



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**DEFECTOS DEL SEPTUM INTERAURICULAR RELACIONADOS CON
EVENTO CEREBROVASCULAR CRIPTOGÉNICO. EVALUACION DE UN
ALGORITMO PARA SU TRATAMIENTO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Cardiología

Jennireth Justina Quevedo Guzmán

Tutor: Ivan Machado

Caracas abril de 2016

Dr Ivan Machado

Tutor

Dr Ivan Machado

Directora del Curso

Dra Andrea Robaina

Coordinadora del curso

Jennireth Justina Quevedo Guzmán, CI. 16256060 Sexo: femenino, E-mail: jennirethquevedo@gmail.com. Telf: 04248427681. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Curso de especialización en Cardiología.

Tutor: **Ivan Alfredo Machado Hernández**, C.I: 5536868 Sexo: masculino, E-mail: iamachadoh@gmail.com. Telf: 04166344447. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Cardiología

RESUMEN

La presencia de foramen oval permeable (FOP) en adultos es un hallazgo común, con prevalencia del 25 % en la población general. El aneurisma del septum interauricular (ASI) es el desplazamiento medio- lateral del septum interauricular de al menos 15mm⁸ con prevalencia en la población general del 1 % Existe asociación entre la presencia de ambos defectos del septum inerauricular (FOP y ASI) y eventos cerebrovasculares (EVC). El tratamiento de elección del FOP todavía no se ha definido y muchos de los estudios publicados presentan resultados contradictorios entre el cierre percutáneo y tratamiento médico. En Italia se publicó hace 1 año un flujograma de decisiones terapéuticas para facilitar la escogencia de los pacientes y el mejor tratamiento en cada caso. Su dudoso significado clínico, su gran prevalencia y las diferentes posibilidades terapéuticas que plantea constituyen la base de la gran atención que esta entidad está recibiendo en los últimos años. Objetivo: Aplicar el algoritmo para escogencia de pacientes derivados de la consulta de Neurología con ACV criptogénico Métodos: se realizará un estudio prospectivo, descriptivo, transversal, donde se incluyen los pacientes con EVC criptogénico y FOP y/o ASI de la consulta de neurología del Hospital Universitario de Caracas, aplicando el flujograma de decisiones para definir la conducta terapéutica en cada uno.

Palabras clave: Foramen oval permeable, aneurisma del septum interauricular, EVC criptogénico

ABSTRACT

The presence of patent foramen ovale (PFO) in adults is a common finding , with 25% prevalence in the general population. The atrial septal aneurysm (ASA) is the medio-lateral displacement of the interatrial septum of at least 15mm⁸ with prevalence in the general population of 1% There is an association between the presence of both inerauricular septal defect (PFO and ASA) and cerebrovascular events (EVC) . The treatment of choice for FOP has not yet been defined and many of the published studies show conflicting results between percutaneous closure and treatment. In Italy, for 1 year published a flowchart therapeutic decisions to facilitate the selection of patients and improved treatment in each case. Its doubtful clinical significance , its high prevalence and the different therapeutic possibilities arising form the basis of the great attention that this entity is receiving in recent years. Objective: Apply the algorithm for choosing patients referred from the Neurology with cryptogenic stroke Methods: We performed a prospective, descriptive , transversal, which includes patients with PFO and cryptogenic EVC / or ASI of the neurology of Hospital Universitario de Caracas , applying the decision flow chart to define the therapeutic in each.

Keywords: Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, EVC cryptogenic

INTRODUCCION

El foramen oval permeable (FOP) es la persistencia tras el nacimiento del foramen oval,⁽¹⁾ una estructura fisiológica, necesaria durante la etapa fetal para la oxigenación de la sangre, que permite la comunicación entre aurícula derecha primitiva y aurícula izquierda. Al final de la cuarta semana de gestación se forma, en el techo de la aurícula común del corazón fetal, una cresta falciforme que desciende en dirección a las almohadillas endocárdicas en el canal auriculoventricular, esta cresta supone la primera porción del septum primum. El orificio que queda entre el borde inferior del septum primum y las almohadillas endocárdicas recibe el nombre de ostium primum. Del mismo modo desde las almohadillas endocárdicas aparecen prolongaciones que siguen el borde del septum primum y cierran gradualmente el ostium primum. Antes de completarse el cierre completo, en la parte superior del septum primum se produce por muerte celular un nuevo orificio que recibe el nombre de ostium secundum que permite la comunicación entre la aurícula primitiva derecha y la izquierda, Mas adelante, desde el techo de la aurícula primitiva derecha, aparece un nuevo pliegue que no llega a separar por completo la cavidad auricular y que se denomina septum secundum. Este pliegue se superpone al ostium secundum pero no llega a ocluirlo por completo permitiendo la comunicación entre las dos aurículas. El orificio que queda entre el septum secundum y el septum primum es lo que se denomina foramen oval.

El foramen oval consiste entonces en una hendidura oblicua y alargada por la cual pasa sangre de la aurícula derecha hacia el lado izquierdo imprescindible para que el feto reciba la sangre oxigenada procedente de la madre. Después del nacimiento, al iniciarse la circulación pulmonar y aumentar la presión en la aurícula izquierda, el septum primum y el septum secundum tienden a fusionarse obliterando Hasta en un 25 %^(1,2) de la población este cierre es incompleto dándose lo que se conoce como FOP. El motivo por el cual esto ocurre no se conoce, pudiendo estar implicados factores genéticos.

Se denomina evento cerebrovascular (EVC) criptogénico^(2,3) aquel en el que no se identifica una causa responsable del mismo. Suponen hasta el 40 % del total de ictus isquémicos, ésta proporción es mayor en pacientes jóvenes (<55 años). En los últimos años⁽⁴⁾ la presencia de un FOP, asociado o no a un aneurisma del septum interauricular (ASI), (su asociación al FOP se cree que confiere un mayor riesgo de ictus isquémico por aumento de la turbulencia del flujo sanguíneo que pasa a través del FOP), se está convirtiendo en una de las causas potenciales más frecuentemente detectadas en el estudio etiológico de EVC criptogénico.

La asociación entre FOP y EVC isquémico es evidente⁽⁴⁾, sin embargo la relevancia clínica del FOP como factor de riesgo independiente de ictus continúa siendo controvertida en parte debido a los errores en el diseño de los trabajos publicados hasta ahora. Son varios los

estudios prospectivos que han tratado de arrojar un poco de luz sobre el tema con resultados distintos. Si se ha confirmado una mayor prevalencia de FOP y ASI en pacientes con EVC criptogénico que presentan recurrencias.

El mecanismo más extendido por el cual la presencia de un FOP podría estar implicado en la etiopatogénesis de un ictus es el de la embolia paradójica ^(5,6). Trombos procedentes del territorio vascular venoso pasarían desde la aurícula derecha a la aurícula izquierda favorecidos por un aumento de la presión en cavidades derechas, como ocurre durante la maniobra de Valsalva, pasando a la circulación arterial cerebral y provocando el ictus isquémico. Para poder decir que se ha producido un embolismo paradójico es necesario que exista un embolismo arterial y que coexistan trombosis venosa, comunicación interauricular o cortocircuito de derecha a izquierda; y aunque existen casos bien documentados, no siempre se encuentra una fuente de trombosis venosa.

La primera documentación en la que se relaciona la presencia de un FOP con fenómenos de embolismo paradójico data del 1877 en un texto de Julius Cohneim ^(1,3).

Si bien es cierto que el embolismo paradójico es una hipótesis atractiva, no ha podido confirmarse ⁽⁶⁾. Se podría plantear otras posibilidades como son: si ciertos estados procoagulantes no se identifican con los medios actuales o si los ictus isquémicos son secundarios a estados procoagulantes transitorios como ocurriría en el síndrome de la clase turista ⁽⁷⁾, que debido a la inmovilidad durante horas que existe en los viajes de largo recorrido se favorece la formación de trombosis venosas, la mayoría de ellas asintomáticas y por tanto subdiagnosticadas.

Otras hipótesis etiopatogénicas son ⁽⁷⁾: la organización del trombo en el mismo orificio anatómico que constituye el FOP o la formación de trombos en la aurícula izquierda como consecuencia de arritmias auriculares sobre todo en aquellos pacientes en los que se asocia ASI. Algunos autores sugieren que son solo algunos FOP con determinadas características, y no todos, los que se asocian con un aumento del riesgo de sufrir ictus isquémicos. Y así hacen referencia a un moderado-gran tamaño (>4mm), cortocircuito de derecha a izquierda masivo, y aumento de la movilidad del septo auricular por asociación de ASI

Algunos autores ^(3,7) postulan que el tratamiento debería elegirse en función de las características morfológicas del FOP y si está asociado o no a ASI, de igual manera los últimos estudios se han enfocado en comparar tratamiento médico y percutáneo en pacientes con EVC asociado a presencia de FOP, tomando gran interés en el tema en los últimos años.

Planteamiento y delimitación del problema

En vista de no existir actualmente a nivel nacional un programa para canalizar los pacientes de neurología con EVC criptogénico, y determinar si la causa del mismo puede o no estar asociada a defectos del septum interauricular, con su consecuente discusión con base en los hallazgos, muchos de ellos se pierden en el seguimiento y no se les proporciona el tratamiento adecuado. ¿Cuál sería la eficacia de aplicación de un algoritmo (utilizado a nivel internacional) para la escogencia de estos pacientes y la determinación de la susceptibilidad de cierre de FOP (foramen oval permeable) y/o corrección de ASI (aneurisma de septum interauricular)?

La finalidad de la presente investigación radica entonces en la realización de un proceso adecuado de escogencia de pacientes (basado en un algoritmo) en el contexto de EVC criptogénico asociados a defectos del septum interauricular (FOP y/o ASI) de la consulta del servicio de Neurología del Hospital Universitario de Caracas durante el periodo julio/2012 a julio/2013, determinando así el beneficio de su diagnóstico con el planteamiento de su corrección (en los casos en que esté indicado) como prevención de futuros eventos cerebrovasculares.

Justificación

El presente estudio se realiza con base en la inquietud de llevar a cabo una selección apropiada de los pacientes con EVC criptogénico con FOP y/o ASI que se benefician del cierre percutáneo de los defectos del septum interauricular, radicando su importancia en plantear un registro inicial y servir como línea de investigación

Antecedentes

No se cuenta con antecedentes nacionales, sin embargo a nivel internacional están descritos múltiples estudios. En la mayoría de los casos, la presencia de FOP es un hallazgo casual sin repercusiones clínicas. Se ha señalado la posible relación del FOP con cuadros clínicos como accidentes cerebrovasculares embólicos ^(1,2) La prevalencia del FOP en la población adulta se sitúa en torno al 25 % ^(1,3,4). Esta prevalencia disminuye con la edad y es del 20 % en pacientes de edad mayor de 80 años ⁽¹⁾. No se han encontrado diferencias significativas en prevalencia entre varones y mujeres.

Aproximadamente el 40 % de los EVC isquémicos son criptogénicos, es decir, sin causa aparente ⁽⁵⁾. La asociación entre FOP e infarto cerebral criptogénico sigue siendo controvertida, pues hay estudios con resultados contradictorios.

Los estudios que indican esta asociación postulan diferentes mecanismos implicados: *a)* embolia paradójica, con el paso de trombos desde el sistema venoso periférico a cavidades cardíacas izquierdas a través del FOP; *b)* formación de trombos en las aurículas como consecuencia de arritmias relacionadas con el FOP; *c)* formación de trombos en el canal del foramen oval, y *d)* estados de hipercoagulabilidad relacionados con el FOP. En el estudio PICCS (PFO and Cryptogenic Stroke Study), Homma et al ⁽⁶⁾ encontraron que los defectos y cortocircuitos más grandes presentaban un mayor riesgo de infarto criptogénico. Otros factores de riesgo parecen ser el cortocircuito espontáneo en reposo, sin maniobras de Valsalva ^(7,8), una separación entre el septum primum y el septum secundum mayor de 5 mm ^(8,9) o la presencia de ASI.

En base a los estudios analizados en las guías para prevención de EVC en pacientes con EVC previo o ataque isquémico transitorio ⁽¹⁰⁾, los pacientes menores de 55 años con FOP presentaron un mayor riesgo de eventos isquémicos y recurrencias que los pacientes mayores de 55 años (*odds ratio* [OR] = 6; intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,7-9,6 frente a OR = 2,26; IC del 95%, 0,9-5,3). Además, el subgrupo de pacientes jóvenes con ASI y FOP presentaban un alto riesgo de eventos isquémicos (OR =15,5; IC del 95%, 2,8-85,8) si se compara con quienes sólo presentaban FOP o sólo ASI. Sin embargo, un estudio recientemente publicado ⁽¹¹⁾ muestra que hay relación entre el FOP y el infarto criptogénico tanto en población joven (menor de 55 años) como en mayores (mayor de 55 años). Además, de nuevo se confirma que en ambos grupos esta asociación fue mayor que en los pacientes que presentaban ASI ⁽¹¹⁾.

En el estudio de Bogousslavsky et al ⁽¹²⁾ siguieron de forma prospectiva a 140 pacientes con FOP e infarto cerebral criptogénico tratados con Ácido Acetilsalicílico (250 mg/día) o warfarina (con objetivo de INR = 3,5) o cierre quirúrgico a elección del médico. No hubo diferencias en la tasa de infarto recurrente o muerte entre los distintos tratamientos con un seguimiento medio de 3 años. Basándose en las recomendaciones de las guías de la AHA/American Stroke Association ⁽¹⁰⁾ y el American College of Chest Physicians ⁽¹³⁾ y en los datos de los estudios para el momento realizado ⁽⁶⁾ se considera que el tratamiento médico de elección en pacientes con FOP e infarto criptogénico es el ácido acetilsalicílico, salvo en los casos de trombosis venosa profunda o estado de hipercoagulabilidad, en los que se recomienda tratamiento anticoagulante.

Multitud de estudios ⁽¹⁴⁾ han descrito la seguridad y la eficacia del cierre percutáneo del FOP: con una tasa de éxito de un 86 % a 100 % ^(15,16), la frecuencia de infarto cerebral recurrente es de 0 % a 3,8 %, lo que en la mayoría de las ocasiones refleja cierres incompletos o formación de trombos en el dispositivo.

Wahl et al⁽¹⁷⁾ y estudios subsecuentes^(18,19) demostraron que no había diferencias en eficacia, tasa de complicaciones, eliminación del cortocircuito o tasa de eventos a largo plazo en pacientes con FOP o FOP y ASI cerrados de forma percutánea. Las complicaciones de este procedimiento son infrecuentes. Una revisión que incluyó a 1.355 pacientes mostró que menos del 1,5 % presentó complicaciones mayores (taponamiento, muerte, hemorragia mayor, embolia pulmonar o necesidad de cirugía), y la tasa de complicaciones menores fue del 7,9 % (arritmia, fractura o embolización del dispositivo, embolia aérea, hematoma femoral o fístula)⁽⁷⁾

Multitud de dispositivos han sido utilizados para el cierre percutáneo del FOP. Los más usados son el Amplatzer⁽²⁰⁾ (AGA Medical Corporation, Plymouth, Minnesota, Estados Unidos) y el Cardioseal (NMT Medical Inc., Boston, Massachusetts, Estados Unidos). En general, los datos publicados indican que ambos dispositivos son eficaces en la prevención de recurrencias¹⁸

Recientemente fue publicado un estudio CLOSURE I⁽¹⁹⁾, prospectivo, multicéntrico, controlado, aleatorizado donde se evalúa la seguridad y eficacia de cierre percutáneo de FOP con un dispositivo Starflex[®] en comparación con la terapia médica en pacientes con FOP y evento cerebrovascular isquémico transitorio o establecido con embolismo paradójico donde no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el cierre percutáneo y el tratamiento médico.

Posteriormente surge otro estudio aleatorizado, RESPECT⁽²⁰⁾ que compara el tratamiento médico con el tratamiento percutáneo con el dispositivo Amplatzer[®], en éste se realizó una selección cuidadosa de pacientes con foramen oval permeable y antecedente de EVC criptogénico demostrándose beneficio y reducción de riesgo de EVC en los pacientes con el implante del dispositivo (46,6 % - 72,7 %), generando un importante avance para el tratamiento en este grupo de pacientes.

Como ya se ha comentado, el tratamiento médico reduce la tasa de recurrencia, pero hasta el 4,22 % (IC del 95 %, 3,43 % - 5,01 %) en los pacientes que presentan un segundo evento (infarto cerebral o accidente isquémico transitorio) pese al tratamiento médico en el primer año⁽⁷⁾. En los pacientes tratados con cierre percutáneo esta tasa se reduce al 1,62 % (IC del 95 %, 1,13 % - 2,24 %)⁽⁷⁾. Estas diferencias en la tasa de recurrencia indican que el tratamiento percutáneo podría ser más alentador como opción terapéutica en pacientes con infarto criptogénico y FOP, a la espera de discusiones sucesivas de los resultados de los estudios aleatorizados, el cierre percutáneo puede ser considerado el tratamiento de elección en pacientes con tratamiento médico con infarto cerebral recurrente, con contraindicaciones para el tratamiento médico y, para algunos autores, los que presentan

FOP con alto riesgo anatómico (ASI o septum hipermóvil, túnel largo, cortocircuito derecha-izquierda espontáneo) ⁽²¹⁾.

Hace 1 año el Onorato et al ⁽²²⁾ realizan en el Hospital de Orsola en Italia una propuesta para la toma de decisiones en pacientes con EVC y FOP y/o ASI planteando un flujograma con el objetivo de lograr una estrategia terapéutica apropiada en ese grupo de pacientes, tomando en cuenta el tamaño del foramen oval obtenido por ecocardiograma transtorácico y el paso de burbujas a través de éste, la presencia o no de aneurisma del septum interauricular y eventos tromboembólicos asociados, factores de riesgo y terapia antitrombótica. (Anexo 1)

Marco teórico

La presencia de foramen oval permeable (FOP) en adultos es un hallazgo común, del que se ha descrito una prevalencia del 25 % en la población general ⁽¹⁾, es decir 1 de cada 4 personas lo presenta. El tratamiento de elección del FOP todavía no se ha definido y muchos de los estudios publicados presentan resultados contradictorios Su dudoso significado clínico, su gran prevalencia y las diferentes posibilidades terapéuticas que plantea constituyen la base de la gran atención que esta entidad está recibiendo en los últimos años.

El tamaño del FOP varía desde 1 a 19 (media, 4,9) mm y aumenta con la edad. En la primera década de la vida el diámetro medio es de 3,4 mm y alcanza 5,8 mm en pacientes mayores de 90 años ^(1,2)

El ASI es cuando una parte o la totalidad del septum interauricular presenta una dilatación que protruye en la aurícula derecha o la izquierda durante el ciclo respiratorio. Aunque existen distintas definiciones, en general se considera que el ASI debe tener al menos un desplazamiento medio-lateral mayor de 15mm ⁽⁸⁾. Su prevalencia en la población general es del 1 % en los estudios de autopsias ⁽⁹⁾, un 0,22 % a 1,9 % con ecocardiografía transtorácica⁽¹⁰⁾, un 2,2 % a 4 % con ecocardiografía transesofágica ^(11,12) y el 4,9 % en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ⁽¹³⁾. Se ha descrito que el 33% de los pacientes con ASI al mismo tiempo presentan FOP ⁽¹⁴⁾. Además, el FOP suele ser más grande en los pacientes con ASI ⁽¹⁵⁾.

Se recomienda descartar el FOP en cualquier paciente con infarto cerebral de origen desconocido. Diferentes técnicas ecocardiográficas han sido utilizadas para la detección del FOP, como la ecocardiografía transtorácica (ETT)⁽²³⁾, la ecocardiografía transesofágica (ETE)⁽²⁴⁻²⁷⁾ o la ecografía transcraneal (ETC).

La ecocardiografía transtorácica consiste en evaluar las cavidades cardíacas a través de un transductor colocado sobre el tórax, la ventana apical 4 cámaras proporciona información de la integridad del septum interauricular, determinando presencia o no de FOP y ASI⁽²³⁾. Es un método diagnóstico no invasivo mucho menos preciso que el ETE⁽²³⁻²⁶⁾ para diagnosticar FOP. Aumenta su rendimiento si se realiza el test del paso de burbujas⁽²³⁾ que consiste en la infusión de un contraste de suero salino fisiológico agitado a través de una vía venosa periférica detectando su paso a través del FOP por imagen ecográfica evaluando, al igual que en el ETE y ETC, el tamaño del foramen en base al número de microburbujas que pasen a través del mismo.

La ecocardiografía transesofágica ha sido considerada la técnica gold standard⁽²⁴⁻²⁹⁾ para la detección de FOP con mucho mayor rendimiento que la ecocardiografía transtorácica. Permite evaluar no solo la presencia de FOP sino también su tamaño y si está asociado o no a ASA^(30,31). Para la detección de cortocircuito de derecha a izquierda se utiliza también el test del paso de burbujas⁽²⁸⁾. Los inconvenientes que presenta esta prueba es que es invasiva, requiere la colaboración del paciente y no está exenta de riesgos (aunque en muy baja proporción) como broncoespasmos, hipoxia, arritmias, traumas en aparato digestivo con sangrados secundarios.

La ecografía doppler transcraneal (DTC) permite detectar con una alta sensibilidad la presencia de cortocircuito de derecha a izquierda (mayor que con ETE)⁽³²⁾. Se monitoriza una de las arterias cerebrales medias a través de la ventana temporal (zona donde el cráneo es más delgado). Posteriormente se agita suero salino fisiológico, con el fin de formar microburbujas, y se administra por vía venosa periférica, preferiblemente en miembro superior (test de burbujas). Si hubiese paso de burbujas a través de FOP se detectarían señales de alta densidad ecográfica por medio del DTC. La prueba debe hacerse tanto en situación basal como tras maniobra de Valsalva, que favorece el paso de burbujas a través del FOP. La principal ventaja de esta prueba es que no es invasiva, pero tiene el inconveniente de que hasta un 20 % de la población no tienen ventana ósea temporal⁽³²⁾, es decir, que el hueso a este nivel es excesivamente grueso.

Existen distintos patrones ecográficos que nos permiten relacionar la cantidad de burbujas que pasan a través del FOP con su tamaño y así se tiene que menos de 10 microburbujas o señales ecográficas supondrían un cortocircuito de derecha a izquierda leve y sugieren un tamaño de FOP pequeño; 10-25 señales un cortocircuito moderado y un tamaño medio; y por encima de 25 señales se traduciría en un cortocircuito masivo, en este último caso con dos posibles patrones en el ETC: patrón de ducha o cortina, que sugieren un tamaño grande^(27,30,32).

En resumen con respecto a estas 3 técnicas diagnósticas se puede concluir que teniendo en cuenta que el Doppler color sólo detecta un 5 % a 10 % de los cortocircuitos interauriculares ^(18,23), es necesario realizar un estudio con contraste en los pacientes remitidos al laboratorio de ecocardiografía por sospecha de FOP. Aunque existen diferentes tipos de contrastes, la técnica más usada sigue siendo la inyección de microburbujas de suero salino agitado. Debe realizarse tanto en reposo como con maniobras que aumenten la presión en la aurícula derecha (Valsalva, tos), puesto que mejora su sensibilidad diagnóstica ^(23,24,27,32). El plano apical de cuatro cámaras suele ser el más adecuado para este tipo de estudio. La presencia de una sola microburbuja en la aurícula y el ventrículo izquierdo en los primeros tres latidos después de la opacificación de cavidades derechas se considera diagnóstico de FOP ⁽²⁰⁾. Además de la detección del FOP, la ETT permite descartar un ASI, y en los casos en que se detecte el FOP mediante Doppler color, nos ayudará a determinar la dirección del cortocircuito y comprobar si hay una o más fenestraciones. La principal limitación de la ETT es su relativamente escasa sensibilidad, comparada con la de la ETE ⁽²³⁻²⁶⁾. Además, su definición en el estudio en detalle de la anatomía del septo interauricular es menor que con la ETE o la ecografía intracardiaca, lo que desaconseja su uso como técnica complementaria durante el cierre percutáneo del FOP. La ETE con contraste y Doppler color debe considerarse en caso de que el estudio transtorácico sea negativo o dudoso pero haya alta sospecha clínica de FOP⁽²⁷⁾. La ETE permite un estudio minucioso del septo interauricular, pues se visualiza la falta de coaptación del septum primum sobre la fosa oval.

No se recomienda ninguna medida como prevención primaria del infarto criptogénico en pacientes con FOP ^(33,34). Las opciones terapéuticas disponibles para prevención secundaria incluyen el tratamiento médico (antiagregantes y anticoagulantes) y el cierre percutáneo o quirúrgico ⁽³⁵⁾. Los datos disponibles sobre la comparación entre el tratamiento antiagregante y el tratamiento anticoagulante son escasos.

Por lo tanto, en el momento actual, ninguna terapia ha sido evaluada de forma definitiva y la elección debe ser individualizada en cada paciente valorando los riesgos y los beneficios. Aunque el tratamiento médico reduce la tasa de recurrencia, hasta un 5% de los pacientes presentan un segundo evento (muerte, infarto cerebral, accidente isquémico transitorio) pese al tratamiento médico en el primer año ^(7,34)

A todos los pacientes tratados con dispositivo percutáneo se recomienda 3-6 meses de tratamiento antiagregante (AAS con o sin clopidogrel) tras el procedimiento, y en algunas instituciones se combina con tratamiento anticoagulante ⁽³⁵⁾, en especial en pacientes con

estados de hipercoagulabilidad. Las guías de la American Heart Association recomiendan profilaxis de endocarditis durante 6 meses tras el procedimiento ⁽³⁶⁾.

La mayoría de los protocolos incluyen la realización de un ecocardiograma de seguimiento 1, 6 y 12 meses tras el procedimiento ^(24,26). En más del 95 % de los pacientes el cierre es completo a los 6 meses. La persistencia de un cortocircuito al menos moderado incrementa el riesgo relativo de un nuevo evento isquémico (RR, 3,4-4,2) ^(32,33). El manejo más apropiado de estos pacientes con cortocircuito residual no está definido, pero se ha descrito la posibilidad de utilizar un segundo dispositivo percutáneo para conseguir el cierre completo ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Con la introducción del cierre percutáneo, el cierre quirúrgico se limita a casos seleccionados. Los resultados obtenidos con los dispositivos percutáneos son similares a los obtenidos con cirugía ⁽³⁹⁾, incluso se ha descrito una mayor tasa de recurrencia en pacientes sometidos a cierre quirúrgico (4,05%; IC del 95 %, 2,09 % a 7,07 %) ⁽³⁸⁾. La frecuencia de complicaciones es mayor en el cierre quirúrgico que en el percutáneo. Las series de casos publicadas ⁽³⁹⁾ describen una tasa de infarto cerebral postoperatorio de 0% a 3,5 %, con una mortalidad del 1,5 % ^(40, 41). Se han descrito otras alternativas quirúrgicas, como la cirugía mínimamente invasiva ⁽⁴²⁾ o el cierre endoscópico, que no superan los resultados del tratamiento percutáneo.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la eficacia de la aplicación del algoritmo para escogencia de pacientes derivados de la consulta de Neurología con EVC criptogénico.

Objetivos específicos

1. Aplicar el algoritmo para escogencia de pacientes con EVC Criptogenico
2. Evaluar los pacientes susceptibles de cierre de foramen oval permeable o corrección de aneurisma de septum interauricular
3. Seleccionar la modalidad de corrección percutánea
4. Describir la evolución de los pacientes

Hipótesis

Si se valida un algoritmo de determinación de pacientes con EVC criptogénico será más fácil canalizar su evaluación, resolución y seguimiento por servicio de Cardiología según sea dado el caso

Aspectos éticos

Se garantiza el respeto de los 4 principios bioéticos, ya que en primer lugar se le proporciona a cada paciente la información de la patología que presentan, en que consiste el estudio y el beneficio que esto le aporta en su seguimiento, se le brinda la oportunidad de decidir participar en el estudio, siendo tratados como seres autónomos (autonomía), de igual manera se promueve en el mismo el bien o bienestar de cada uno de ellos en los métodos diagnósticos aprobados a nivel internacional (beneficencia), sin producir daño y previniendo tal aspecto (no maleficencia), en caso de presentarse cualquier complicación asociada a método diagnóstico (ETT con burbujas, ETE) será manejada y controlada por el personal de cardiología, siendo equitativa la distribución de los beneficios, sin discriminación, se le proporcionará la decisión terapéutica adecuada individualizada a cada uno de los pacientes según lo necesite (Justicia).

A cada paciente se le proporcionará una hoja de información donde se detalla el estudio a realizar, y el consentimiento informado general de participación en el mismo (Anexo 2). La participación de los pacientes es voluntaria y podrían retirarse del estudio después de haber dado su conformidad para participar. Los datos recolectados en esta investigación son confidenciales y sólo se utilizarán para este fin.

METODOS

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, descriptivo, transversal

Población y muestra

Se incluyen todos los pacientes de la consulta externa de Neurología identificados con EVC criptogénico y remitidos para evaluación por el servicio de Cardiología desde julio 2012 hasta julio 2013.

Aproximadamente se evalúan 30 pacientes por año con EVC criptogénico en la consulta de neurología del Hospital Universitario de Caracas, se tomará en cuenta una muestra no probabilística intencional (+/- 30 % de la población) que corresponde a 9 pacientes y de ellos determinar cuales presentan FOP y/o ASI y con base en las características de cada uno determinar conducta terapéutica.

Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DIMENSION	INDICADORES	SUB-INDICADORES
Eficacia de la aplicación del algoritmo	Cualitativa			
Evaluación de los pacientes susceptibles de cierre del FOP o ASI	Cualitativa y Cuantitativa	Demográfico	Edad	Años
			Sexo	Masculino Femenino
		Antropométrico	Peso	Kg
			Talla	cms
Selección de la modalidad de correccion	Cualitativa	Percutáneo	Características del septum	FOP ASI

		Quirúrgico	Características del FOP	Largo Corto
Evolución de los pacientes	Cualitativa	Corregido No corregido	Nuevos EVC	

Procedimientos

Se realizará un registro (en una tabla de recolección de datos donde se desglosan las variables a estudiar: ver anexo 5), de todos los pacientes con EVC criptogénico de la consulta de neurología durante el período comprendido desde julio 2012 julio 2013

Se aplicará un flujograma de decisiones en pacientes con EVC criptogénico, en los cuales se ha diagnosticado FOP (ver anexo 3 y 4) con presencia de cortocircuito de derecha a izquierda mediante ETT, ETE y ETC, el objetivo de este flujograma o algoritmo es orientar una estrategia terapéutica apropiada. Tomando en cuenta si es el primer evento criptogénico o presenta eventos recurrentes, si tiene asociado factores de riesgo y si recibe previamente terapia antitrombótica se decidirá tratamiento médico o cierre percutáneo como alternativa al mismo, este último basado además en las características del FOP .

Tratamiento estadístico

Se utilizará estadística descriptiva tanto para variables continuas como discretas y nominales con utilización de pruebas paramétricas y no paramétricas en base a los programas de computación disponibles

Plan de estudios

1. Registro de pacientes con ACV critpogénico de la consulta de neurología desde julio 2012 hasta julio 2013
2. Realizar ecocardiograma transtorácico a cada uno de los pacientes
3. Determinar cuáles de estos pacientes presenta defectos de tabique interauricular (FOP y/o ASI)
4. Realizar ETT con burbujas y ETE en los pacientes que se determine FOP y/o ASI
5. Plantear terapéutica adecuada para cada uno de los pacientes
6. Determinar en los pacientes que cataloguen para corrección percutánea del defecto, el tipo de dispositivo a utilizar.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos humanos y materiales

Cardiólogos especialistas en cardiopatías congénitas de adultos, ecocardiografía y cardiología intervencionista

Neurólogos

Analista estadístico

Computadora para procesamiento y análisis de datos, con sus correspondientes periféricos (Impresora, escáner, unidades ópticas y USB extraíble)

Paquete de Software para procesamiento de texto, hojas de cálculo, base de datos y análisis estadístico

Papelería: hojas de contabilidad, papel bond tipo carta, lápices, bolígrafos, carpetas manila

FECHAS PROGRAMADAS	ACTIVIDADES PROGRAMADAS
Julio – Diciembre 2012	Reuniones con tutor y asesores para realización de anteproyecto, recolección y registro de datos
Enero – Marzo 2013	Entrega de anteproyecto
Abril – Julio 2013	Continuación de recolección y registro de datos
Agosto - Septiembre 2013	Elaboración de trabajo especial
Octubre 2013	Entrega de trabajo especial de grado
Diciembre 2013	Presentación de trabajo especial de grado

Cronograma de actividades programadas

REFERENCIAS

1. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:17-20.
2. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318:1148-52.
3. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community.* *Mayo Clin Proc.* 1999;74:862-9.
4. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation.* 2005;112:1063-72.
5. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol.* 1989;25:382-90.
6. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105:2625-31.
7. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke.* 2000;31:2407-13.
8. Mesa D, Franco M, Suárez de Lezo J, Muñoz J, Rus C, Delgado M, et al. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes jóvenes con accidente isquémico cerebral de causa desconocida. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:662-8.
9. Hausmann D, Mugge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1030-8.
10. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation.* 2006;113:e409-49.
11. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med.* 2007;357:2262-8.

12. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology*. 1996;46:1301-5.
13. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S483-512.
14. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation*. 2000;101:893-8.
15. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, Colon-Hernandez PJ, Delgado G, Inglessis I, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation*. 2002;106:1121-6.
16. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart*. 2005;91:444-8.
17. Wahl A, Krumdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:377-80.
18. Braun M, Glied V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Peri-procedural safety and mid-term follow-up results of three different device occlude systems. *Eur Heart J*. 2004;25:424-30.
19. Furlan MD, Humphrey G, Massaro J, Mauri L, Felberg R, Landzberg M, et al. Evaluate the safety and efficacy of the STARFlex® Septal Closure System versus Best Medical Therapy in patients with a stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. (CLOSURE I) *NEJM* march 2013. 10, 1056.
20. Carroll JD., Jeffrey MD, Thaler D, Smalling R, Scott B, Marks D, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. (RESPECT). *N Engl J Med* 368;12 nejm.1092 march 21, 2013
21. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart*. 2004;90:219-24.
22. Onorato E, Arzola G, Casilli F. Flujograma de decisiones y conducta propuesta ante pacientes con ACV y FOP. Heart and Brain departamento, FBFS.orsola Hospital, Bruscia. Octubre 2012.
23. Mugge A, Daniel WG, Angermann C, Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995;91:2785-92
24. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1223-9.

25. Mugge A, Daniel WG, Angermann C, Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995;91:2785-92.
26. Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovaes: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J*. 2003;145:730-6.
27. Kuhl HP, Hoffmann R, Merx MW, Franke A, Klotzsch C, Lepper W, et al. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging: diagnostic alternative to transesophageal echocardiography for the detection of atrial right to left shunt in patients with cerebral embolic events. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1823-30.
28. Ha JW, Shin MS, Kang S, Pyun WB, Jang KJ, Byun KH, et al. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol*. 2001;87:669-71.
29. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
30. Kronik G, Slany J, Moessler H. Contrast M-mode echocardiography in diagnosis of atrial septal defect in acyanotic patients. *Circulation*. 1979;59:372-8.
31. 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 echocardiographic study. *Stroke*. 1994;25:582-6.
32. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, et al. 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;47:1162-6.
33. Nendaz MR, Sarasin FP, Junod AF, Bogousslavsky J. Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: antithrombotic therapy, foramen closure, or therapeutic abstention? A decision analytic perspective. *Am Heart J*. 1998;135:532-41.
34. Deek RK, Thomas RM, Sakiyalak P, Botkin S, Blakeman B, Bakhos M. Minimal access closure of patent foramen ovale: is it also recommended for patients with paradoxical emboli? *Ann Thorac Surg*. 2002;74:S1326-9.
35. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation*. 1999;100:III171-5.
36. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-54.

37. Shishehbor MH, Christofferson RD, Tuzcu EM, Kapadia SR. Long-term results after PFO closure. *Heart*. 2008;94:100.
38. Landzberg MJ, Khairy P. Indications for the closure of patent foramen ovale. *Heart*. 2004;90:219-24.
39. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation*. 1999;100:III171-5.
40. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, et al. 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;47:1162-6.
41. Nendaz MR, Sarasin FP, Junod AF, Bogousslavsky J. Preventing stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: antithrombotic therapy, foramen closure, or therapeutic abstention? A decision analytic perspective. *Am Heart J*. 1998;135:532-41.
42. Deeik RK, Thomas RM, Sakiyalak P, Botkin S, Blakeman B, Bakhos M. Minimal access closure of patent foramen ovale: is it also recommended for patients with paradoxical emboli? *Ann Thorac Surg*. 2002;74:S1326-9.

ANEXOS
ANEXO 1

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Nombre del paciente ----- C.I: -----

Usted tiene Foramen Oval Permeable

Esta condición en usted le puede predisponer a Accidentes Cerebrovasculares

Usted fue seleccionado para formar parte del estudio de investigación EVALUACION DE DEFECTOS DEL SEPTUM INTERAURICULAR RELACIONADOS CON ACV CRIPTOGENICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS donde se llevan a cabo los estudios pertinentes (ecocardiograma transtorácico, ecocardiograma transesofágico, eco doppler transcraneal) para concluir finalmente la necesidad de cierre percutáneo o no del defecto.

Después de los estudios realizados se podrá concluir si el tratamiento oportuno para usted consiste en realizar cierre percutáneo del defecto con la consecuente prevención de nuevos eventos cerebrovasculares de origen embólico (a causa de dicho defecto)

De ser necesario, los riesgos y consecuencias negativas del tratamiento propuesto son:

Sangrado, dolor en sitio de punción

Arritmias supraventriculares

Fallo en el cierre del defecto

De usted necesitar una información adicional a la expuesta en esta hoja de información debe solicitarla a los responsables del Proyecto quienes aclararán cualquier duda que pudiera tener al respecto

ANEXO 2

Consentimiento Informado

Su firma en este consentimiento informado indica que comprende el contenido de la hoja de información al paciente que acompaña este formulario y que acepta su participación en la investigación

Yo, -----, C.I: -----, de ----- años de edad, he leído y comprendido el contenido de la hoja de información al participante del proyecto de investigación denominado: EVALUACION DE DEFECTOS DEL SEPTUM INTERAURICULAR RELACIONADOS CON ACV CRIPTOGENICO, aclarando todas la dudas que he tenido al respecto, en forma satisfactoria.

En este sentido, por medio de la presente proporciono mi consentimiento para participar en la referida investigación desde la realización de estudios pertinentes (ecocardiograma transtorácico, ecocardiograma tranesofágico, eco doppler transcraneal) hasta resolución del mismo según así lo amerite

En mi calidad de voluntario, reconozco que no estoy obligado a firmar este consentimiento y aun habiéndolo firmado pueda retirarme en cualquier momento durante la ejecución de los procedimientos previamente aceptados por mi persona, sin perjuicio alguno

Con mi firma certifico que este consentimiento lo acepto de manera voluntaria sin presiones de ningún tipo

Además reconozco recibir el acto de esta firma una copia del presente consentimiento y de la hoja de información correspondiente.

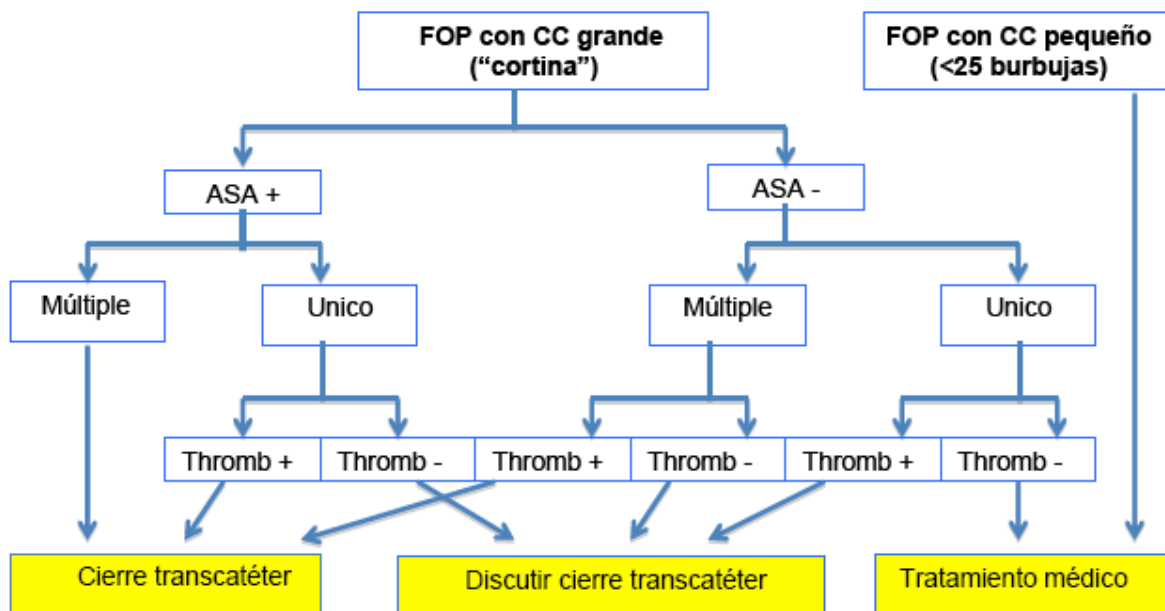
Nombre (Paciente)	Firma	Fecha
-------------------	-------	-------

Nombre (Testigo)	Firma	Fecha
------------------	-------	-------

Nombre (Autor)	Firma	Fecha
----------------	-------	-------

ANEXO 3

Flujograma o Algoritmo propuesto



Flujograma de decisiones, con el objetivo de orientar una estrategia terapéutica apropiada. ASA: Aneurisma del Séptum Interatrial; CC: cortocircuito; Thromb: thrombophilic Disorder or Current Deep Vein Thrombosis; Multiple: eventos múltiples (documentado por TAC/ RMN); Unico: evento único (documentado por TAC/MRN).

Conducta propuesta ante pacientes con ACV (ictus o transitorio) y Foramen Oval Permeable (FOP) en presencia de Cortocircuito D-I

**Primer evento
criptogénico
sin factores de
riesgo
anatómicos o
clínicos**



**Tratamiento
Médico**

**Evento
criptogénico
(en tratamiento
médico)
paciente con 1**



**Cierre percutáneo FOP
(alternativa a tratamiento médico)**

**Cualquier
evento
criptogénico
(primero o
recurrencia)
en terapia
antitrombótica**



**Cierre
percutáneo
FOP**

ANEXO 5

Recolección de datos

EDAD (Años)			
SEXO	Femenino	Masculino	
PESO (Kg)			
TALLA (Cm)			
TENSION ARTERIAL	Sistólica	Diastólica	
NUMEROS DE EPISODIOS DE ACV			
TIPO DE ACV	Transitorio	Instalado	
LOCALIZACION DE ACV	Derecho	Izquierdo	Múltiple
PATRON DE DOPPLER TRANSCRANEAL	Negativo	Intermitente	Cortina
CARACTERISTICAS DEL SIA	FOP		
	ASI		
	Multifenestrado	Hipertrófico	Lipomatoso
CARACTERISTICAS DEL TUNEL DE FOP	Largo		Corto
	Longitud		
DISPOSITIVO			

FOP: Foramen Oval Permeable. ASI: Aneurisma del Septum Interauricular