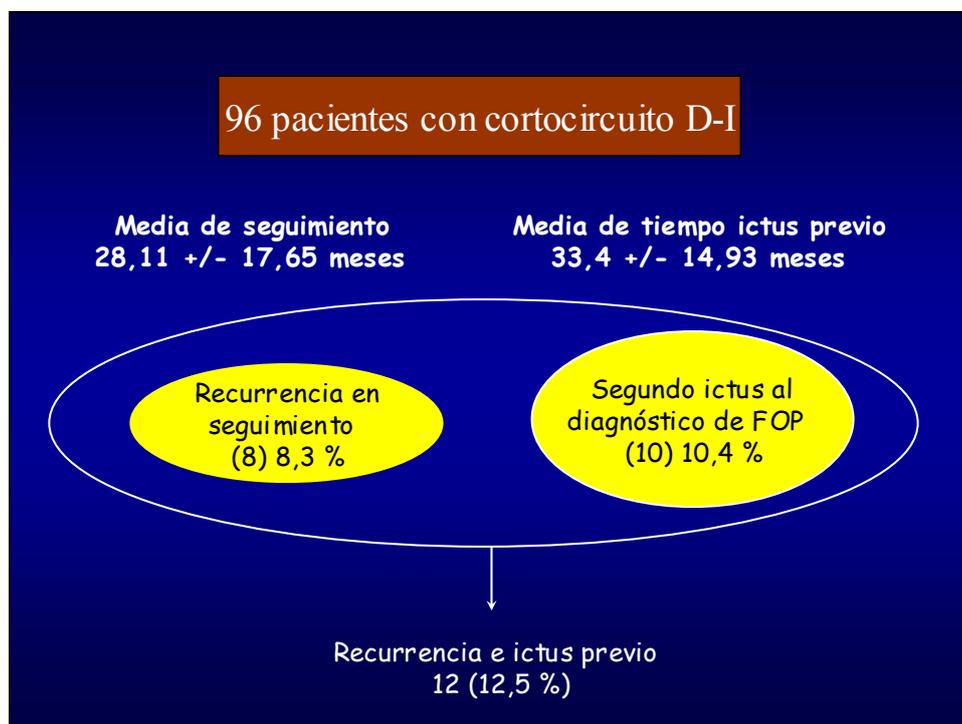


Figura 4.8 Tiempo de seguimiento en la muestra de pacientes

Al comparar el tiempo de evolución en ambos grupos no existieron diferencias en el tiempo final de seguimiento.

	Recurrencia (n=12)	No recurrencia (n=84)	p
Tiempo de seguimiento (meses)	31,3 ± 16,97	28,1 ± 27,13	0,729

Tras evaluar los diferentes factores sociodemográficos y de perfil de riesgo vascular, solamente la presencia de hipertensión arterial era significativamente más prevalente en el grupo con recurrencia (Tabla 4.13).

	Recurrencia (n=12)	No recurrencia (n=84)	p
Sexo (mujer)	5 (41,7 %)	41 (48,8 %)	0,672
Edad años ± DE	54,67 ± 13,34	46,73 ± 15,83	0,102
Hipertensión arterial	6 (50 %)	12 (14,3 %)	0,009
Diabetes Mellitus	2 (16,7 %)	7 (8,3 %)	0,317
Dislipemia	5 (41,7 %)	18 (21,4 %)	0,141
Tabaco	7 (58,3 %)	27 (32,1 %)	0,081
Migraña	2 (16,7 %)	23 (27,4 %)	0,508
Anticonceptivos orales	1 (20 %)	6 (15 %)	0,289

Tabla 4.13 Relación entre el perfil demográfico y de factores de riesgo vascular en función de la recurrencia

No hemos observado diferencias claras respecto a las características sonográficas en el DTC ni en el patrón basal ni en el Valsalva en lo que se refiere a la magnitud del cortocircuito (Tabla 4.14)

	Recurrencia (n=12)	No recurrencia (n=84)	p
Cortocircuito basal			0,547
No cortocircuito	3 (25 %)	24 (28,6 %)	
Mínimo	6 (50 %)	32 (38,1 %)	
Moderado	3 (25 %)	17 (20,2 %)	
Masivo	0 (0 %)	11 (13,1 %)	
Cortocircuito Valsalva			0,804
Mínimo	2 (16,7 %)	21 (25,0 %)	
Moderado	4 (33,3 %)	29 (34,5 %)	
Masivo	6 (50,0 %)	34 (40,1 %)	
Cortocircuito relevante (Valsalva)	10 (83,3 %)	63 (75 %)	0,882
Diferencia basal / Valsalva	10 (83,3 %)	61 (72,6 %)	0,443

Tabla 4.14 Relación entre las características ultrasonográficas por DTC y la recurrencia

Al analizar los hallazgos del ecocardiograma, únicamente la presencia concomitante de una ateromatosis moderada se asociaba de forma independiente con la recurrencia (Tabla 4.15). Se observó una mayor tendencia de presencia concomitante de ASA en los

pacientes con recurrencia. También una tendencia a un mayor diámetro de la aurícula izquierda y a una menor relación E/A en los pacientes que recurren.

	Recurrencia (n=12)	No recurrencia (n=84)	p
Raíz aórtica (mm)	33,22 ± 5,26	31,97 ± 4,2	0,421
Diámetro AI (mm)	41,91 ± 6,09	37,99 ± 7,13	0,088
Diámetro telediastólico (mm)	49,63 ± 5,04	47,98 ± 5,72	0,443
Diámetro telesistólico (mm)	32,63 ± 6,23	29,88 ± 5,86	0,221
Fracción acortamiento (%)	35,38 ± 5,85	38,91 ± 6,72	0,162
Relación E/A	0,88 ± 0,29	1,24 ± 0,46	0,054
Velocidad vaciado (ETT) cm/s	49,17 ± 20,91	45,0 ± 24,46	0,715
Velocidad vaciado (ETE) cm/s	53,44 ± 26,81	49,42 ± 20,29	0,618
Hipertensión pulmonar	0	0	
Separación FOP (mm)	5,0 ± 3,3	3,93 ± 2,04	0,346
Presencia de ASA	10 (83,3 %)	46 (54,8 %)	0,060
Excursión ASA (mm)	21,18 ± 6,75	18,16 ± 3,5	0,180
Ateromatosis moderada/ligera	3 (25 %)	4 (4,8 %)	0,043

Tabla 4.15 Relación entre las características ecocardiográficas y la recurrencia

Al evaluar las características por DRM (Figura 4.9), todos los pacientes que presentaban recurrencia presentaron un patrón “embólico” con una asociación estadísticamente significativa (p=0,017).

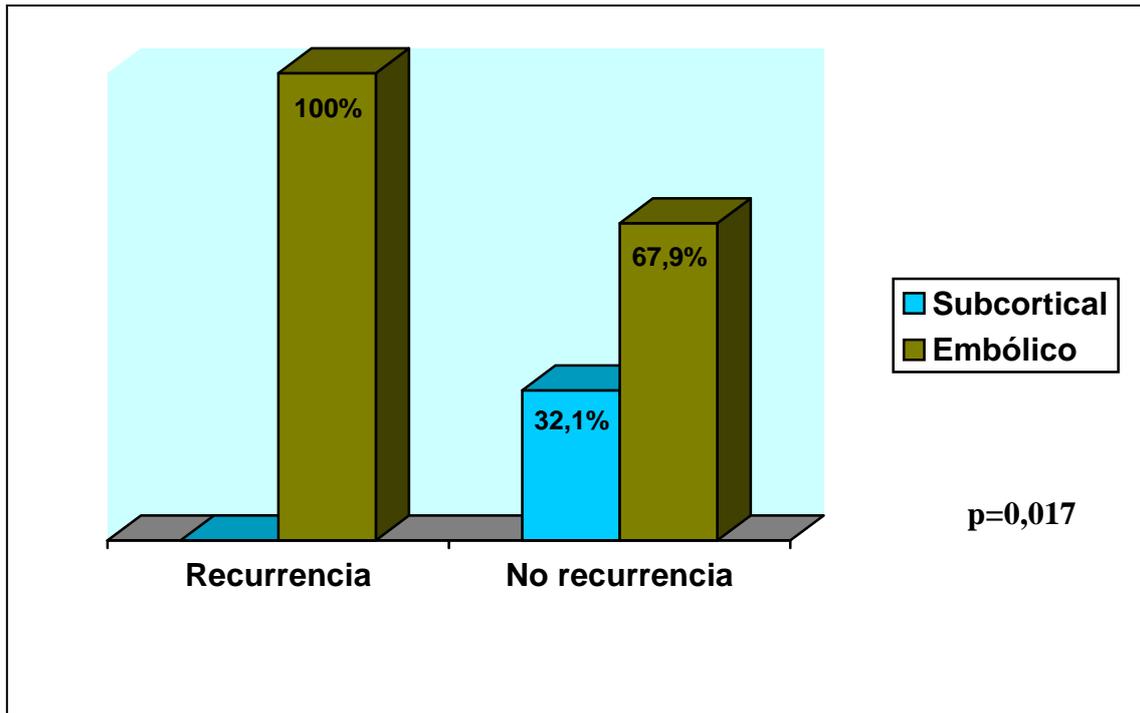


Figura 4.9 Patrones de DRM en los pacientes con FOP en función de la recurrencia

Evaluando las alteraciones de trombofilia (tabla 4.16), no se encontraron diferencias ni al valorarlas de manera global ni de forma individual en el estudio habitual. Como novedad se encontraron unos niveles de proteína Z con tendencia a ser más bajos en aquellos pacientes que presentaban una recurrencia.

	Recurrencia (n=12)	No recurrencia (n=84)	P
Alteración en la trombofilia	3 (25 %)	10 (11,9 %)	0,360
Fibrinógeno (g/L)	3,38 ± 0,91	3,75 ± 0,97	0,243
Antitrombina (%)	93,36 ± 15,97	99,01 ± 14,44	0,247
Proteína C (%)	102,53 ± 18,05	113,45 ± 18,98	0,112
Proteína S (%)	86,29 ± 18,49	88,16 ± 17,47	0,765
APCR (ratio)	2,36 ± 0,52	5,42 ± 22,26	0,683
ACA IgG (GLP / mL)	5,00 ± 4,76	4,94 ± 3,95	0,964
ACA IgM (MLP / mL)	3,30 ± 1,34	4,12 ± 5,03	0,611
Anticoagulante lúpico	0	0	
Mut. Gen protrombina (homocigoto)	0	0	
Mut Gen protrombina (heterocigoto)	0	6 (7,1 %)	0,582
Mutación V Leiden	0	0	
Homocisteína basal (µmol /L)	10,15 ± 3,63	10,74 ± 4,15	0,741
Homocisteína 3 meses (µmol /L)	10,13 ± 3,93	9,92 ± 4,43	0,885
Proteína Z (µg/L)	1859,75 ± 821,26	2456,71 ± 984,45	0,089

Tabla 4.16 Relación en entre los parámetros de trombofilia y la recurrencia

Al tener en cuenta los tratamientos previos en los pacientes con recurrencia, la gran mayoría de los pacientes estaban en tratamiento antiagregante, sólo uno de ellos recibía tratamiento anticoagulante y, sorprendentemente, hasta cuatro pacientes habían dejado el tratamiento o no recibían ningún tipo de tratamiento médico (Figura 4.8).

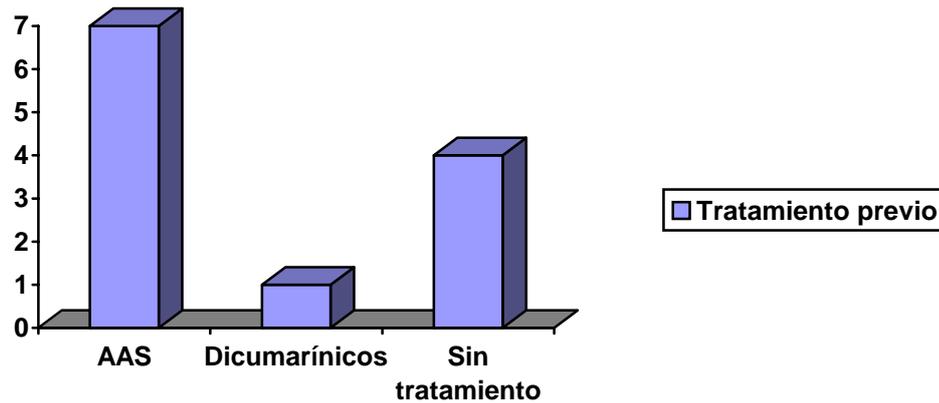


Figura 4.10 Tratamiento previo en los pacientes que han recurrido

Al realizar la regresión logística (Tabla 4.17) para evaluar qué factores se relacionaban de manera independiente con la recurrencia en estos pacientes, tras ajustar por sexo, edad y factores de riesgo, solamente el tabaquismo, la hipertensión arterial, la presencia concomitante de FOP y ASA, y el hallazgo de ateromatosis moderada se asociaban independientemente con la recurrencia y, por lo tanto, se pueden considerar como predictores recurrencia en este grupo de pacientes.

	OR	IC 95 %	p
Tabaquismo	8,70	1,47 – 51,59	0,017
Hipertensión arterial	10,24	1,58 – 66,17	0,015
Presencia de FOP con ASA	31,44	1,91 – 518,09	0,016
Ateromatosis moderada	19,61	1,19 – 323,77	0,038

Tabla 4.17. Factores asociados independientemente con la recurrencia en los pacientes con FOP

5. DISCUSIÓN

5.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

El tamaño muestral está constituido por ictus criptogénico, ya que como se ha explicado previamente, éste es el grupo etiológico de ictus en el que se ha descrito más frecuentemente una asociación con la presencia de FOP.

Hemos analizado los pacientes menores de 70 años. Es cierto que el grupo de pacientes en los que más a menudo se ha descrito la relación ictus – FOP es en los menores de 55 años, como ya publicó Overell en su metanálisis (Overell y cols, *Neurology*, 2000). Por el contrario en pacientes mayores los resultados son más contradictorios, ello es debido a la menor cantidad de trabajos publicados, el mayor número de causas potenciales y la mayor frecuencia de factores de riesgo de ictus en este grupo de edad, inclusive en aquellos de etiología indeterminada. En los trabajos publicados incluyendo pacientes mayores de 55 años (De Belder y cols, *Am J Cardiol*, 1992; Jones y cols, *Am J Cardiol*, 1994), la asociación de la presencia de FOP con ictus criptogénico era significativa al compararla con el grupo de ictus de causa conocida, en cambio los resultados pierden fuerza cuando los controles son no ictus. Más recientemente Homma y cols (*Stroke*, 2004) han descrito la presencia de FOP como un factor predictor de recurrencia en los pacientes mayores, lo que sugiere que las anomalías del septo siguen teniendo un potencial cardioembólico en poblaciones de edad mayor de 55 años. Por otro lado, 70 años es el límite de edad en el que se realiza un estudio cardiológico completo en fase aguda (en pacientes mayores el estudio suele completarse ambulatoriamente), por lo que de esta manera se aseguraba un grupo de pacientes con un estudio etiopatogénico completo en la fase aguda del ictus y disminuir la probabilidad de otras posibles causas cardioembólicas infradiagnosticadas. Es conocido que en poblaciones mayores aumenta

la probabilidad de otras causas embólicas, fundamentalmente FA paroxística, a pesar de no hallar ninguna anormalidad en el estudio cardiológico completo en fase aguda.

Uno de los objetivos principales de la presente Tesis Doctoral es describir los patrones de lesión isquémica aguda en la RM cerebral y valorar la utilidad de dicha técnica de neuroimagen en el estudio de estos pacientes; por ello uno de los criterios de exclusión es la no realización de RM en fase aguda o bien la existencia de una contraindicación de la misma. Por la misma razón, sólo hemos incluyendo pacientes con lesiones agudas. La mayoría de los casos excluidos, eran episodios de focalidad neurológica autolimitada. En algunos de ellos, y por la asociación de FOP y migraña con aura (Lamy y cols, *Stroke* 2000; Wilmshurt y cols, *Lancet*, 2000; Schwerzmann y cols, *Neurology*, 2004; Post y cols, *Neurology*, 2004; Azarbal y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2005), podría haber cierta dificultad para diferenciar entre un aura migrañosa y un AIT; además, es un grupo de pacientes más jóvenes que la población general con ictus.

Distintos autores (Kidwell y cols, *Stroke*, 1999; Rovira y cols, *Neuroradiol*, 2002; Crisóstomo y cols, *Stroke*, 2003; Schulz y cols, *JNNP*, 2003; Winbeck y cols, *Stroke*, 2004; Purroy y cols, *Stroke*, 2005; Lamy y cols, *Eur Radiol*, 2006) han descrito que los pacientes con AIT muestran lesiones en la DRM entre el 21 y el 67 % de los casos. Al utilizar como criterio de exclusión la falta de lesiones agudas, puede diluirse la frecuencia real de AIT de la muestra de estudio de la presente Tesis.

Si tenemos en consideración, la última definición de AIT propuesta por Albers (*NEJM*, 2002), este término estaría dirigido a pacientes con focalidad menor de 60 minutos y sin evidencia de anormalidad en la neuroimagen; en ese caso la prevalencia de AIT sería menor. Son precisamente estos “AIT de duración más corta” los que más difícil puede

ser realizar su diagnóstico diferencial. Desde esta perspectiva la muestra de este estudio comprendería prácticamente pacientes con infarto cerebral.

Ya que la selección de nuestra muestra se centraba solamente en la presencia de alteraciones del septo interauricular: FOP y / o ASA; hemos excluido a los pacientes con otras comunicaciones más importantes como la CIA u otras patologías genéticas (Malformación de Ebstein).

Un estudio etiopatogénico completo y realizado en la fase aguda, necesario para evaluar los objetivos propuestos, ha llevado implícito unos criterios de selección estrictos y que nos ha permitido centrarnos únicamente en los pacientes con FOP.

5.2 HALLAZGOS DEL ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO

Al analizar los hallazgos ecocardiográficos, casi el 40 % de los pacientes no presentaban FOP u otra alteración destacable en el ecocardiograma; un 34 % tenían FOP con ASA y el 24 % FOP aislado. Como ya se ha comentado, los pacientes que presentaban ASA aislado representaban un número pequeño de pacientes y se incluyeron dentro del grupo normal. Además, según han publicado Mas y cols (*NEJM*, 2001), el riesgo de recurrencia de ictus en los pacientes con ASA aislado es muy bajo; en su estudio de 581 pacientes, 10 de ellos presentaban ASA aislado y ninguno presentó una recurrencia durante el tiempo de seguimiento. En cualquier caso, el porcentaje de ASA en nuestra muestra poblacional es del 3 % de acorde con lo descrito en la literatura (0,5 - 10 %; Tabla 1.7).

En comparación con otras publicaciones, hemos encontrado un porcentaje mayor de pacientes con FOP que además presentan ASA: 58 % del grupo con FOP comparado con el 19 % publicado por Mas. Esta alta prevalencia de ASA podría hacer sugerir un sesgo de selección. La presencia de FOP se definía al observar el cortocircuito por ecocardiograma y Doppler transcraneal, posteriormente a un primer Doppler donde se realizaba estudio de microburbujas; esto podría favorecer un mayor hallazgo de cortocircuitos mayores, y como es conocido la prevalencia de ASA es mayor entre pacientes con mayor cortocircuito (Cabanés y cols, *Stroke*, 1993; Fox y cols, *Am Heart J*, 2003). Dadas las características del protocolo de trabajo, al necesitar un estudio completo en los primeros días tras el ictus, podría llevar implícito esta selección.

Puede existir otra posible explicación para esta alta proporción de ASA. Su detección puede estar sujeta a la interpretación del cardiólogo según publicaron Cabanés y cols (*J*

Am Soc Echocardiogr, 2002); en nuestra experiencia, el desplazamiento del septo auricular depende en gran medida de las condiciones hemodinámicas en la que el ecocardiograma se realiza (tensión arterial, maniobra de Valsalva, saturación de oxígeno). Cualquier cambio en alguna de estas variables puede provocar un menor desplazamiento de la pared auricular y que, por lo tanto no alcanzase los 15 milímetros de separación en un mismo paciente. Esto podría ser una explicación para el bajo porcentaje de ASA en otras publicaciones. Otros autores publicaron series con porcentajes más similares a los de nuestro estudio, como Mattioli y cols (*Cerebrovasc Dis*, 2003) en el que el 48,8 % de los FOP presentaban ASA, o Rodríguez y cols (*Stroke*, 2003) con un 40 % de los FOP con ASA.

Este hecho hace pensar que en un mismo paciente, según las condiciones se puede definir en un momento dado la presencia de ASA asociado y otras veces no. Teniendo en cuenta esta observación es razonable el pensar en revisar la definición de ASA (definición arbitraria).

Además estas alteraciones hemodinámicas, podrían ser responsables de la menor detección de cortocircuito derecha-izquierda en ETE comparado con DTC publicadas en algunas series; probablemente la sedación requerida para la primera pueda influir a la hora de favorecer o no el paso de burbujas a través de la pared interauricular. No obstante, la valoración de las condiciones hemodinámicas en las pruebas complementarias no es un objetivo de este trabajo. Todas las exploraciones de los pacientes de esta Tesis Doctoral se realizaron conjuntamente con el Gabinete de Ecocardiografía, en las mismas condiciones hemodinámicas.

La presencia de ateromatosis en el cayado aórtico en grado moderado es claramente más frecuente en los pacientes con ictus sin alteraciones septales en el ecocardiograma. Los

pacientes con ateromatosis aórtica severa no fueron introducidos en el estudio ya que los consideramos siguiendo la clasificación TOAST como cardioembólico. El significado de la ateromatosis del cayado aórtico moderado (1-4 mm) es más controvertido ya que el riesgo de recurrencia es menor que en la severa; así, en el estudio francés (The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group, *NEJM*, 1996) la tasa de recurrencia de los pacientes con ateromatosis moderada (1-4 mm) era de 3,5 % sin apenas diferencia con la de la ateromatosis ligera (< 1 mm), que era del 2,8 %. Otros autores publican una recurrencia incluso menor, como Jones y cols (*Stroke*, 1995) con una tasa del 2,3 %.

Su hallazgo en general se relaciona con presencia de factores de riesgo vascular y además suele ser un marcador indirecto de aterotrombosis. Por ello, su menor prevalencia en los pacientes con FOP probablemente esté en relación con la proporción más baja de factores de riesgo vascular en los pacientes con FOP, fundamentalmente de dislipemia. El que no hallamos encontrado en nuestro estudio ningún caso de ateromatosis aórtica severa o complicada en los pacientes con FOP apoya esta última hipótesis.

Al comparar las alteraciones anatómicas de la pared interauricular los pacientes con FOP y ASA mostraban un mayor diámetro de foramen de forma similar a lo observado en otros estudios (Cabanés y cols, *Stroke*, 1993; Fox y cols, *Am Heart J*, 2003).

También hemos evaluado el desplazamiento de la pared interauricular, y no encontramos diferencias en el desplazamiento entre los pacientes con ASA con y sin FOP, aunque el número de pacientes de nuestra serie con ASA aislado, como se comentó previamente es muy bajo para poder sacar conclusiones válidas.

5.3 PERFIL DEMOGRÁFICO Y DE FACTORES DE RIESGO

Los perfiles demográficos y de factores de riesgo vascular encontrados coinciden con la mayoría de los estudios publicados en la literatura. En primer lugar observamos una asociación entre sexo femenino y FOP con ASA, algo que ya se constataba en los estudios necrópsicos (Wright y cols. *Anat Rec* 1948; Sweeney y Rosenquist. *Am Heart J* 1979). Sin embargo, ello no parece confirmarse en estudios posteriores en los que se realiza apareamiento por edad (Penther. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994); lo que sí se había descrito por Aquizan y cols (*Stroke*, 2001) es una mayor agregabilidad familiar en el sexo femenino.

Aunque no se han hallado diferencias significativas, sí se observa una cierta tendencia de una menor edad en los pacientes con FOP, algo que ya se observa en la mayoría de trabajos y que queda bien reflejado en el metanálisis de Overall (*Neurology*, 2002). El análisis estadístico mostró una relación importante entre el FOP con el ictus criptogénico fundamentalmente en los menores de 55 años, como se ha explicado con más detalle en la introducción: la odds ratio de recurrencia es de 3,1 en pacientes con FOP e isquemia en general respecto a controles sanos, respecto al ictus criptogénico la odds ratio de recurrencia en pacientes con FOP era de 6,0 respecto a pacientes con FOP e isquemia de causa conocida. En publicaciones más recientes esta asociación se ha seguido constatando (Yasaka y cols, *Rinsho Shinkeigaku*, 2005).

Se observa una menor prevalencia de los factores de riesgo vascular en los pacientes con alteraciones del septo auricular aunque sin hallar una significación estadística a diferencia de la dislipemia; probablemente, este hallazgo se puede relacionar con la mayor presencia de ateromatosis aórtica moderada dentro del grupo de “normal”.

Se constata la relación de la presencia de migraña con FOP y en concreto con el FOP y ASA; esta relación ya ha sido reportada en varios trabajos, aunque no fue hasta el de Lamy y cols (*Stroke*, 2002) cuando se señala la asociación de FOP – ASA con migraña con aura en pacientes con ictus isquémico. Esto ha sido refrendado en otras publicaciones más recientes (Schwerzmann y cols, *Neurology*, 2004; Post y cols, *Neurology*, 2004; Azarbal y cols, *J Am Coll Cardiol*, 2005).

Llama la atención el escaso porcentaje de consumo de anticonceptivos orales a pesar de tratarse de un grupo de pacientes más jóvenes que la de ictus en global.

5.4 ESTUDIO DE TROMBOFILIA

Al evaluar por separado las alteraciones de trombofilia no hemos encontrado una relación de ninguna de ellas con la presencia de alteraciones del septo. De esta manera no se constata lo observado en otros estudios, aunque en la mayoría de ellos los métodos son muy heterogéneos. Pezzini y cols (*Stroke*, 2003) encuentran relación cuando consideran las alteraciones combinadas de la trombofilia (8.3% versus 1.3%; 95% IC, 0.01 a 0.66; $p=0.015$); en este caso se referían a la combinación de las mutaciones del gen de la protrombina, factor V Leiden y de la MTHFR; consideradas por separado parece que únicamente la PT (G20210A) y la mutación del factor V Leiden pueden representar factores de riesgo. Con la intención de reproducir estos resultados, para la presente Tesis se englobaron todas las alteraciones dentro de una misma variable, que incluía la presencia de anticoagulante lúpico, de cualquier mutación en el gen de la protrombina, de la mutación V Leiden, niveles bajos de antitrombina III, proteína C, proteína S y aumento de la resistencia a la proteína C activada. Esto hizo que se encontraran en los grupos un porcentaje de alteraciones mayor que en las series publicadas, pero siempre con el objetivo de intentar paliar la baja prevalencia de estas alteraciones de manera individual. El resultado es que no sólo no existía un mayor porcentaje de alteraciones en el grupo de FOP o FOP y ASA, sino que también el porcentaje era mayor en el grupo de control. Probablemente esto signifique que las alteraciones clásicas de la trombofilia no juegan un factor tan decisivo en la etiopatogenia del ictus isquémico en los pacientes con FOP; la mayoría de los estudios hasta ahora muestran en realidad que la prevalencia de las alteraciones de la trombofilia son muy bajas y por tanto su contribución escasa.

El estudio de este trabajo está realizado después de la fase aguda del ictus y suspendiendo unos días el tratamiento con dicumarínicos en aquellos pacientes que estaban bajo esa opción terapéutica.

Tampoco se observaron diferencias significativas en los niveles de homocisteína basal ni a los tres meses. A nivel basal se observó una tendencia a unos niveles más altos en el grupo sin alteraciones ecocardiográficas, lo cual probablemente está en relación con la mayor presencia de factores de riesgo vascular (Coull y cols, *Stroke*, 1990; Christen y cols, *Arch of Intern Med*, 2000;) y la mayor presencia de ateromatosis aórtica (Konecky y cols, *Am Heart J*, 1997; Senn y cols, *Stroke*, 2002), ambos en relación con los niveles más altos de homocisteína; no obstante esto sólo se constata en la fase aguda del ictus, cuando menos valorables son los niveles de homocisteína, ya que probablemente se trate de un reactante de fase aguda (Meiklejohn y cols, *Stroke*, 2001; Ribo y cols, *Neurología*, 2004).

Como novedad en este estudio se ha incluido la determinación de la proteína Z; ésta se realizó a los tres meses y tras suspender el tratamiento con dicumarínicos en aquellos pacientes que lo estaban tomando, para así evitar su influencia en los niveles de proteína Z, ya que los dicumarínicos pueden producir una caída importante de los mismos (Miletich y cols, *Blood*, 1987). En esta evaluación de la proteína Z encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, con unos niveles más bajos en el grupo de FOP con ASA.

La proteína Z es una glicoproteína vitamina K – dependiente con similitudes estructurales con la proteína C y los factores VII, IX y X. A pesar de que fue descrita ya en 1977 por Esnouf y Prowse (*Biochim Biophys Acta*, 1977), su función fisiológica en la cascada de coagulación no está todavía bien definida.

Se ha hipotetizado que los niveles bajos de proteína Z son un factor de riesgo protrombótico, aunque su función en el ictus isquémico es controvertido (Hogg y cols, *Biochem Biophys Res Commun*, 1991; Yin y cols, *Proc Natl Acad Sci*, 2000; Vasse y cols, *Lancet*, 2001). Se cree que la forma humana inhibe la formación del trombo. La función fundamental sería la disminución de la coagulación mediante la inhibición del factor Xa en las superficies de fosfolípidos (Broze Jr., *Thromb Haemost*, 2001), en este caso serviría como un cofactor para potenciar la acción del inhibidor de la proteasa dependiente de la proteína Z alrededor de unas mil veces (Tabatabai y cols, *Thromb Haemost*, 2001). Sobre esta base, se ha hipotetizado que los niveles bajos de proteína Z son un factor de riesgo para trombosis (Yin y cols, *Proc Natl Acad Sci*, 2000; Vasse y cols, *Lancet*, 2001). En este estudio no se han evaluado los niveles de este inhibidor.

Si bien el déficit de proteína Z se ha relacionado fundamentalmente con la trombosis arterial, también se ha descrito como un potenciador del fenotipo trombótico venoso en los pacientes con mutación V Leiden (Kemkes-Mathes y cols, *Throm Res*, 1995). Otros autores como Water y cols (*Br J Haematol*, 2004), han propuesto que un déficit del inhibidor de la proteasa proteína Z-dependiente, puede ser una forma potencial de trombofilia y causa de trombosis venosa profunda. Por tanto, a pesar de la falta del hallazgo de trombosis venosa profunda en nuestra serie de pacientes no se puede excluir un papel protrombótico venoso de la proteína Z.

En humanos el déficit de proteína Z se ha asociado a pérdida fetal temprana (Gris y cols, *Blood*, 2002), síndrome coronario agudo (Fedi y cols, *Thromb Haemost*, 2003), colitis isquémica (Koutrobakis y cols, *Dig Dis Sci*, 2003), a la potenciación del fenotipo trombótico en los pacientes con mutación V Leiden (Kemkes-Mathes y cols, *Thromb Res*, 2002), síndrome de Sneddon (Ayoub y cols, *Stroke*, 2004) o síndrome antifosfolípido (Forastiero y cols, *J Thromb Haemost*, 2003).

Respecto a pacientes con ictus, Heeb y cols (*Blood cells molecules and dis*, 2002) han descrito una asociación entre niveles bajos de proteína Z e ictus en varones sin factores de riesgo vascular conocidos como diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaco y la edad. En la serie de la presente tesis, los pacientes tienen una frecuencia baja de factores de riesgo y no encontramos una correlación entre la presencia de estos factores y los niveles bajos de proteína Z (Tabla 5.1).

	Niveles de PZ en $\mu\text{g} / \text{L}$ (Media \pm DE)	p
Sexo		0.42
Hombre	2444.75 \pm 974.53	
Mujer	2293.52 \pm 797.76	
Hipertensión		0.46
No	2420.38 \pm 934.24	
Si	2258.69 \pm 868.22	
Diabetes Mellitus		0.48
No	2412.87 \pm 931.19	
Si	2236.99 \pm 859.58	
Dislipemia		0.35
No	2230.87 \pm 885.68	
Si	2529.44 \pm 1006.9	
Migraña		0.94
No	2536.58 \pm 949.52	
Si	2554.69 \pm 863.44	
Cortocircuito		1
Leve	2479.06 \pm 902.22	
Moderado	2368.32 \pm 989.02	
Masivo	2420.39 \pm 1070.7	

Figura 5.1. Niveles de proteína Z según factores de riesgo vascular y grado de cortocircuito

Otros autores como Kobelt y cols (*Br J Haematol*, 2001), en una serie de pacientes con ictus en los que no se excluyeron pacientes con factores de riesgo, describieron la presencia de niveles altos de proteína Z plasmática con ictus criptogénico. En el estudio de McQuillan y cols (*Stroke*, 2003) se observaron concentraciones más altas de proteína Z en la fase aguda del ictus, particularmente en aquellos secundarios a arteriopatía de

gran vaso, siendo más bajas en otras etiologías como la cardioembólica. Los cambios en los niveles de proteína Z pueden ser reactivos después de la isquemia por lo que su determinación no es fiable en la fase aguda. Durante la fase de convalecencia los niveles son más bajos, sin diferencias entre casos y controles. Por esta razón en la presente tesis doctoral los niveles de proteína Z se midieron tres meses después del ictus, periodo en el que los niveles obtenidos tienen que ser similares a los previos al ictus.

Los datos de este estudio referentes a los niveles de proteína Z ponen de manifiesto un diferente mecanismo patogénico en los pacientes con FOP sin ASA y con ASA. Los niveles bajos de proteína Z se asocian con la presencia de FOP con ASA, y podría explicarse esta relación más por no alcanzar un cierto valor protector ofrecido por valores más altos de proteína Z que por tener un efecto protrombótico directo.

La incidencia de un ictus cardioembólico en estos pacientes puede ser el resultado de la combinación de factores anatómicos y hemostáticos. Un estado protrombótico sistémico afectando el proceso de coagulación en la superficie del endocardio puede ser el primer paso del mecanismo fisiopatológico que conduce a la formación “local” del trombo. La probabilidad de este proceso y por tanto de un embolismo es de esperar que sea mayor en los pacientes con anormalidades anatómicas en el corazón, como la presencia de FOP y/o ASA.

5.5 PATRONES DE INFARTO CEREBRAL EN LA DIFUSIÓN POR RESONANCIA (DRM)

Este es primer estudio en el que se analizaron las alteraciones halladas en la DRM en los pacientes con ictus criptogénicos según la presencia de anomalías septales cardíacas. Hemos encontrado un patrón de infarto diferente en los pacientes con FOP y ASA, con FOP aislado o sin FOP.

La detección de lesiones isquémicas cerebrales agudas múltiples o de una lesión territorial córtico-subcortical en la DRM se asocia de manera independiente con la presencia de un FOP con ASA, pero no con otros factores como el grado de cortocircuito D-I. Estos hallazgos parecen ir en consonancia con observaciones de otros autores que consideran la presencia de ASA como un factor de mayor potencial cardioembólico en los pacientes con FOP (Schneider y cols, *J Am Coll Cardiol*, 1990; Mas y cols, *NEJM*, 2001; Franke y cols, *Eur Heart J*, 2001; Fox y cols, *Am Heart J*, 2003).

Como ya se describió en un trabajo reciente realizado en nuestro centro (Rovira y cols, *Euro Radiol*, 2005), los diferentes patrones vasculares de lesión isquémica aguda visualizados en la DRM nos permiten sugerir el mecanismo etiopatogénico más probable del ictus isquémico. Esta información tiene una especial relevancia para orientar el proceso diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas. Los patrones topográficos en RM y DRM se han asociado con mecanismos patogénicos de ictus, y si bien una lesión subcortical puede tener un origen embólico, la presencia de un patrón fragmentado y de infartos territoriales son más sugestivos de la misma (Singer y cols, *Stroke* 1998; Roh y cols, *Stroke*, 2000; Koennecke y cols, *Cerebrovasc Dis*, 2001; Takahashi y cols, *Acta Neurol Scand*, 2002; Kang y cols, *Arch Neurol*, 2003).

Desafortunadamente no hay una técnica “gold Standard” para validar la etiología *embólica* o *no embólica*; además estos patrones pueden observarse en ausencia de cualquier fuente embólica conocida e incluso hasta casi el 50 % de los pacientes con ictus criptogénico y estudio ecocardiográfico normal de nuestra muestra tienen este patrón sugestivo de mecanismo embólico (figura 4.7)

Koennecke y cols (*Cerebrovasc Dis*, 2001) encontraron una asociación muy frecuente de estos patrones con la fibrilación auricular y con la enfermedad carotídea extracraneal (las dos fuentes embólicas más frecuentes), sugiriendo una alta probabilidad de encontrar estos patrones en ictus de patogenia embólica. El estudio etiológico realizado previamente a la inclusión de los pacientes en nuestra serie permite descartar cualquier otra causa embólica que no fuera las alteraciones del septo, incluyendo alteraciones del ritmo y la patología carotídea; el hallazgo de un mayor porcentaje de patrón embólico en pacientes con FOP y ASA comparado con los de FOP aislado y con aquellos sin alteraciones en el ecocardiograma induce a pensar en una mayor probabilidad de mecanismo embólico en este grupo.

Otros estudios han publicado previamente el hallazgo de características radiológicas sugestivas de patrón embólico en los pacientes con FOP, entre ellos Steiner y cols (*Stroke*, 1998), quienes describieron la mayor presencia de un infarto superficial o infartos en territorios de grandes vasos en pacientes con FOP importantes en comparación con FOP pequeños o sin FOP; no encontraron diferencias en el número de lesiones cerebrales de gran tamaño ni en la presencia de transformación hemorrágica en la TC; en este estudio los datos se obtuvieron indistintamente de la TC o la RM cerebral. En cambio, Lamy y cols (*Stroke*, 2002) no encontraron una mayor frecuencia de características embólicas en pacientes con cortocircuitos importantes en comparación

con pacientes con cortocircuitos pequeños y moderados, lo que está en consonancia con nuestros resultados.

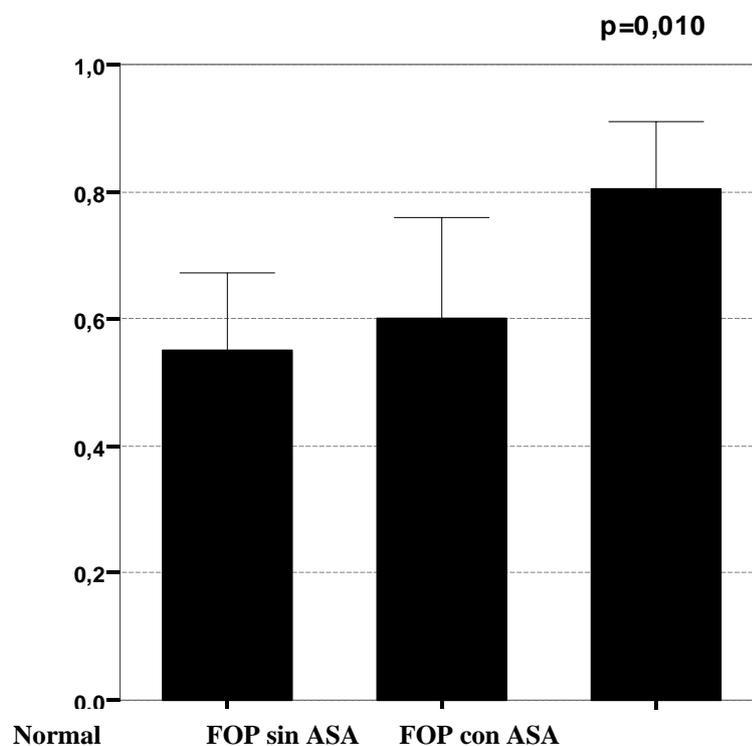


Figura 4.7. Frecuencia de patrón "embólico" en la DRM en función de los hallazgos en ETT/ETE

A pesar de la falta de validación final de estos patrones, el presente estudio señala la utilidad de la DRM para establecer la relación entre las alteraciones del septo y el ictus isquémico y como guía en la toma de decisiones terapéuticas en un paciente determinado. La presencia de un patrón embólico apoya el papel del FOP y/o ASA como una causa potencial de ictus. Con nuestros resultados no podemos descartar que el FOP aislado no cause un ictus cardioembólico y sí sugieren que la probabilidad de que ello ocurra es menor.

Otros factores, aparte de los patrones ecocardiográficos, asociados con los patrones de DRM en el análisis univariante, son la dislipemia y la migraña; sin embargo sólo la presencia de FOP con ASA y la migraña se asociaban independientemente tras realizar el modelo de regresión logística ajustado por factores de riesgo. ¿Por qué la migraña puede asociarse de manera independiente con la presencia de un patrón *embólico* en DRM? No encontramos una teoría clara para explicar esta asociación, quizá la migraña sea un marcador asociado a la presencia de FOP con ASA, o un marcador de otras alteraciones no conocidas (anatómicas o alteraciones del ritmo) que sí podrían ser embolígenas.

5.6 RECURRENCIA DE ICTUS

Para estudiar los factores que pueden predecir la recurrencia de ictus hemos evaluado únicamente a los pacientes con FOP. Como ya publicaron distintos autores la tasa de recurrencia de los pacientes con FOP es baja (Tabla 1.9), y tras constatar también en nuestra serie esta baja recurrencia durante el seguimiento, incluimos también en el análisis a los pacientes que presentaban un ictus previo, ya que realmente también son pacientes que presentaban recurrencia. La presencia de ictus previos ya se ha definido en distintos estudios como predictor de recurrencia posterior (Dearani y cols, *Circulation*, 1999; Wu y cols, *Arch Intern Med*, 2004). Además, la presencia de FOP es un hecho congénito, aunque queda por dilucidar si el diámetro o la movilidad de la pared interauricular pueden ir variando con el tiempo.

Estudio	Riesgo anual de ictus, %
Mas y cols, <i>Am Heart J</i> , 1995	3,4
Laussane Study, Bogousslavski y cols, <i>Neurology</i> , 1996	3,8
La Sapienza Study, De Castro y cols, <i>Stroke</i> , 2000	2,4
French PFO / ASA Study, Mas y cols, <i>NEJM</i> , 2001	2,2
Nedelchev y cols, <i>JNNP</i> , 2002	5,5
PICSS (Homma y cols, <i>Circulation</i> , 2002) – muerte / ictus	7,2

Tabla 1.9 Riesgo anual de recurrencia de ictus en pacientes con FOP

Primero se constató que el tiempo en que se hizo el seguimiento era muy similar al tiempo en que habían presentado los ictus previos.

De los factores de riesgo, la hipertensión arterial y el tabaquismo se asocian independientemente con la recurrencia de ictus isquémico. Como se ha descrito previamente los pacientes con FOP presentan una menor prevalencia de factores de riesgo vascular, pero hasta ahora no se ha descrito una asociación entre la recurrencia y ninguno de los factores clásicos. De hecho Nedeltchev y cols (*JNNP*, 2002), no encontraron relación entre los factores de riesgo vascular y la presencia de antecedentes de ictus en su muestra de pacientes; aunque no valoraron esta asociación en los que presentaron recurrencia en el seguimiento.

En general, cabría pensar que el descenso de TA, disminuiría la presión en aurícula izquierda y por lo tanto favorecería el paso de sustancias o trombos por un posible cortocircuito a través del FOP. No obstante, hemos encontrado precisamente lo contrario.

Aquizan y cols (*Cerebrovasc Dis*, 2005) encontraron un mal control de la tensión arterial y del hábito tabáquico en pacientes que habían tenido un ictus. En el presente estudio, los factores de riesgo se recogían como antecedentes previos al ictus; esto hace pensar que en este grupo el control de la tensión la arterial sería incluso más importante; sin embargo, no hemos podido comprobar si en estos pacientes la tensión arterial presentaba un buen o mal control, solamente la presencia de hipertensión arterial.

Con respecto al tabaquismo, podría estar en relación con el propio efecto del tabaco sobre el ictus isquémico o por la relación de los pacientes fumadores con la trombosis venosa (Hansson y cols, *Arch Inter. Med*, 1999). Aunque esta última posibilidad no se ha podido constatar.

No hemos encontrado ninguna asociación entre las características del DTC y la recurrencia. Respecto a las variables ultrasonográficas, distintos autores, han descrito la asociación de grados más importantes de cortocircuito (Homma y cols, *Stroke*, 1994; Steinert y cols, *Stroke*, 1998; Schuchlenz y cols, *Am J Med*, 2000; Natanzan y cols, *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; Schuchlenz y cols, *Int J Cardiol*, 2005) con la presencia de ictus, excepto el trabajo de Natanzan y cols, que relacionaba el número de burbujas con la producción de ictus. También la presencia de un patrón masivo basal se ha definido como un marcador de riesgo relacionándose con una menor supervivencia (De Castro y cols, *Stroke*, 2000) Incluso en la presente Tesis Doctoral la presencia de un patrón moderado o de una diferencia entre el basal / Valsalva se ha asociado con un patrón embólico en la DRM.

Sin embargo ninguna de estas publicaciones se relaciona claramente a la recurrencia, y se consideran los FOP de riesgo mayor los asociados a hiper movilidad de la pared interauricular.

Al evaluar directamente por ecocardiograma las características anatómicas que pueden asociarse con la recurrencia, hemos encontrado que varias características anatómicas de la aurícula izquierda se relacionaban con la misma. Así, hay una tendencia a un mayor diámetro de la aurícula y a una menor relación E/A transmitral; ello favorecería el paso de trombos entre las dos aurículas, según las condiciones hemodinámicas. No obstante, en el análisis de regresión logística no hemos encontrado relación independiente con la recurrencia.

Tampoco se han encontrado correlaciones con circunstancias que aumenten la presión en la aurícula izquierda precediendo al ictus (Valsalva). En contra de esta idea está el

que dado los Valsalvas que se hacen diariamente y por la prevalencia de FOP en la población general, el riesgo de ictus debería ser mayor de lo que realmente es.

Los dos factores que predicen por sí solos de forma independiente la recurrencia de ictus en estos pacientes son la presencia de aneurisma del septo auricular y la presencia de ateromatosis aórtica moderada. El primero coincide con los resultados de los trabajos publicados por el grupo de Mas y cols (*NEJM*, 2001), que describe la presencia de FOP y ASA como un subgrupo de pacientes con mayor riesgo para la recurrencia y, a su vez, también coincide con la observación previa de que el patrón embólico es más frecuente en el grupo de pacientes con FOP y ASA. Es, como vemos, este grupo de pacientes el que probablemente se beneficiaría más de una opción terapéutica más agresiva (sea médica o con la colocación de un dispositivo).

Por otro lado y por primera vez se describe en la presente Tesis que la presencia de un grado moderado de ateromatosis aórtica es un factor predictor de recurrencia en los pacientes con FOP. Teniendo en cuenta que la población de ictus con FOP suele ser más joven y que la presencia de ateromatosis aórtica aumenta con la edad, llama la atención esta asociación. Podría ser un indicador de que la aterogenicidad podría jugar también un papel en los pacientes con FOP; la tendencia de formación de ateroma en el cayado aórtico podría indicar una mayor facilidad por el endotelio de la pared interauricular para la formación de pequeñas “placas” en el trayecto del FOP y el paso de éstos a la circulación arterial incluida la cerebral.

De hecho se ha publicado el acúmulo local de moléculas de adhesión plaquetaria en el endotelio auricular (Fukuchi t cols, *J Am Coll Cardiol*, 2001). Además, por otro lado, existe una asociación entre trombosis y aterosclerosis, por lo que algunos autores han postulado que sustancias asociadas a la aterosclerosis pueden promover condiciones trombogénicas a nivel local. Entre estas sustancias destacan la proteína-C reactiva y

otras moléculas inflamatorias que producen disfunción endotelial en la aorta humana que lleva a la sobreexpresión y aumento de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), lo que podría favorecer la trombogénesis local (Devaraj y cols, *Circulation*, 2003; Landmesser y cols, *Circulation*, 2004; Nakakuki y cols, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005). Nan y cols (*Surgery*, 2005), van un paso más allá al sugerir que la disminución de la trombomodulina y de la expresión del receptor de la proteína C reactiva formarían parte de la vía intermedia para la trombogénesis local.

Sería interesante analizar estas moléculas en este grupo de pacientes, para confirmar esta hipótesis y poder así optimizar el tratamiento en una parte de estos pacientes hacia un mayor control de los factores de aterogénesis.

La otra posibilidad es que la ateromatosis moderada sea en muchos de estos casos la causa directa del ictus, sin embargo la relación de la ateromatosis moderada con el ictus o la recurrencia según lo publicado no es fuerte como ya se ha comentado previamente (The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group, *NEJM*, 1996).

No hemos encontrado ninguna relación entre las alteraciones de la trombofilia estudiadas y la presencia de recurrencia de ictus, excepto una tendencia con los niveles de la proteína Z. Ésta última podría ser un buen candidato para hallar un marcador bioquímico que nos pueda ayudar a seleccionar los pacientes con un mayor riesgo de recurrencia, sin embargo esta relación no acaba de confirmarse en nuestro estudio con la regresión logística. Esto seguramente es debido a la asociación entre niveles bajos y FOP con ASA, el grupo de pacientes con más riesgo de recurrencia. Esta observación está en consonancia no obstante con el hallazgo de niveles más bajos en pacientes con ictus cardioembólico descrito por McQuillan y cols (*Stroke*, 2003).

Los datos sobre la trombofilia van en contra de publicaciones previas (Bezzi y cols, *Neurol Sci*, 2002; Bruch y cols, *Circulation*, 2002; Pezzini y cols, *Stroke*, 2003; Lichy y cols, *Cerebrovasc Dis*, 2003) que relacionaban una mayor presencia de ictus en los pacientes con FOP y alteraciones en la coagulación, sin embargo en la mayoría de estos estudios la muestra poblacional es pequeña y con métodos poco homogéneos.

Un hallazgo interesante de la presente Tesis Doctoral es la relación clara entre la presencia de un patrón embólico en la DRM y la recurrencia. Esto refuerza la idea, ya expresada al analizar los datos de neuroimagen, de que la técnica de difusión por resonancia magnética nos puede ayudar no sólo a establecer el mecanismo patogénico del ictus isquémico en los pacientes con FOP, sino también a seleccionar a aquellos que tienen un mayor riesgo de recurrencia y seleccionar la opción terapéutica más adecuada. Es necesario recordar que en nuestro estudio, no se ha incluido en la regresión logística el tratamiento que seguía el paciente en el momento de la recurrencia; ello fue debido a que la toma de decisión terapéutica no fue homogénea, en algunos de estos pacientes el FOP se diagnosticó con el segundo ictus e incluso en los pacientes que se diagnosticó en el primer ictus, la instauración de tratamiento no seguía un protocolo estandarizado. Llama la atención que hasta cuatro pacientes no siguieran ningún tipo de tratamiento, y que el resto excepto uno seguía tratamiento antiagregante; por lo que al haberlo incluido, claramente la no anticoagulación se hubiera relacionado únicamente con la recurrencia.

El tema de las opciones terapéuticas es bastante controvertido como se ha explicado en la introducción. Según los resultados de este trabajo el tratamiento con antiagregantes plaquetarios podría no ser suficiente para prevenir un nuevo ictus en los pacientes con

mayor riesgo de recurrencia, lo que refuerza el interés de la realización de estudios cuyo objetivo sea conocer los marcadores asociados con un mayor riesgo de recurrencia de ictus y de aquellos que valoran la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas.

6. CONCLUSIONES

1. En pacientes con ictus isquémico de causa indeterminada, la presencia de FOP con ASA se asocia con un patrón fragmentado o territorial en la DRM, altamente sugestivo de una patogenia embólica.
2. La técnica de resonancia por difusión útil en el conocimiento del mecanismo patogénico del ictus isquémico en los pacientes con FOP, y en la selección de aquellos con mayor riesgo de recurrencia.
3. Niveles más bajos de proteína Z se observan con más frecuencia en pacientes con ictus y FOP con ASA. Respecto a los parámetros clásicos de trombofilia no se observa una relación clara con las alteraciones septales
4. La presencia de ASA, ateromatosis moderada del cayado aórtico, la hipertensión arterial y el tabaquismo predicen de manera independiente la recurrencia de ictus en los pacientes con FOP.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Adams HP Jr. Patent foramen ovale: paradoxical embolism and paradoxical data. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:15-20.
- Adams PH, Bendicen B, Kappelle J, Biller J, Lovess Gordon S, Marsh R. TOAST investigator. Classification of subtypes of acute ischemia stroke. *Stroke* 1993; 24: 35 – 41.
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002 Nov 21;347(21):1713-6.
- Albers GW, Comess KA, DeRook FA, Bracci P, Atwood JE, Bolger A, Hotson J. Transesophageal echocardiographic findings in stroke subtypes. *Stroke.* 1994; 25:23-28.
- Álvarez Sabín J. Patología cerebrovascular. En Rodés J, Carmé X, Trilla A (eds). *Manual de Terapéutica Médica.* Barcelona: Masson, 2002: 527-541.
- Álvarez Sabín J. Patología cerebrovascular isquémica. Barcelons: Publicaciones Permanyer, 2000.
- Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. *Heart* 2002; 88: 104-110.
- Anderson RH, Webb S, Brown NA. Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its development components. *Clin Anat* 1999; 12:362-374.
- Anzola GP. Clinical impact of *patent foramen ovale diagnosis with transcranial Doppler.* *European Journal of Ultrasound* 2002; 16: 11-20.
- Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura. A Transcranial Doppler study. *Neurology* 1999; 52: 1622-1625.
- Arquizan C, Coste J, Touboul P-J. Is patent foramen ovale a family trait?. A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke* 2001; 32: 1563-6.
- Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 1982; 2: 179-197.
- Au VW, Walsh G, Forn G. Computed tomography pulmonary angiography with perlvic venography in the evaluation of thrombo-embolic disease. *Australas Radiol* 2001; 45:141-5 (Abstract)
- Ay H, Buonanno FS, Abraham SA, Kistler JP, Koroshetz WJ. An electrocardiographic criterion for diagnosis of patent foramen ovale associated with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1393- 1397.
- Ayoub N, Esposito G, Barete S, Soria C, Piette JC, Francès C. Protein Z deficiency in Antiphospholipid-Negative Sneddon's Syndrome. *Stroke.* 2004;35:1329-1332.

Azarbal B, Tobis J, Suh W, Chan V, Dao C, Gaster R. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb 15;45(4):489-92.

Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identified subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-6.

Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol* 2003 Aug 54 (2): 227-34.

Beighton PH, Richards PR. Cardiovascular disease in air travellers. *Br Heart J* 1968; 30: 367-372.

Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis, Myers KA, Winford M. Venous thromboembolism from air travel: the LONFLIT study. *Angiology* 2001; 52: 369-374.

Belkin RN, Waugh RA, Kisslo J. Interatrial shunting in atrial septal aneurysm. *Am J Cardiol* 1986;57:310-312.

Belvis R, Masjuan J, García – Barragán N, Cocho D, Martí-Fàbregas J, Santamaría A, Leta RG, Martínez Castrillo JC, Fernández-Ruiz LC, Gilo F, Martí- Vilalta JL. Stroke and pulmonary thromboembolism after a long flight. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 1-3.

Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi – Meskishvili V, Weng Y, Lange PE, Hetzer R. Incidence of atrial flutter / fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Rhorac Surg* 1999; 68: 75-78.

Berkompas DC, Sagar KB. Accuracy of color Doppler transesophageal echocardiography for diagnosis of patent foramen ovale. *J Am Soc Echo* 1994; 7:253-256.

Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, Amarenco P. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke*. 2000; 31:398-403.

Bewick DJ, Montague TJ. Atrial septal aneurysm: spectrum of clinical and echocardiographic presentations. *Can Med Assoc J*. 1987;136:609-611.

Bezzi G, Bolzani W, Compagnoni V, Galimi R, Palmieri MG, Bianchi C. Factor V Leiden mutation and patent foramen ovale in ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2002 Dec;23(5):229-31.

Blersch WK, Draganski BM, Holmer SR, Koch HJ, Sclachetzki F, Bogdahn U, Holscher T. Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002; 225: 693- 699.

Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X et al. The Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne Study. *Neurology* 1996; 46:1301-5

Brand A, Karen A, Branski D, Abrahamov A, Stern S. Natural course of atrial septal aneurysm in children and the potential for spontaneous closure of associated septal defects. *Am J Cardiol* 1989; 64: 996-1001.

Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, Haass M, Schraeder R, Scholtz W, Strasser RH. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2019-2025.

Braun M, Gliach V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, Haass M, Schraeder R, Strasser RH. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism: periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur J Heart* 2004;25:424-430.

Broze GJ Jr. Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86:8-13.

Bruch L, Parsi A, Grad MO. Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single – center experience. *Circulation* 2002; 105: 2845-2848.

Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septum aneurysms: a prospective, long-term study. *Am Heart J.* 2000; 139:149-152.

Burns PN, Powers LE, Simpson DH, Uhlenforf V; Fritzsche T. Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol* 1996; 51 (supl 1): 50-55.

Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, Jeanrenaud X, Lamy C, Zuber M, Mas JL; Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm Study Group. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 441-446.

Cabanes L, Mas JL, Cohen A 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.

Carroll JD, Dodge S, Groves BM. Percutaneous patent foramen ovale closure. *Cardiol Clin* 2005;23:13-33

Censori B, Colombo F, Valsecchi MG et al. Early transesophageal echocardiography in cryptogenic and lacunar stroke and transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 198; 64: 624-627.

Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci.* 1998 Oct 8;160(2):158-60.

Chiari H. Über Netzbildungen im rechten Vorhof des Herzens. *Beitr PATHOL Anat* 1897; 21: 1722-1726.

Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood Levels of Homocysteine and Increased Risks of Cardiovascular Disease: Causal or Casual? *Archives of Internal Medicine*, February 28, 2000; 160(4): 422 - 434.

Clarke NR, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunt. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5:176-181.

Claver E, Larrousse E, Bernal E et al. Giant thrombus trapped in foramen ovale with pulmonary embolus and stroke. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:916-8.

Cohen JS, Patton DJ, Giuffre RM. The crochetage pattern in electrocardiograms of pediatric atrial septal defect patients. *Can J Cardiol* 2000; 16: 1241-1247 (Abstract)

Comess KA, DeRook FA, Beach KW Lytle NJ, Golby AJ, Albers GW. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1598-603.

Connuck D, Sun JP, Super DM, et al. Incidence of patent ductus arteriosus and patent foramen ovale in normal infants. *Am J Cardiol* 2002; 89:244-247.

Corrin B. Paradoxical embolism. *Br Herat J* 1964; 26:549-53.

Coull BM, Malinow MR, Beamer N, Sexton G, Nordt F, de Garmo P. Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*. 1990; 21: 572-576

Cramer S. Patent foramen ovale and its relationship with stroke. *Cardiol Clin* 23 (2005) 7-11

Cramer SC, Rordorf G, Maki JH et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35:46-50.

Cramer SC, Maki JH, Waitches GM et al. Paradoxical emboli from calf and pelvic veins in cryptogenic stroke. *J Neuroimaging* 2003; 13:218-23.

Cramer SC, Rordorf G, Kaufman JA et al. Clinically occult pelvic-vein thrombosis in cryptogenic stroke. *Lancet* 1998; 351:1927-8.

Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke*. 2003 Apr;34(4):932-7.

Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol*. 1999 Jan;15(1):57-64.

Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, Griffini S, Pezzini A, Padovani A. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. *J Headache Pain*. 2005 Sep;6(4):328-30.

Daniels C, Weytjens C, Cosyns B, Schoors D, De Sutter J, Paelinck B, Muyltermans L, Van Camp G. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiography* 2004; 5: 449-452.

De Belder MA, Tourikis L, Leech G et al. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992; 69:1316-20.

De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; 31: 2407-13.

Del Sette, Angeli S, Leandri M. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovascular Dis* 1998;8:327-330.

Dearani JA, Urgulu BS, Danielson GK. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999; 100 (19, supl): II171-II175.

Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):398-404.

Devuyst G, Piechowski-Jozwiak B, Karapanayiotides T, Fitting JW, Kemeny V, Hirt L, Urbano LA, Arnold P, van Melle G, Despland PA, Bogousslavsky J. Controlled contrast transcranial Doppler and arterial blood gas analysis to quantify shunt through patent foramen ovale. *Stroke*. 2004;35:859-863.

Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996; 47: 1162-1166.

Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461-5.

Di Tullio MR, Sacco RL, Massaro A, Venketasubramanian N, Sherman D, Hoffmann M, Mohr JP, Homma S. Transcranial doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Int J Card Imaging*. 1993;9:1-5.

Di Tullio MR, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke*. 1993;24:1020-1024.

Divekar A, Gaamangwe T, Shaikh N. Cardiac perforation after device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1213-1218.

Djaiani G, Phillips – Bute B, Podgoreanu, Messier RH, Mathew JP, Clements F, Newman MF. The association of patent foramen ovale and atrial fibrillation after coronary bypass graft surgery. *Anest Analg* 2004; 98: 585 – 589.

Dodge SM, Hassell K, Anderson CA, S  ller J, Groves , Carroll JD. Antiphospholipid are common in patients referred for percutaneous patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc interv* 2004; 61: 123-127.

Dodge S, Hassell K, Keller J. Arterial hypercoagulability is a common findins in patients referred for percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary prevention of systemic thromboembolization. *American Heart Association 4th Scientific Forum on Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke*. November 2002.

Donnan GA, Davis SM. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure by further randomized trial is required !. *Stroke* 2004; 35: 806.

Droste DW, Schmidt- Rimpler C, Wichter T, Dittrich R, Ritter M, Stypmann J, Ringelstein EB. Right-to-left shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:191-196.

Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, Strypmann J, Dittrich R, Ritter M, Moeller M, Freund M, Ringlestein EB. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke*. 2002;33:2211-2216.

Du ZD, Cao QL, Joseph A. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism : intermediate-term risk of recurrent neurological events. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; 55:189-194.

Eichhorn P, Vogt P, Ritter M, Widmer V, Jenni R. Abnormalities of the atrial septum in adults: kind, prevalence and clinical relevance. *Schweiss Med Wochenschr* 1995; 125: 1336-1341 (abstract).

Eldridge MW, Dempsey JA, Haverkamp HC, Loveringb AT, Hokanson JS. Exercise-induced intrapulmonary arteriovenous shunting in healthy humans. *J Appl Physiol* 2004; 97: 797-805.

Esnouf MP, Prowse CV. The gamma-carboxy glutamic acid content of human and bovine prothrombin following warfarin treatment. *Biochim Biophys Acta*.1977; 490: 471-6

Fawcett E, Blachford JV. The frequency of an opening between the right and left auricles at the seat of the foetal foramen ovale. *J Anat Physiol* 1900; 35: 65-70.

Fedi S, Sofi F, Brogi D, Tellini I, Cesari F, Sestini I, Gazzini A, Comeglio M, Abbate R, Gensini GF. Low protein Z plasma levels are independently associated with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost.* 2003 Dec; 90 (6):1173-8.

Foerch C, Kessler KR, Steinmetz H, Sitzer M. "Economy class" stroke syndrome. *Neurology* 2004; 62:1026.

Forastiero RR, Martinuzzo ME, Lu L, Broze GJ. Autoimmune antiphospholipid autoantibodies impair the inhibition of activated factor X by protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2003 Aug;1(8):1764-70.

Forteza A, Koch S, Romano J, Zych G, Bustillo IC, Duncan R, Babikian VL. Transcranial Doppler detection of fat emboli. *Stroke* 1999; 30: 2687-2691.

Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovale: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J.* 2003; 145:730-736.

Franke A., Hanrath P. The role of atrial septal abnormalities in cryptogenic stroke – still questionable?. *European Heart Journal* (2001) 22, 198-200.

Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, Katori Y, Baba S, Fuduka K, Yagi T, Iguchi A, Yokoyama H, Miura M, Kagaya Y, Sato S, Tabayashi K, Shirato K. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 2001 Apr; 37(5): 1346-42

Furlan AJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: Yes. *Stroke* 2004; 35:803-804.

Gallet B, Malergue MC, Adam C, Saudemont JP, Collot AM, Druon MC, Hiltgen M. Atrial septal aneurysm: a potential cause of systemic embolism: an echocardiography study. *Br Heart J.* 1985; 53:292-297.

Gautier JC, Durr A, Koussa S et al. Paradoxical cerebral embolism with a patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1:193-202.

Gershman GA. Networks in the right side of the heart. *Br Heart J* 1956; 18: 320-326.

Giardini A, Donti A, Formigari A. Comparison of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with versus without thrombophilia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1012-1016.

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.

Greer DM, Buonanno FS. Cerebral infarction in conjunction with patent foramen ovale and May-Thurner syndrome. *J Neuroimaging* 2001; 11:432-4.

Gris JC, Quere I, Dechaud H, Mercier E, Pincon C, Hoffel M, Vasse M, Mares P. High frequency of protein Z deficiency in patients with unexplained early fetal loss. *Blood*. 2002; 99: 2606-2608.

Ha JW, Shin MS, Kang S, Pyun WB, Jang KJ, Byun KH, Rim SJ, Huh J, Lee BI, Chung N. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol* 2001; 87:669-671.

Hagen PT, Scholz DG, Evans WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life and autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 318:1148-52.

Hamman GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, Strirmatter M, Jost V, Berg G, Stop M, Schimrigk K, Schieffer H. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology*. 1998; 50:1423-1428.

Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M. Patent foramen ovale and brain infarct: echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke*. 1994;25:782-786.

Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, Edwards WD, Reeder GS, Hagler DJ, Seward JB. Diagnosis and classification of atria aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1370-1382 (Abstract).

Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999 Sep; 159(16):1886-90.

Harpaz D, Motro M, Kaplinsky E, Vered Z. Right-to-left shunt through a patent foramen ovale caused by severe tricuspid regurgitation detected with color Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiography. J Am Coll Cardiol* 1992; 5:77-80

Hausmann D, Mugge A, Becht I et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992; 70: 668-72.

Hausmann D, Mugge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1030-1038.

Heeb M., Paganini-Hill A, Griffin J, Fisher M. Low Protein Z levels and Risk of Ischemic Stroke: Differences by diabetic status and gender. *Blood cells, molecules and diseases*. 2002. 29(2) Sept/Oct:139-144.

Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology). American Heart Association. *Circulation* 1996; 93:2212-45.

Hogg PJ, Stenflo J. Interaction of human protein Z with thrombin: evaluation of the species in the interaction between bovine and human protein Z and thrombin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 178:801-7

Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale an stroke. *Circulation* 2005; 112:1063-1072.

Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Mohr JP; PICSS Investigators. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke.* 2004 Sep;35(9):2145-9

Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1066-1072.

Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR et al. 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.

Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997; 28: 2376-2381.

Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiography study. *Stroke* 1994; 25:582-586.

Horner S, Ni XS, Weihs W, Harb S, Augustin M, Duft N, Niederkorn K. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci* 1997; 150: 49-57.

Horowitz MB, Carrau R, Crammond D, Kanal E. Risks of tumor embolization in the presence of an unrecognized patent foramen ovale: case report. *ALNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 982-984.

Horowitz LN, Kay HR, Kutalek SP, Discigil KF, Webb CR, Greenspan AM, Spielman SR. Risks and complications of clinical cardiac electrophysiologic studies: a prospective analysis of 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1261-1266.

Hung J, Landzberg M, Jenkins K. Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1311-1316.

Hust MH, Staiger M, Braun M. Migration of paradoxical embolus through a patent foramen ovale diagnosed by echocardiography: successful thrombolysis. *Am Heart J.* 1995;129:620-622.

Informe ISEDIC. Impacto social de los enfermos dependientes por Ictus. 2004 (2ª Edición)

International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-28.

Isayev Y, Chan RK, Pullicino PM. “ Economy class” stroke syndrome?. *Neurology* 2002; 58: 960-961.

Jauss M, Zanette E for the Consensus Conference. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490-496.

Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dondorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke*. 1994;25:1265-1267.

Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 381-384.

Johnson BI. Paradoxical emboli. *J Clin Pathol* 1951; 4: 316-32.

Jones EF, Calafiore P, Donnan GA, Tonkin AM. Evidence that patent foramen ovale is not a risk factor for cerebral ischemia in the elderly. *Am J Cardiol* 1994; 74: 596-599.

Kakkos SK, Geroulakos G. Economy class stroke syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 239-243.

Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S. Association of ischemic lesions patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch Neurol*. 2003 Dec; 60 (12): 1730-34.

Kapadia SR. Patent formaen ovale closure: Historical perspective. *Cardiol Clin* 2005; 23: 73 -83.

Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects?. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:786-792.

Karnik R, Stöllberger C, Valentin A, Winkler WB, Slany J. Detection of patent foramen ovale by transcranial contrast Doppler ultrasound. *Am J Cardiol*. 1992;69:560-562.

Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet*. 1992;340:561-564.

Katayama H, Mitamura H, Mitani K, Nakagawa S, Ui S, Kimura M. Incidence of atrial septal aneurysm: echocardiographic and pahologic analysis. *J Cardiol (Japón)*. 1990; 20:411-421 (Abstract)

Kawamata T, Takeshita M, Ishizuka N, Hori T. Patent foramen ovale as a possible risk factor to cryptogenic brain abscess: report of two cases. *Neurosurgery* 2001; 49: 204-206.

- Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001; 32:262-7.
- Kemkes-Matthes B., Nees M, Kuhnel G, Matzdorff A, Mallthes KJ. Protein Z influences the prothrombotic phenotype in factor Leiden patients. *Thromb Res* 2002; 106:183-185.
- Kemkes-Matthes B, Mathes KJ. Protein Z deficiency: a new cause of bleeding tendency. *Thromb Res.* 1995;79:49-55.
- Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Sep;38(3):613-23.
- Kerut EK, Truax WD, Borreson TE, Van Meter KW, Given MB, Giles TD. Detection of right to left shunts in decompression sickness in divers. *Am J Cardiol* 1997; 79: 377-378.
- Kessel-Schaefer A, Lefkovits M, Zellweger MJ, Brett W, Ruter F, Pfisterer ME, Buser P. Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Circulation* 2001; 103: 1928.
- Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2003;139:753-760.
- Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke.* 1999; 30: 1174–1180.
- Kimura K, Minematsu K, Wada K, Yasaka M, Tagaya M, Kuribayashi S, Yamaguchi T. Transcranial Doppler of a paradoxical brain embolism associated with a pulmonary arteriovenous fistula. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1881-1884.
- Kiserud T, Rasmussen S. Ultrasound assessment of the foetal foramen ovale. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 119-124.
- Kizer JR, Silvestre FE, Kimmel SE, Cáncer SE, Wiegers SE, Edwin MB, Schalm SA, Viswanathan MN, Pollard JR, Keane MG, Sutton MG. Racial differences in the prevalence of cardiac sources of embolism in subjects with unexplained stroke or transient ischemic attack evaluated by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2002; 90: 395-400.
- Klötzsch C, Sliwka U, Berlit P, North J. An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia: analysis of 53 consecutive patients. *ArchNeurol* 1996; 53: 504-508.
- Klötzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast – TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994; 44: 1603-1606.

Knauth M, Ries S, Pohimann S, Kerby T, Forsting M, Daffertshofer M, Hennerici M, Sartor K. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *BMJ*. 1997 Mar 8;314(7082):701-5.

Kobelt K, Biasiutti FD, Mattle HP, Lammle B, Wuillemin WA. Protein Z in ischaemic stroke. *Br J Haematol*. 2001;114:169-73.

Koennecke HC, Bernarding J, Braun J, Faultich A, Hofmeister C, Nohr R et al. Scattered brain infarct pattern on disffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Dis*. 2001; 11(3):157-63.

Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2735-40.

Konecky N, Malinow MR, Tunick PA, Freedberg RS, Rosenzweig BP, Katz ES, Hess DL, Upson B, Leung B, Perez J, Kronzon I. Correlation between plasma homocyst(e)ine and aortic atherosclerosis. *Am Heart J*. 1997; 133: 534–540.

Koutroubakis IE, Theodoropoulou A, Sfiridski A, Kouroumalis EA. Low plasma protein Z levels in patients with ischemic colitis. *Dig Dis Sci* 2003 Sep;48 (9):1673-6.

Krumdordf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, Sievert H. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen oval devices in 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:310-312.

Krumdordf U, Keppeler P, Horvath K, Zadan E, Schrader R, Sievert H. Catheter closure of atrial septal defects and patent foramen ovale in patients with an atrial septal aneurysm using different devices. *J Interv Cardiol*, 2001;14:49-55.

Lamy C, Oppenheim C, Calvet D, Domingo V, Naggara O, Meder J, Mas J. Diffusion-weighted MR imaging in transient ischaemic attacks. *Eur Radiol*. 2006 Jan 5;:1-6

Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D et al. Clinical and imaging findings in cryptogenetic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke*. 2002; 33:706-711.

Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis ? *Circulation* 2004 Jun 1;109 (21 Suppl 1): II 27-33.

Langholz D, Louie EK, Konstadt SN, Rao TL, Scanlon PJ. Transesophageal echocardiographic demonstration of distinct mechanisms for right to left shunting across a patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1112-1117.

Lapostolle F, Borron SW, Surget V, Sordelet D, Lapandry C, Adnet F. Stroke associated with pulmonary embolism after air travel. *Neurology*. 2003; 60:1983-1985.

Lechat P, Mas JL, Lascault G. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318:1148-52.

Lev M. Premature closure of the foramen ovale. *Am Heart J*. 1963; 65: 638-647.

Lichy C, Reuner KH, Buggle F, Litfin F, Rickmann H, Kunze A, Brandt T, Grau A. Prothrombin G20210A mutation, but not factor V Leiden, is a risk factor in patients with persistent foramen ovale and otherwise unexplained cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(1):83-7.

Longhini C, Brunazzi MC, Musacci G; Caneva M, Bandello A, Bolomini L, Barbiero M, Toselli, Barbaresi F. Atrial septal aneurysm: echopolucardiographic study. *Am J Cardiol* 1985; 56:653-656 (Abstract)

Loud PA, Katz DS, Bruce DA et al. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001; 219:419-502.

Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004 Feb 24; 62 (4): 569-73.

Madala D, Zaroff JG, Hourigan I, Foster E. Harmonic imaging improves sensitivity at the expense of specificity in the detection of patent foramen ovale. *Echocardiography*, 2004;21:33-36.

Martin F, Sanchez PL, Doherty E, Colon-Hernandez PJ, Delgado G, Inglessis I, Scott N, Hung J, King ME, Buonanno F, Demirjian Z, de Moor M, Palacios IF. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation*. 2002 Aug 27;106(9):1121-6.

Mas JL, Arquizan C, Lamy C et al, for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial aneurysm or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-6.

Mas JL, Zuber m. The French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Am Heart J* 1995; 130:1083-8.

Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M, Olidani A, Longhini C, Mattioli G. Association between atrial septal aneurysm and patent foramen ovale in young patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Cerebrovascular Dis* 2003; 15: 4-10.

McQuillan A, Eikelboom J, Hankey G, Baker R, Thom J, Staton J, Yi Q, Cole V. Protein Z in ischemic stroke and its etiologic subtypes. *Stroke*. 2003; 34:2415-2419.

Meiklejohn DJ, Vickers MA, Dijkhuisen R, Greaves M. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):57-62.

Meister SG, Grossman W, Dexter L, Dalen JE. Paradoxical embolism. Diagnosis during life. *Am J Med* 1972; 53: 292-298.

Menassa L, Haddad S, Aoun N, Slaba S, Atallah N. Isolated brain metastases of osteosarcoma in a patient presenting with a patent foramen ovale. *Eur Radiology* 1997; 7: 365-367.

Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, Kasner SE, for the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62:1042-1050.

Miletich JP, Broze GJ Jr. Human plasma protein Z antigen: range in normal subjects and effect of warfarin therapy. *Blood*. 1987; 69:1580-1586.

Mirode A., Tribouilly C, Boey S, Hadj Kacem L, Choquet D, Lesbre JP. Aneurysmes du septum interauriculaire: apport de l'échographie transoesophagienne: relation avec les accidents systemiques emboliques. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1993 ; 42 :7-12 (Abstract)

Mitchell I, McKenzie T, Nikolic G. Crochetage. *Heart Lung* 2002; 31:79-80.

Mohr JP. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318:1197-8.

Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group.. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-51

Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D, Rubel D, Schröder R, Nowak B, Fach WA, Kauczor HU, Voigtlaender T. Diagnosis of patent foramen ovale using contrast-enhanced dynamic MRI: a pilot study. *AJR* 2005; 184:234-240.

Morishita Y, Yamashita M, Yamada K, Arikawa K, Taira A. Cyanosis in atrial septal defect due to persistent eustachian valve. *Ann Thorac Surg*. 1985; 40:614-616 (Abstract).

Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci* 2002 Mar; 22 (6): 449-54.

Mügge A, Daniel WG, Angermann C., Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, Freedberg RS, Keren A, Denning K, Engberdin R, Sutherland GR, Vered Z, Erbel R, Visser CA, Lindert O, Hausmann D, Wenzlaff P. Atrial septal aneurysm in adult patients: a multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995; 91:2785-2792.

Nagano K, Otsubo R, Yasaka M, Kajimoto K, Oe H, Nagatsuka K, Naritomi H. Stroke recurrence in patients with brain embolism and patent foramen ovale--association with deep vein thrombosis detected by ultrasonography. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004 Jan;44(1):7-13.(Abstract)

- Nakakuki T, Ito M, Iwasaki H, Kureishi Y, Okamoto R, Moriki N, Kongo M, Kato S, Yamada N, Isaka N, Nakano T. Rho/Rho-kinase pathway contributes to C-reactive protein-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Oct;25(10):2088-93.
- Nan B, Yang H, Yan S, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. C-reactive protein decreases expression of thrombomodulin and endothelial protein C receptor in human endothelial cells. *Surgery.* 2005 Aug; 138 (2): 212-22.
- Natanzan A, Goldman ME. Patent foramen ovale: Anatomy versus patophysiology – which determines stroke risk !. *J Am Soc Echocardiography* 2003 Jan; 16 (1): 71-6.
- Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, Sturzenegger M, Vella EE, Windecker S, Meier B, Mattle HP. Outcome of patients with cryptogenetic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:347-350.
- Nellessen U, Daniel WG, Matheis G, Oelert H, Depping K, Lichtlen PR. Impeding paradoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5: 1002-1004.
- Nemec JJ, Marwick TH, Lorig RJ, Davidson MB, Chimowitz MI, Litowitz H, Salcedo EE. Comparison of transcranial Doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right to left shunts. *Am J Cardiol* 1991;68:1498-1502.
- Nkomo VT, Theuma P, Maniu CV, Chandrasekaran K, Miller FA, Schaff HV, Petty GW, Miller TD. Patent foramen ovale transcatheter closure device thrombosis. *Mayo Clin Proc.* 2001 Oct;76(10):1057-61.
- Oliver JM, Gallego P, González A, Benito F, Sanz E, Aroca A, Mesa JM, Sobrino JA. Surgical closure of atrial septal defect before or after the age of 25 years. Comparison with the natural of unoperated patients. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 953 – 961.
- Oliver JM, Gallego P, González A, Benito F, Mesa JM, Sobrino JA. Predisposing conditions for atrial fibrillation in atrial septal defect with and without operative closure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 39-43.
- Oneglia C, Faggiano P, Sabatini T, Ghizzoni G, Rusconi C. Aneurisma del setto atriale ed anomalie associate: esperienza personale su 38 casi. *Minerva Cardioangiol (Italia).* 1993; 41:95-100 (Abstract)
- 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.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-9

Parsons FG, Keith A. Seventh report of the Committee of Collective Investigation of the Anatomical Society of Great Britain and Ireland, for the years 1896-1897. *J Anat Physiol* 1897; 32: 164-186.

Patten BM. The closure of the foramen ovale. *Am J Anat* 1931; 48:19-44.

Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gómez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 1223-1229.

Pell A, Hugues D, Keating J, Christie J, Busuttill A, Sutherland GR. Brief report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *New Engl J Med* 1993; 329: 926-929.

Penther P. Patent foramen ovale: an anatomical study. A propos of 500 consecutive autopsies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87:15-21.

Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003;34:28-33.

Petty GW, Khandheria BK, Chu CP, Sicks JD, Whisnant JP. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction. *Arch Neurol* 1997; 54:819-22.

Pfleger S, Konstantin Haase K, Stark S, Latsch A, Simonis B, Scherhag A, Schumacher, Voelker W, Borggreffe M. Haemodynamic quantification of different provocation manoeuvres by simultaneous measurement of right and left atrial pressure: implications for the echocardiographic detection of persistent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2; 88-93.

Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WI. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004; 62: 1439-1440.

Powell AJ, Tsai-Goodman B, Prakash A, Greil GF, Geva T. Comparison between phase-velocity cinemagnetic resonance imaging and invasive oximetry for quantification of atrial shunts. *Am J Cardiol* 2003; 91:1523-1525.

Powell EDU, Mulaney JM. The Chiari network and the valve of the inferior vena cava. *Br Heart J*; 1960; 22: 579-584.

Purroy P; Montaner J; Rovira A; Delgado P; Quintana M; Álvarez-Sabín J. Higher Risk of Further Vascular Events Among Transient Ischemic Attack Patients With Diffusion-Weighted Imaging Acute Ischemic Lesions. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2313-9

Raffa H, al-ibrahim K, Kayali MT, Sorefan AA, Rustom M. Central cyanosis due to prominence of the eustachian and thebesian valves. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:159-160 (abstract).

Ranoux D, Cohen A, Cabanes L et al. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism?. *Stroke* 1993; 24:31-4.

Ribo M, Montaner J, Monasterio J, Molina C, Arenillas J, Chacon P, Alvarez-Sabin J. Role of homocysteine in the acute phase of stroke. *Neurologia*. 2004 Jan-Feb;19(1):10-4.

Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RLO, Di Tullio MR, Sciaccia RR, Mohr JP, for the PICSS Investigators. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003;34:2097-2102.

Roh J, Kang D, Lee S, Yoon B, Chang K. Significance of acute multiple brain infarction on Diffusion- Weighted imaging. *Stroke*. 2000; 31: 668-694.

Roudaut R, Gosse P, Chague F, Dehant P, Choussat A, Dallochio M. Clinical and echocardiographic features of the aneurysm of the atrial septum in infants and adults: experience with 44 cases. *Echocardiography* 1989; 6:357-362.

Rouesnel P, Babuty D, Fauchier L, Saudeau D, Hurreesing R, Cosnay P, Garnier LF. Comparative study of atrial vulnerability in patients with unexplained stroke or lone atrial paroxysmal fibrillation. *Ann Cardiol Angiol (Paris)* 2003; 52: 220-225.

Rovira A, Grivé E, Rovira A, Alvarez Sabin J. Distribution territories and causative mechanisms of stroke. *Eur Radiol* 2005 Mar; 15 (3)

Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, Grive E, Molina C, Alvarez-Sabin J. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002; 23: 77-83.

Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-90.

Samir K. Patent foramen ovale closure: Historical perspective. *Cardiol Clin* 23 (2005): 73-83.

Scammon RE, Norris EH. On the time of the post-natal obliteration of the fetal blood-passages (foramen ovale, ductus arteriosus, ductus venosus). *Anat Rec* 1918; 15: 165-180.

Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996; 77:1202-1209.

Schneider B, Hoffmann T, Justen MH, Meinertz. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events?. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:203-210.

Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transesophageal echocardiography: relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 1000-1009.

Schreiner G, Erbel R, Mohr-Kahaly S, Kramer G, Henkel B, Meyer J. Nachweis von aneurysmen des vorhofseptums mit hilfe der transösophagealen echokardiographie. *Z Kardiol.* 1985; 74:440-444.

Schroeckenstein RF, Wasenda GJ, Edwards JE. Valvular competent patent foramen ovale in adults. *Minn Med* 1972; 55: 11-13.

Schuchlenz HW, Weihs W, Berghold A, Lechner A, Schmidt R. Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *Int J Cardiol.* 2005 May 11;101(1):77-82.

Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:231-233.

Schuchlenz HW, Schmidt R, Weihs W, Lechner A, Abteilung M. Secondary prevention of cerebrovascular events associates with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: Austrian – PFO – Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003: 496A.

Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000; 109:456-62.

Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, Stein JL, Gamillscheg A, Rehak P. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke.* 2002; 33:293-296.

Schulz UG, Briley D, Meagher T, Molyneux A, Rothwell PM. Abnormalities on diffusion weighted magnetic resonance imaging performed several weeks after a minor stroke or transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jun;74(6):734-8.

Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, Wittich I, Babikian VL, Klingelhofer J. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1999; 30: 1234-1239.

Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, Meier B, Windecker S. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004; 62: 1399-1401.

Schwerzmann M, Seiler C, Lipp E, Guzman R, Lvblad K, Kraus M, Kucher N. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med* 2001; 134: 21-24.

Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485-1489.

Seib GA. Incidence of the patent foramen ovale cordis in adult American whites and American Negroes. *Am J Anat* 1934; 55:511-525.

Sen S, Oppenheimer SM, Lima J, Cohen B. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Stroke*. 2002 Apr;33(4):930-5.

Serena J. Capítulo 10. Doppler transcraneal en situaciones especiales: embolia paradójica. En: Molina C, Serena J, Alvarez-Sabin J. *Manual de Doppler transcraneal*. Aula médica ediciones, Barcelona 2000.

Serena J. Ictus de causa desconocida y foramen ovale permeable. *Neurología* 2000; 15: 23-31.

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: 1322-1328

Seward JB, Hayes DL, Smith HC. Platypnea – Ortheodoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 221-231.

Shanoudy H, Soliman A, Raggi P, Win Liu J, Rusell DC, Jamurkli NF. Prevalence of patent foramen ovale and its contribution to hypoxemia in patients with obstructive sleep apnoea. *Chest* 1998; 113; 91-96.

Shapiro GC, Leibowitz DW, Oz MC, Weslow RG, Di Tullio MR, Homma S. Diagnosis of patent foramen ovale with transesophageal echocardiography in a patient supported with a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14:594-597 (Abstract)

Sharma M, Teague SM, Voyles WF. Demonstration of paradoxical embolization using transcranial Doppler contrast echo. *Circulation* 1988; 78: II-441.

Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med*. 1978; 102:62-65 (Abstract)

Silversides CK, Siu SC, McLaughlin Pr, Haberes HL, Webb GD, Benson L, Harris L. Symptomatic and arrhythmias and transcatheter closure of atrial septal defects in adult patients. *Heart* 2004; 90: 1194 – 1198.

Singer MB, Chong J, Lu D, Schoneville WJ, Tuhim S, Atlas S. Diffusion-weighted MRI in acute subcortical infarction. *Stroke*. 1998; 29:133-136.

Siostrzonek P, Lang W, Zangeneh M, Gossinger H, Stumpflen A, Rosenmayr G, Heinz G, Schwarz M, Zeiler K, Mosslacher H. Significance of left-sided heart disease for the detection of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1192-1196.

Soliman A, Shanoudy H, Liu J, Rusell DC, Jarmikli NF. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 99-105.

Somody E, Albucher JF, Casteignau G, Proteau N, Danielli A, Delay M, Chollet F, Puel J. Anomalies of the interatrial septum and latent atrial vulnerability in unexplained ischemic stroke in young patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93: 1495-1500.

Somody E, Albucher JF, Delay M, Chollet F, Bonnet JP, Fourcade J, Guiraud – Chaumel B, Puel J. Value of the study of latent atrial vulnerability in unexplained ischemic cerebrovascular accident of young subjects. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89:1365-1373.

Souteyrand G, Motreff P, Lusson J-R, Rodriguez R, Geoffroy E, Dauphin C, Boire JY, Lamaison D, Cassagnes J. Comparison of transthoracic echocardiography using second imaging, transcranial Doppler and transeophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J Echocardiogr* 2005 May 28 (Abstract)

Spritzer CE, Arata MA, Freed KS. Isolated pelvic deep venous thrombosis: relative frequency as detected with MR imaging. *Radiology* 2001; 219:521-5.

Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944-8.

Stern JB, Abehsera M, Grenet D et al. Detection of pelvic vein thrombosis by magnetic resonance angiography in patients with acute pulmonary embolism and normal lower limb compression ultrasonography. *Chest* 2002; 122:115-21.

Stickland MK, Welsh RC, Haykowsky MJ, Petersen SR, Anderson WD, Taylor DA, Bouffard M, Jones RL. Intra-pulmonary shunt and pulmonary gas exchange during exercise in humans. *J Physiol* 2004; 561:321-329.

Stollberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 15: 461-465.

Stone DA, Godard J, Corretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price TR, Plotnik GD. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996; 131: 158-161.

Sulek ChA, Davies L, Enneking FK, Gearen PA, Lobato EB. Cerebral microembolism diagnosed by transcranial Doppler during total knee arthroplasty: correlation with transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 1999; 91: 672.

Sun JP, Stewart WJ, Hanna J, Thomas JD. Diagnosis of patent foramen ovale by contrast versus colour Doppler by transesophageal echocardiography: relation to atrial size. *Am Heart J* 1996; 131: 239 -244.

Sweeney LJ, Rosenquist GC. The normal anatomy of the atrial septum in the human heart. *Am Heart J* 1979; 98:194-199.

Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, Le Floch-Rohr J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13(2):102-6.

Takahashi K, Kobayashi S, Matui R, Yamaguchi S, Yamashita K. The differences of clinical parameters between small multiple ischemic lesions and single lesion detected by diffusion-weighted MRI. *Acta Neurol Scand.* 2002 Jul; 106 (1):24-9.

Tabatabai A, Fiehler R, Broze GJ Jr. Protein Z circulates in plasma in a complex with protein Z-dependent protease inhibitor. *Thromb Haemost.* 2001; 85:655-60.

Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991; 22:740-745.

Tembl J, Sereba J, Segua T, Pañarroja G, Dávalos A. Electrocardiographic diagnosis of patent foramen ovale associated with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29_2665-2666.

Testut L, Latarjet A. *Tratado de anatomía humana, 9ª Ed.* Tomo II. Capítulo primero. Artículo V. Caracteres particulares de la aurícula derecha. Salvat editores. Barcelona 1988.

The French Study of Aortic Plaques in Stroke group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1996; 334:1216-1221

The National Institut of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Subgroup. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-7.

The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparinoid) and outcome after ischemic stroke. *JAMA* 1998; 279: 1265-72

Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism, *Q J Med* 1930; 23:135-52.

Todo K, Moriwaki H, Higashi H, Kimura K, Naritomi H. A small pulmonary arteriovenous malformation as a cause of recurrent brain embolism. *AJNR* 2004; 25: 428-430.

Tong DC, Becker KJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: No. *Stroke* 2004; 35:804-805.

Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, Seiler C. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004; 25: 1014-1020.

Van Camp G, Franken P, Melis P, Cosyns B, Schoors D, Vanoverschelde JL. Comparison of transthoracic echocardiography with second harmonic imaging with transesophageal echocardiography in the detection of right to left shunt. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1284-1287.

Vasse M, Guegan-Massardier E, Borg JY, Woimant F, Soria C. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischaemic stroke. *Lancet*. 2001; 357:933-4.

Vazquez K. Ictus: ¿Quién paga al cuidador?. *Revista española de Economía de la Salud* Mar – Abr 2005; 4(2).

Wahl A, Meier B, Haxel B, et al. Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology* 2001;57:1330-1332.

Wammes-van der Heijden EA, Tijssen CC, Egberts AC. Right-to-left shunt and migraine: the strength of the relationship. *Cephalalgia*. 2006 Feb;26(2):208-13.

Water N, Tan T, Ashton F, O'Grady A, Day T, Browett P, Ockelford Harper P. Mutations within the protein Z-dependent protease inhibitor are associated with venous thromboembolic disease: a new form of thrombophilia. *Br J Haematol*. 2004 Oct; 127 (2): 190-4.

Webb S, Qayum SR, Anderson RH; Lamers WH, Richardson MK. Septation and separation within the outflow tract of the developing heart. *J Anat* 2003; 202: 327 – 342.

Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;11-2

Wilmschurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004; 90: 1245-1247.

Wilmschurst PT, Nightingale S, Walsh FP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000; 356: 1648-1651.

Wilmschurst PT, Byrne JC, Webb-Peploe MM. Relation between interatrial shunts and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989; 2: 1302-1305.

Winbeck K, Bruckmaier K, Etgen T, von Einsiedel HG, Rottinger M, Sander D. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes. *Stroke*. 2004 May;35(5):1095-9.

Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.

Wolf WJ, Casta A, Sapire DW. Atrial septal aneurysms in infants and children. *Am Heart J*. 1987;113:1149-1153.

Wright RR, Anson BJ, Cleveland HC. The vestigial valves and the interatrial foramen of the adult human heart. *Anat Rec* 1948; 100: 331-335.

Yasaka M, Minematsu K. Stroke in young adults in Japan. *Rinsho Shinkeigaku*. 2005 Nov;45(11):842-5 (Abstract)

Yeung M, Khan KA, Shuaib A. Transcranial doppler ultrasonography in the detection of venous to arterial shunting in acute stroke and transient ischemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:445-449.

Yeung M, Khan KA, Antecol DH, Walker DR, Shuaib A. Transcranial Doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography in the investigation of pulmonary arteriovenous malformation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting with stroke. *Stroke* 1995; 26: 1941-1944.

Yin ZF, Huang ZF, Cui J, Fiehler R, Lasky N, Ginsburg D, Broze GJ Jr. Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:6734-8

Zabalgoitia-Reyes M, Herrera C, Ghandi DK, Mehlman DJ, McPherson DD, Talano JV. A possible mechanism for neurologic ischemic events in patients with atrial septal aneurysm. *Am J Cardiol* 1990;66:761-764.

Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F. Patent foramen ovale and transcranial Doppler. Comparison of different procedures. *Stroke* 1996; 27: 2251-2255.

Zimmer LP, Dillenburg RF, Dornelles AP, Andrade A, Zielinsky P. Prenatal restriction of the foramen ovale. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68: 285-288.