

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**UTILIDAD DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO
EN PACIENTES JÓVENES CON BAJO PERFIL CARDIOEMBÓLICO**

Carmen Rus Mansilla

Córdoba 2005

D. JOSÉ SUÁREZ DE LEZO CRUZ-CONDE, Profesor Titular de Patología y Clínica Médica de la Universidad de Córdoba y Jefe de Sección de Hemodinámica del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

HACE CONSTAR:

Que el trabajo titulado “UTILIDAD DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO EN PACIENTES JÓVENES CON BAJO PERFIL CARDIOEMBÓLICO” ha sido realizado por Carmen Rus Mansilla bajo mi codirección en el Hospital Universitario Reina Sofía. A mi juicio, reúne las condiciones suficientes para ser presentado con objeto de optar al grado de doctor, ante el tribunal correspondiente.

Córdoba, a 1 de Febrero de 2005

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Suárez de Lezo Cruz-Conde', with a large, stylized flourish at the end.

Prf. Dr. José Suárez de Lezo Cruz-Conde

D^a. DOLORES MESA RUBIO, Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

HACE CONSTAR:

Que el trabajo titulado "UTILIDAD DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO EN PACIENTES JÓVENES CON BAJO PERFIL CARDIOEMBÓLICO" ha sido realizado por Carmen Rus Mansilla bajo mi codirección en el Hospital Universitario Reina Sofía. A mi juicio, reúne las condiciones suficientes para ser presentado con objeto de optar al grado de doctor, ante el tribunal correspondiente.

Córdoba, a 1 de Febrero de 2005



Dra. Dolores Mesa Rubio

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Dra. Mesa y Dr. Suárez de Lezo por su paciencia, comprensión, amistad y, sobre todo, por ser un ejemplo a seguir.

A mis compañeros de residencia, Mónica, Sole, Juanele, Marcos, Isabel, Juan, Javi, Jaime, Fátima y Curro, por los buenos momentos compartidos y por su apoyo incondicional.

A todos los adjuntos del hospital Reina Sofía, por todo lo que he podido aprender de ellos y por sufrirme durante los años de residencia.

Esta tesis no hubiera sido posible sin tod@s vosotr@s. Gracias.

A Marcos

A mis padres

ÍNDICE

	Página
I. <u>ÍNDICE</u>	6
II. <u>INTRODUCCIÓN</u>	21
1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	22
1.1. Definición	22
1.2. Epidemiología	23
1.3. Clasificación del Ictus	25
1.3.1. Aterosclerosis de grandes arterias.....	27
1.3.2. Cardioembolismo.....	28
1.3.3. Oclusión de pequeñas arterias.....	29
1.3.4. Otra etiología conocida.....	29
1.3.5. Origen desconocido.....	30
1.4. Diagnóstico	31
1.4.1. Técnicas de imagen cerebral.....	31
1.4.1.1. <u>Tomografía axial computerizada (TAC) craneal</u>	31
1.4.1.2. <u>Resonancia magnética nuclear (RMN) craneal</u>	32
1.4.2. Técnicas dirigidas a evaluar los troncos supraaórticos.....	32
1.4.2.1. <u>Arteriografía de troncos supraaórticos</u>	32
1.4.2.2. <u>Ecografía-doppler de troncos supraaórticos</u>	33
1.4.2.3. <u>AngioTAC o angiorresonancia de troncos supraaórticos</u>	33
1.4.3. Técnicas dirigidas a evaluar las arterias cerebrales intracraneales.....	33
1.4.3.1. <u>Angiorresonancia cerebral</u>	33
1.4.3.2. <u>Arteriografía intracraneal</u>	34

1.4.4. Doppler transcraneal.....	34
1.4.4.1. <u>Diagnóstico del ictus</u>	34
1.4.4.2. <u>Estudio del foramen oval permeable</u>	34
1.4.5. Hipercoagulabilidad.....	35
1.4.6. Electrocardiograma.....	37
1.4.7. Ecocardiografía.....	37
2. ICTUS CARDIOEMBÓLICO	42
2.1. Causas cardíacas “tradicional” de ictus	42
2.1.1. Fibrilación auricular y trombos en aurícula izquierda.....	43
2.1.2. Trombos en ventrículo izquierdo.....	44
2.1.3. Prótesis valvulares mecánicas.....	45
2.1.4. Endocarditis infecciosa.....	46
2.1.5. Tumores cardíacos.....	47
2.2. Nuevas causas cardíacas de ictus	48
2.2.1. Foramen oval permeable.....	49
2.2.1.1. <u>Definición</u>	49
2.2.1.2. <u>Prevalencia</u>	49
2.2.1.3. <u>FOP e ictus de origen desconocido</u>	50
2.2.1.3.1. <u>Embolismo paradójico</u>	51
2.2.1.3.2. <u>Trombo formado en el FOP</u>	54
2.2.1.3.3. <u>Vulnerabilidad auricular</u>	55
2.2.1.3.4. <u>Prevalencia de FOP en ictus</u>	55
2.2.1.4. <u>Anatomía asociada</u>	57
2.2.1.4.1. <u>Aneurisma del septo interauricular (ASA)</u>	57
2.2.1.4.2. <u>Red de Chiari</u>	57

2.2.1.4.3. <i>Válvula de Eustaquio</i>	58
2.2.1.4.4. <i>Prolapso mitral</i>	58
2.2.1.5. <u><i>Problemas relacionados con FOP</i></u>	59
2.2.1.5.1. <i>Migraña</i>	59
2.2.1.5.2. <i>Buceadores</i>	59
2.2.1.5.3. <i>Abscesos cerebrales</i>	60
2.2.1.6. <u><i>Diagnóstico del FOP</i></u>	60
2.2.2. <i>Aneurisma del septo interauricular</i>	62
2.2.2.1. <u><i>ASA e ictus de origen desconocido</i></u>	62
2.2.2.2. <u><i>ASA y FOP</i></u>	64
2.2.3. <i>Placas de ateroma en aorta</i>	65
2.2.4. <i>Ecocontraste espontáneo</i>	67
2.2.5. <i>Calcificación valvular</i>	68
2.2.6. <i>Prolapso valvular mitral</i>	70
2.2.7. <i>Strands</i>	70
3. <i>PREVENCIÓN DE RECIDIVAS</i>	72
3.1. <i>Fibrilación auricular y trombos en aurícula izquierda</i>	72
3.2. <i>Trombos en ventrículo izquierdo</i>	73
3.3. <i>Prótesis mecánicas valvulares</i>	73
3.4. <i>Endocarditis infecciosa</i>	74
3.5. <i>Tumores cardíacos</i>	74
3.6. <i>Anomalías del septo interauricular</i>	75
3.7. <i>Placas de ateroma en aorta</i>	79
3.8. <i>Ecocontraste espontáneo</i>	79
3.9. <i>Calcificaciones valvulares</i>	80

3.10. <i>Prolapso valvular mitral</i>	80
3.11. <i>Strands</i>	80
III. <u>OBJETIVOS</u>	81
IV. <u>PACIENTES Y MÉTODO</u>	84
1. PERÍODO Y ÁMBITO DE ESTUDIO	85
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NÚMERO DE PACIENTES	85
3. PROTOCOLO DE ESTUDIO	87
3.1. <i>Descripción del protocolo</i>	87
3.2. <i>Tipo de estudio</i>	88
3.3. <i>Estudio básico</i>	88
3.4. <i>Estudio etiológico</i>	89
3.4.1. <i>Estudio neurológico</i>	89
3.4.2. <i>Estudio de troncos supraaórticos y circulación cerebral</i>	89
3.4.3. <i>Estudio hematológico</i>	90
3.4.5. <i>Valoración de factores de riesgo cardiovascular</i>	91
3.4.5.1. <i><u>Tabaquismo</u></i>	91
3.4.5.2. <i><u>Hipertensión arterial</u></i>	91
3.4.5.3. <i><u>Hipercolesterolemia</u></i>	91
3.4.5.4. <i><u>Diabetes Mellitus</u></i>	92
3.4.5.5. <i><u>Obesidad</u></i>	92
3.4.5.6. <i><u>Anticonceptivos orales</u></i>	92
3.4.5.7. <i><u>Pacientes de alto riesgo cardiovascular</u></i>	92

3.5. Protocolo de estudio cardiológico. Descripción de técnicas diagnósticas.....	93
3.5.1. Tabique interauricular.....	94
3.5.2. Valoración del foramen oval permeable. Criterios de positividad..	94
3.5.3. Descripción de hallazgos en aorta.....	97
4. SEGUIMIENTO.....	99
5. TRATAMIENTO.....	100
5.1. Ictus de causa desconocida.....	100
5.2. Ictus con causa conocida.....	100
5.2.1. Síndrome antifosfolípido.....	100
5.2.2. Anomalías del septo interauricular.....	100
5.2.2.1. <u>Criterios de riesgo de ictus en el FOP</u>	101
5.2.2.2. <u>Técnica de cierre percutáneo del foramen oval permeable</u>	102
5.2.2.3. <u>Aneurisma del septo interauricular</u>	103
5.2.3. Tumoración.....	103
5.2.4. Ateromatosis aórtica.....	104
5.2.5. Otras.....	104
6. DISEÑO DEL ESTUDIO Y VARIABLES ESTUDIADAS.....	105
6.1. Variables estudiadas.....	105
6.2. Positividad del estudio ecocardiográfico transtorácico y transesofágico.....	106
6.3. Comparación de ambas técnicas.....	106
6.4. Cambio en la actitud clínica y/o terapéutica.....	107

6.5. Seguimiento	108
6.5.1. Recidiva.....	108
6.5.1.1. <u>Definición</u>	108
6.5.1.2. <u>Foramen oval permeable</u>	108
6.5.2. Mortalidad.....	108
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	109
V. RESULTADOS	110
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	111
1.1. Demográficas	112
1.1.1. Edad.....	112
1.1.2. Género.....	112
1.2. Factores de riesgo cardiovascular	113
1.2.1. Tabaquismo.....	113
1.2.2. Hipertensión arterial.....	113
1.2.3. Hipercolesterolemia.....	113
1.2.4. Diabetes Mellitus.....	113
1.2.5. Obesidad.....	114
1.2.6. Anticonceptivos orales.....	114
1.2.7. Pacientes de alto riesgo cardiovascular.....	114
1.3. Características del evento neurológico	114
1.3.1. Tipo de ictus.....	114
1.3.2. Número de ictus.....	115
1.3.3. Migraña acompañante.....	115
1.3.4. Valsalva.....	115

2. ESTUDIO BÁSICO	116
2.1. Antecedentes de síntomas cardíacos	116
2.2. Radiografía de tórax	116
2.3. Electrocardiograma	116
3. ESTUDIO ETIOLÓGICO	117
3.1. Estudio neurológico. Técnicas de imagen cerebral	117
3.2. Estudio de troncos supraaórticos y circulación cerebral	117
3.2.1. Troncos supraaórticos.....	117
3.2.2. Angiografía o angiorresonancia cerebral.....	117
3.2.3. Vasculitis.....	118
3.3. Estudio hematológico	118
3.3.1. Hipercoagulabilidad.....	118
3.3.2. Trombosis venosa profunda.....	118
4. ESTUDIO CARDIOLÓGICO	119
4.1. Ecocardiografía transtorácica	119
4.1.1. Causa de ictus en la ecocardiografía transtorácica.....	120
4.1.2. Foramen oval permeable (FOP).....	121
4.2. Ecocardiografía transesofágica	121
4.2.1. Causa de ictus en la ecocardiografía transesofágica.....	121
4.2.2. Foramen oval permable (FOP).....	122
4.2.3. Aneurisma del septo interauricular (ASA).....	125
4.2.4. Ateromatosis aórtica.....	126
4.2.5. Calcificación mitral.....	126
4.2.6. Ecocontraste espontáneo.....	127
4.2.7. Tumoraciones.....	127

5. ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA VERSUS ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA.....	128
5.1. Foramen oval permeable.....	128
5.1.1. Visualización de FOP anatómico.....	128
5.1.2. Paso de contraste a través del FOP.....	129
5.2. Diagnóstico de alguna causa de ictus.....	129
5.2.1. Diagnóstico de alguna causa de ictus.....	129
5.2.2. Diferentes diagnósticos realizados.....	130
6. CAMBIO EN LA ACTITUD TERAPÉUTICA.....	131
6.1. Anomalías del septo interauricular.....	132
6.2. Tumoraciones.....	132
6.3. Ateromatosis aórtica.....	133
7. SEGUIMIENTO.....	134
7.1. Pacientes con cambio en la actitud terapéutica.....	134
7.1.1. Anomalías del septo interauricular.....	134
7.1.2. Tumoraciones.....	135
7.2 Pacientes sin cambio en la actitud terapéutica.....	136
VI. <u>DISCUSIÓN</u>.....	137
1. INTRODUCCIÓN.....	138
2. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	140
2.1. Edad.....	140
2.2. Género.....	140
2.3. Factores de riesgo cardiovascular.....	140

2.4. Características del evento neurológico	141
2.4.1. Migraña.....	141
2.4.2. Valsalva.....	141
3. ESTUDIO ETIOLÓGICO	142
3.1. Troncos supraaórticos	142
3.2. Estudio hematológico	142
3.2.1. Hipercoagulabilidad.....	142
3.2.2. Trombosis venosa profunda.....	143
4. ESTUDIO CARDIOLÓGICO	144
4.1. Ecocardiografía transtorácica	144
4.1.1. Foramen oval permeable.....	144
4.1.2. Aneurisma del septo interauricular.....	145
4.1.3. Tumoraciones.....	145
4.2. Ecocardiografía transesofágica	145
4.2.1. Foramen oval permeable.....	146
4.2.1.1. <u>FOP y ASA</u>	147
4.2.1.2. <u>Prolapso mitral</u>	148
4.2.2. Aneurisma del septo interauricular.....	149
4.2.3. Ateromatosis aórtica.....	149
4.2.4. Calcificación del anillo mitral.....	151
4.2.5. Ecocontraste espontáneo.....	151
4.2.6. Tumoraciones.....	151
5. ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA VERSUS ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA	154
5.1. Foramen oval permeable	154

5.2. Diagnóstico de alguna causa de ictus	154
6. CAMBIO EN LA ACTITUD TERAPÉUTICA	156
6.1. Anomalías del septo interauricular	156
6.2. Tumoraciones	160
6.2.1. Trombo en la válvula mitral.....	160
6.2.2. Mixoma.....	161
6.2.3. Fibroelastoma papilar.....	161
6.2.4. Tratamiento quirúrgico.....	162
6.3. Ateromatosis aórtica	163
7. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO PROPUESTO	165
8. SEGUIMIENTO	167
8.1. Pacientes con cambio en la actitud terapéutica	167
8.1.1. Anomalías del septo interauricular.....	167
8.1.2. Tumoraciones.....	168
8.2. Pacientes sin cambio en la actitud terapéutica	169
VII. <u>CONCLUSIONES</u>	171
VIII. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	174

IX. ÍNDICE DE TABLAS

- <u>Tabla 1</u>	25
Clasificación clínica NINCDS de la enfermedad cerebrovascular	
- <u>Tabla 2</u>	26
Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según el territorio afectado	
- <u>Tabla 3</u>	27
Clasificación etiológica TOAST del ictus	
- <u>Tabla 4</u>	28
Lesiones cardíacas de alto riesgo para embolia	
- <u>Tabla 5</u>	35
Parámetros estudiados para detectar estados de hipercoagulabilidad	
- <u>Tabla 6.1</u>	39
Recomendaciones de la Canadian Task Force on Preventive Health Care para el uso de la ecocardiografía en pacientes con ictus	
- <u>Tabla 6.2</u>	40
Niveles de evidencia y grados de recomendación de la Canadian Task Force on Preventive Health Care	
- <u>Tabla 7</u>	42
Causas cardíacas “tradicionales” de ictus	
- <u>Tabla 8</u>	48
Nuevas causas cardíacas de ictus	
- <u>Tabla 9</u>	65
Clasificación de la ateromatosis aórtica según los hallazgos en ETE	

- Tabla 10	90
Estudio hematológico realizado	
- Tabla 11	101
Criterios de alto riesgo para ictus en el FOP	
- Tabla 12	105
Variables estudiadas	
- Tabla 13	111
Características generales de los pacientes	
- Tabla 14	128
Comparación entre ETT y ETE en cuanto al hallazgo de FOP anatómico	
- Tabla 15	129
Comparación entre ETT y ETE en cuanto al paso de contraste a través del FOP.	
- Tabla 16	130
Comparación del ETT y ETE en cuanto al diagnóstico de una causa de ictus	
- Tabla 17	130
Comparación entre ETT y ETE con respecto a los distintos diagnósticos encontrados	

X. ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1	87
Protocolo de estudio	
- Figura 2	95
Medida de la separación entre membrana del <i>septum primum</i> y del <i>septum secundum</i>	
- Figura 3	96
Paso amplio de contraste a través del foramen oval permeable	
- Figura 4	97
Clasificación de la ateromatosis aórtica	
- Figura 5	112
Distribución de pacientes por grupos de edad	
- Figura 6	120
Patología causante de ictus con ecocardiografía transtorácica (ETT)	
- Figura 7	122
Patología causante de ictus con ecocardiografía transesofágica (ETE)	
- Figura 8	123
Paso de contraste a través del FOP por ETE	
- Figura 9	124
Relación del grado de paso de contraste y aneurisma del septo interauricular	
- Figura 10	125
Movilidad de la membrana y separación de ambos septos en pacientes con FOP aislados frente a pacientes con FOP asociado a ASA	

- Figura 11	126
Ateromatosis en aorta por ETE	
- Figura 12	131
Cambio en la actitud terapéutica según los hallazgos en ETE	
- Figura 13	165
Protocolo diagnóstico propuesto	

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

1.1. Definición

El NINCDS (National Institute of Neurological and Communicate Disorders and Stroke) define la enfermedad cerebrovascular como todos los trastornos en los que un área del encéfalo se afecta por isquemia o sangrado de manera permanente o transitoria y/o en los que uno o más de los vasos sanguíneos del encéfalo están dañados primaria o secundariamente por un proceso patológico¹.

Las enfermedades que afectan a la circulación cerebral suelen manifestarse de forma aguda. La nomenclatura que debe ser utilizada está en controversia, utilizándose actualmente el término Accidente Cerebro Vascular Agudo (ACVA) para el evento agudo. El 85% de los ACVA son isquémicos y el 15% son hemorrágicos. El término *ictus* significa en latín golpe y es equivalente a *stroke* en inglés. Incluye un grupo de enfermedades cerebrovasculares que se inician de forma brusca (golpe)².

Los accidentes cerebrovasculares pueden ser isquémicos o hemorrágicos, teniendo distintas implicaciones clínicas³:

- Isquemia cerebral: se produce por una disminución en el aporte circulatorio del encéfalo, ya sea cuantitativo o cualitativo. Constituyen la mayoría de los accidentes cerebrovasculares.

- Enfermedad hemorrágica cerebrovascular: hemorragia dentro de la cavidad craneal secundaria a una extravasación sanguínea producida por la rotura de un vaso. Suele ser el origen del 15-20% de los ACV. En la mayoría de los casos se asocia a hipertensión arterial sistémica, aunque también a malformaciones arteriovenosas, aneurismas, uso de anticoagulantes, enfermedades hematológicas y a algunos tóxicos, como la cocaína o el alcohol.

Por su presentación clínica se distinguen los siguientes tipos de ictus²:

- Ictus establecido: defecto neurológico de origen vascular que persiste más de tres semanas.
- Accidente isquémico transitorio (AIT): alteración neurológica aguda y transitoria que dura menos de 24 horas. Prácticamente siempre es de origen isquémico. Según la clínica desarrollada por el paciente se clasifica en 4 grandes grupos: retiniano, lacunar, hemisférico y atípico.
- Ictus en evolución: defecto neurológico de origen vascular que progresa y evoluciona durante horas, según autores hasta más de 24 horas.
- Defecto neurológico isquémico reversible: trastorno neurológico agudo cuyas manifestaciones clínicas no exceden de 3 semanas.

1.2. Epidemiología

La enfermedad cerebrovascular constituye la tercera causa de muerte en los países occidentales tras la cardiopatía isquémica y el cáncer⁴. En las mujeres constituye la primera causa de muerte mientras que en los varones ocupa el

segundo lugar, según datos del Instituto Nacional de Estadística de 1997⁵. Es responsable en los países industrializados de un 10-12% de todas las muertes, ocurriendo el 88% de ellas en mayores de 65 años, siendo la mortalidad mayor entre mujeres que en los varones⁶.

Tan importante como los costes de esta enfermedad en vidas, lo es la importante tasa de invalidez. Más del 30% de los pacientes quedan con discapacidad después del ictus⁷. Es la primera causa de discapacidad grave en el adulto⁸.

La prevalencia de ACV es muy variable, las cifras oscilan entre 400 y 800/100.000 habitantes, aunque no existen datos fiables sobre la prevalencia en España⁹. Se ha estimado que la prevalencia de ictus se situaría en torno a 50-60 casos por 1000 habitantes entre 65 y 74 años y por encima de los 100 casos en los mayores de 75 años¹⁰.

En España se producen cada año aproximadamente 100.000 casos nuevos de ictus (1 cada 6 minutos), lo que supone una incidencia aproximada de 200 casos nuevos por 100.000 habitantes al año¹⁰, incidencia similar a los países de nuestro entorno.

El ictus es predominantemente una enfermedad de pacientes mayores, y sólo un 3% de los infartos cerebrales ocurren en pacientes menores de 40 años¹¹. Sin embargo, es en estos pacientes donde el impacto es mayor, debido al grado de invalidez que supone y la sobrecarga económica que conlleva.

1.3. Clasificación del ictus

Existen varias clasificaciones generales de la enfermedad cerebrovascular (ECV). Una de las más utilizadas ha sido la del NINCDS de 1990¹. Esta clasificación divide la ECV en cuatro categorías clínicas: la primera categoría la forman los pacientes *asintomáticos*, la segunda categoría es la *disfunción cerebral focal*, la tercera categoría es la *demencia vascular*, y la cuarta categoría, la *encefalopatía hipertensiva* (Tabla 1).

Asintomático	Incluye pacientes sin síntomas cerebrales o retinianos de enfermedad vascular, por ejemplo, estenosis carotídea asintomática, leucoaraiosis e infartos silentes, detectados por técnicas de imagen.
Disfunción cerebral focal	Incluye el accidente isquémico transitorio, el infarto cerebral, la hemorragia cerebral y la hemorragia subaracnoidea.
Demencia vascular	Se define como un síndrome demencial causado en potencia por múltiples lesiones isquémicas del cerebro y en ausencia de cualquier otra alteración capaz de provocar por sí misma una demencia.
Encefalopatía hipertensiva	Es un síndrome que ocurre primariamente en pacientes con hipertensión arterial crónica mal controlada. Produce cefalea y embotamiento, y el paciente puede desarrollar alteración del nivel de conciencia, crisis, y, a veces, déficits neurológicos.

Tabla 1: clasificación clínica NINCDS de la enfermedad cerebrovascular

Dependiendo de su localización neurológica, también se puede clasificar por territorios vasculares, según la lesión tenga lugar en el territorio de la arteria carótida interna, de la arteria cerebral media, de la arteria cerebral anterior o del sistema vertebrobasilar. Este último incluye a su vez tres subterritorios que son: arteria vertebral, arteria basilar y arteria cerebral posterior (Tabla 2).

- Arteria carótida interna.
- Arteria cerebral media.
- Arteria cerebral anterior.
- Sistema vertebrobasilar:
 - Arteria vertebral.
 - Arteria basilar.
 - Arteria cerebral posterior.

Tabla 2: clasificación de la enfermedad cerebrovascular según el territorio afectado

Estas clasificaciones del ictus se basan en hallazgos clínicos descriptivos. Sin embargo, la etiología influye de forma importante tanto en el pronóstico como en la posibilidad de recidiva y en el manejo del paciente.

El Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), un estudio aleatorizado del uso de heparina de bajo peso molecular dada a pacientes dentro de las 24 horas tras ictus, desarrolló un sistema de clasificación del ictus isquémico según la etiología, y es el sistema de clasificación que se utiliza actualmente en la práctica diaria¹².

Incluye cinco categorías: aterosclerosis de grandes arterias, embolismo de origen cardíaco, oclusión de pequeñas arterias (lacunar), otra etiología conocida y origen desconocido (Tabla 3).

- Aterosclerosis de grandes arterias.
- Embolismo de origen cardíaco.
- Oclusión de pequeñas arterias.
- Otra etiología conocida.
- Origen desconocido:
 - Existen dos o más causas.
 - Estudio incompleto.
 - Sin causa aparente (criptogénico).

Tabla 3: clasificación etiológica TOAST del ictus

1.3.1. Aterosclerosis de grandes arterias

Estos pacientes tienen hallazgos clínicos y/o radiológicos de estenosis significativa (mayor del 50%) u oclusión de una arteria cerebral mayor o una rama cortical, presumiblemente debida a aterosclerosis.

Los hallazgos clínicos incluyen fallo cortical (afasia, hemiplejia, etc.), de tronco o cerebeloso, según la localización. Infartos corticales o cerebelosos mayores de 1.5 cm de diámetro en TAC o resonancia magnética tengan posiblemente su origen en aterosclerosis de grandes arterias.

Es la principal causa de ictus en la población general.

1.3.2. Cardioembolismo

Esta categoría incluye pacientes con oclusiones arteriales debidas a un émbolo de origen cardíaco. Las lesiones cardíacas consideradas de alto riesgo para embolia son: la fibrilación auricular, los trombos en aurícula izquierda, la estenosis mitral con fibrilación auricular, la enfermedad del seno, el infarto agudo de miocardio reciente (< 4 semanas), uno o varios segmentos aquinéticos en ventrículo izquierdo, un trombo en ventrículo izquierdo, la miocardiopatía dilatada, las prótesis valvulares mecánicas, el mixoma auricular, y la endocarditis infecciosa (Tabla 4).

- Fibrilación auricular.
- Trombo en aurícula izquierda.
- Estenosis mitral con fibrilación auricular.
- Enfermedad del seno.
- Infarto agudo de miocardio reciente (< 4 semanas).
- Segmento aquinético en ventrículo izquierdo.
- Trombo en ventrículo izquierdo.
- Miocardiopatía dilatada.
- Prótesis valvular mecánica.
- Mixoma auricular.
- Endocarditis infecciosa.

Tabla 4: lesiones cardíacas de alto riesgo para embolia

Al menos debe ser identificada una causa de origen cardíaco para diagnosticar el ictus de origen cardioembólico. Evidencia de accidentes isquémicos transitorios en varios territorios cerebrales o embolias sistémicas apoyan el diagnóstico de origen cardioembólico.

Causa el 20-30% de los ictus isquémicos¹³, con una mayor prevalencia relativa en pacientes jóvenes (35% de los ictus isquémicos)¹⁴. En muchas ocasiones se desconoce la existencia de una cardiopatía embolígena previa, por lo que el ictus puede ser la primera manifestación de ésta.

1.3.3. Oclusión de pequeñas arterias

Esta categoría incluye pacientes cuyos ictus son etiquetados de “lacunares” en otras clasificaciones. La clínica presenta un síndrome lacunar clásico, y no debe presentar signos de fallo cortical. Una historia de diabetes mellitus o hipertensión apoya el diagnóstico.

La imagen por TAC o resonancia magnética debe ser normal o mostrar lesiones isquémicas subcorticales menores de 1.5 cm de diámetro. Se deben excluir las otras causas de ictus como la aterosclerosis de grandes arterias o el origen cardioembólico.

1.3.4. Otra etiología conocida

Esta categoría incluye pacientes con causas raras de ictus, vasculopatías no ateroscleróticas, estados de hipercoagulabilidad, neoplasias, conectivopatías,

síndromes infecciosos o desórdenes hematológicos. El diagnóstico suelen darlo los análisis de sangre y/o la arteriografía. El origen en aterosclerosis de grandes arterias y el cardioembólico deben ser igualmente excluidos.

1.3.5. Origen desconocido

En algunas ocasiones, la causa del ictus no está claramente determinada. Esta categoría incluye aquellos pacientes en los que, tras un estudio extenso, no se ha podido establecer la causa (ICTUS CRIPTOGÉNICO), así como aquellos en los que existen dos o más posibles causas. Por último, también se incluyen en este grupo aquellos pacientes sin causa aparente por un estudio incompleto.

Hasta en un 40% de los pacientes con ictus no se logra identificar la causa^{15,16}, proporción que es aún más elevada en pacientes jóvenes.

1.4. Diagnóstico

Una vez establecido el diagnóstico de accidente cerebrovascular, y de filiar el tipo de ictus al que pertenece (AIT, ACVA establecido, etc.), los esfuerzos deben ir dirigidos al diagnóstico etiológico, con la intención de identificar el origen y naturaleza del ictus, establecer el pronóstico y evitar las recidivas.

Una historia clínica detallada, recogiendo la evolución temporal de los síntomas y los factores de riesgo cardiovascular, y una exploración física adecuada son esenciales para definir el mecanismo implicado y la etiología del ictus, así como el territorio vascular afectado. También es necesaria la realización de exploraciones complementarias con el objetivo de establecer una causa y de hallar cardiopatías asociadas.

1.4.1. Técnicas de imagen cerebral

La valoración de la anatomía cerebral es básica en el análisis de los pacientes con ECV, tanto para el diagnóstico topográfico como para el etiológico y para realizar un diagnóstico diferencial. También nos ayuda a distinguir entre áreas no reversibles y aquellas con posibilidades de recuperación.

1.4.1.1. Tomografía axial computerizada (TAC) craneal

Es el procedimiento más difundido y se debe realizar a todo paciente con ACV y lo más tempranamente posible. Discrimina de forma efectiva el evento isquémico del hemorrágico, identifica otras lesiones como tumores que pueden

dar manifestaciones similares, y separa la isquemia en lacunar o no lacunar, por lo que ayuda a establecer la etiología. Su limitación más importante es la baja sensibilidad en la detección temprana de tejido isquémico: un 60% de los casos presentan TAC craneales rigurosamente normales en las primeras horas del infarto¹⁷.

1.4.1.2. Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral

No existe una superioridad real entre la RMN convencional y la TAC craneal en la detección del infarto cerebral. Bryan et al¹⁸ han demostrado que en las primeras 3 horas del accidente isquémico no existe una diferencia entre RMN y TAC sin contraste. Sin embargo, las nuevas técnicas de difusión por RMN parecen ser superiores para detectar las fases tempranas de la isquemia¹⁹. La sensibilidad y especificidad de estas técnicas en el ictus agudo son cercanas al 100%²⁰. Valora de forma más adecuada la fosa posterior y detecta ictus de menor tamaño. Al igual que la TAC craneal, separa la isquemia lacunar de la no lacunar y orienta hacia la etiología del evento.

1.4.2. Técnicas dirigidas a evaluar los troncos supraaórticos

1.4.2.1. Arteriografía de troncos supraaórticos

Cerca del 30% de los pacientes con accidente isquémico cerebral presentan enfermedad carotídea¹⁷. Clásicamente, la arteriografía ha sido la técnica de elección para establecer la severidad de la enfermedad carotídea, sin embargo, no está exenta de riesgos al ser una técnica invasiva.

1.4.2.2. Ecografía-doppler de troncos supraaórticos

Esta técnica no sólo nos permite valorar la localización de la estenosis, sino igualmente evaluar la severidad de la misma. El parámetro más utilizado es la velocidad sistólica máxima, que traducirá una estenosis mayor del 75% cuando la velocidad sea superior a 215 cm/s. En lesiones mayores del 75-80% está indicado el tratamiento quirúrgico, tras la publicación de los estudios NASCET²¹ y ECST²². En los casos en que se descubran estenosis leves, aunque no está indicado el tratamiento quirúrgico, Bang OY et al. han descrito una mayor probabilidad de recurrencia de ictus²³.

1.4.2.3. AngioTAC o angiorresonancia de troncos supraaórticos

Administrando contraste intravenoso según la técnica utilizada, valora el calibre de los vasos supraaórticos y sus posibles alteraciones. Menos invasiva que la arteriografía, nos permite sentar una indicación quirúrgica en el caso de una estenosis severa mayor del 50-75%.

1.4.3. Técnicas dirigidas a evaluar las arterias cerebrales intracraneales

1.4.3.1. Angiorresonancia cerebral

Utilizando gadolinio, esta técnica es menos agresiva que la arteriografía e igualmente valora las arterias intracraneales.

1.4.3.2. Arteriografía intracraneal

Evalúa las arterias cerebrales intracraneales. Es el diagnóstico de certeza en el caso de arteriopatía de grandes arterias y ayuda al diagnóstico de arteriopatías no ateroscleróticas, como vasculitis.

1.4.4. **Doppler transcraneal**

1.4.4.1. Diagnóstico del ictus

En los últimos años, el doppler transcraneal (DTC) se ha establecido como una técnica básica que permite detectar las estenosis intracraneales, con una sensibilidad y especificidad muy elevadas, con relación a la arteriografía²⁴. El DTC permite diagnosticar la oclusión aguda por medio del análisis transtemporal de los flujos de la arteria cerebral media y su contralateral. El seguimiento tras el ACV permite valorar si se ha recanalizado la arteria, ya sea espontáneamente o tras trombolisis. Sin embargo, la utilidad del DTC en el territorio basilar es limitada por la dificultad de estudiar la arteria en todo su trayecto¹⁷.

1.4.4.2. Estudio del foramen oval permeable

Detecta microburbujas en la circulación cerebral tras la inyección intravenosa de suero fisiológico agitado. Dichas microburbujas producen una señal de alta intensidad en el registro doppler conocida con el nombre de HITS (High Intensity Transient Signal). Algunos autores han demostrado que es posible valorar la severidad del paso a través del foramen oval y definir un grupo de pacientes con

alto riesgo de padecer ACV²⁵. La severidad del cortocircuito se establece con el recuento de señales doppler detectadas en la arteria cerebral media, al encontrar más de 25 señales (patrón en ducha) o señales mucho más numerosas (patrón en cortina). La presencia de cualquiera de los dos se asociaba con un riesgo elevado de padecer ACV, sobre todo en aquellos en los que el ictus era criptogénico. Así se define la utilidad del DTC en el paciente con foramen oval, como complemento de la ecocardiografía transesofágica con contraste. De hecho, existen trabajos comparando ambas técnicas, deduciendo que son dos técnicas complementarias y no excluyentes, ya que pueden aportar más información acerca del cortocircuito derecha-izquierda²⁶.

1.4.5. Hipercoagulabilidad

Estudio del perfil de coagulación y de estados de procoagulabilidad (Tabla 5):

- *Tiempo de tromboplastina parcial activada.*
- *Actividad de protrombina e INR.*
- *Antitrombina III.*
- *Proteína C.*
- *Proteína S libre.*
- *Anticoagulante circulante tipo lupus.*
- *Mutación del Factor V de Leiden.*
- *Plasminógeno.*
- *Resistencia a la proteína C activada.*
- *Mutación del gen de la protrombina.*

Tabla 5: estudio de estados de hipercoagulabilidad.
INR: international normalized ratio

Alrededor de un 50% de los pacientes con ictus de origen desconocido y foramen oval permeable (FOP) tienen evidencia de trombosis venosa profunda si se realiza venografía, apoyando el diagnóstico de embolismo paradójico²⁷. En el 31% de los pacientes con ictus de origen desconocido y FOP se encontró alguna anomalía significativa de la coagulación, en su mayoría resistencia a la proteína C activada²⁸. Di Tullio y colaboradores describieron un 18% de deficiencia de proteína C y un 18% de déficit de proteína S libre, como fenómenos frecuentes²⁹. Sin embargo, esta incidencia de trastornos de la coagulación no es más frecuente en pacientes con ictus y foramen oval permeable que en aquellos con ictus sin FOP³⁰. En otros estudios comparando la existencia de genes asociados a estados de hipercoagulabilidad entre ictus de origen desconocido e ictus con causa conocida o controles sanos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos^{31,32}. Tampoco existen evidencias de trombosis de venas pulmonares como causa de ictus de origen desconocido³³.

Aparte del estudio estándar de estados de hipercoagulabilidad, se ha de tener en cuenta la existencia del síndrome antifosfolípido. El síndrome antifosfolípido es una entidad que predispone tanto a la trombosis venosa como a la arterial. Algunos estudios han descrito que hasta en un 38% de pacientes con síndrome antifosfolípido se detectan alteraciones en las válvulas mitral o aórtica³⁴. Las lesiones se detectan por ecocardiografía como engrosamiento valvular localizado, aunque en algunas ocasiones por su pequeño tamaño o por la calidad de las ventanas acústicas, sea preciso la ecocardiografía transesofágica para diagnosticarlas. Histológicamente, la lesión es un tejido fibroso con plaquetas y trombos asociados en los márgenes de las masas³⁴ o simplemente un trombo de fibrina organizado³⁵. Estas lesiones son altamente embolígenas.

Igualmente, la existencia de anticuerpos anticardiolipina se han detectado en pacientes con foramen oval permeable e ictus criptogénico entre un 12 y un 21%^{28,29}, apoyando la teoría de la embolia paradójica.

1.4.6. Electrocardiograma

Valora la existencia de arritmias cardíacas. También es de utilidad el electrocardiograma de 24 horas (Holter).

Existen estudios que proponen una morfología específica (patrón “crochetage”), consistente en una muesca con forma de “M” en la rama ascendente de la onda R en las derivaciones inferiores, más frecuentemente en la derivación III, para el diagnóstico de foramen oval permeable (FOP)³⁶. Esta morfología se ha asociado a comunicación interauricular (CIA) aunque el mecanismo se desconoce³⁷. A pesar de que la baja sensibilidad de este patrón en el ECG no lo hace adecuado para el *screening* de FOP, sí puede ser una herramienta útil que nos haga sospechar un embolismo paradójico por FOP o CIA en pacientes con ictus de origen desconocido, dada la especificidad del 91% y el valor predictivo positivo relativamente alto (77%)³⁶.

1.4.7. Ecocardiografía

Habitualmente, con una exploración física adecuada y un electrocardiograma podemos diagnosticar alrededor del 8-10% de los ictus de origen cardioembólico. Se debe realizar un ecocardiograma transtorácico a todo paciente con sospecha de cardioembolia.

La ecocardiografía transtorácica (ETT) ha pasado a ser la principal técnica de diagnóstico de cardiopatías estructurales y es fundamental para identificar posibles fuentes embolígenas. La ETT es una técnica no invasiva que permite el estudio del corazón y estructuras relacionadas y tiene una sensibilidad para la detección de causa embolígena del 13 al 19%^{38,39}, aunque su especificidad es cercana al 100%³⁹.

Los hallazgos que nos puede mostrar la ecocardiografía transtorácica en relación con la producción de ictus son:

- Anomalías valvulares: estenosis mitral es la cardiopatía valvular más embolígena, sobre todo si se asocia a fibrilación auricular.
- Prótesis valvular mecánica.
- Trombos en cavidades cardíacas, sobre todo en ventrículo izquierdo, ya que no es la técnica de elección para detectar trombos en aurícula izquierda.
- Miocardiopatía dilatada.
- Anomalías de la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo, detectando segmentos aquinéticos o disquinéticos que pueden ser asiento de trombos.
- Masas cardíacas, como mixomas o fibroelastomas.
- Imágenes sugerentes de verrugas, siempre en un contexto clínico indicativo de endocarditis.

Según el informe de la Canadian Task Force on Preventive Health Care⁴⁰, la ecocardiografía transtorácica (ETT) tiene una sensibilidad y especificidad del 86 y 95% respectivamente para la detección de trombos en VI. La sensibilidad para la detección de trombos en aurícula izquierda es del 39 al 63%. La ecocardiografía transesofágica tiene un 0.2% de efectos adversos y una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99% para la detección de trombos en aurícula izquierda.

	Efectividad	Nivel de evidencia	Recomendación
Pacientes con enfermedad cardíaca conocida o sospechada* y sin indicación preexistente de anticoagulación.	La rentabilidad del screening para ETT es del 13% y para el ETE del 19%.	Estudios de casos y controles (II-2) y descriptivos (III).	Grado B. ETE es el test preferido para un screening inicial.
Pacientes con enfermedad cardíaca conocida o sospechada* y con indicación de anticoagulación preexistente o contraindicación para la misma.	El screening rara vez produce cambios en el manejo del paciente.	Estudios de casos y controles (II-2) y descriptivos (III).	Grado D.
Pacientes sin enfermedad cardíaca conocida o sospechada*, incluyendo enfermos jóvenes	La rentabilidad del screening es menor del 2% en pacientes de 45 años o mayores y desconocida en menores de 45 años	Estudios de casos y controles (II-2) y descriptivos (III).	Grado C
Utilización de ETE en pacientes con ecocardiografía transtorácica normal			Grado C.

Tabla 6.1: recomendaciones de la Canadian Task Force on Preventive Health Care para el uso de la ecocardiografía en pacientes con ictus⁴⁰.

ETT: ecocardiografía transtorácica. ETE: ecocardiografía transesofágica.
*Sospecha de enfermedad cardíaca por la historia clínica, la exploración física, electrocardiograma y radiografía de tórax.

Niveles de evidencia

- **I:** al menos un ensayo aleatorizado y bien diseñado.
- **II-1:** ensayos controlados bien diseñados no aleatorizados.
- **II-2:** ensayos de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente de más de un centro o grupo de investigación.
- **II-3:** comparación entre tiempo o lugares con o sin intervención. Resultados llamativos de ensayos no controlados pueden ser incluidos aquí.
- **III:** opiniones de expertos basada en la experiencia clínica, ensayos descriptivos o informes de comités expertos.

Grados de recomendación

- **A:** Buena evidencia que soporte que la condición o prueba está específicamente considerada como apropiada en un screening generalizado en la situación indicada.
- **B:** Bastante evidencia que soporte que la condición o prueba se considera como apropiada en la situación indicada.
- **C:** No existe suficiente evidencia que soporte la inclusión o exclusión de dicha condición o prueba como uso generalizado en la situación indicada.
- **E:** Bastante evidencia de que la condición o prueba se excluya del uso generalizado en la situación indicada.
- **D:** Buena evidencia de que la condición o prueba esté específicamente excluida de su uso generalizado en la situación indicada.

Tabla 6.2: niveles de evidencia y grados de recomendación de la Canadian Task Force on Preventive Health Care

Las recomendaciones de dicha institución para el uso de ecocardiografía en pacientes con ictus indican que existe suficiente evidencia para recomendar la realización de ecocardiografía transtorácica en pacientes con ictus y sospecha de enfermedad cardíaca por la historia clínica, exploración física, electrocardiograma y radiografía de tórax (recomendación grado B). No existen suficientes evidencias para recomendar la realización de ecocardiograma transesofágico en pacientes con ETT normal (recomendación grado C), ni para recomendar la realización de ecocardiografía en pacientes sin sospecha de enfermedad cardíaca, incluyendo enfermos jóvenes (recomendación grado C)⁴⁰, como se muestra en las Tablas 6.1 y 6.2.

2. ICTUS CARDIOEMBÓLICO

Entre el 20-30% de los ictus isquémicos son de origen cardíaco¹³, con mayor prevalencia en pacientes jóvenes, grupo en el que los ictus cardioembólicos constituyen el 35% de los ictus isquémicos¹⁴.

2.1. Causas cardíacas “tradicionales” de ictus

Las causas que tradicionalmente se han considerado como fuente embolígena, especialmente para el ictus son la fibrilación auricular y trombos en aurícula izquierda, los trombos en ventrículo izquierdo, la endocarditis infecciosa, los tumores cardíacos y las prótesis mecánicas valvulares (Tabla 7).

- Fibrilación auricular y trombos en aurícula izquierda.
- Trombos en ventrículo izquierdo.
- Endocarditis infecciosa.
- Tumores cardíacos.
- Prótesis mecánicas valvulares.

Tabla 7: causas cardíacas “tradicionales” de ictus

2.1.1. Fibrilación auricular y trombos en aurícula izquierda

Es la causa más frecuente de ictus de origen cardioembólico, responsable del 25% de los ictus isquémicos⁴¹. Multiplica por 5 el riesgo de ictus y por 17 en pacientes con valvulopatía de origen reumático^{2,42} asociada.

El riesgo de ictus en pacientes con FA es del 5% anual⁴³, riesgo que varía en los distintos grupos de edad. En menores de 65 años sin otros factores cardiovasculares el riesgo es del 1% anual, aumentando al 8-12% anual en pacientes mayores de 65 años⁴⁴. A la fibrilación auricular paroxística aislada, sin embargo, se le atribuye un riesgo intermedio (1-2%). Otras patologías concurrentes como insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, hipertensión arterial e historia de embolismo previo aumentan el riesgo de ictus a 10-12% por año⁴⁵. También constituye un factor de riesgo importante la existencia de ictus previo, según el estudio SPAF III⁴⁶.

La FA se asocia a estasis sanguíneo en aurícula izquierda que predispone a la formación de trombos en dicha cavidad, de predominio en la orejuela izquierda. La embolización de un trombo en aurícula izquierda supone más del 45% de los ictus de origen cardioembólico⁴⁷. La identificación de un trombo en aurícula izquierda por ecocardiografía transtorácica (ETT) es limitada, e incluso en proyecciones modificadas, sólo se llega a visualizar la orejuela izquierda en menos del 20% de los pacientes⁴⁸. La sensibilidad de la ETT para la detección de trombos en aurícula izquierda es del 39 al 63%^{49,50}. En cambio, la ETE ofrece una visión más directa de la aurícula izquierda, con una sensibilidad y especificidad cercana al 100%^{13,48}.

2.1.2. Trombos en ventrículo izquierdo

En el infarto agudo de miocardio (IAM) y en la miocardiopatía dilatada (MCD) no son infrecuentes los trombos en ventrículo izquierdo (VI). La ecocardiografía transtorácica (ETT) es la técnica de elección para su diagnóstico, con una sensibilidad del 77-99% documentada por autopsia o cirugía^{51,52}. La ecocardiografía transesofágica (ETE) no es más sensible que la ETT para la detección de trombos en esa localización, particularmente aquellos que se alojan en el ápex del VI.

Del 1 al 2.5% de enfermos con IAM sufren un ictus en las cuatro semanas siguientes, la mitad de los cuales ocurren en los primeros 5 días⁵³. Los factores que influyen en el riesgo de ictus son la localización del IAM (la localización anterior tiene una mayor incidencia de formación de trombos, y por tanto de embolismo), la coexistencia de disfunción de VI, la fibrilación auricular concomitante y el antecedente de un evento embólico previo, ya sea sistémico o pulmonar⁴⁵.

La tasa de formación de trombos en el IAM anterior se estima alrededor del 25-30%, comparado con el 5% tras IAM inferior. Las características del trombo en VI como el tamaño o la movilidad también influyen en el riesgo de ictus. Sin anticoagulación, el 25% de estos trombos pueden embolizar, y la anticoagulación puede reducir esta cifra a la mitad. Se recomienda anticoagulación con heparina en los IAM anteriores hasta que se descarte un trombo en VI con ETT con vistas a prevenir ictus embólicos. La anticoagulación oral tras IAM está más discutida⁴⁵. Los pacientes con disfunción de VI tras IAM parecen beneficiarse de la

anticoagulación oral. En el estudio SAVE (Survival and Ventricular Enlargement trial) cada descenso de cinco puntos en el porcentaje de la fracción de eyección del VI se traducía en un incremento del 18% en el riesgo de ictus⁵⁴.

Los datos existentes acerca de la prevalencia de trombos en VI en pacientes con MCD son dispares (hasta el 30%). Tradicionalmente, el riesgo de embolización se ha asumido como 2-4% por año⁴⁵.

2.1.3. Prótesis valvulares mecánicas

Entre los pacientes con prótesis valvular en posición mitral o aórtica, puede ocurrir la formación de trombos y consecuentemente, la embolización hacia territorio cerebral, provocando un ictus, o hacia un territorio periférico. Esta situación es más frecuente cuando la anticoagulación con warfarina no es adecuada⁵⁵. La presencia de una prótesis valvular también es una situación predisponente para la endocarditis infecciosa precoz o tardía.

La evaluación de la funcionalidad de las prótesis valvulares, tanto mecánicas como biológicas, es necesaria para descartar la trombosis o la existencia de verrugas ante la sospecha clínica de endocarditis sobre prótesis. La técnica de elección para dicha evaluación es la ecocardiografía transesofágica, ya que evita los ecos producidos por los elementos mecánicos, al colocarse la sonda por detrás de la aurícula izquierda. No obstante, el impacto de esta prueba en el manejo de pacientes con sospecha de ictus de origen cardioembólico está menos definido¹³.

2.1.4. Endocarditis infecciosa

La presencia de vegetaciones en la válvula mitral o aórtica, en su mayoría por endocarditis infecciosa, se asocia con un riesgo aumentado de ictus. Alrededor del 25% de los pacientes con endocarditis infecciosa, con al menos una vegetación detectada por ecocardiografía (transtorácica o transesofágica) sufrirá ictus en el curso de la enfermedad⁵⁶. El riesgo de embolismo es mayor dentro de los primeros 7-10 días, y desciende tras la instauración del tratamiento antibiótico adecuado⁵⁷.

En líneas generales, la afectación de la válvula mitral tiene un riesgo mayor de ictus que la afectación aórtica. Además, dependiendo de las características de la verruga, el riesgo es mayor. Por ejemplo, el tamaño mayor de 10 mm, la movilidad, la consistencia y que afecte a más de una valva son características que aumentan el riesgo cardioembólico de dichas verrugas⁴⁵. La tasa de eventos embólicos en verrugas grandes mayores de 15 mm es del 83%⁵⁸. No parece haber diferencias en cuanto al germen responsable, con la excepción del *Staphylococcus aureus*⁵⁷.

Para la detección de verrugas endocárdicas en la endocarditis infecciosa la ecocardiografía transtorácica es poco sensible, considerándose mucho más sensible la ecocardiografía transesofágica tanto para el diagnóstico de verrugas como para valorar sus características y por tanto el riesgo de embolias y el tratamiento quirúrgico.

2.1.5. Tumores cardíacos

Los tumores cardíacos primarios son excepcionales, encontrándose en menos del 0.2% de sujetos en series autópsicas no seleccionadas⁵⁹. Sin embargo, pueden ser fuente de embolismo cerebral por varios mecanismos: fragmentación del tumor, formación de trombos en su superficie o bien obstrucción del flujo provocando estasis. Aproximadamente el 75% de los tumores cardíacos son benignos, el 50% de ellos son mixomas⁴⁵.

El mixoma es el tumor cardíaco primario más frecuente, puede asentar en cualquier lugar del corazón, pero es mucho más frecuente en aurícula izquierda, originándose en el área de la fosa oval del septo interauricular. Debido a esta localización, los mixomas tienden a embolizar a la circulación sistémica, principalmente a la circulación cerebral (50% de los casos)^{59,60}. Los mixomas de aspecto móvil, pediculados o con vellosidades tienen mayor riesgo de embolismo. Suelen ser diagnosticados por ecocardiografía transtorácica, pero en aquellos de menor tamaño la ecocardiografía transesofágica es más sensible. Además, la ecocardiografía transesofágica (ETE) describe los tumores con mayor precisión, ayudando en la toma de decisiones⁶¹.

El fibroelastoma papilar es un tumor benigno, el segundo en frecuencia tras el mixoma, que frecuentemente se asocia a ictus. Se suele asentar en las válvulas y pueden hallarse solos o múltiples⁶². En muchos casos, el ictus es su primera manifestación⁶³, ya que se localiza en las válvulas y es muy móvil. Debido a su tamaño reducido en la mayoría de los casos, su diagnóstico se realiza básicamente con ETE⁶⁴.

Los tumores malignos cardíacos primarios son muy raros, siendo de 20 a 40 veces más frecuentes los tumores malignos metastásicos⁴⁵. En este caso, el embolismo cerebral puede ocurrir como parte del cuadro clínico del tumor maligno.

2.2. Nuevas causas cardíacas de ictus

La embolia de origen cardíaco puede estar implicada en ictus que tradicionalmente se han considerado de origen desconocido. Los avances introducidos en los últimos años han contribuido a la comprensión y mejor tratamiento de las causas tradicionales de ictus cardioembólico. Además, las mejoras en las técnicas diagnósticas, sobre todo la ecocardiografía transesofágica, han permitido la identificación de nuevas causas de ictus cardioembólico, como el foramen oval permeable, el aneurisma del septo interauricular, los ateromas aórticos u otras causas menos frecuentes (Tabla 8).

- Foramen oval permeable.
- Aneurisma del septo interauricular.
- Placas de ateroma en aorta y disección aórtica.
- Ecocontraste espontáneo.
- Prolapso valvular mitral.
- Calcificación valvular.
- Strands.

Tabla 8: nuevas causas cardíacas de ictus

2.2.1. Foramen oval permeable

2.2.1.1. Definición

El foramen oval es un sistema de válvula formado por la superposición del septum primum y del septum secundum que originan el tabique interauricular en el corazón fetal, el cual permite el paso de aurícula derecha a aurícula izquierda pero no a la inversa. Durante la etapa embrionaria, el foramen oval desvía la sangre procedente de la vena cava inferior desde la aurícula derecha a la izquierda para evitar el paso innecesario a través de los pulmones del feto, no oxigenados. Sin embargo, cuando el recién nacido inspira por primera vez el foramen oval comienza a fusionarse, cerrando herméticamente esta posible comunicación entre aurícula derecha e izquierda. El cierre de este foramen es incompleto en el 25% de las personas⁶⁵.

2.2.1.2. Prevalencia

En estudios autopsícos (muerte por cualquier causa) la prevalencia de foramen oval permeable (FOP) es del 34.4% en las tres primeras décadas de la vida, del 25.4% de la cuarta a la octava década y del 20.2% durante la 9ª y la 10ª década⁶⁶. Estos datos podrían indicar que el FOP aumenta la muerte en personas jóvenes, o que existe una asociación entre FOP y muerte en adultos jóvenes; sin embargo, la teoría más probable que explique estos hechos es que se vayan cerrando los FOP pequeños a lo largo de la vida adulta⁶⁷.

2.2.1.3. FOP e ictus de origen desconocido

Aunque la mayor parte de las personas con foramen oval permeable (FOP) no tendrán ningún problema derivado de éste durante su vida, esta comunicación derecha-izquierda se ha descrito como fuente embolígena en numerosas publicaciones.

En 1988, Lechat et al⁶⁸, publicaron un estudio comparando la prevalencia de FOP en pacientes con ictus de origen desconocido menores de 55 años con una población comparable sin ictus (grupo control). En el grupo con ictus, el 40% tenían FOP, mientras que en el grupo control sólo se detectó en el 10% de los casos, con diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con ictus se separaron en tres grupos: grupo A, con ictus de origen conocido (21% de pacientes tenían FOP), grupo B, con factores de riesgo pero sin causa evidenciada para el ictus (40% se objetivó FOP) y grupo C, sin factores de riesgo ni causa de ictus (54% de FOP), sin que las diferencias fuesen estadísticamente significativas. Sin embargo, agrupando los pacientes con ictus en aquellos con causa (grupo A, 21% de pacientes con FOP) y sin causa, con o sin factores de riesgo (grupos B y C, 48.8% de FOP), sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Con este estudio, los autores concluyen que el embolismo paradójico a través de un foramen oval permeable puede jugar un papel en el origen del ictus criptogénico más a menudo de lo que pensamos, y deja el camino abierto para posteriores estudios.

Los mecanismos por los que se cree que el FOP podría ser origen de ictus son: el embolismo paradójico, la embolización directa desde un trombo formado

en el mismo FOP, solo o asociado a aneurisma del septo interauricular y la vulnerabilidad auricular con formación de trombos por arritmias auriculares asociadas como la fibrilación auricular⁶⁹.

2.2.1.3.1. Embolismo paradójico

La embolia paradójica fue descrita por primera vez por Connheim⁷⁰ en 1877. Se define como la entrada de un trombo procedente del sistema venoso, normalmente de miembros inferiores, dentro de la circulación sistémica, a través de un cortocircuito derecha-izquierda⁷¹. Los criterios para definir una embolia paradójica son⁶⁷:

- Embolismo arterial sin fuente evidente en el lado izquierdo del corazón ni en la circulación arterial.
- Evidencia de una comunicación anormal entre la circulación derecha y la izquierda.
- Confirmación de trombosis venosa o embolismo derecho: trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.
- Un gradiente de presión que favorezca el paso de derecha a izquierda, aunque sea transitorio, por ejemplo tras la tos o tras maniobra de Valsalva.

Los tres primeros criterios constituyen la triada de Johnson⁷² que, aunque lógicos, no son útiles para el uso rutinario, ya que el criterio tercero rara vez se confirma. Por otra parte, el cuarto criterio no es habitual que sea medido.

Para que un émbolo pase a través de un foramen oval permeable, el gradiente que normalmente existe entre aurícula izquierda y aurícula derecha debe invertirse. Esto puede ocurrir en la hipertensión pulmonar de cualquier causa o en un fallo de ventrículo derecho, pero también puede darse en personas normales con la tos o con la maniobra de Valsalva. La maniobra de Valsalva consiste en realizar una espiración forzada con la glotis cerrada. Durante la maniobra, aumenta la presión intratorácica, lo que disminuye el retorno venoso y, consecuentemente, aumenta la presión venosa y las presiones derechas inmediatamente después de la maniobra.

La evidencia de trombosis venosa parece un hecho importante a constatar para diagnosticar embolismo paradójico ante una embolia arterial y un cortocircuito derecha-izquierda. Sin embargo, al igual que muchos tromboembolismos pulmonares ocurren en personas sanas sin trombosis venosa evidente ni factores predisponentes, un paciente puede tener una embolia paradójica sin tener trombosis venosa evidente ni predisposición⁷³.

Un trombo atrapado o atravesando el foramen oval se ha descrito en la literatura^{74,75}. La probabilidad de que esto ocurra y un trombo cruce de derecha a izquierda depende del tamaño del foramen, de la orientación de flujo sanguíneo, del porcentaje de flujo que atraviesa el foramen y de la posición del trombo en la aurícula en el momento de invertirse las presiones. La mayor parte de los trombos ascienden desde miembros inferiores o pelvis, y el flujo desde la entrada de la vena cava inferior se dirige directamente hacia el septo interauricular.

Un trombo de 1 mm puede ser causa de embolia cerebral clínicamente significativa⁶⁷, y la media del diámetro del FOP en la población menor de 55 años es de 5 mm. No ocurre eso en el caso del tromboembolismo pulmonar, donde se precisa un émbolo grande para producir clínica. En el diagnóstico de foramen oval permeable se utiliza suero salino sonicado, provocando microburbujas de un tamaño de 15 a 20 μm , que pueden pasar a través de un foramen sin que éste se encuentre necesariamente abierto completamente. Por tanto, la aparición de pocas burbujas en el lado izquierdo del corazón, siendo sugestivo de cortocircuito derecha-izquierda, no es una evidencia fuerte de que dicho foramen permita el paso de un émbolo que produzca potencialmente clínica. Debe tenerse en cuenta que el diagnóstico de embolismo paradójico implica diferentes grados de probabilidad más que un diagnóstico fijo.

Lamy et al, para el *PFO-ASA study*⁶⁹, estudia los mecanismos implicados en el ictus criptogénico que se sospecha originado por medio de un FOP. Este estudio incluye 581 pacientes menores de 55 años con ictus de origen desconocido, de los cuales, el 45.9% tenían FOP y el 10.5% aneurisma del septo interauricular (ASA). De los pacientes con FOP, el 48% tenían paso de contraste leve a moderado y el 52% tenían paso amplio. Los pacientes con FOP eran más jóvenes, tenían menos probabilidad de tener factores de riesgo cardiovascular y los ictus eran en general menos severos que aquellos pacientes sin FOP. Una de las conclusiones que los investigadores obtienen de este estudio es que las imágenes cerebrales sugerentes de ictus de origen embólico no son más frecuentes en el grupo de pacientes con FOP, apuntando que el mecanismo por el que el FOP origina ictus no siempre será la embolia paradójica, en contraste con los hallazgos de otros estudios⁷⁶.

En los múltiples estudios realizados relacionando la existencia de FOP e ictus de origen desconocido, la incidencia de trombosis venosa profunda es muy baja, por varias razones. La primera es la falta de búsqueda expresa, ya que no suele ser uno de los objetivos⁶⁹. Entre otras posibles razones está que el trombo pueda desaparecer espontáneamente o bien tras el tratamiento anticoagulante introducido antes de que las investigaciones se iniciaran, y la baja rentabilidad de la búsqueda exhaustiva de la trombosis venosa profunda⁷⁷. De hecho, se ha demostrado que hasta en un 50% la trombosis venosa profunda puede escapar del diagnóstico clínico⁷⁸. Y por último, el hallazgo de trombosis venosa profunda también puede ser consecuencia de la inmovilización tras el ictus. Por tanto, la información de la búsqueda de trombosis venosa profunda no es muy valorable⁶⁹.

2.2.1.3.2. Trombo formado en el FOP

También se ha descrito como mecanismo la formación de trombos en el mismo foramen oval, generalmente cuando está asociado a aneurisma del septo interauricular o a otras estructuras del septo interauricular que podrían ser asiento de trombos.

Sin embargo, aunque entra dentro de lo probable, la posible asociación entre foramen oval permeable con o sin aneurisma del septo interauricular y trombo *in situ* rara vez ha sido probada en autopsias o durante la cirugía⁷⁹.

2.2.1.3.3. Vulnerabilidad auricular

En presencia de FOP solo o asociado con aneurisma del septo interauricular se han descrito arritmias tales como flutter auricular o fibrilación auricular paroxística, difíciles de detectar por medio de un ECG estándar o incluso por registro de 24 horas (Holter).

La vulnerabilidad auricular se define por medio de un estudio electrofisiológico, determinando los períodos refractarios y la inducibilidad de fibrilación auricular sostenida. En algunos estudios, dicha vulnerabilidad auricular se ha asociado con ictus de origen desconocido⁸⁰, y es más frecuente en pacientes con ictus de origen desconocido que en controles sanos.

En pacientes menores de 55 años con ictus de origen desconocido, se ha visto que la vulnerabilidad auricular es más frecuente en aquellos con anomalías en el septo interauricular, tales como foramen oval permeable, aneurisma del septo interauricular o ambos⁸¹.

2.2.1.3.4. Prevalencia de FOP en ictus

Son ya numerosos los estudios de casos y controles que han demostrado una incidencia mayor de FOP en pacientes con ictus de origen desconocido menores de 50 años³⁹, menores de 55 años^{68,69,82}, menores de 60 años¹⁶ y en pacientes no seleccionados por la edad⁸³. En algunos estudios en los que no se selecciona por la edad, dentro del mismo se hacen subestudios por edades menores y mayores de 45 años⁸⁴ o menores y mayores de 55 años⁸⁵.

La prevalencia de FOP en pacientes con ictus criptogénico oscila entre el 34 – 56.3%^{16,39,68,69,76,82-85}, según la edad que se tenga en cuenta, frente a una prevalencia del 10% – 21% en controles^{39,68,82} o una prevalencia del 4 – 23% en pacientes con ictus por una causa conocida, según la edad y los distintos estudios^{76,83,85}. La presencia de foramen oval permeable está fuertemente asociada con el diagnóstico de ictus de origen desconocido (odds ratio 7.2, intervalo de confianza al 95% 2.4 a 21.7), independientemente de la edad y de otros factores de riesgo para ictus⁸⁵.

Se podría pensar, entonces, que en aquellos pacientes que han sufrido un ictus y sospechamos que el origen es un embolismo paradójico a través del FOP, los hallazgos en las técnicas de imagen serían similares a los hallazgos que se objetivan en los ictus de origen cardioembólico, por ejemplo, ictus superficial o un ictus de gran tamaño (mayor de un lóbulo). Sin embargo, estos hallazgos que sugieren ictus cardioembólico tienen un valor predictivo positivo y negativo limitado. De hecho, los datos sugerentes de cardioembolismo no son más frecuentes en pacientes con FOP que en aquellos sin FOP⁶⁹. Sí que se ha observado que los infartos superficiales ocurren en mayor medida en el grupo de FOP con paso grande que en aquellos pacientes que presentan FOP con paso pequeño o sin FOP⁷⁶.

El FOP es relativamente frecuente. Si éste es una causa de ictus ¿por qué el ictus no es tan frecuente?. Los pacientes con cor pulmonale, tosedores habituales y con presiones elevadas en el lado derecho del corazón, ¿están más predispuestos a sufrir embolismo paradójico?. ¿Por qué el ictus no es una complicación frecuente de las comunicaciones interauriculares?.

Por tanto, debe haber una serie de características del foramen oval permeable que predisponga al desarrollo de ictus. Esto ha sido también objeto de varios estudios que muestran que el tamaño mayor del FOP^{76,83}, la movilidad de la membrana³⁹, la existencia de paso espontáneo a través de FOP³⁹, el paso amplio de contraste a través del FOP^{39,83,84} y la asociación con aneurisma del septo interauricular^{16,82,83} son los factores que más se han asociado con el desarrollo de ictus.

2.2.1.4. Anatomía asociada

2.2.1.4.1. Aneurisma del septo interauricular (ASA)

Aunque en un gran porcentaje de casos el FOP se encuentra asociado con un ASA y en numerosos estudios se ha visto una elevada prevalencia de ambos en ictus de origen desconocido, constituye *per se* una fuente embolígena que debe ser analizada independientemente.

2.2.1.4.2. Red de Chiari

Descrita por Chiari en 1897⁸⁶, la red de Chiari es un remanente del *septum spurium* y de la válvula del seno coronario, por reabsorción incompleta de dichas estructuras. Los restos de este septo pueden permanecer en la aurícula derecha, originando una estructura por ecocardiografía de aspecto filamentoso o de red que alcanza el techo de la aurícula derecha, hecho que la diferencia de la válvula de Eustaquio hipertrofiada. La incidencia en autopsias de red de Chiari oscila entre el 2 y el 3%⁸⁶. Esta estructura puede orientar el flujo sanguíneo procedente

de los miembros inferiores hacia el septo interauricular, por lo que podría favorecer la embolia paradójica⁶⁵.

2.2.1.4.3. Válvula de Eustaquio

La válvula de Eustaquio es una estructura membranosa, remanente de la válvula de la vena cava inferior, que en el período fetal dirige la sangre hacia la fosa oval y, normalmente, se atrofia en el período adulto en mayor o menor medida. Cuando se encuentra hipertrofiada puede orientar el flujo de la parte inferior del corazón hacia el septo interauricular, y si existe un FOP asociado, aumentar la probabilidad de una embolia paradójica^{87,88}.

2.2.1.4.4. Prolapso mitral

Considerado un factor de riesgo para ictus⁸⁹, se ha visto que efectivamente es más frecuente entre los pacientes con ictus de origen desconocido. Sin embargo, la prevalencia de prolapso mitral no es significativamente mayor en pacientes con ictus criptogénico cuando se ajusta por la existencia o no de FOP⁶⁸. ¿Realmente es el prolapso mitral un factor de riesgo de ictus o es simplemente un detalle anatómico asociado a FOP?

2.2.1.5. Problemas relacionados con FOP

2.2.1.5.1. Migraña

La migraña se puede considerar en ocasiones un equivalente al ictus. Es posible que microémbolos atraviesen el foramen oval y causen vasoespasmo y migraña, y en algún estudio se ha demostrado la mejoría de la migraña sintomática en pacientes tras cierre quirúrgico del FOP o tras tratamiento anticoagulante⁹⁰. La asociación de migraña con FOP se ha descrito con anterioridad^{69,90}, para lo cual se han propuesto varias teorías: que exista un sustrato genético común entre ambas anomalías⁹¹ o bien que el FOP permita el paso de sustancias que desencadenen la migraña, hipótesis sugerida por Wilmshurst et al⁹².

2.2.1.5.2. Buceadores

La enfermedad descompresiva ocurre como consecuencia de la formación de burbujas de nitrógeno al reducirse de forma brusca la presión ambiental. La existencia de dichas burbujas en el lecho arterial es debido o a un barotrauma pulmonar o al paso de burbujas desde el lado venoso al arterial por medio de un cortocircuito derecha-izquierda, ya que la formación de burbujas primariamente en el torrente arterial es raro, por su elevada presión⁶⁵. De diversos estudios con buceadores tanto recreacionales como profesionales se deriva que la presencia de FOP se asocia a enfermedad descompresiva inexplicada⁹³. En buceadores recreacionales sin clínica de enfermedad descompresiva pero con FOP significativo (definido como detección de más de 20 señales por doppler

transcraneal) se han detectado lesiones en el territorio de la arteria cerebral media en RMN cerebral⁹⁴.

2.2.1.5.3. Abscesos cerebrales

Los abscesos cerebrales se originan normalmente por contigüidad de un foco infeccioso, por diseminación hematógica o por trauma craneal. Sin embargo, en el 15 – 30% no se encuentra una causa. Un cortocircuito derecha-izquierda a través del FOP puede permitir el paso de embolismos sépticos y originar abscesos cerebrales desde un foco distante. No se ha probado esta hipótesis, aunque sí se han descrito casos de abscesos cerebrales de origen desconocido que podrían explicarse por este origen⁹⁵.

2.2.1.6. Diagnóstico del FOP

Antes de la llegada de la ecocardiografía, el diagnóstico de un foramen oval permeable sin paso derecha-izquierda era dificultoso, ya que la exploración física, el electrocardiograma o la radiografía de tórax no presentan alteraciones. El cateterismo cardíaco tampoco es una técnica adecuada a no ser que un catéter derecho cruce a la aurícula izquierda a través del septo interauricular.

Las técnicas de ecocardiografía se han mostrado como las técnicas de elección para el diagnóstico de FOP, particularmente la ecocardiografía transesofágica (ETE). Con esta técnica, se visualiza con claridad el septo interauricular, con lo que se puede describir la existencia o no de FOP, su tamaño, la movilidad y separación de la membrana del mismo y la asociación a

aneurisma del septo interauricular u otras estructuras anatómicas. La ecocardiografía transtorácica es mucho menos rentable para el diagnóstico de esta anomalía, con una sensibilidad del 13%⁹⁶. La inyección en vena de suero salino sonicado produce microburbujas que son ecogénicas y se detectan por ecocardiografía dentro de las cavidades cardíacas. Por esto, es de utilidad para establecer el paso derecha-izquierda a través de un FOP, estudio que se debe realizar tanto en reposo como tras la maniobra de Valsalva.

La hipótesis del embolismo paradójico como causa de ictus implica que pequeños trombos procedentes de miembros inferiores atraviesan el foramen oval, ayudado quizás por la dirección del jet de entrada en aurícula derecha o por estructuras anatómicas asociadas. Por este motivo, parece de mayor utilidad inyectar el suero salino sonicado a través de la vena femoral mejor que a través de una vena antecubital, ya que reproduce el camino que posiblemente siguió el trombo para atravesar el FOP^{65,97}.

El doppler transcraneal es una técnica ya descrita, complementaria al ETE tanto para el diagnóstico del FOP como para la cuantificación del paso derecha-izquierda. Reproduce la fisiopatología del ictus de origen cardioembólico a través del FOP, ya que, inyectando en vena suero salino sonicado aparece su repercusión en la arteria cerebral media. Sin embargo, su gran limitación es que no aporta datos acerca de la anatomía del FOP, su tamaño, la movilidad y separación de la membrana, o su asociación con ASA.

2.2.2. Aneurisma del septo interauricular

El aneurisma del septo interauricular (ASA) se define como una excursión de la zona de la fosa oval del septo interauricular dentro de la aurícula izquierda, derecha o ambas de más de 10 mm. Lang y Posselt lo describieron por primera vez en 1934⁹⁸, y su incidencia en series autópsicas es del 1%⁹⁹.

Se han postulado varios mecanismos para la formación del ASA, por ejemplo, el aumento de la presión en la aurícula derecha por alguna cardiopatía asociada, o un defecto en el tejido conectivo del septum primum, sobre todo en aquellos pacientes con prolapso mitral¹⁶. La degeneración mixoide de la válvula mitral puede resultar en una debilidad del septo interauricular, con el consiguiente abombamiento del mismo. De hecho, alteraciones del tejido conectivo como el síndrome de Marfan se han asociado a aneurismas del septo interauricular¹⁰⁰.

El ASA se cree que puede ser origen de ictus por varios mecanismos: embolismo paradójico en pacientes que presentan foramen oval permeable (FOP) asociado, por embolización directa desde un trombo formado en el mismo ASA o por vulnerabilidad auricular y formación de trombos por arritmias auriculares asociadas como la fibrilación auricular.

2.2.2.1. ASA e ictus de origen desconocido

La importancia del aneurisma del septo interauricular radica en los últimos estudios que lo relacionan con el ictus. La presencia de ASA en la población sana a la que se realiza ETE es del 2.2%, (grupo control del estudio SPARC) en

comparación con pacientes con ictus isquémico que presentaban ASA en un 7.9%¹⁰¹.

El estudio PFO-ASA⁶⁹ ha aclarado aspectos diagnósticos de importante repercusión clínica. Se analizaron 581 pacientes con ACV de origen desconocido de edad menor o igual a 55 años, realizándose ETE a todos los pacientes; se le detectó ASA al 10.5%. Igualmente, en otros estudios comparando pacientes con ictus y controles, la incidencia de ASA en pacientes con ictus fue del 17-28%^{82,83} en todo tipo de ictus y del 39.1% en ictus de origen criptogénico; mientras que en controles la incidencia fue del 8%, y una incidencia similar en pacientes con ictus de origen conocido⁸².

En un meta-análisis realizado por Overell et al.¹⁰², se encontró que la prevalencia de ASA era más frecuente entre los pacientes con ictus de origen desconocido que en aquellos pacientes con ictus de origen conocido, con una odds ratio global de 5.30, sin concretar la edad. No obstante, al comparar pacientes con ictus criptogénicos versus controles, encontramos que los estudios en los que no se hallaban diferencias significativas reclutaban pacientes mayores, frente a los estudios que establecían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la existencia de ASA en ictus criptogénico.

En cuanto al tamaño del ASA, se acepta como 10 u 11 mm (según los autores) el tamaño para establecer el diagnóstico de aneurisma del septo interauricular. En algún estudio se ha propuesto tomar como medida límite 6 mm de excursión. No obstante, una protrusión de 6 a 10 mm no se relaciona con ictus (odds ratio 1.2),

mientras que una excursión de más de 10 mm se relaciona con ictus. Esto sugiere una influencia del tamaño del ASA en el riesgo de ictus⁸².

2.2.2.2. ASA y FOP

En el estudio PFO-ASA, ya mencionado con anterioridad, se objetiva una fuerte relación entre FOP y ASA en pacientes con ictus criptogénico menores de 55 años, ya que el 19.1% de los pacientes con FOP tenían también ASA, frente al 3.2% de los pacientes sin FOP, diferencia que es estadísticamente significativa⁶⁹. La prevalencia de ASA aumenta con el grado de paso a través del FOP, con un 4.4%, 12.5% y un 25% de ASA en pacientes con paso pequeño, moderado y grande, respectivamente⁶⁹.

En otros estudios también se ha demostrado esta asociación, pero a la inversa: el 71.9% de los pacientes con ASA también tenían FOP, frente al 24.6% de incidencia en aquellos pacientes sin ASA⁸².

Al igual que el FOP aislado, el aneurisma del septo interauricular está fuertemente asociado a la presencia de válvula de Eustaquio, y la presencia conjunta de FOP grande y válvula de Eustaquio se encuentra más fuertemente asociado a ASA⁷⁹.

La asociación de ASA y FOP parece conllevar un mayor riesgo de ictus que cualquiera de los dos por separado^{45,79}. Comparando la existencia de ambas anomalías entre pacientes menores de 55 años con ictus en general con respecto a controles, la incidencia es del 22% y del 2% respectivamente. Estas diferencias

se hacen más evidentes si se tiene en cuenta sólo pacientes con ictus criptogénico, donde la prevalencia de ambas anomalías es del 32.8%⁸².

2.2.3. Placas de ateroma en aorta

La ateromatosis de arco aórtico y aorta ascendente se puede clasificar en distintos grados¹⁰³ (Tabla 9).

- Grado I: normal o mínimo engrosamiento intimal.
- Grado II: engrosamiento intimal extenso.
- Grado III: placa de ateroma de menos de 5 mm.
- Grado IV: placa de ateroma mayor o igual a 5 mm.
- Grado V: placa complicada, ulcerada o móvil.

Tabla 9: clasificación de la ateromatosis aórtica según los hallazgos en ETE

La presencia de ateromas en arco aórtico se ha visto asociada a la aparición de accidente isquémico transitorio. Esta relación fue descrita por primera vez por Amarenco, en un amplio grupo de 500 autopsias, donde se encontró un 26% de placas ulceradas en los pacientes con ictus frente a un 5% en el grupo control¹⁰⁴.

El riesgo de tener ACV se multiplica entre 3 y 9 veces ante la presencia de un ateroma aórtico, aunque el aumento de riesgo más importante se produce en placas de mayor tamaño, con 4 ó 5 mm como umbral, o complicadas con ulceraciones o trombos, donde se aumenta el riesgo hasta 17 veces¹⁷. No está

claro si la ateromatosis aórtica está directamente relacionada con el ictus o simplemente representa un marcador de otras situaciones predisponentes de ictus, como aterosclerosis generalizada incluyendo aterosclerosis de las arterias intracraneales, y que sean realmente la causa del mismo. Sí parece un mecanismo claro la existencia de lesiones ulceradas o con componentes móviles, como expresión tardía de la existencia de un trombo en dicha placa⁴⁵.

Posteriormente a Amarengo se han realizado estudios utilizando ecocardiografía transesofágica, que ha demostrado la asociación de ateromatosis aórtica e ictus. Se ha demostrado la asociación con ictus, fundamentalmente con ictus de origen desconocido, donde en el 39% de los pacientes con ictus criptogénico se detectaban placas ulceradas frente al 8% de los pacientes con ictus de causa conocida o al 7% de los controles¹⁰⁵.

Di Tullio et al. también detectó una asociación del ictus con la ateromatosis aórtica. Placas de ateroma pequeñas no mostraron asociación, con odds ratio de 1. Las placas ulceradas y las de mayor tamaño eran más frecuentes en pacientes con ictus (12% de placas ulceradas, 26% de placas grandes) que en controles (5% y 13%, respectivamente). Los pacientes con ictus criptogénico tenían una mayor incidencia de placas de riesgo (grandes o complicadas) que el grupo control, diferencias que se hacían más evidentes en el grupo de mayor edad (22% versus 8%). Sin embargo, no encontraron diferencias entre pacientes con ictus de origen desconocido e ictus con causa conocida¹⁰⁶.

Existe controversia en cuanto a la relación entre ateromatosis carotídea y aórtica. El grado de ateromatosis aórtica parece ser mayor conforme aumenta el

grado de estenosis carotídea, pero no alcanza la significación estadística. En conjunto, sugiere que aunque exista una relación, la ausencia de estenosis carotídea severa no excluye la existencia de ateromas aórticos de alto riesgo para ictus.

2.2.4. Ecocontraste espontáneo

El ecocontraste espontáneo (ECE) se describe como ecodensidades similares al humo en alguna cavidad cardíaca, normalmente en aurícula izquierda, y que traduce una estasis sanguínea. Este hallazgo fue descrito en 1983 por primera vez en ecocardiografía transtorácica en pacientes con estenosis mitral¹⁰⁷, pero con la introducción de la sonda transesofágica, especialmente sondas de alta frecuencia, la ecocardiografía transesofágica constituye actualmente la técnica de elección para su diagnóstico^{17,45}.

La prevalencia de ECE en aurícula izquierda se encuentra entre el 19-59%, dependiente de las series y de los pacientes¹⁷. Se han descrito como factores asociados la fibrilación auricular, la dilatación de la aurícula izquierda y la reducción de flujo de la orejuela izquierda.

La presencia de ECE en la aurícula izquierda tiene lugar en el 30-70% de los pacientes con estenosis mitral y su frecuencia se encuentra en relación directa con el grado de estenosis. Por otra parte, existe ECE en la aurícula izquierda en el 25% de los pacientes con fibrilación auricular no reumática y en el 50% de aquellos con fibrilación auricular reumática¹⁷. Ocasionalmente, el ECE se ha encontrado en pacientes en ritmo sinusal, pero siempre con una dilatación

significativa de la aurícula izquierda con función deprimida¹⁰⁸. Aunque la asociación entre flutter auricular y ECE no es tan importante como en el caso de la fibrilación auricular, este hallazgo ecocardiográfico no es infrecuente en pacientes con flutter auricular, un 26%¹⁰⁹. La existencia de insuficiencia mitral parece asociarse con una menor prevalencia de ECE.

Se ha descrito ampliamente la asociación de ECE en aurícula izquierda y la formación de trombos en dicha cavidad. Entre el 29 y el 60% de los pacientes con ECE en aurícula izquierda presentan trombos^{17,110}, y por otra parte, alrededor del 80% de los pacientes con trombos en aurícula izquierda presentan ECE¹⁰⁹.

La existencia de ECE en aurícula izquierda se asocia a una mayor incidencia de ictus y otras embolias arteriales agudas, especialmente si concurren otras anomalías como dilatación de aurícula izquierda y sobre todo fibrilación auricular^{111,112}, donde se ha visto un riesgo de ACV tres o cuatro veces mayor. Esto no sólo es así en pacientes con valvulopatía mitral, sino también en otras circunstancias, como miocardiopatía dilatada o fibrilación auricular no reumática^{17,112}.

2.2.5. Calcificación valvular

Clásicamente, las técnicas radiográficas fueron las primeras en demostrar *in vivo* la existencia de calcificaciones valvulares, en concreto la fluoroscopia. Igualmente, la TAC y cine-TAC son técnicas altamente sensibles para la visualización de las calcificaciones. Sin embargo, la ecocardiografía es la técnica de elección para su diagnóstico, ya que permite valorar la localización del calcio

en las sigmoideas aórticas, la válvula y el anillo mitral, con una clara definición de su extensión. Concretamente, la ecocardiografía transesofágica es de utilidad para definir la localización del calcio, especialmente en aquellos pacientes en los que la ecocardiografía transtorácica se ve limitada por las ventanas acústicas.

El mecanismo potencial por el que el calcio intracardíaco puede ser una causa de embolia ha sido muy controvertido. La embolización del material calcificado es rara, pero se han descrito casos en el árbol cerebral, en embolias periféricas e incluso coronarias¹⁷. Lo más probable es que la embolia esté relacionada con la activación de plaquetas y los depósitos de fibrina en la superficie irregular del calcio en contacto con el torrente sanguíneo¹¹³.

En el clásico trabajo de Nair se encontró ACV en el 10% de los pacientes con calcificación del anillo mitral y sólo en el 2% de 101 casos del grupo control¹¹⁴. Hay que considerar factores asociados que puedan inducir errores en la valoración de los resultados. Se ha demostrado que la fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes con calcificación del anillo mitral, por lo que podría ser ésta la causa del riesgo embolígeno. Sin embargo, el estudio Framingham ha demostrado que la incidencia de ACV es significativamente mayor en pacientes con calcificación del anillo, ya que después de ajustar por sexo, edad, diabetes y fibrilación auricular, entre otras variables, el riesgo relativo es dos veces más alto en los pacientes con calcio¹¹⁵.

2.2.6. Prolapso valvular mitral

Numerosos estudios han demostrado la asociación entre prolapso mitral y ACV. Sin embargo, hay discrepancias acerca del valor real de esta asociación, fundamentalmente porque los criterios diagnósticos de prolapso mitral han sido muy variables y porque pueden estar presentes otras causas de cardioembolia en pacientes con prolapso mitral.

Nishimura describió en un análisis longitudinal que el 60% de los casos de prolapso mitral con ACV tenía una fibrilación auricular acompañante, lo que hace difícil determinar la importancia causal directa del prolapso mitral en el ictus¹¹⁶. Por otra parte, Lechat describió una mayor incidencia de prolapso mitral en pacientes con ictus de origen desconocido, pero que no se mantuvo cuando se ajustaba por la presencia de FOP⁶⁸. No está claro, por tanto, el papel que pueda jugar el prolapso mitral aislado en el ictus.

2.2.7. Strands¹¹⁷

Los *strands* se definen como estructuras filamentosas, finas, de 5-10 mm de longitud, en ausencia de endocarditis infecciosa⁴⁵. Habitualmente se localizan en la cara auricular de la válvula mitral, aunque también se pueden encontrar en la válvula aórtica, sobre todo en la cara ventricular, y en las prótesis cardíacas.

La descripción anatómica de estas estructuras corresponde a Magarey, que en 1949 hizo un exhaustivo análisis en más de 250 piezas anatómicas, definiéndolos como depósitos de fibrina endotelizados, presentes en la zona de coaptación de

los velos probablemente en relación con el aumento de estrés en las zonas de máxima tensión valvular¹¹⁸.

La ecocardiografía transesofágica es la técnica de elección para el diagnóstico de *strands*, al efectuar un estudio exhaustivo de la válvula. El diagnóstico diferencial se establece sobre todo con las verrugas de la endocarditis. Habitualmente, las verrugas son más gruesas e irregulares, pero en ocasiones no es posible establecer el diagnóstico definitivo.

La incidencia de *strands* en las válvulas izquierdas se ha asociado a un aumento del riesgo de ictus¹¹⁹. Sin embargo, estudios de seguimiento a largo plazo en pacientes en los que casualmente se hallaron *strands* en la ETE, demuestran que la probabilidad de padecer un ACV en un plazo de 4 años es inferior al 1%¹²⁰.

3. PREVENCIÓN DE RECIDIVAS

3.1. Fibrilación auricular y trombos en aurícula izquierda

El tratamiento de la FA persigue tres objetivos: prevenir las complicaciones tromboembólicas, controlar la respuesta ventricular a la fibrilación auricular y, de ser posible, reversión a ritmo sinusal.

Diversos estudios (SPAF III, BAATAF, SPAF II, AFASAK, SPINAF, CAFA^{46,121,122,123,124,125}) han demostrado la eficacia del tratamiento con anticoagulantes orales, del tipo de warfarina, para la prevención primaria de las complicaciones cardioembólicas de la FA. Como prevención secundaria, y basándose en estudios como el EAFT¹²⁶, todo paciente con ictus y fibrilación auricular debe tratarse con anticoagulación oral, salvo contraindicación. El INR (international normalized ratio) se debe optimizar entre 2 y 3, excepto en pacientes con valvulopatía reumática asociada o válvula protésica que debe ajustarse entre 2.5 y 3.5⁴⁵.

En cuanto a la reversión a ritmo sinusal, el estudio PIAF¹²⁷ demostró que tanto la estrategia dirigida a mantener el ritmo sinusal como la dirigida al control de la frecuencia cardíaca tenían similares resultados en la mejora de la sintomatología. Sin embargo, la tolerancia al ejercicio era mejor en el grupo que perseguía el mantenimiento del ritmo sinusal, aunque el número de ingresos era mayor. Por tanto, ambas estrategias tienen ventajas e inconvenientes, por lo que cada paciente debe ser evaluado individualmente.

En el caso de existencia de trombos en aurícula izquierda o en orejuela izquierda objetivados por ETE, generalmente se usa la anticoagulación oral para inducir la disolución del trombo. En una serie de 174 pacientes con trombo en aurícula izquierda, la resolución del trombo se produjo en el 80% de los casos tras 47 ± 18 días de anticoagulación oral¹²⁸.

3.2. Trombos en ventrículo izquierdo

En el IAM de localización anterior, se recomienda anticoagulación con heparina hasta que se haya descartado la existencia de un trombo en VI por ETT. En cambio, en los IAM inferiores, la anticoagulación se indica sólo en caso de que se objetive un trombo en la ETT⁴⁵.

En ausencia de estudios que demuestren la eficacia de la terapia anticoagulante en pacientes con MCD, se recomienda en pacientes con historia previa de fenómenos embólicos, trombo detectado en VI o fibrilación auricular asociada⁴⁵.

3.3. Prótesis mecánicas valvulares

La endocarditis sobre válvula protésica constituye un tipo especial de endocarditis con mucho riesgo, por lo que se debe considerar la opción quirúrgica, sobre todo si ha presentado ya un evento embólico. Sin embargo, la cirugía de endocarditis aguda protésica constituye un procedimiento de alto riesgo, sobre todo en prótesis mitrales, por lo que se debe indicar con cautela⁴⁵.

En el caso de trombosis sobre prótesis existe controversia acerca del tratamiento de elección, si bien la tendencia actual es la realización de trombolisis intravenosa si no existe contraindicación para la misma.

3.4. Endocarditis infecciosa

Aparte del tratamiento antibiótico guiado por los hemocultivos y antiobiograma, o bien empírico ante la sospecha de un germen en concreto, la cirugía se reserva a aquellos casos que presentan complicaciones, tales como embolización, insuficiencia cardíaca, abscesos cardíacos o persistencia de hemocultivos positivos a pesar del tratamiento adecuado. Por tanto, cuando una endocarditis debuta con un ictus, la cirugía debe considerarse como primera opción⁴⁵.

3.5. Tumores cardíacos

En el caso de los mixomas cardíacos, la resección quirúrgica es la opción terapéutica de elección, sobre todo en aquellos que han tenido un evento embólico o en aquellos de alto riesgo embólico.

Los fibroelastomas papilares son altamente embólicos, por lo que se deben resear. Además, es muy frecuente que debuten con un ictus, por lo que en el momento del diagnóstico ya se conoce un evento embólico. El tratamiento con anticoagulación oral debe reservarse para aquellos casos en los que la cirugía está contraindicada⁴⁵.

Los tumores metastásicos que se implantan en el corazón deben considerarse individualmente, teniendo en cuenta la estirpe del tumor primario y la extensión del proceso neoplásico⁴⁵.

3.6. Anomalías del septo interauricular

El manejo óptimo de pacientes con foramen oval permeable y/o aneurisma del septo interauricular e ictus criptogénico no está claro, tanto por las dificultades de establecer una relación causa efecto como por la falta de ensayos aleatorizados que comparen las opciones terapéuticas.

Los tratamientos que actualmente se aceptan para el paciente con ictus criptogénico y FOP incluyen¹²⁹:

- Antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel o dipyridamol)
- Anticoagulantes orales (warfarina).
- Cierre percutáneo.
- Cierre quirúrgico.

Las opciones terapéuticas en el caso del ASA e ictus de origen desconocido incluyen las anteriores, en el caso de encontrarse asociado a FOP, o bien antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales, en el caso de hallarse ASA aislado.

Un meta-análisis de 5 estudios retrospectivos en ictus criptogénico y FOP mostró que el cierre quirúrgico directo era superior al tratamiento médico

(warfarina/antiagregantes) en la prevención de recurrencias de eventos neurológicos, pero esta ventaja fue a expensas sobre todo de la superioridad al tratamiento antiagregante. La warfarina fue superior a los agentes antiagregantes y comparable al cierre quirúrgico¹³⁰.

Sin embargo, el estudio PICSS¹³¹ (Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study) no encontró diferencias significativas entre aspirina y warfarina en cuanto a recurrencias a dos años en pacientes con FOP, aunque sí se veía una tendencia hacia la superioridad de la warfarina. Este estudio contaba con una serie de limitaciones, como su baja potencia, y que el grupo de ictus criptogénico estaba compuesto por una población heterogénea en cuanto a la edad (entre 30 y 85 años). Los investigadores del PICSS no compararon el tratamiento médico con el cierre del foramen quirúrgico o percutáneo.

En un estudio prospectivo de 581 pacientes jóvenes de 55 años o menores con ictus criptogénico tratado con 300 mg de aspirina durante 4 años, Mas et al¹³² no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos neurológicos recurrentes entre paciente con FOP o ASA y aquellos sin anomalías en el septo interauricular. Sin embargo, en pacientes con combinación de FOP y ASA constituyó un grupo de alto riesgo de ictus recurrente o accidente isquémico transitorio (AIT). Este estudio se encuentra limitado por el escaso número de pacientes dentro de cada grupo.

Aunque el cierre del foramen oval parece el tratamiento definitivo, se han visto recidivas tras el cierre quirúrgico o percutáneo, entre el 0%¹³³ y el 19.5%¹³⁴. La variabilidad en la tasa de recurrencias tras el cierre quirúrgico refleja las

diferencias entre la población incluida en cada estudio, la distinta proporción de otros factores de riesgo que pudieran ser otra causa de ictus o la variación en el tiempo de seguimiento.

El grupo de la Clínica Mayo recogió 91 pacientes con ictus a los que se le realizó cierre quirúrgico del FOP. A los 4 años de seguimiento, el 83% de los pacientes estaban libres de recurrencias, y todas las recidivas fueron accidentes isquémicos transitorios (AIT)¹³⁵. Homma et al¹³⁴ publicaron una serie de 28 pacientes sometidos a cierre quirúrgico de FOP, la totalidad de los cuales tenían contraindicación para anticoagulación oral o rechazaron la misma. Tras un seguimiento medio de 13 meses, la tasa de recurrencia de AIT o ictus fue de 19.5%. El mayor factor de riesgo para recurrencia fue la edad. El estudio de Devuyt et al¹³³ recogió datos de 30 pacientes con ictus criptogénico y FOP sometidos a cierre quirúrgico y ningún paciente recibió tratamiento con anticoagulantes orales. Tras un seguimiento de 23 meses, no hubo ningún caso de recurrencia.

El grupo del PFO-ASA Study recomienda que en el caso de asociación de ASA y FOP se deben utilizar otros tratamientos alternativos a la aspirina, bien anticoagulación oral o cierre, ya que el riesgo de recurrencia es alto¹³².

Recientemente, la introducción del cierre percutáneo del FOP ha cambiado la perspectiva del tratamiento del FOP, ya que no supone someter al paciente al riesgo de una cirugía cardíaca. Los dispositivos más usados son los siguientes: Amplatzer PFO Occluder, CardioSEAL Septal Occluder y Helex Septal Occluder. El cierre efectivo del FOP definido como el cierre sin cortocircuito residual se ha

descrito desde un 63 al 100%, sin embargo, en los últimos 2 años tras el desarrollo y mejora de los dispositivos, se ha visto una menor tasa de *shunt* residual o necesidad de reintervención por un paso residual importante¹³⁶. La tasa de recurrencias publicada oscila entre el 0 y el 3.8%^{129,136,137}. La mayoría de las recurrencias ocurren dentro del primer año tras la implantación del dispositivo, por lo que se debe establecer un régimen de antiagregación plaquetaria más intensivo durante este período vulnerable¹³⁶. Hasta ahora, tanto el dispositivo Amplatzer como el CardioSEAL han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para el cierre del FOP en pacientes con ictus de repetición en los que el tratamiento con warfarina ha fracasado.

El cierre del foramen oval permeable (quirúrgico o percutáneo), como hemos visto no garantiza que no haya recidivas, a no ser que se demuestre post-procedimiento que no existe cortocircuito residual, en reposo y tras Valsalva. Además, teniendo en cuenta la dificultad para el diagnóstico de estados de hipercoagulabilidad, es posible que algunos pacientes requieran continuar con anticoagulación oral a pesar del cierre del FOP. Sin embargo, en pacientes con estados de hipercoagulabilidad, los beneficios del cierre del FOP deben ser sopesados con respecto a los riesgos de la anticoagulación a largo plazo, y particularmente, los riesgos que supone la anticoagulación por debajo de los niveles terapéuticos y la probabilidad de recurrencias.

3.7. Placas de ateroma en aorta

Una vez detectadas las placas complejas (ulceradas o con elementos móviles), y de acuerdo con los resultados del estudio SPAF¹³⁸, la anticoagulación con warfarina y el mantenimiento de un INR entre 2 y 3 constituyen una alternativa para la reducción de los eventos embólicos. Mayor controversia existe sobre la pauta a seguir en los pacientes en los que se muestren placas grandes no complicadas, donde quizás la opción más razonable sea la antiagregación más estatinas, aunque también existen estudios en los que aconsejan anticoagulación con warfarina¹³⁹.

Por último, Stern ha sugerido la endarterectomía para la extracción de ateromas complicados, pero la morbimortalidad de esta cirugía no es despreciable y debe reservarse a casos seleccionados¹⁴⁰.

3.8. Ecocontraste espontáneo

La anticoagulación oral disminuye el riesgo de ictus en pacientes con ECE. En el Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III trial el tratamiento con warfarina llevó consigo una reducción del riesgo de ACV (4.5% de riesgo anual tras tratamiento con warfarina a dosis ajustadas, frente al 18% con bajas dosis de warfarina más aspirina). El tratamiento con warfarina a dosis ajustadas también reduce la tasa de formación de trombos en aurícula izquierda en pacientes con ECE (4% versus 25%)⁴⁶.

3.9. Calcificaciones valvulares

No existen trabajos que indiquen un beneficio terapéutico con ningún fármaco en los pacientes con calcio en el anillo mitral, por lo que su diagnóstico no se debe traducir en un cambio en la actitud clínica o en la toma de decisiones terapéuticas.

3.10. Prolapso valvular mitral

A la vista de la falta de evidencia en cuanto a causalidad del ictus, no parece recomendable un tratamiento profiláctico primario de tromboembolismo en pacientes con prolapso mitral aislado.

En pacientes con prolapso mitral que desarrollan cuadros de isquemia retiniana o cerebral podría considerarse el tratamiento con antiagregantes. De los resultados del estudio SPAF se desprende que en presencia de prolapso mitral con dilataciones de la aurícula izquierda importantes y/o arritmias auriculares, la warfarina podría estar recomendada¹³⁸.

3.11. Strands

Aunque algún trabajo puntual ha demostrado la desaparición de los strands tras tratamiento con dipiridamol¹⁴¹, en la actualidad no se ha establecido la necesidad del tratamiento profiláctico de pacientes con strands y ACV, ni el tipo de tratamiento que sería adecuado.

OBJETIVOS

En los pacientes jóvenes con ictus sin causa aparente en los que no existían antecedentes cardiológicos, con exploración física, electrocardiograma y radiografía de tórax normales, se había considerado tradicionalmente la ecocardiografía transesofágica (ETE) de baja rentabilidad diagnóstica, aceptándose como suficiente la ecocardiografía transtorácica para descartar origen cardíaco.

Sin embargo, tras el conocimiento de nuevas causas de ictus cardioembólico no detectables por ETT, parece más adecuada la ETE, a pesar de ser un método más invasivo, en pacientes con ictus. También este método es de utilidad en aquellas causas cardioembólicas que, por las limitaciones de la ecocardiografía transtorácica, ésta no tiene un rendimiento adecuado, como es el caso de las tumoraciones pequeñas, vegetaciones o trombos en apéndice auricular. El diagnóstico de dichas causas puede tener implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas, planteándose la necesidad de cambiar las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica en los pacientes jóvenes con ictus de etiología desconocida y bajo perfil cardioembólico.

Por ello, los objetivos de este trabajo son:

1. Estudiar la utilidad diagnóstica de la ecocardiografía transtorácica y transesofágica en pacientes jóvenes con ictus de origen desconocido y bajo perfil cardioembólico, comparando ambas.
2. Describir la prevalencia de lesiones cardíacas en pacientes jóvenes con ictus criptogénico.
3. Determinar el protocolo de estudio más útil en el diagnóstico etiológico de ictus en pacientes jóvenes, en función del tipo de anomalías más frecuentes.
4. Investigar el impacto en la actitud clínica de la ecocardiografía transesofágica (ETE) en este grupo de pacientes.
5. Valorar el cambio en cuanto al tratamiento basándose en los hallazgos de la ETE en estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODO

1. PERÍODO Y ÁMBITO DE ESTUDIO

El presente estudio ha sido realizado entre marzo de 1999 y diciembre de 2003 en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, siguiendo un protocolo prospectivo en pacientes jóvenes con ictus criptogénico.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NÚMERO DE PACIENTES

Los criterios de inclusión de pacientes en este estudio han sido:

Pacientes con edad igual o inferior a 55 años ingresados en el servicio de Neurología con diagnóstico de ictus (accidente cerebrovascular agudo o accidente isquémico transitorio), en el que no se objetivó causa aparente.

- Accidente cerebrovascular (ACV) se definió como un déficit neurológico focal de inicio brusco que persiste total o parcialmente más de 24 horas.
- Accidente isquémico transitorio (AIT) se definió como un déficit neurológico focal de inicio brusco y que se resuelve totalmente en las primeras 24 horas.

Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes debían diagnosticarse bien clínicamente o por técnicas de imagen de isquemia cerebral, descartando otras posibles causas de dichos síntomas (abscesos, tumores, enfermedad desmielinizante, cuadros psiquiátricos). Igualmente, era necesario no encontrar

una causa aparente tras una exploración física detallada, analítica completa, estudio hematológico, electrocardiograma, radiografía de tórax, estudio de troncos supraaórticos (por doppler o angioTAC/RMN), siendo catalogados de ictus de causa desconocida

Hasta diciembre de 2003, el número de enfermos incluidos en el estudio fue de 100.

3. PROTOCOLO DE ESTUDIO

3.1. Descripción del protocolo

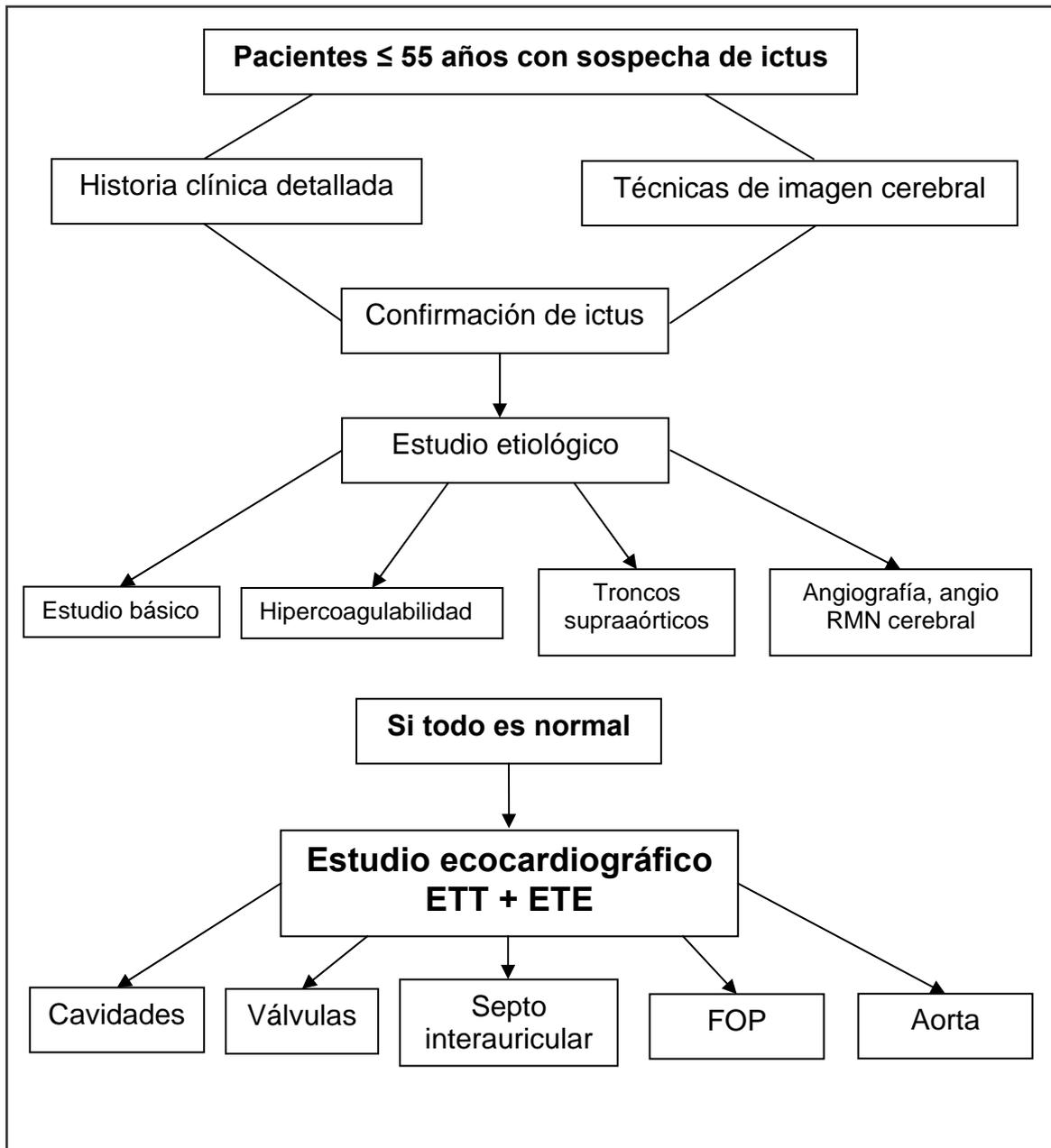


Figura 1: protocolo de estudio

En la Figura 1 se muestra el protocolo de estudio completo en pacientes de edad igual o inferior a 55 años con ictus.

A todos los pacientes de 55 años o menores con sospecha de ictus se realizó una historia clínica detallada junto con técnicas de imagen cerebral para confirmar el diagnóstico de ictus.

Una vez confirmado, se realizaba un estudio etiológico, consistente en un estudio básico, un estudio de hipercoagulabilidad, un estudio de troncos supraaórticos y un estudio de arterias intracraneales en caso de ser necesario.

Si todo resultaba ser normal, se catalogaba de ictus de origen desconocido y se iniciaba el estudio cardiológico, realizándose ecocardiografía transtorácica y transesofágica.

3.2. Tipo de estudio

Se realizó un protocolo prospectivo de estudio a 100 pacientes consecutivos diagnosticados de ictus de origen desconocido.

3.3. Estudio básico

A todos los pacientes se les realizó, por parte del Servicio de Neurología, una historia clínica completa y una exploración física detallada, radiografía de tórax y electrocardiograma de 12 derivaciones. Asimismo, se hizo una analítica general, que incluía hematimetría con fórmula y recuento, bioquímica y estudio de coagulación.

Si en la historia o en el electrocardiograma había sospecha de que pudiera existir una arritmia como causa cardioembólica del ictus, se solicitaba estudio Holter de electrocardiograma de 24 horas.

3.4. Estudio etiológico

3.4.1. Estudio neurológico

A todos los pacientes se les realizó un estudio de imagen cerebral, ya sea tomografía axial computerizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) con el fin de confirmar la isquemia cerebral y descartar otra posible causa de los síntomas como abscesos, enfermedades desmielinizantes, etc.

3.4.2. Estudio de troncos supraaórticos y circulación cerebral

Para descartar enfermedad de grandes arterias se realizó un estudio de los troncos supraaórticos, bien con doppler, bien con angiografía o angiorresonancia de dichos vasos.

Para descartar otras vasculopatías (vasculitis, etc.) se realizó arteriografía cerebral o angiorresonancia.

La enfermedad de pequeño vaso se diagnosticó con clínica sugerente de síndrome lacunar e imágenes compatibles con isquemia lacunar en TAC o RMN.

3.4.3. Estudio hematológico

A todos los pacientes se les realizó un estudio hematológico especial para el cribado de estados de hipercoagulabilidad y despistaje del síndrome antifosfolípido. Los parámetros medidos en el estudio hematológico se muestran en la Tabla 10.

- Tiempo de tromboplastina parcial activada.
- Actividad de protrombina e INR
(international normalized ratio).
- Antitrombina III.
- Proteína C y proteína S libre.
- Anticoagulante circulante tipo lupus.
- Mutación del Factor V de Leiden.
- Plasminógeno.
- Resistencia a la proteína C activada.
- Mutación del gen de la protrombina.
- Título de anticuerpos anticardiolipina.

Tabla 10: parámetros medidos en el estudio hematológico.
INR: international normalized ratio.

3.4.5. Valoración de factores de riesgo cardiovascular

Se estudiaron los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes.

3.4.5.1. Tabaquismo

Se interrogó a los pacientes acerca del hábito tabáquico, y se incluyó como fumador o fumadora a los consumidores de al menos 1 cigarrillo al día.

3.4.5.2. Hipertensión arterial

Se definió hipertensión arterial (HTA) como el aumento sostenido de cifras de tensión arterial a valores iguales o superiores a 140/90 mmHg, según el VI informe del JNC (Joint National Committee)¹⁴², o bien antecedente de tratamiento antihipertensivo.

3.4.5.3. Hipercolesterolemia

Se definió hipercolesterolemia como valor de colesterol total en sangre mayor o igual a 200 mg/dl en ayunas, nivel de proteínas de baja densidad LDL mayor o igual a 160 mg/dl, según el Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)¹⁴³, o antecedente de tratamiento con fármacos hipocolesterolemiantes.

3.4.5.4. Diabetes Mellitus

Se definió diabetes mellitus como cifras de glucemia en ayunas iguales o superiores a 126 mg/dl, o más de 200 mg/dl de glucemia casual, en al menos dos determinaciones, según las recomendaciones de la ADA (American Diabetes Association)^{144,145}.

3.4.5.5. Obesidad

Se definió obesidad como un índice de masa corporal igual o mayor que 30 Kg/m².

3.4.5.6. Anticonceptivos orales

Se recogió igualmente en la historia la toma previa de anticonceptivos orales en los últimos 6 meses.

3.4.5.7. Pacientes de alto riesgo cardiovascular

Se consideraron pacientes de alto riesgo cardiovascular aquellos con más de 2 factores de riesgo cardiovascular.

3.5. Protocolo de estudio cardiológico. Descripción de técnicas diagnósticas

En aquellos pacientes en los que, tras los estudios anteriores, no se encontraba causa aparente de ictus, se solicitaba estudio ecocardiográfico.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó en primer lugar un ecocardiograma transtorácico. Tanto si se encontraba algún hallazgo como si el estudio se consideraba normal, se procedía sistemáticamente a realizar un ecocardiograma transesofágico.

Los registros ecocardiográficos se realizaron con un ecocardiógrafo Acuson® Sequoia con sonda transtorácica multifrecuencia de 2.5-5 MHz y segundo armónico y con sonda transesofágica multiplano multifrecuencia de 3.5-7 MHz.

En cada paciente se investigó la presencia de una causa de ictus prestando especial atención a los siguientes aspectos:

- Descripción de la anatomía del septo interauricular.
- Estudio del foramen oval permeable.
- Valoración de la aorta y posibles ateromas en la misma.
- Existencia de pequeñas tumoraciones en valvas o tabiques.
- Ecocontraste espontáneo, trombos en aurícula izquierda u orejuela izquierda.

3.5.1. Tabique interauricular

Se valoró la anatomía del septo interauricular, definiéndose aneurisma del septo interauricular cuando la suma de la excursión total del mismo dentro de la aurícula izquierda, derecha o suma de ambas era de 11 mm o mayor^{39,146}.

3.5.2. Valoración del foramen oval permeable. Criterios de positividad

Para el estudio del foramen oval permeable (FOP), primero se valoró anatómicamente:

- Permeabilidad anatómica del foramen oval.
- Separación entre la membrana del *septum primum* y del *septum secundum*, midiendo en reposo y en el plano vertical la máxima apertura entre ambos septos (Figura 2).
- Movilidad de la membrana de la fosa oval en reposo, definida como la máxima excursión de la membrana del *septum primum* hacia la derecha y la izquierda con respecto a una línea perpendicular al plano de la fosa oval.

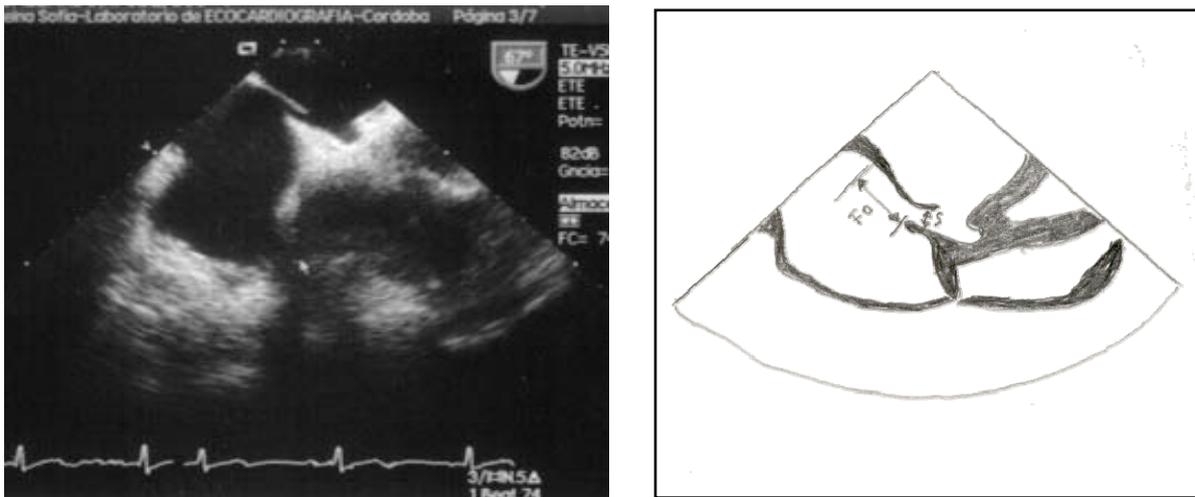


Figura 2: medida de la separación entre la membrana del septum primum y del septum secundum. Fo: tamaño del FOP. S: separación de la membrana.

Para el estudio de permeabilidad del foramen oval, se realizó una inyección de contraste ecográfico por vía venosa. En los primeros estudios, se realizó por vía venosa femoral, que ha demostrado aumentar la rentabilidad en el diagnóstico del mismo^{65,97}. Sin embargo, no hemos visto mejoría con esta técnica, y dada la agresividad de la vía central, los siguientes estudios se realizaron por vía venosa braquial.

El contraste utilizado fue Hemoce® sonicado. Hemoce® es un expansor del plasma de alta osmolaridad que, al ser sonicado por baropresión negativa, genera burbujas de gran tamaño que producen contrastación de las cavidades derechas y, como no atraviesa la barrera pulmonar, su paso a cavidades izquierdas indica cortocircuito derecha-izquierda en alguna localización.

En cada estudio se realizaron dos inyecciones consecutivas de Hemoce® sonificado, la primera en reposo y la segunda con maniobra de Valsalva. Todos los estudios fueron grabados en vídeo continuo para su posterior análisis.

El criterio utilizado para el diagnóstico de foramen oval permeable fue bien la visualización de la separación anatómica entre ambos septos o el paso de microburbujas (tres o más) a la aurícula izquierda dentro de los tres primeros latidos tras su llegada a la aurícula derecha. La cuantificación del paso derecha-izquierda se midió contando el número de microburbujas de forma visual por un ecocardiografista experto, dividiéndose en:

- Leve: número de microburbujas inferior a 20 en un ciclo.
- Amplio: 20 ó más microburbujas en un ciclo (Figura 3).

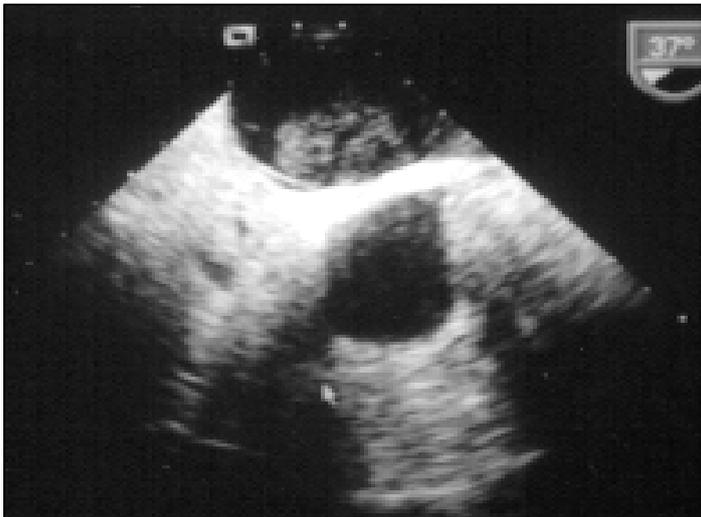


Figura 3: paso amplio de contraste a través del foramen oval permeable

El estudio con contraste se realizó también mediante ETT para comparar ambas técnicas, tomándose como patrón oro la ecocardiografía transesofágica.

3.5.3. Descripción de hallazgos en aorta

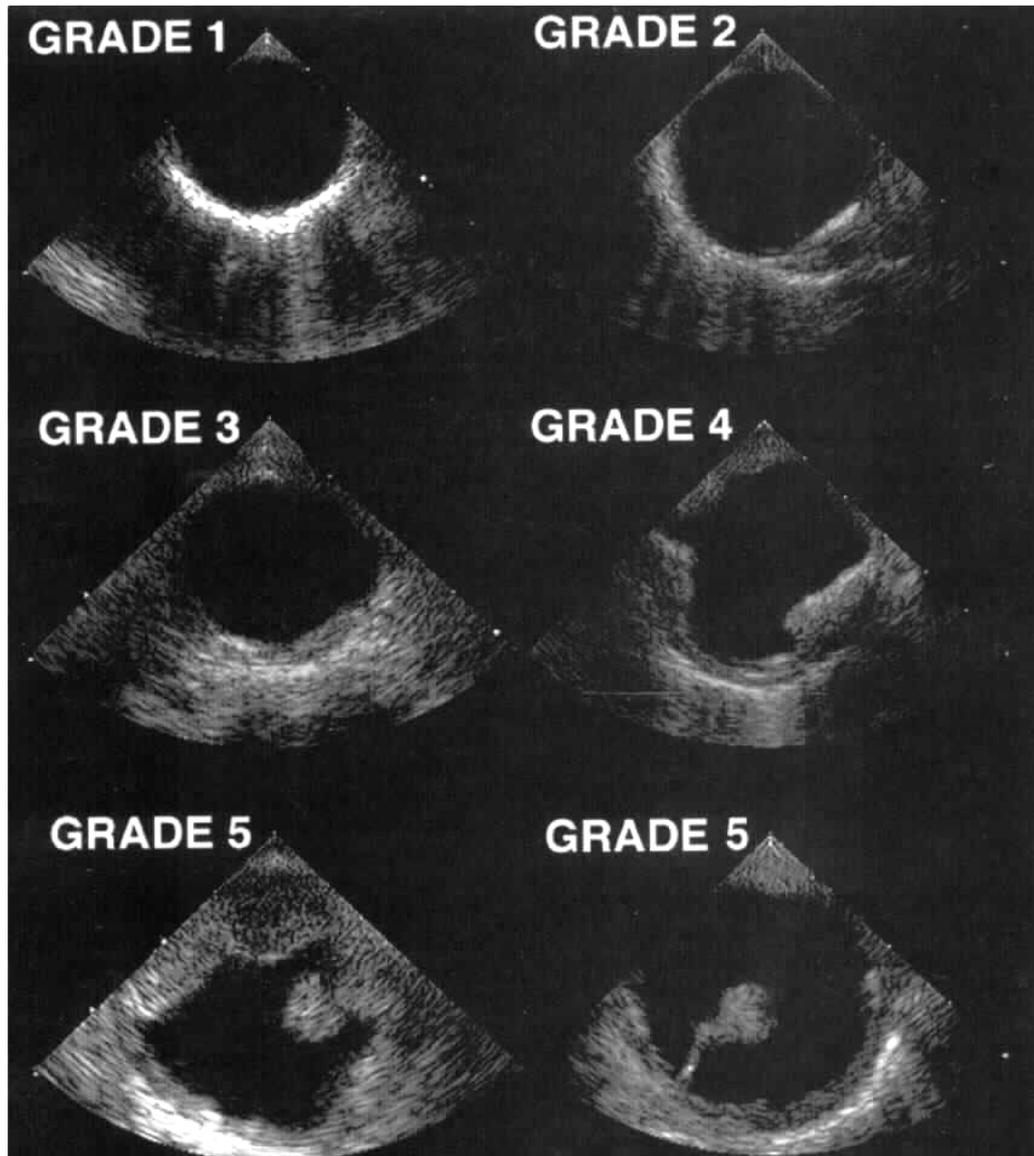


Figura 4: clasificación de la aterosclerosis aórtica

Se realizó un estudio de la aorta ascendente, cayado aórtico y porción de aorta descendente que es accesible a la sonda transesofágica. Así, las lesiones que se encontraron se clasificaron según se indica en la Figura 4¹⁰³.

Se consideró ateromatosis de grado avanzado a los grados: III, IV y V.

4. SEGUIMIENTO

El tiempo medio de seguimiento fue de 28.21 meses \pm 17.1.

A los pacientes en los que hubo cambio en la actitud terapéutica se les realizó un seguimiento clínico, haciendo especial hincapié en las recidivas de sus eventos neurológicos. En el caso de precisarlos, se realizó un ecocardiograma transtorácico o transesofágico de control.

Asimismo, se realizó seguimiento a un grupo elegido aleatoriamente entre los pacientes en los que no hubo cambio en la actitud clínica tras la ecocardiografía transesofágica.

En los pacientes diagnosticados de foramen oval permeable, se recogieron las recidivas ocurridas en aquellos con cierre de FOP realizado y en aquellos pendientes del mismo, con el objeto de comparar ambas incidencias.

5. TRATAMIENTO

Cuando existía algún hallazgo compatible con una causa de ictus, se procedía a tomar una actitud clínica adecuada al diagnóstico, con el consiguiente cambio en el tratamiento si se consideraba oportuno.

5.1. *Ictus de causa desconocida*

En caso de no encontrar una causa para el ictus, éste se seguía catalogando de ictus criptogénico, y se iniciaba tratamiento con antiagregación plaquetaria, bien con ácido acetilsalicílico o con clopidogrel.

5.2. *Ictus con causa conocida*

5.2.1. Síndrome antifosfolípido

En el caso de llegar al diagnóstico de síndrome antifosfolípido se inició tratamiento con anticoagulación oral y se realizó un control ecocardiográfico y analítico al mes para evaluar el efecto de la terapia iniciada.

5.2.2. Anomalías del septo interauricular

Se decidió cierre del foramen oval permeable por consenso entre Neurología y Cardiología cuando completaban al menos uno de los criterios considerados de alto riesgo para ictus.

5.2.2.1. Criterios de riesgo de ictus en el FOP

Basándonos en un estudio nuestro previo³⁹ y en los trabajos de la literatura comentados con anterioridad^{16,76,82,83}, consideramos que los criterios de alto riesgo para ictus fueron la asociación con aneurisma del septo interauricular, la movilidad amplia de la membrana y el paso amplio de contraste a través del FOP (Tabla 11).

- Asociación con aneurisma del septo interauricular.
- Movilidad amplia de la membrana.
- Paso amplio de contraste.

Tabla 11: criterios de alto riesgo para ictus en el foramen oval permeable

En caso de no cumplir criterios de cierre, se indicaba antiagregación plaquetaria.

Si el paciente cumplía criterios de cierre de FOP y no aceptaba la intervención percutánea, se procedía a iniciar tratamiento con anticoagulación oral.

5.2.2.2. Técnica de cierre percutáneo del foramen oval permeable

En caso de indicación de cierre percutáneo de FOP, se realizó la técnica siguiente:

Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia general con monitorización por ecocardiografía transesofágica (ETE). Se inyectó heparina sódica intravenosa a dosis de 1,5 mg/Kg de peso.

Se realizó cateterismo cardíaco derecho-izquierdo por vía femoral, obteniéndose los datos hemodinámicos. Se realizó inyección de Hemoce® sonificado en aurícula derecha tanto en reposo como durante la maniobra de Valsalva modificada, con el objeto de cuantificar el paso derecha-izquierda.

Se avanzó una vaina a través del foramen oval vía anterógrada, desde aurícula derecha (AD) a aurícula izquierda (AI). El dispositivo y su sistema de suelta se introdujeron a través de la vaina y, monitorizado por ETE se desplegó primero el disco correspondiente a AI y posteriormente el de AD. Los dispositivos utilizados fueron Amplatzer® y Helex®.

Tras control ecocardiográfico que asegurara la correcta posición del dispositivo, se procedió a la suelta del mismo. Una vez liberado el dispositivo, se realizó una nueva inyección de Hemoce® sonificado en aurícula derecha para objetivar la existencia o no de paso residual, tanto en reposo como con la maniobra de Valsalva modificada.

Como profilaxis de endocarditis, se trató con 1 gr. de Vancomicina a todos los pacientes, seguido de una semana de tratamiento con cefixima 500 mg cada 12 horas.

El régimen anticoagulante/antiagregante utilizado post implantación del dispositivo incluía heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas (dalteparina 5000 UI cada 12 horas) durante un mes y antiagregantes (ácido acetilsalicílico 150 mg al día o clopidogrel 75 mg diarios) durante 6 meses.

5.2.2.3. Aneurisma del septo interauricular

En el caso de asociarse el aneurisma del septo interauricular (ASA) a un FOP, se consideró indicación de cierre percutáneo del defecto, como se indica en la Tabla 11.

En caso de ASA aislado, o en caso de negativa del paciente al procedimiento percutáneo, se procedió a anticoagulación oral.

5.2.3. Tumoración

En el caso de detectarse una tumoración, se indicó la intervención quirúrgica para extirparla, ya que se consideró como criterio de cirugía el asociarse con ictus.

5.2.4. Ateromatosis aórtica

Los grados leves de ateromatosis aórtica (grados I y II), no se consideraron como responsables de ictus.

En los grados III y IV, se indicó tratamiento con antiagregación plaquetaria.

En el grado V, se indicó anticoagulación oral.

5.2.5. Otras

En el caso de hallarse ecocontraste espontáneo, se inició anticoagulación oral.

En caso de encontrar calcificación del anillo mitral, no se inició ningún tratamiento diferente de la antiagregación plaquetaria propia de la prevención secundaria del ictus. Igualmente, la existencia de *strands* o de prolapso mitral aislado no produjo ningún cambio en el tratamiento.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO Y VARIABLES ESTUDIADAS

6.1. Variables estudiadas

Las variables estudiadas se muestran en la Tabla 12.

<ul style="list-style-type: none"> – Variables demográficas <ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género – Factores de riesgo cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Hipertensión arterial • Hipercolesterolemia • Diabetes Mellitus • Obesidad • Toma de anticonceptivos orales • Número de factores de riesgo – Características del evento neurológico <ul style="list-style-type: none"> • Tipo de ictus • Número de ictus • Migraña acompañante • Valsalva – Diagnóstico etiológico <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas cardíacos • Vasculitis • Trombosis venosa profunda • Radiografía de tórax • Electrocardiograma • Hipercoagulabilidad • Anticuerpos anticardiolipina • Actividad de protrombina – Técnicas de imagen <ul style="list-style-type: none"> • Técnicas de imagen cerebral • Troncos supraaórticos • Angiografía o angiorresonancia cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> – Ecocardiografía transtorácica <ul style="list-style-type: none"> • Calidad del ecocardiograma transtorácico (ETT) • Patología en el ETT • Causa de ictus en el ETT • FOP anatómico en el ETT • Paso de contraste a través del FOP en el ETT – Ecocardiografía transesofágica (ETE) <ul style="list-style-type: none"> • Patología causante de ictus en el ETE • FOP anatómico en el ETE • Paso de contraste a través del FOP en el ETE • Movilidad de la membrana del FOP • Separación de ambos septos • Aneurisma del septo interauricular • Calcio en anillo mitral • Ecocontraste espontáneo • Ateromatosis aórtica – Cambio en la actitud terapéutica del paciente según los hallazgos del ETE – Qué cambio se ha tomado en la actitud terapéutica – Cierre de FOP – Seguimiento <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de seguimiento • Recidiva • Muerte por cualquier causa
--	--

Tabla 12: variables estudiadas

6.2. Positividad del estudio ecocardiográfico transtorácico y transesofágico

Se consideró el estudio, tanto transtorácico como transesofágico, como positivo cuando se halló una causa que justificara el ictus en pacientes sin otro origen conocido.

Dentro de estas causas se incluyó:

- Foramen oval permeable.
- Aneurisma del septo interauricular, solo o asociado a foramen oval permeable.
- Tumoración o trombo ya sea en cavidades o adherido a estructuras cardíacas como válvulas o septo, siempre en el lado izquierdo del corazón.
- Ateromatosis aórtica grado avanzado (III, IV ó V).
- Ecocontraste espontáneo.

6.3. Comparación de ambas técnicas

Para la comparación entre ecocardiografía transtorácica y transesofágica, se consideró la segunda como patrón oro.

Se compararon los siguientes parámetros:

- Visualización del foramen oval permeable.
- Paso y cuantificación del paso a través del foramen oval.
- Hallazgo ecocardiográfico que justificase el ictus.

6.4. Cambio en la actitud clínica y/o terapéutica

Se consideró cambio en la actitud clínica y/o terapéutica si los hallazgos observados en la ecocardiografía transesofágica nos llevaban a cambiar el tratamiento médico o a indicar tratamiento percutáneo o quirúrgico de la lesión hallada, con vistas a prevenir recidivas del evento neurológico.

Así, se consideró cambio en la actitud lo siguiente:

- Inicio de tratamiento con anticoagulación oral.
- Indicación de cierre percutáneo de foramen oval permeable.
- Indicación de extirpación de alguna tumoración cardíaca.

No se consideró cambio al tratamiento con antiagregación plaquetaria, ya que éste se considera como el tratamiento base para la prevención secundaria en el ictus isquémico.

6.5. Seguimiento

6.5.1. Recidiva

6.5.1.1. Definición

Se consideró recidiva a un defecto neurológico objetivado ya sea clínicamente por un neurólogo o bien por técnicas de imagen cerebrales, tanto en el mismo territorio del ictus previo como en otro territorio vascular diferente.

6.5.1.2. Foramen oval permeable

En el caso particular del foramen oval permeable, se comparó el número de recidivas ocurridas entre aquellos pacientes con el cierre de foramen oval (FOP) percutáneo ya realizado y aquellos que se encontraban pendientes del mismo.

6.5.2. Mortalidad

Se recogieron los pacientes que fallecieron por cualquier causa.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio descriptivo, los datos cuantitativos se presentan como la media \pm una desviación estándar. Los parámetros cualitativos se expresan en porcentaje.

Para comprobar si una variable cuantitativa seguía una distribución normal, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de medias entre dos muestras se realizó con el test de la t de Student para muestras independientes.

Para comparación de variables cualitativas entre dos grupos se utilizó el test de Chi cuadrado.

La comparación entre técnicas diagnósticas se realizó con el índice Kappa (porcentaje de acuerdo por encima del esperado por el azar). Se consideró un índice por encima del 80% como muy bueno; del 40 al 80%, intermedio y menor o igual al 40% como malo.

El programa estadístico SPSS se empleó para la creación de la base de datos y para el análisis de los mismos.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Un total de 100 pacientes de edad menor o igual a 55 años cumplieron los criterios de inclusión. En ellos se estudiaron las siguientes características generales (Tabla 13):

-Número de pacientes	100
-Edad (media \pm desviación estándar)	40.5 \pm 9.7
-Género (varones/mujeres)	58/42
-Factores de riesgo cardiovascular	
•Tabaquismo (%)	50%
•Hipertensión arterial (%)	19%
•Hipercolesterolemia (%)	25%
•Diabetes Mellitus (%)	6%
•Obesidad (%)	28%
•Anticonceptivos orales (% de las mujeres)	8.3%
-Características del evento neurológico	
•Tipo de ictus	
AIT (%)	56%
ACV (%)	42%
Otros (%)	2%
•Número de ictus	
Un único episodio (%)	70%
Dos eventos (%)	17%
Más de dos eventos (%)	13%
•Migraña acompañante (%)	19%
•Valsalva (%)	4%

Tabla 13: características generales de los pacientes

1.1. Demográficas

1.1.1. Edad

La edad media fue de 40.5 ± 9.7 años, con un rango de 15 a 55 años. La distribución por grupos de edad se muestra en la Figura 5.

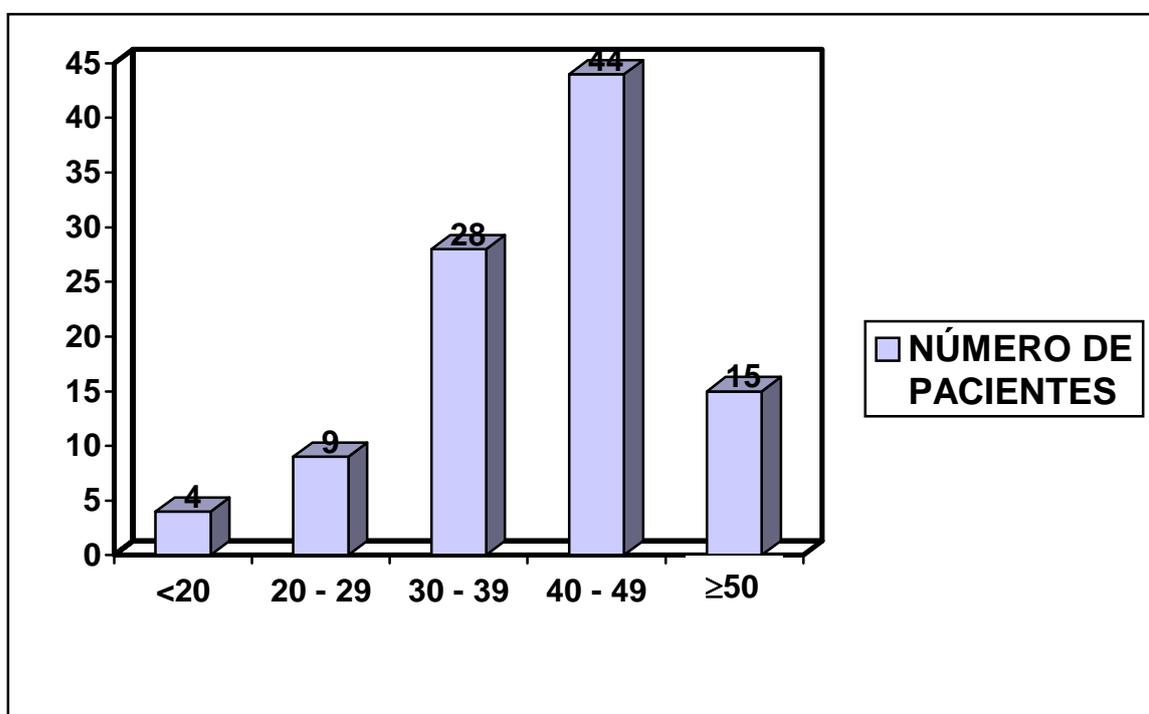


Figura 5: distribución de pacientes por grupos de edad

1.1.2. Género

De los 100 pacientes incluidos en el estudio, 58 pacientes eran varones y 42, mujeres.

1.2. Factores de riesgo cardiovascular

1.2.1. Tabaquismo

El 50% de los pacientes era fumador o fumadora, siendo más frecuente entre los varones, donde el 62% fumaban, mientras que sólo el 31.4% de las mujeres eran fumadoras.

1.2.2. Hipertensión arterial

El 19% de los pacientes se diagnosticó de HTA, siendo similar en ambos géneros.

1.2.3. Hipercolesterolemia

El 25% de los pacientes eran hipercolesterolémicos, tanto entre varones como entre mujeres.

1.2.4. Diabetes Mellitus

Seis pacientes estaban diagnosticados de diabetes mellitus, uno de ellos, la única mujer diabética, era de tipo 1 y el resto, varones, lo era de tipo 2.

1.2.5. Obesidad

El 28% de los pacientes tenían un IMC superior o igual a 30 Kg/m², siendo mucho más frecuente la obesidad entre las mujeres (el 35.7%) que entre varones (5.3%).

1.2.6. Anticonceptivos orales

Cuatro pacientes tomaban anticonceptivos orales, que supuso el 8.3% de las mujeres de la serie.

1.2.7. Pacientes de alto riesgo cardiovascular

Ningún paciente de nuestra serie tenía más de 2 factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, todos los pacientes se consideraron de bajo riesgo cardiovascular.

1.3. Características del evento neurológico

1.3.1. Tipo de ictus

En el 56% de los pacientes el ictus fue accidente isquémico transitorio (AIT); en el 42%, accidente cerebrovascular (ACV) establecido y en el 2%, otros, en los que el diagnóstico de ictus se estableció por medio de las técnicas de imagen.

1.3.2. Número de ictus

La mayoría de los pacientes (el 70%) habían sufrido un solo evento neurológico en el momento del estudio, el 17% habían tenido dos ictus y el 13%, más de dos.

1.3.3. Migraña acompañante

Aunque el diagnóstico neurológico en todos los pacientes fue ictus, y no migraña, sin embargo, en 19 pacientes existía migraña acompañante.

1.3.4. Valsalva

En 4 pacientes el ictus se produjo durante o inmediatamente después de la realización de una maniobra de Valsalva. En el resto de los pacientes o no se constató, o el paciente no lo recordaba.

2. ESTUDIO BÁSICO

2.1. *Antecedentes de síntomas cardíacos*

En ningún paciente se constataron antecedentes de síntomas cardíacos.

2.2. *Radiografía de tórax*

En todos los pacientes la radiografía de tórax fue normal.

2.3. *Electrocardiograma*

Todos los pacientes se encontraban en ritmo sinusal, a excepción de un paciente que sufrió un episodio de fibrilación auricular paroxística de menos de 12 horas, por lo que no se consideró como causa de ictus. A este paciente se le realizó Holter de 24 horas, que no constató ningún episodio más de fibrilación auricular.

3. ESTUDIO ETIOLÓGICO

3.1. *Estudio neurológico. Técnicas de imagen cerebral*

En 49 pacientes se objetivó isquemia no lacunar en la TAC o RMN cerebral. En 1 paciente se encontró un infarto hemorrágico y en 5, otros hallazgos. El resto de los estudios fueron normales.

3.2. *Estudio de troncos supraaórticos y circulación cerebral*

3.2.1. Troncos supraaórticos

En 13 pacientes se detectó una estenosis leve y en dos pacientes, otras lesiones, siempre menores. El resto de los estudios fue normal.

3.2.2. Angiografía o angiorresonancia cerebral

Se le realizó angiografía/angiorresonancia cerebral a 52 pacientes, que mostraron aterosclerosis leve en 2 pacientes, déficit de llenado en 3 pacientes, y otros en 7 pacientes. Entre los otros hallazgos se incluyeron hipoplasia de la arteria angular, hipoplasia de la arteria vertebral, microembolismos múltiples, kinking de arteria carótida o hipoperfusión generalizada. El resto de los pacientes a los que se les realizó esta técnica no mostraron hallazgos patológicos.

3.2.3. Vasculitis

Ningún paciente tenía síntomas ni signos que nos hicieran sospechar vasculitis.

3.3. Estudio hematológico

3.3.1. Hipercoagulabilidad

En una paciente se encontraron títulos altos de anticuerpos anticardiolipina. En el resto no se encontró ninguna alteración de la coagulación, con una actividad de protrombina media del $99\% \pm 3$.

3.3.2. Trombosis venosa profunda

No se observaron datos clínicos de trombosis venosa profunda en ningún paciente.

4. ESTUDIO CARDIOLÓGICO

4.1. Ecocardiografía transtorácica

Se realizó ecocardiografía transtorácica (ETT) a todos los pacientes, con una calidad:

- Buena: 43 pacientes.
- Regular: 40 pacientes.
- Mala: 17 pacientes.

La ETT encontró patología en 20 pacientes. La patología encontrada fue:

- 1 paciente con anulectasia aórtica.
- 1 paciente con cardiopatía hipertensiva.
- 3 pacientes con aneurisma del septo interauricular (ASA).
- 7 pacientes con foramen oval permeable (FOP).
- 2 pacientes con combinación de ASA más FOP.
- 3 pacientes con engrosamientos valvulares sin definir.
- 2 pacientes con tumoraciones: un linfoma del septo y un fibroelastoma mitral.
- 1 paciente con prolapso mitral.

4.1.1. Causa de ictus en la ecocardiografía transtorácica

De las patologías descritas en el apartado anterior, se reconocieron como causa de ictus 14 de ellas (Figura 6):

- 3 ASA.
- 7 FOP.
- 2 combinaciones FOP y ASA.
- 2 tumoraciones.

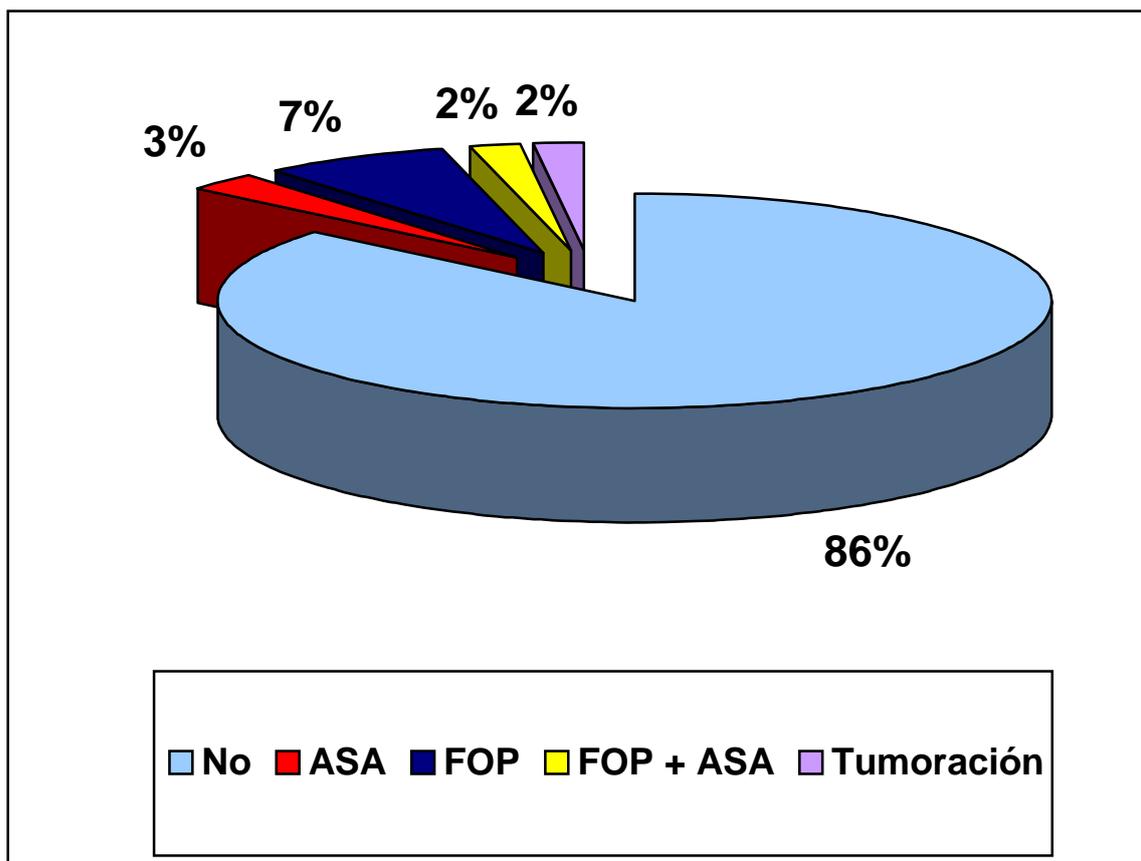


Figura 6: patología causante de ictus por ecocardiografía transtorácica (ETT). FOP: foramen oval permeable. ASA: aneurisma del septo interauricular.

4.1.2. Foramen oval permeable (FOP)

Se encontró FOP anatómico en 3 pacientes y se detectó paso de contraste en 9 pacientes, de los cuales 1 fue mínimo y 8, amplio.

4.2. Ecocardiografía transesofágica

Se realizó estudio transesofágico a la totalidad de los pacientes.

4.2.1. Causa de ictus en la ecocardiografía transesofágica

Según los hallazgos de la ecocardiografía transesofágica (Figura 7), en 49 pacientes no se encontró ninguna patología que explicase el ictus y en 51 pacientes se halló alguna causa de ictus:

- 29 pacientes tenían FOP aislado.
- 12 pacientes con combinación de FOP más ASA.
- 1 paciente con ASA aislado.
- 5 pacientes con tumoraciones.
- 5 pacientes con ateromatosis de grado avanzado, uno de ellos coincidente con FOP.
- 1 paciente tenía prolapso mitral, asociado a un FOP.

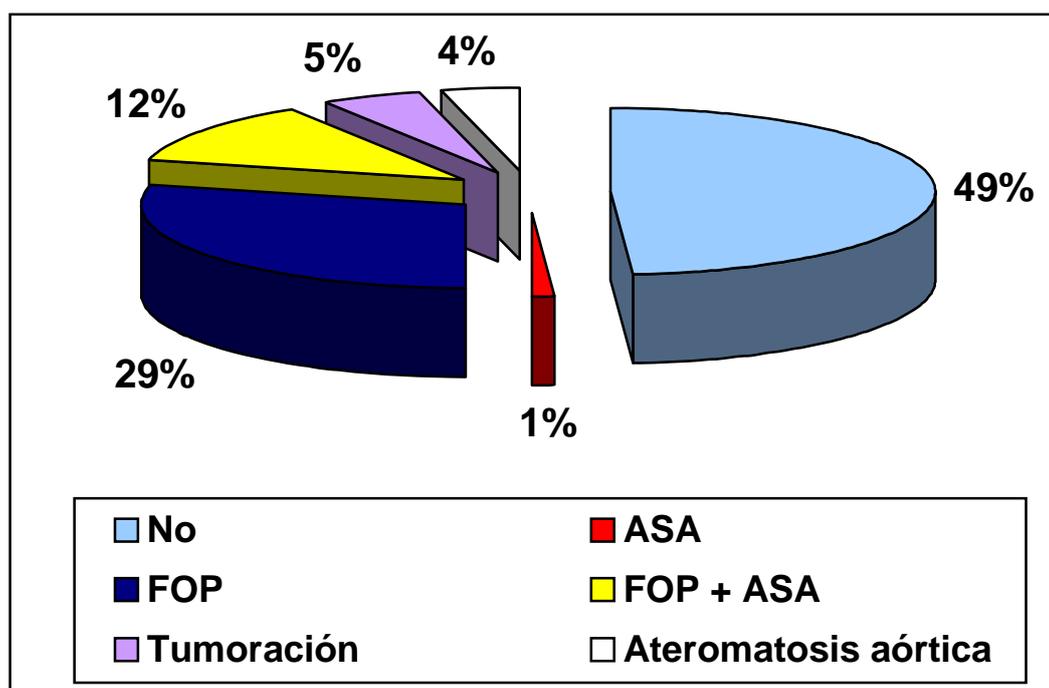


Figura 7: patología causante de ictus con ecocardiografía transesofágica (ETE). FOP: foramen oval permeable. ASA: aneurisma del septo interauricular.

4.2.2. Foramen oval permable (FOP)

41 pacientes presentaron el diagnóstico de FOP.

Se visualizó anatómicamente FOP en 35 pacientes. En estos pacientes se pudo medir tanto la movilidad de la membrana del septum primum como la separación entre ambos septos.

- La media de separación entre ambos septos fue de 1.48 ± 1.7 mm.
- La media de movilidad de la membrana fue de 5.11 ± 4.8 mm.

Existió paso de contraste en 41 pacientes, de los cuales 10 (24.4%) fue paso mínimo y 31 (75.6%), paso amplio (Figura 8).

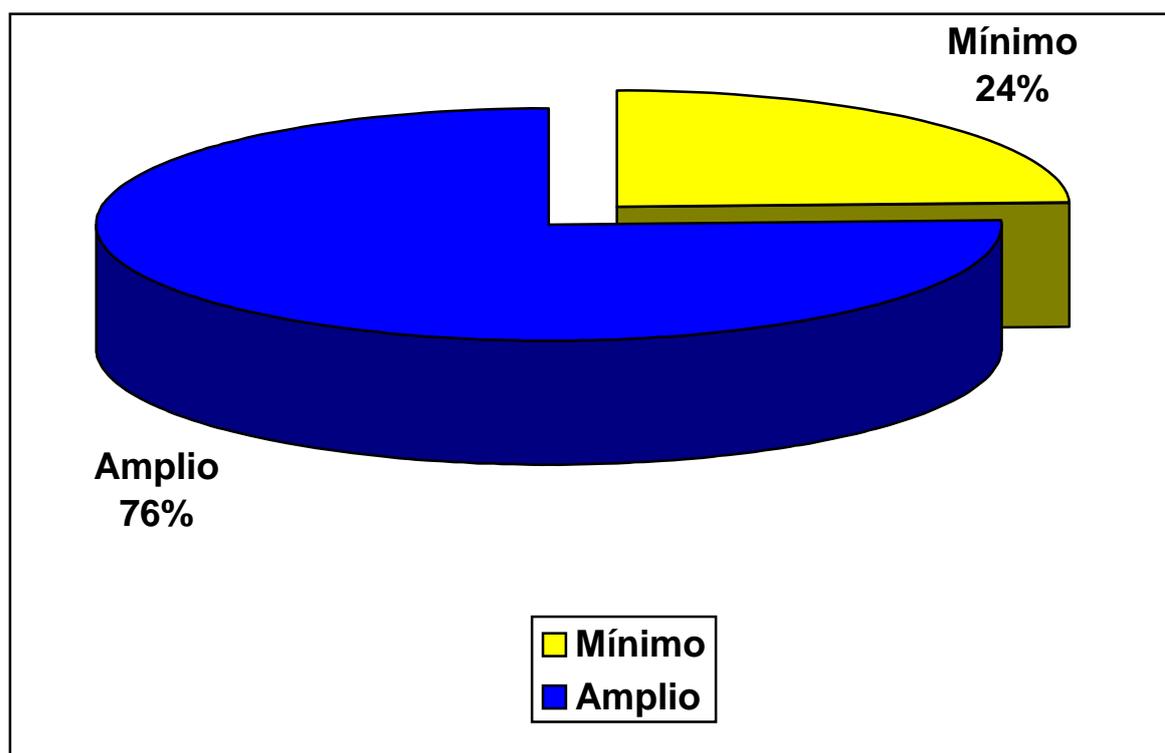


Figura 8: paso de contraste a través del FOP por ETE.
FOP: foramen oval permeable ETE: ecocardiografía transesofágica

De los 41 pacientes diagnosticados de FOP, 12 tenían asociado un aneurisma del septo interauricular (ASA), que supuso el 29.3%.

Se comparó la posible relación entre el grado de paso de contraste y el ASA, objetivándose que la prevalencia de ASA era mayor en aquellos pacientes con paso amplio (35.5%) que en aquellos con paso mínimo (10%), diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Estos resultados se muestran en la Figura 9.

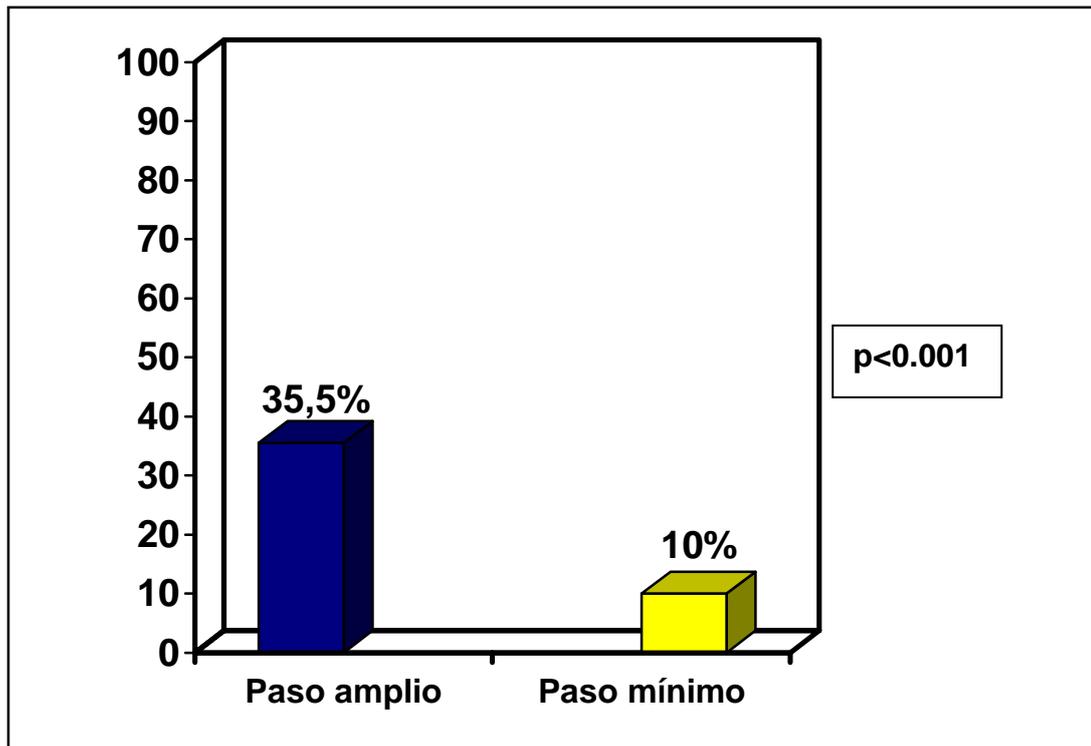


Figura 9: porcentaje de pacientes con aneurisma del septo interauricular en relación al paso de contraste.

La movilidad de la membrana fue significativamente mayor entre los pacientes que tenían FOP asociado a ASA que en aquellos con FOP aislado (6.93 mm y 3.01 mm respectivamente de valores medios, con $p = 0.03$). La separación entre ambos septos, sin embargo, fue similar entre los FOP con ASA asociado y los FOP aislados (1.47 mm y 1.34 mm respectivamente, $p = 0.26$). Estos datos se representan en la Figura 10.

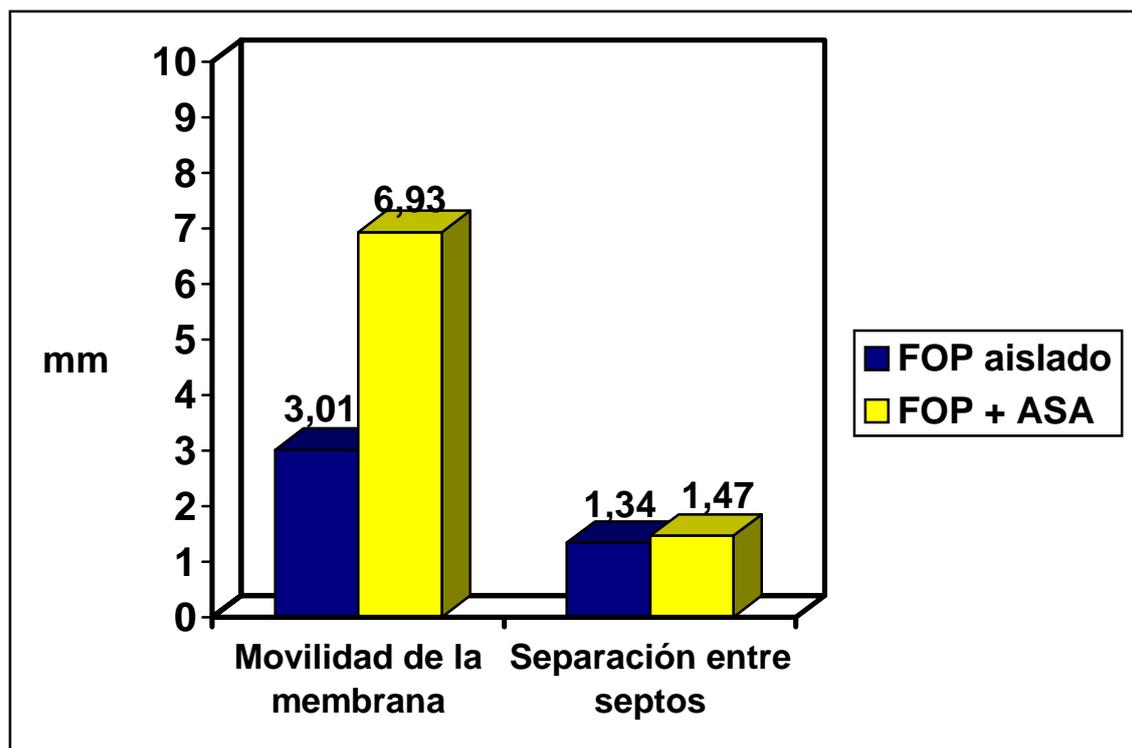


Figura 10: movilidad de la membrana y separación de ambos septos en pacientes con FOP aislado frente a pacientes con FOP asociado a ASA.
FOP: foramen oval permeable ASA: aneurisma del septo interauricular

Un paciente presentó prolapso mitral asociado al FOP (2.4%).

Un paciente se diagnosticó de ateromatosis grado III, coincidente con FOP.

4.2.3. Aneurisma del septo interauricular (ASA)

En 13 pacientes se diagnosticó ASA, según los criterios descritos.

De estos 13 pacientes, 12 estaban asociados a FOP, que supuso el 92.3%.

4.2.4. Ateromatosis aórtica

Entre los hallazgos encontramos 15 pacientes con aorta normal, 79 pacientes con ateromatosis grado I, 1 paciente con ateromatosis grado II, 3 pacientes con ateromatosis grado III y 2 pacientes que presentaron ateromatosis grado IV. No hubo ningún paciente con ateromatosis grado V (Figura 11).

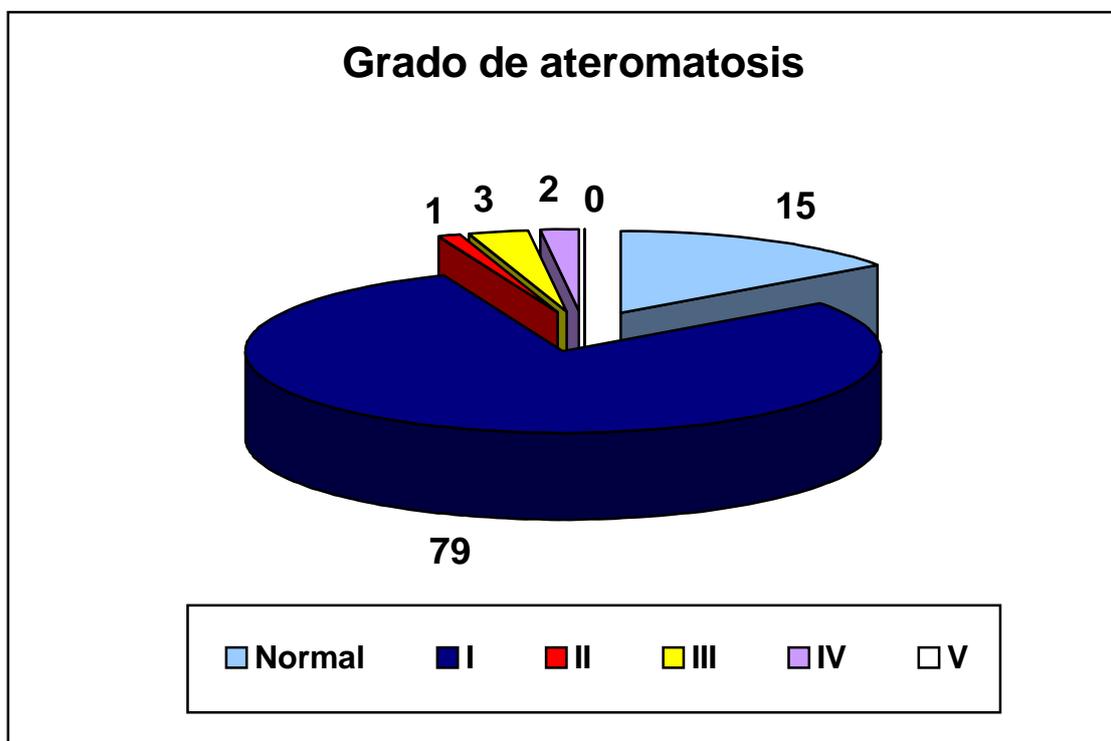


Figura 11: ateromatosis en aorta por ecocardiografía transesofágica

Uno de los pacientes con ateromatosis grado III presentaba concomitantemente un foramen oval permeable.

4.2.5. Calcificación mitral

No hubo ningún paciente con calcificación mitral.

4.2.6. Ecocontraste espontáneo

En ningún paciente se detectó ecocontraste espontáneo.

4.2.7. Tumoraciones

En 5 pacientes se describió algún tipo de tumoración:

- Una paciente tenía una masa en válvula mitral. En esta paciente se detectaron títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina, por lo que se diagnosticó de síndrome antifosfolípido, y se asumió que la imagen correspondía a un trombo. Sin embargo, la imagen ecocardiográfica es indistinguible de una tumoración por lo que, en este caso, el diagnóstico se apoyó en la determinación de anticuerpos anticardiolipina junto a la imagen ecocardiográfica.
- Un paciente con mixoma mitral, que se sospechó por ETE y se diagnosticó por anatomía patológica.
- Un tumor en septo interventricular, sospechoso de linfoma ya que el paciente había sido diagnosticado previamente por Hematología de linfoma.
- Un fibroelastoma mitral sospechado por ETE y confirmado por anatomía patológica.
- Un fibroelastoma aórtico sospechado por ETE y confirmado por anatomía patológica.

5. ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA VERSUS **ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA**

Se compararon los hallazgos encontrados en la ecocardiografía transtorácica con respecto a los encontrados en la ecocardiografía transesofágica, tomando ésta última como patrón oro.

5.1. Foramen oval permeable

5.1.1. Visualización de FOP anatómico

El índice Kappa entre ambas técnicas fue del 11% (concordancia mala). La comparación entre ambas técnicas se muestra en la Tabla 14.

		FOP anatómico ETE		Total
		NO	SÍ	
FOP anatómico ETT	NO	65	32	97
	SÍ	0	3	3
Total		65	35	100

Tabla 14: comparación entre ETT y ETE en cuanto al hallazgo de FOP anatómico. Índice Kappa=11%. FOP: foramen oval permeable. ETT: ecocardiografía transtorácica. ETE: ecocardiografía transesofágica.

5.1.2. Paso de contraste a través del FOP

El índice Kappa fue del 24.5% (concordancia mala), como se muestra en la Tabla 15.

		Paso contraste ETE			Total
		No	Mínimo	Amplio	
Paso contraste ETT	No	59	10	22	91
	Mínimo	0	0	1	1
	Amplio	0	0	8	8
Total		59	10	31	100

**Tabla 15: comparación entre ETT y ETE en cuanto al paso de contraste a través del FOP (foramen oval permeable). Índice Kappa=24.5%.
ETT: ecocardiografía transtorácica. ETE: ecocardiografía transesofágica.**

5.2. Diagnóstico de alguna causa de ictus

5.2.1. Diagnóstico de alguna causa de ictus

En sólo 14 pacientes se diagnosticó alguna causa de ictus por ETT, frente a 51 pacientes por ETE, que aceptamos como patrón oro (Tabla 16). Esto nos da un índice Kappa de 27.1% (concordancia mala).

La sensibilidad del ETT para detectar una causa de ictus fue del 27% con una especificidad del 100%.

		Diagnóstico por ETE		Total
		NO	SÍ	
Diagnóstico por ETT	NO	49	37	86
	SÍ	0	14	14
Total		49	51	100

Tabla 16: comparación del ETT y ETE en cuanto al diagnóstico de una causa de ictus. Sensibilidad: 27%. Especificidad: 100%. Índice Kappa=27.1%.
ETT: ecocardiografía transtorácica. ETE: ecocardiografía transesofágica.

5.2.2. Diferentes diagnósticos realizados

En la Tabla 17 se muestra la comparación entre ambas técnicas con respecto a los distintos diagnósticos encontrados.

		Diagnóstico por ETE						Total
		No	FOP	ASA	FOP +ASA	Tumor	Ateroma aórtico	
Diagnóstico por ETT	No	49	23	1	5	0	4	82
	ASA	0	0	0	3	0	0	3
	FOP	0	5	0	2	0	0	7
	FOP +ASA	0	0	0	2	0	0	2
	Engrosam valvular	0	0	0	0	3	0	3
	Tumor	0	0	0	0	2	0	2
	Prolapso mitral	0	1	0	0	0	0	1
Total		49	29	1	12	5	4	100

Tabla 17: Comparación entre ETT y ETE con respecto a los distintos diagnósticos encontrados. FOP: foramen oval permeable. ASA: aneurisma del septo interauricular. Engrosam valvular: engrosamiento valvular. ETT: ecocardiografía transtorácica. ETE: ecocardiografía transesofágica.

6. CAMBIO EN LA ACTITUD TERAPÉUTICA

En 46 pacientes (46%) se produjo un cambio en cuanto al manejo clínico y terapéutico, a raíz de los hallazgos en la ETE, lo que supuso un 90.2% de todos los pacientes a los que se les diagnosticó alguna causa de ictus por ETE (Figura 12).

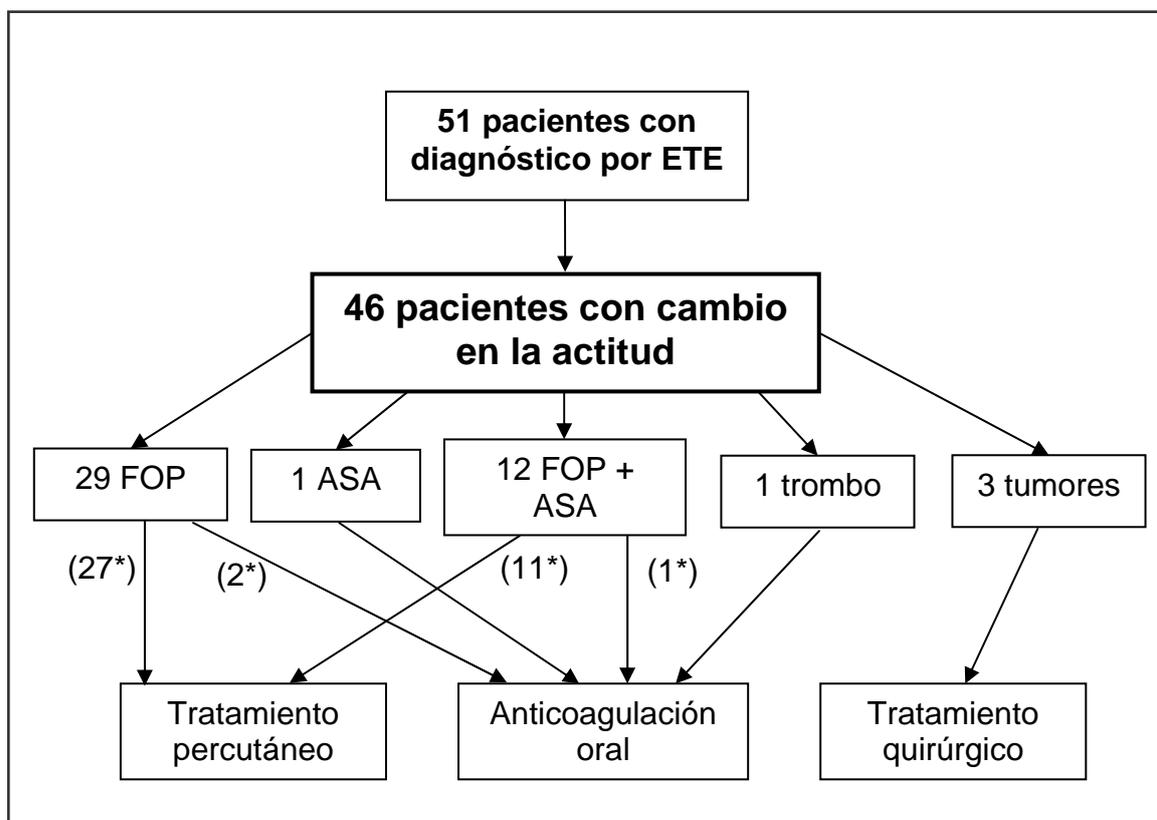


Figura 12: Cambio en la actitud terapéutica según los hallazgos en ETE.

*Número de pacientes sometidos a ese tratamiento. FOP: foramen oval permeable. ASA: aneurisma del septo interauricular. ETE: ecocardiografía transesofágica.

6.1. Anomalías del septo interauricular

De los 29 pacientes con FOP, todos cumplían al menos un criterio de los considerados de alto riesgo para ictus (asociación con aneurisma del septo interauricular, movilidad amplia de la membrana o paso amplio de contraste, Tabla 11). Dos pacientes iniciaron tratamiento con anticoagulación oral y 27 pacientes se derivaron para cierre percutáneo del defecto, de los cuales se han realizado 16 y 11 quedan pendientes.

El paciente con ASA aislado inició tratamiento con anticoagulación oral.

De los 12 pacientes en los que se hallaron FOP asociado a ASA, se indicó cierre percutáneo del defecto a todos ellos. Sin embargo, una paciente rehusó el tratamiento, por lo que se inició anticoagulación oral. Del resto, se ha realizado cierre percutáneo a 8 pacientes mientras que 3 pacientes están pendientes del mismo.

A ningún paciente se le indicó el cierre quirúrgico por considerarlo de mayor riesgo que el cierre percutáneo y no aportar mayor beneficio.

6.2. Tumoraciones

La paciente diagnosticada de síndrome antifosfolípido con trombo en válvula mitral fue tratada con anticoagulación oral.

El resto de los pacientes con tumoración cardíaca se derivaron para intervención quirúrgica, ya que, al debutar como ictus, existe indicación de cirugía, excepto el paciente con linfoma, que, dada su mala situación clínica y a pesar de existir indicación para algún cambio en el tratamiento, se optó por tratamiento conservador. Este paciente no se incluyó como cambio en la actitud clínica.

6.3. Ateromatosis aórtica

En los pacientes con ateromatosis grado I, II, III y IV se indicó tratamiento con antiagregación plaquetaria, por lo que no se consideró un cambio en la actitud terapéutica al ser los antiagregantes plaquetarios el tratamiento del ictus isquémico *per se*.

No hubo pacientes con ateromatosis aórtica grado V, en los que sí estaría indicado el tratamiento con anticoagulantes orales tipo warfarina.

7. SEGUIMIENTO

El tiempo medio de seguimiento fue de 28.21 meses \pm 17.1.

Se les realizó seguimiento a todos los pacientes en los que hubo cambio en la actitud terapéutica y a 29 pacientes escogidos aleatoriamente entre aquellos en los que no hubo cambio.

7.1. *Pacientes con cambio en la actitud terapéutica*

En este grupo hubo un total de 7 recidivas (el 15.2% de este grupo), 6 de ellas entre los pacientes con anomalías del septo interauricular y 1 en el grupo de pacientes con tumoraciones. De éstas, todas tuvieron lugar antes de implantar el tratamiento adecuado según el diagnóstico realizado, bien por no encontrarse adecuadamente definida dicha actitud terapéutica o bien en la espera del tratamiento. Tras el tratamiento no hubo ninguna recidiva de ictus en ningún paciente.

7.1.1. Anomalías del septo interauricular

Al inicio del estudio, cuando las indicaciones de cierre de FOP y el papel que éste jugaba en el ictus criptogénico no estaban claros, tres de los pacientes que se diagnosticaron de FOP sufrieron recidiva dentro de los 6 primeros meses tras el diagnóstico, por lo que se indicó cierre del mismo con posterioridad.

A continuación, 3 de los pacientes tuvieron una recidiva dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de FOP, pendiente del cierre percutáneo del defecto. Por tanto, el total de pacientes que sufrieron una recidiva en el grupo diagnosticado de foramen oval permeable ascendieron a 6 casos.

Se compararon los pacientes diagnosticados de FOP que se cerraron dentro de los primeros 6 meses tras el diagnóstico y los pacientes diagnosticados de FOP pendientes del cierre percutáneo, en tratamiento con anticoagulantes orales o en los que inicialmente se optó por actitud conservadora. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de recidivas (ninguna recidiva en el grupo que se cerró versus 6 recidivas en el grupo con actitud conservadora inicial o pendiente de cierre, $p=0.008$).

Se analizaron los posibles factores favorecedores de recidivas comparando los pacientes con FOP que tuvieron recidivas con respecto a los pacientes con FOP que no sufrieron recidivas. Sólo el número de ictus previos al diagnóstico ($p<0.001$) y el cierre o no del defecto ($p=0.017$) constituyeron un factor de riesgo para la recidiva del ictus, no influyendo ninguno de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos ni las características del foramen oval o el aneurisma del septo interauricular.

7.1.2. Tumorações

A la paciente con trombo en la válvula mitral y síndrome antifosfolípido, tratada con anticoagulantes orales, se le realizó un ecocardiograma transesofágico al

mes de tratamiento, desapareciendo la imagen totalmente. Se encuentra libre de recidivas tras 33 meses.

La paciente con fibroelastoma aórtico recidivó precozmente en la espera de la cirugía, con secuelas neurológicas graves y falleció tras la intervención quirúrgica por complicaciones postoperatorias.

El paciente con mixoma mitral falleció tras 30 meses de seguimiento por causas distintas al ictus.

La paciente con el fibroelastoma mitral se encuentra libre de recidivas tras 28 meses de seguimiento.

7.2 Pacientes sin cambio en la actitud terapéutica

Se les realizó seguimiento a 29 pacientes sin cambio en el manejo a raíz de los hallazgos en la ETE. De estos pacientes, 6 (20.7%) tuvieron recidiva diagnosticada por Neurología y un paciente tuvo un evento que fue dudoso, sin confirmar.

El paciente con linfoma en septo, en el que no se tomó ninguna actitud agresiva, falleció por su enfermedad de base.

DISCUSIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular constituye en los países desarrollados un problema de salud importante debido a su alta tasa tanto de mortalidad como de morbilidad.

Esta enfermedad constituye la tercera causa de muerte⁴, la primera en la mujer. Además, más del 30% de los pacientes quedan con discapacidad tras el ictus⁷, siendo la primera causa de incapacidad grave del adulto⁸.

El ictus es una enfermedad de pacientes mayores. No obstante, aunque sólo un 3% de los infartos cerebrales ocurren en pacientes menores de 40 años¹¹, es en éstos donde son mayores las consecuencias, tanto emocionalmente como económicamente.

Otro problema que plantea la enfermedad cerebrovascular (ECV) es hallar la etiología para plantear un tratamiento y prevenir las recidivas. Sin embargo, hasta en un 40% no se llega a conocer la causa del ictus^{15,16} y esta proporción puede llegar a ser mayor en el caso de las personas jóvenes. Esto plantea la necesidad de nuevas técnicas que lleguen más allá en el diagnóstico etiológico para poder optimizar el manejo del paciente.

Hasta ahora, en pacientes jóvenes con ictus de origen desconocido o criptogénico y sin sospecha de cardiopatía por la historia clínica, radiografía de tórax y electrocardiograma, no estaba indicada la realización de ecocardiografía, ni transtorácica ni transesofágica. Asimismo, tampoco estaba indicada la

realización de ecocardiografía transesofágica en pacientes con ictus criptogénico y ecocardiografía transtorácica normal, todo ello según las recomendaciones de la Canadian Task Force on Preventive Health Care⁴⁰ (Tabla 6.1).

Sin embargo, con la descripción de nuevas causas de ictus que pueden subyacer en pacientes jóvenes sin sospecha de cardiopatía y con exploración, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico normales, es posible que la ecocardiografía transesofágica (ETE) juegue un papel importante en dichos pacientes.

Por esto, planteamos un nuevo protocolo de actuación, incluyendo la ETE en pacientes jóvenes con ictus criptogénico y bajo perfil cardioembólico, con el objetivo de identificar en más pacientes la causa del ictus y poder ofrecer una alternativa terapéutica.

2. CARACTERÍSTICAS GENERALES

2.1. Edad

Los pacientes tenían una edad menor o igual a 55 años, ya que en otras series publicadas se consideró paciente “joven” a aquellos con edades menores o iguales a 55 años^{68,69,82}, 60 años^{16,147} ó 50 años³⁹.

2.2. Género

La proporción de varones fue del 58%, similar a otras series^{39,68,69,82,84}.

Aunque en la población general, el ictus se da más frecuentemente en mujeres, cuando se trata de población joven con ictus desconocido, la proporción se iguala, incluso con mayor tendencia hacia los varones.

2.3. Factores de riesgo cardiovascular

Se recogieron los datos acerca de los factores de riesgo cardiovascular. Ningún paciente tenía más de dos factores de riesgo. De esta forma, se disminuye la probabilidad de que la causa de ictus sea aterosclerosis, de grandes vasos o de pequeño vaso y el diagnóstico de ictus criptogénico puro es más probable.

2.4. Características del evento neurológico

2.4.1. Migraña

La migraña se ha considerado a veces como un equivalente al ictus. Sin embargo, también se ha visto asociada a foramen oval permeable (FOP)^{69,90}.

En nuestro estudio, de los 19 pacientes con migraña, 8 tenían FOP asociado, 1 paciente tenía una tumoración y los otros 10 no tenían una patología cardíaca asociada, por lo que no se consideró un dato relevante a la hora del análisis.

2.4.2. Valsalva

Uno de los mecanismos descritos para explicar la asociación entre ictus y foramen oval permeable incluye el embolismo paradójico, y para que éste sea posible es necesario que se produzca una inversión del gradiente normal entre la aurícula izquierda y la derecha, con el necesario aumento de presión en esta última. Esto puede ocurrir en la hipertensión pulmonar crónica de cualquier etiología¹⁴⁸ o de forma transitoria durante la maniobra de Valsalva¹⁴⁹.

En nuestra serie, llama la atención la poca frecuencia con que se acompaña o se precede el ictus de la maniobra de Valsalva. Esto posiblemente se explique porque la mayoría de los pacientes sencillamente no lo recuerdan, pero los cuatro pacientes en los que sí se ratificó la maniobra de Valsalva acompañando al ictus se diagnosticaron de foramen oval permeable.

3. ESTUDIO ETIOLÓGICO

3.1. Troncos supraaórticos

De la totalidad de la serie, en 13 pacientes se detectó estenosis carotídea leve y en dos, otras lesiones. Existen estudios en los que las estenosis leves son predictoras de ictus, teniendo como hipótesis que es la lesión residual de una placa que se ha desprendido y ha embolizado, originando el ictus²³. No se ha demostrado esta teoría con posterioridad, aunque sí hay que tener en cuenta que no se trata de pacientes con arterias sanas y que se debería optimizar en ellos el control de los factores de riesgo cardiovascular.

3.2. Estudio hematológico

3.2.1. Hipercoagulabilidad

La paciente con síndrome antifosfolípido fue considerada en un principio como ictus criptogénico, con anterioridad a los resultados de los anticuerpos anticardiolipina.

El resto de los pacientes no tenían alteraciones de la coagulación, por lo que la rentabilidad del despistaje de hipercoagulabilidad en ictus de origen desconocido parece baja (1%). No obstante, dada la trascendencia y la repercusión en el tratamiento, es necesario descartar este diagnóstico, y debe ser incluido en el protocolo de estudio del ictus de origen desconocido. De hecho, en el caso de la paciente con síndrome antifosfolípido, la imagen que ofrecía la

ecocardiografía transesofágica era indistinguible de un fibroelastoma mitral, y fue la determinación positiva de anticuerpos anticardiolipina lo que nos hizo cambiar el diagnóstico y por tanto la actitud terapéutica, iniciando anticoagulación oral.

3.2.2. Trombosis venosa profunda

El despistaje de trombosis venosa profunda (TVP) no dio ningún resultado positivo. Esto puede resultar una contradicción en el caso de que consideremos el foramen oval permeable y el embolismo paradójico a través del mismo como causa de ictus. En la literatura, el porcentaje de hallazgos de TVP es igualmente baja^{69,73}, de hecho se ha demostrado que hasta en un 50% la TVP puede escapar al diagnóstico clínico⁷⁸. Entre los argumentos que explican la baja incidencia de TVP está la desaparición espontánea del trombo tras instauración del tratamiento o tras la embolización⁷⁷, o la presencia de trombos pequeños, de 1 mm que pueden dar repercusión clínica a nivel arterial cerebral, pero que son indetectables⁶⁷.

Por estas razones, no parece adecuado implantarlo como protocolo diagnóstico en ictus de origen desconocido.

4. ESTUDIO CARDIOLÓGICO

4.1. Ecocardiografía transtorácica

Casi la mitad de los pacientes (43%) tenían buena ventana. No obstante, a pesar de una ventana acústica aceptable, la ecocardiografía transtorácica (ETT) puede dejar partes del corazón sin estudiar exhaustivamente y, por tanto, no realizar diagnósticos que podrían hacer cambiar la actitud clínica ante el enfermo.

Sólo se hallaron 14 anomalías asociadas a la producción de ictus por ETT: 3 aneurismas del septo interauricular (ASA), 7 casos de foramen oval permeable (FOP), 2 combinaciones de FOP y ASA y 2 tumoraciones, lo que supuso el 14%. Este resultado es similar a otros estudios, en el que la ETT detecta un 15% de causas embolígenas de ictus³⁸.

4.1.1. Foramen oval permeable

Se detectaron 3 FOP anatómicos y 9 por paso de contraste. Estos datos contrastan claramente con los del estudio de Lechat et al.⁶⁸, realizado exclusivamente con ETT con contraste, llegando a detectar hasta un 40% de FOP en pacientes con ictus de origen desconocido y basando sus conclusiones en la ETT.

4.1.2. Aneurisma del septo interauricular

El ASA fue detectado en 5 pacientes, similar al estudio de Pearson et al.³⁸, donde se encontró ASA en el 3% de los pacientes por ETT, si bien el grupo de pacientes no es comparable, ya que se trataba de enfermos de mayor edad.

4.1.3. Tumoraciones

Se detectaron 2 tumoraciones por ETT: un tumor de septo interventricular, que se valora de forma más adecuada por ETT y un fibroelastoma mitral, detectado por ETT gracias a una buena ventana acústica y al tamaño del tumor.

Sin embargo, se dejaron sin diagnosticar tres engrosamientos valvulares que precisaron de posteriores estudios (ecocardiografía transesofágica) para concretarlos. Por tanto, la ETT no parece la técnica de elección para la detección y diagnóstico preciso de tumoraciones cardíacas que podrían ser causa de ictus^{45,61,64}.

4.2. Ecocardiografía transesofágica

La ecocardiografía transesofágica se considera el patrón oro para el diagnóstico de numerosas patologías que actualmente constituyen causas de ictus, tales como el foramen oval permeable, el aneurisma del septo interauricular, tumoraciones, ecocontraste espontáneo o trombos en orejuela izquierda.

Se encontraron 51 (51%) causas de ictus por medio de la ETE en pacientes jóvenes con ictus que de otra forma se hubieran catalogado como de origen desconocido. Estos datos coinciden con otros publicados en los que el 57% de los estudios realizados son positivos para hallar una causa cardioembólica de ictus³⁸.

4.2.1. Foramen oval permeable

El foramen oval permeable (FOP) está fuertemente asociado a ictus, como se ha visto en multitud de publicaciones al respecto, relación que se hace más fuerte en individuos más jóvenes. Overell realizó un metaanálisis en el que se incluyeron todos los estudios publicados con anterioridad y analizó la influencia de las anomalías del septo interauricular en la aparición de ictus¹⁰². Así, comparando en pacientes con edad menor o igual a 55 años aquellos con ictus criptogénico versus pacientes con ictus de causa conocida resultó una odds ratio para hallar FOP de 3.1.

Cuarenta y un pacientes presentaron el diagnóstico de FOP, visualizado anatómicamente en 35 pacientes. Existen numerosos estudios en los que coinciden los resultados, ya que la prevalencia de FOP en pacientes con ictus criptogénico oscila entre el 34 y el 56.3%^{16,39,69,76,82-85}. La mayoría de estos estudios sobre prevalencia de FOP en ictus están realizados con ecocardiografía transesofágica, que se considera la técnica de elección para diagnosticar anomalías del septo interauricular.

El doppler transcraneal también se ha visto como una herramienta útil para el diagnóstico de shunt derecha-izquierda, al valorar la consecuencia directa del

mismo: el paso desde una vena periférica hacia la arteria cerebral media²⁵. Numerosos estudios han validado esta técnica^{25,26} tanto para el diagnóstico como para la cuantificación del cortocircuito, sin embargo, cuenta con una serie de limitaciones: sólo detecta el cortocircuito derecha izquierda sin aportar datos de la anatomía del septo interauricular y no descarta otras posibles causas de ictus tales como tumores o ateromatosis aórtica.

Es por esto por lo que en nuestro estudio hemos utilizado la ecocardiografía transesofágica por aportar más información que el doppler transcraneal. Por tanto, en un paciente joven con ictus de origen desconocido parece más apropiado utilizar la ETE para encontrar una posible causa de ictus, ya que no sólo informa acerca de la existencia o no de shunt, sino que describe anatomía del septo interauricular y del resto de las estructuras cardíacas donde pueden asentar otras patologías asociadas a la producción de ictus.

4.2.1.1. FOP y ASA

De los 41 pacientes con FOP, 12 (29.3%) tenían aneurisma del septo interauricular (ASA), cifra quizás superior a otras publicadas⁶⁹, en el que el 19.1% de los pacientes con FOP tenían ASA.

La asociación de ASA y FOP parece conllevar un mayor riesgo de ictus que cualquiera de los dos por separado^{45,79}. Comparando la existencia de ambas anomalías entre pacientes menores de 55 años con ictus en general con respecto a controles, la incidencia es del 22% y del 2% respectivamente, con una odds ratio de 16.4. Estas diferencias se hacen más evidentes si se tiene en cuenta sólo

pacientes con ictus criptogénico, donde la prevalencia de ambas anomalías es del 32.8%, con una odds ratio respecto a controles de 33.3⁸². En nuestra serie, sin embargo la incidencia de la asociación FOP y ASA es del 12%.

Un dato interesante a destacar sería la relación del ASA con el grado de paso a través del FOP, ya que en el estudio PFO-ASA⁶⁹ se vio cómo la prevalencia de ASA era mayor en pacientes con paso de contraste amplio (25% de ASA). En nuestra serie, se cumple este patrón, ya que en el grupo de paso amplio hubo una prevalencia de ASA del 35.5% frente al 10% en paso mínimo, diferencias estadísticamente significativas.

La movilidad de la membrana fue significativamente mayor en aquellos pacientes con FOP y ASA asociado. Este dato está dentro de lo esperable, y en consonancia con el dato anteriormente descrito, ya que el ASA por definición supone una excursión del septo hacia aurícula izquierda, aurícula derecha o ambas. No parece relacionarse la existencia de ASA con una mayor separación entre ambos septos.

4.2.1.2. Prolapso mitral

El prolapso mitral, considerado tradicionalmente un factor de riesgo para ictus parece más una variación anatómica asociada al FOP que un factor de riesgo *per se*⁶⁸. De hecho, el único prolapso mitral hallado en nuestra serie estaba asociado a foramen oval permeable.

4.2.2. Aneurisma del septo interauricular

En un meta-análisis realizado por Overell et al.⁸¹, se encontró que la prevalencia de aneurisma del septo interauricular (ASA) era más frecuente entre los pacientes con ictus de origen desconocido que en aquellos pacientes con ictus de origen conocido, con una odds ratio global de 5.3, sin concretar la edad. No obstante, al comparar pacientes con ictus criptogénico versus controles, encontramos que los estudios en los que no se hallaban diferencias significativas reclutaban pacientes mayores, frente a los estudios que se realizaban en pacientes jóvenes, que establecían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la existencia de ASA en ictus criptogénico ($p=0.014$ global).

En el 13% de nuestros pacientes se diagnosticó ASA, similar a otras publicaciones, sobre todo el estudio PFO-ASA⁶⁹, donde la prevalencia de ASA en ictus de origen desconocido es del 10.5%. Incluso en otros estudios, la incidencia de ASA en pacientes con ictus fue del 17 y 28%^{82,83} en todo tipo de ictus y del 39.1% en ictus de origen desconocido. Estas variaciones pueden ser debidas a los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico de aneurisma del septo interauricular.

4.2.3. Ateromatosis aórtica

Desde la descripción de Amarengo en un grupo de autopsias¹⁰⁴, la ateromatosis aórtica se ha constituido como una causa clara de ictus.

En nuestra serie, hallamos 5 casos de ateromatosis aórtica avanzada (5%): tres de grado III (uno de ellos coincidente con FOP), dos de grado IV, y ningún caso de placa ulcerada o con trombo.

Estos datos son muy inferiores a las series publicadas. Por ejemplo, Di Tullio¹⁰⁶ detectó un 12% de placas ulceradas y un 26% de placas grandes en pacientes con ictus frente al 5% y 13% respectivamente en controles. O en el trabajo de Stone¹⁰⁵, donde el 39% de los pacientes con ictus criptogénico presentaban placas ulceradas frente al 8% en ictus de causa desconocida y al 7% en controles.

Esta contradicción puede explicarse por la diferencia en la edad de las distintas series: Di Tullio tenía una muestra de edad media de 65 años y Stone una media de 62 años, frente a los 40 años de edad media de nuestra serie. Parece que la ateromatosis aórtica no juega un papel tan importante en la génesis del ictus criptogénico en pacientes jóvenes.

El estudio de la aorta torácica al realizar una ecocardiografía transesofágica debe hacerse como rutina en todo estudio. No obstante, en pacientes jóvenes con ictus de origen desconocido no parece tener mucha rentabilidad, ya que el papel que puede jugar la ateromatosis aórtica en el origen del ictus es mayor en pacientes de más edad.

4.2.4. Calcificación del anillo mitral

No se encontró ningún paciente con calcificación del anillo mitral, posiblemente por ser una población joven, ya que el acúmulo de calcio en el anillo mitral es un proceso degenerativo y, en general, más relacionado con personas de mayor edad.

4.2.5. Ecocontraste espontáneo

El ecocontraste espontáneo (ECE) se asocia generalmente a un estasis sanguíneo en aurícula izquierda, y asociado a fibrilación auricular crónica o crecimiento de aurícula izquierda.

No se ha encontrado ningún caso de ECE, quizás porque la población es joven y sin cardiopatía estructural ni arritmias crónicas identificadas.

4.2.6. Tumoraciones

Se detectaron 5 tumoraciones, entre las que predominaron los fibroelastomas (uno aórtico y otro mitral).

Aunque el síndrome antifosfolípido puede provocar ictus por formación de trombo in situ, la existencia de un trombo en el síndrome antifosfolípido imitando una tumoración cardíaca, sobre todo valvular, es una manifestación rara,. Sin embargo, esta forma rara de presentación del síndrome antifosfolípido ya ha sido descrita en la literatura³⁵. La imagen de trombo en una válvula puede ser

indistinguible de la de una tumoración en dicha válvula, así, es de una gran importancia tanto la realización de anticuerpos anticardiolipina como esperar el resultado de esta determinación antes de tomar una actitud terapéutica, sobre todo ante una tumoración valvular. El diagnóstico de síndrome antifosfolípido o de masa cardíaca hace variar de forma radical el tratamiento, desde la anticoagulación oral y ecocardiografía de control en el primer caso, hasta la cirugía en el segundo.

Por lo general, es posible detectar mixomas de la aurícula izquierda por ecocardiografía transtorácica, pero la ecocardiografía transesofágica no sólo brinda una mayor sensibilidad para detectar tumores auriculares izquierdos, sino que también permite obtener un cuadro más claro de la inserción o pedículo del tumor, una caracterización más precisa del tamaño, la forma y la localización de la masa y, en algunos casos, intuir la estirpe histológica¹⁵⁰.

Los fibroelastomas son pequeños tumores pediculados que se localizan de forma preferente en las válvulas o en el aparato subvalvular. Son los tumores cardíacos benignos más embolígenos, por lo que parece lógico que éstos hayan sido los tumores más frecuentes entre los detectados, a pesar de ser el mixoma el tumor cardíaco benigno más frecuente.

A pesar de una buena ventana acústica en la ecocardiografía transtorácica (ETT), la presencia de un tumor o de un engrosamiento valvular sin filiar ante la existencia de un ictus hace necesaria la realización de ecocardiografía transesofágica (ETE) para definir y precisar mejor las características de la tumoración o el engrosamiento. Además, las tumoraciones cardíacas, sobre todo

las que se asientan sobre la superficie valvular o las que son de pequeño tamaño pueden pasar desapercibidas por ETT.

Así, la ETE debe ser considerada como de primera elección en ictus de origen desconocido, según la literatura^{60,61,63,64}. Igualmente debemos incluir en el protocolo diagnóstico en un paciente joven con ictus de origen desconocido la determinación de anticuerpos anticardiolipina y esperar los resultados antes de adoptar una actitud terapéutica.

5. ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA VERSUS ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA

En el análisis comparativo entre ambas técnicas, el índice Kappa indica un nivel de concordancia baja.

5.1. Foramen oval permeable

El nivel de concordancia fue del 11% en cuanto a la visualización del FOP anatómico y del 24.5% en cuanto a la visualización de paso de contraste. Estos niveles de concordancia entre ambas técnicas son muy bajos, lo que significa que la realización de ecocardiografía transtorácica (ETT) no puede sustituir a la ecocardiografía transesofágica (ETE), si tomamos ésta como patrón de referencia.

5.2. Diagnóstico de alguna causa de ictus

En varios estudios se ha demostrado la superioridad de la ETE en la detección de un origen cardioembólico en pacientes con ictus de origen incierto, incluyendo entre los hallazgos trombos en aurícula izquierda, vegetaciones y masas de pequeño tamaño, no detectables por ETT^{61,63}, placas en aorta torácica, foramen oval permeable, aneurisma del septo interauricular y ecocontraste espontáneo¹³.

En un estudio comparando directamente las dos técnicas en cuanto a la detección de causas embolígenas de ictus, Pearson et al. identificaron un 15% de

causas de ictus por ETT frente al 57% detectado por ETE³⁸. En nuestra serie, 14 pacientes tuvieron una causa de ictus identificada por ETT, frente a 51 pacientes por ETE, datos muy similares.

Si tomamos la ETE como patrón oro, la sensibilidad de la ETT para detectar una causa cardioembólica de ictus es del 27%. Esto nos lleva a rechazar la ETT como técnica de cribaje para los pacientes con ictus de origen desconocido. Como en los pacientes jóvenes con ictus criptogénico parece que las anomalías del septo interauricular (FOP o aneurisma del septo interauricular) juegan un papel aún más importante en la génesis de dicho ictus, y dadas las implicaciones clínico-terapéuticas de un diagnóstico adecuado, creemos que la ecocardiografía transesofágica debe ser incluida como protocolo de estudio etiológico en pacientes jóvenes con ictus de origen desconocido.

6. CAMBIO EN LA ACTITUD TERAPÉUTICA

Hasta ahora, en pacientes con un episodio de ictus y sin causa conocida, el tratamiento que se podía ofrecer para prevenir recidivas era el uso de antiagregantes plaquetarios, y en caso de ictus recidivante, anticoagulación oral con warfarina. Incluso con este tratamiento, la tasa de recidivas era alta, y de gran impacto social y económico, teniendo en cuenta el grupo de pacientes en el que nos encontramos. De ahí la importancia de hallar una causa tratable del ictus.

En el 46% de los pacientes se produjo un cambio en la actitud terapéutica gracias a los resultados de la ecocardiografía transesofágica, siendo una herramienta de utilidad en el manejo de los pacientes jóvenes con ictus de origen desconocido.

6.1. Anomalías del septo interauricular

La tasa de recidivas de eventos neurológicos en pacientes con foramen oval permeable (FOP), aneurisma del septo interauricular (ASA) o ambos oscila entre el 1.7% y el 4.7% al año, incluyendo todos los tratamientos^{132,151,152}. Pero no todos los pacientes con anomalías del septo interauricular recidivan con igual probabilidad, sino que existen unos criterios que nos hacen suponer una alta probabilidad de recidiva. Estos criterios de “mal pronóstico” en cuanto a las recidivas de ictus son aquellos que, en la literatura, se describen más fuertemente relacionados con ictus: asociación de FOP con ASA, FOP con movilidad amplia de la membrana, o FOP con paso amplio de contraste.

La asociación de FOP con aneurisma del septo interauricular (ASA) se halla muy relacionada con el ictus, con una odds ratio de hasta 33.3 respecto a controles⁸².

Se ha demostrado que existen diferencias significativas en la movilidad de la membrana de la fosa oval, mayor en el grupo de pacientes que han sufrido ictus que en controles³⁹, por lo que se trataría de un marcador de riesgo en pacientes con FOP.

Se han descrito en varios estudios diferencias entre pacientes con ictus criptogénico y controles en cuanto a la cuantificación del paso de contraste, siendo mayor en el grupo de ictus^{39,76}, que constituiría así también otro marcador de riesgo de recidivas en pacientes con ictus y FOP.

En cuanto al tratamiento, hasta ahora no se ofrecía más que la alternativa de tratamiento con antiagregación plaquetaria o anticoagulación oral con warfarina, de duración indeterminada, con las implicaciones psicológicas y laborales que eso conlleva en pacientes jóvenes.

Un meta-análisis de 5 estudios retrospectivos en ictus criptogénico y FOP mostró que el cierre quirúrgico directo era superior al tratamiento médico (warfarina/antiagregantes) en la prevención de recurrencias de eventos neurológicos, con una odds ratio de 0.27, pero esta ventaja fue a expensas sobre todo de la superioridad al tratamiento antiagregante. La warfarina fue superior a los agentes antiagregantes y comparable al cierre quirúrgico¹³⁰.

Usando un modelo analítico que realiza algoritmos para la toma de decisiones basado en los datos publicados, Nendaz et al^{153,154} mostraron que si el riesgo de recurrencias excede el 0.8% por año, la intervención terapéutica con anticoagulación o cierre quirúrgico era superior a la aspirina sola o a la abstención terapéutica. Conforme el riesgo de recurrencias aumenta, la ganancia propiciada por el cierre o la anticoagulación es mucho mayor. Como el riesgo que suponen los tratamientos es moderado, y las consecuencias de una recidiva de ictus pueden ser devastadoras, el “umbral” (así lo describen en el artículo) a partir del cual es mayor el beneficio de una actuación terapéutica que la antiagregación sola es bajo (0.8% de riesgo de recurrencias). Este trabajo no especifica exactamente los factores que constituyen el riesgo de recurrencias, sino que sólo realiza un análisis de toma de decisiones, y además, sólo nombra el cierre percutáneo del FOP como algo anecdótico, por la poca experiencia que había del mismo en el momento de la publicación del artículo.

De los 41 pacientes con FOP de nuestra serie (12 de ellos asociados a ASA), todos los pacientes cumplían al menos un criterio de riesgo (Tabla 11), por lo que se indicó cierre percutáneo a todos, según las recomendaciones descritas anteriormente. No se consideró el cierre quirúrgico por considerarlo de más riesgo que el percutáneo y no aportar más beneficio.

Con respecto al tipo de dispositivo utilizado, en su mayoría se utilizó Amplatzer® y sólo en dos casos se implantó Helex®. En una comunicación reciente, se habla de una mayor presencia de shunt residual precoz en el caso del dispositivo Helex®, que se corrige en los primeros 6 meses y que, en todo caso, no influye en una mayor incidencia de fenómenos cardioembólicos posteriores. El

dispositivo Amplatzer® se relacionó con fibrilación aricular paroxística¹⁵⁵. En nuestra serie, no se observaron diferencias en cuanto al shunt residual entre ambos dispositivos y no se objetivaron fenómenos cardioembólicos ni fibrilación auricular paroxística en ninguno, si bien la muestra es pequeña para obtener conclusiones.

De estos pacientes, sin embargo, tres iniciaron tratamiento con anticoagulantes orales (ACO), uno de ellos por negativa del propio paciente al cierre, y los otros dos fueron al inicio del estudio, cuando aún no estaban claras las indicaciones.

En el estudio WARSS¹⁵⁶ la anticoagulación oral no mostró beneficio frente a la aspirina en cuanto a la prevención de recidivas ni en cuanto a la incidencia de efectos adversos como hemorragias mayores. Por esto, muestra ambos tratamientos como alternativas válidas, si bien los ACO son de mayor coste y precisan más control. El estudio PICSS¹³¹, subestudio del WARSS implicando sólo a los pacientes con FOP e ictus criptogénico, tampoco mostró diferencias entre ambos tratamientos, aunque este estudio no fue diseñado directamente para esta población. No obstante, en otros estudios ya nombrados^{130,154} sí que se objetiva una clara diferencia a favor de la anticoagulación oral, comparable al cierre quirúrgico. Además, si tomamos como origen del ictus en el caso del FOP un trombo formado en venas de miembros inferiores o en la misma fosa oval, lo razonable parece el tratamiento con anticoagulantes orales, ya que en la génesis de un trombo venoso participa más la cascada de la coagulación que la agregación plaquetaria.

Por tanto, parece clara la indicación de cierre del FOP en los casos en que se asocie a ASA, y en aquellos FOP de alto riesgo, con gran movilidad de la membrana o un paso amplio de contraste en el ETE. También tienen indicación de cierre del FOP los pacientes con ictus de repetición sin otra evidencia de enfermedad vascular que los justifique. Quizás en pacientes jóvenes (50 años o menor) con ictus criptogénico también se debe contemplar esta posibilidad¹²⁹, sobre todo el cierre percutáneo, de menor riesgo que la cirugía, con menos complicaciones a largo plazo y mayor comodidad para el paciente joven que la anticoagulación oral con warfarina.

6.2. Tumoraciones

Ante un paciente joven sin evidencia de enfermedad cardiovascular con ictus embólico, no debemos olvidar descartar una tumoración intracardíaca, entre otras causas, ya que tiene un tratamiento eficaz.

6.2.1. Trombo en la válvula mitral

En la paciente que presentó un trombo en válvula mitral el tratamiento de elección fue la anticoagulación oral, como tratamiento de base del síndrome antifosfolípido.

6.2.2. Mixoma

El mixoma causa diversos signos clínicos inespecíficos, que a menudo simulan otras enfermedades: fiebre, caquexia, malestar general, artralgias, fenómeno de Raynaud¹⁵⁷, así como embolias sistémicas y pulmonares¹⁵⁸.

La embolización de fragmentos del tumor o trombos procedentes de la superficie de éste es una manifestación clínica frecuente. Los mixomas son la fuente de la mayoría de embolias tumorales a causa de su consistencia y de su localización intracavitaria. La distribución de las embolias depende de la localización del tumor: los tumores situados en el lado izquierdo embolizan a la circulación sistémica y los del lado derecho pueden dar lugar a embolias pulmonares. Los mixomas y otros tumores también con tendencia embolígena pueden provocar la muerte por embolias coronarias o cerebrales¹⁵⁹.

6.2.3. Fibroelastoma papilar

Los fibroelastomas papilares son los tumores más frecuentes de las válvulas cardíacas y del endocardio adyacente. Aunque muchos de ellos no son clínicamente relevantes, tienen la posibilidad de embolizar a estructuras vitales y los de localización aórtica pueden obstruir parcialmente un ostium coronario. Su estructura histológica le da un aspecto frondoso y una consistencia friable, por lo que tiene una predisposición a embolizar mayor que el mixoma y tienden a recidivar tras el primer evento embólico.

6.2.4. Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en la mayoría de los tumores cardíacos benignos y en muchos casos conduce a la curación completa¹⁶⁰. Aunque muchos tumores cardíacos sean histológicamente benignos, son potencialmente letales al poder producir obstrucción intracavitaria o valvular, embolias en estructuras vitales o trastornos del ritmo.

No es infrecuente que los pacientes sufran complicaciones importantes o mueran mientras esperan el tratamiento quirúrgico, por lo que, una vez que se ha establecido el diagnóstico, no debe demorarse la cirugía, menos aún si el tumor ha debutado ya como ictus. Éste es el caso de nuestra paciente con fibroelastoma aórtico que recidivó precozmente en la espera de la cirugía, con consecuencias neurológicas graves, que empeoró el pronóstico y favoreció que las complicaciones postoperatorias concluyeran con el fallecimiento de la paciente.

En el caso de los tumores malignos cardíacos, la cirugía no es un tratamiento eficaz para la gran mayoría de los casos de éstos, debido a las grandes masas cardíacas o a la presencia de metástasis. Tampoco ofrece una alternativa la cirugía cuando el tumor cardíaco maligno es una metástasis de un tumor primario a distancia.

Por todas estas implicaciones que conlleva descubrir una tumoración cardíaca en un paciente joven con ictus, parece clara la indicación de extirpación del tumor. En nuestra serie, todos los pacientes en los que se detectó un tumor cardíaco se

derivaron a cirugía, con la excepción del linfoma, por la mala situación clínica del paciente y por tratarse de una metástasis de un tumor maligno.

6.3. Ateromatosis aórtica

En los pacientes con ictus y placas de ateroma pequeñas y no complicadas (grados I y II), el tratamiento fue antiagregantes plaquetarios, ya que no existe controversia al respecto. En nuestra serie, 80 pacientes cumplían estas características y fueron tratados según este criterio.

Igualmente, el tratamiento de los pacientes con ictus y ateromatosis grado V, con placas complicadas, ulceradas o con elementos móviles no ofrece dudas, según el estudio SPAF¹³⁸: anticoagulación oral con un INR entre 2-3. La endarterectomía se considera más agresiva y debe reservarse a casos seleccionados. No ha habido ningún paciente en nuestro estudio con estas características.

La discusión implica a pacientes con ateromatosis de grado avanzado, pero sin placas complicadas (grados III y IV), donde según el estudio SPAF¹³⁸ la mejor opción es antiagregación más estatinas y otros estudios aconsejan mejor la anticoagulación con warfarina¹³⁹. En estos pacientes, hemos creído más razonable y con mejor relación riesgo-beneficio tratarlos con antiagregación y estatinas con vistas a la prevención secundaria de ictus y pensando que en la etiología de este tipo de ictus participa más la agregación plaquetaria que la cascada de la coagulación.

Por tanto, la utilidad de este diagnóstico no es tan clara como la de otros diagnósticos que ofrece la ecocardiografía transesofágica, al menos en los grados I al IV, ya que no implica un cambio en la actitud terapéutica por ser la antiagregación plaquetaria el tratamiento de elección en la prevención secundaria del ictus. Se debe, no obstante, incluir en el protocolo diagnóstico por la importancia de la ateromatosis grado V en la génesis de ictus.

7. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO PROPUESTO

Por todo lo expuesto con anterioridad, sugerimos un protocolo a seguir en caso de hallarnos ante un paciente joven con ictus de origen desconocido (Figura 13).

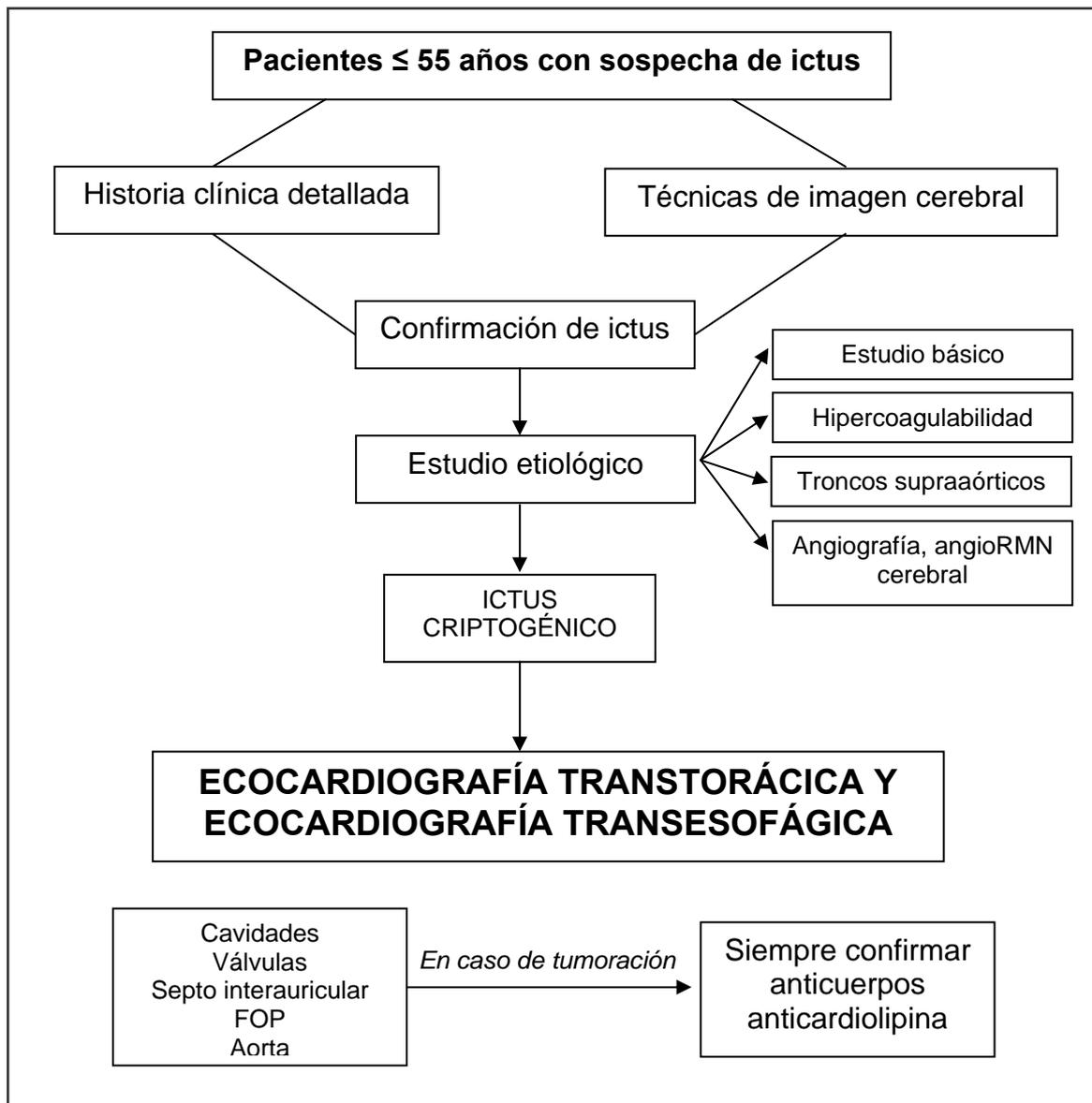


Figura 13: protocolo diagnóstico propuesto.
FOP: foramen oval permeable

En un paciente joven con ictus, inicialmente se debe realizar el estudio etiológico completo, de importancia por las implicaciones pronósticas diferentes dependiendo de cada etiología. Una vez llegado al diagnóstico de ictus criptogénico, proponemos lo descrito en la Figura 13.

La ecocardiografía transesofágica es la técnica con mayor utilidad diagnóstica en estos pacientes inicialmente catalogados de ictus criptogénico ya que logra determinar una posible causa en el 51% de los pacientes (frente al 14% de la ecocardiografía transtorácica). Esta prueba tiene no sólo implicaciones diagnósticas sino terapéuticas, ya que hace cambiar el tratamiento en 46 de los 51 pacientes (el 90.2%) a los que se le diagnosticó alguna posible causa de ictus.

En nuestra serie, una de las tumoraciones resultó posteriormente un trombo en una paciente con un síndrome antifosfolípido. Fue el hallazgo en sangre de anticuerpos anticardiolipina positivos lo que nos hizo sospechar que la masa fuera un trombo, ya que ecocardiográficamente era similar a un fibroelastoma. La determinación de anticuerpos anticardiolipina se incluye dentro del estudio hematológico de forma rutinaria. Sin embargo, en el caso de hallar una masa es de suma importancia esperar la confirmación de los resultados de dichos anticuerpos, ya que un resultado positivo puede hacernos modificar la actitud terapéutica de forma radical, optando por la anticoagulación oral en caso de ser un síndrome antifosfolípido.

8. SEGUIMIENTO

8.1. *Pacientes con cambio en la actitud terapéutica*

8.1.1. Anomalías del septo interauricular

Al inicio del estudio, las indicaciones del tratamiento en los pacientes con foramen oval permeable (FOP) o con aneurisma del septo interauricular (ASA) no estaban aún sentadas, por lo que en los primeros pacientes diagnosticados de FOP y/o ASA se planteó tratamiento conservador con antiagregantes plaquetarios o anticoagulación oral.

Sin embargo, se vio que de entre estos pacientes, tres presentaron recidivas y se indicó el cierre. Entre los pacientes derivados directamente a cierre del FOP, 3 tuvieron recidivas a la espera del procedimiento. Todas las recidivas sucedieron siempre dentro de los 6 primeros meses tras el diagnóstico.

Al comparar los pacientes que sufrieron recidivas con los pacientes libres de las mismas, los factores de riesgo para recidivas fueron el número de ictus previos y el no cerrar el defecto (o encontrarse pendiente del mismo), puesto que no ha habido ningún caso de recidivas tras el cierre percutáneo del FOP. No se han hallado diferencias en cuanto a la movilidad de la membrana, cuantificación del paso de contraste, tamaño del FOP o asociación con ASA. En un estudio publicado recientemente, Windecker et al.¹⁶¹ compararon la eficacia del cierre percutáneo del FOP frente al tratamiento médico, con respecto a la prevención de recidivas. El cierre percutáneo del FOP presentó una tendencia hacia la reducción

de la variable combinada muerte o recurrencia de ictus/AIT, si bien no resultó estadísticamente significativa. Sin embargo, aquellos pacientes con cierre percutáneo completo o aquellos pacientes con ictus recurrente de base presentaban un riesgo significativamente menor de recurrencias de ictus o AIT tras el cierre percutáneo que aquellos con tratamiento médico. De hecho, en nuestro estudio obtenemos resultados al seguimiento similares a éstos: las únicas variables en las que encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con recidivas y el grupo sin recidivas son el cierre de FOP y la presencia previa de más de un ictus o AIT.

De esto, se derivan varias consecuencias. En primer lugar, que al igual que el paso amplio de contraste, la movilidad de la membrana y la asociación de ASA constituyen un factor de riesgo de ictus, se debe considerar la existencia de varios ictus previos al diagnóstico como un factor predictor de recidivas. En segundo lugar, que las recidivas ocurren en los primeros 6 meses tras el diagnóstico, por lo que, una vez detectado el FOP y sentada la indicación de cierre, éste no debe demorarse. Y por último, que el cierre o no del defecto constituye otro factor de riesgo para recidivas. Posiblemente, sea el cierre del FOP el procedimiento más eficaz para la prevención secundaria de ictus en pacientes jóvenes con FOP.

8.1.2. Tumoraciones

El tratamiento de elección del paciente con ictus y tumor cardíaco es la extirpación del mismo. No obstante, el tratamiento quirúrgico no está exento de morbimortalidad: en nuestra serie, ha habido un caso de muerte por complicaciones perioperatorias (junto a complicaciones neurológicas previas a la

intervención, secuela de una recidiva precoz) de 3 intervenidos, aunque es una serie muy pequeña y de ella no pueden sacarse conclusiones.

Sin embargo, el riesgo de recidivas es tan alto, en muchos casos recidivas precoces como en el caso de nuestra paciente con fibroelastoma aórtico, que la intervención quirúrgica será siempre la mejor opción salvo muy mala situación clínica del paciente.

8.2. *Pacientes sin cambio en la actitud terapéutica*

No se compararon pacientes en los que hubo cambio en la actitud terapéutica con aquellos en los que no hubo cambio por tratarse de patologías distintas y no comparables.

De los pacientes escogidos al azar de entre aquellos en los que no hubo cambios en la actitud terapéutica, el 20.7% sufrieron recidivas, un porcentaje mayor al descrito para el ictus de origen desconocido en general (4.2%) o a los pacientes sin anomalías en el septo interauricular (3.9%)¹³².

Los pacientes con ictus de origen desconocido presentan una alta tasa de recidivas en nuestra serie, mayor que algunas series publicadas. Cuando no se ha podido esclarecer la causa de un ictus nos encontramos muy limitados a la hora de instaurar un tratamiento, por lo que la prevención secundaria resulta difícil de realizar. De ahí la trascendencia de encontrar un origen del ictus, ya que nos ofrece la posibilidad de acercarnos a un tratamiento definitivo, sobre todo en el caso de hallar una anomalía del septo interauricular, y de evitar recidivas. Esto es

particularmente importante en el caso de los pacientes jóvenes, ya que en este grupo de pacientes es donde más impacto produce, tanto la incertidumbre de no tener un diagnóstico claro como la dificultad de establecer una profilaxis secundaria eficaz.

CONCLUSIONES

1. La ecocardiografía transesofágica es capaz de diagnosticar una causa del ictus en el 51% de los pacientes con ictus considerado de origen desconocido, por lo que esta prueba presenta una alta utilidad diagnóstica en pacientes jóvenes con ictus criptogénico. Tomando como patrón oro la ecocardiografía transesofágica, la ecocardiografía transtorácica tiene una sensibilidad del 27% para hallar una causa de ictus en pacientes jóvenes con ictus criptogénico. Aunque la especificidad de la ecocardiografía transtorácica es del 100%, esta prueba no parece ser la adecuada para descartar un posible origen cardioembólico detrás de un diagnóstico de ictus de origen desconocido, dado su bajo rendimiento diagnóstico.
2. La prevalencia de foramen oval permeable entre los pacientes jóvenes con ictus criptogénico es elevada (41%), el 29.3% de los cuales tenían asociado aneurisma del septo interauricular. El resto de causas cardioembólicas, tales como tumoraciones o ateromatosis aórtica, se dan en menor proporción (5% y 4% respectivamente), por lo que parece que las anomalías del septo interauricular juegan un papel predominante en la génesis de los ictus antiguamente considerados como criptogénicos, en pacientes jóvenes con bajo perfil cardioembólico.
3. Como consecuencia, parece justificado incluir la ecocardiografía transesofágica dentro del protocolo de estudio a seguir en todos los pacientes jóvenes con ictus de origen desconocido, dada la alta tasa de resultados positivos. Aunque poco frecuente, la detección analítica de un síndrome antifosfolípido debe incluirse de forma rutinaria en el protocolo de estudio dada la importancia terapéutica que su diagnóstico conlleva.

4. En el 90.2% de los pacientes en los que se halló una causa de ictus hubo un cambio en la actitud clínica. Así, la ecocardiografía transesofágica se muestra como una herramienta útil no sólo a la hora de diagnosticar patologías cardioembólicas subyacentes, sino que este diagnóstico lleva a modificar la actitud clínica en la mayoría de los casos.

5. En el caso concreto del foramen oval permeable, la ecocardiografía transesofágica no sólo diagnostica el defecto, sino que estratifica el riesgo de ictus y ayuda a la hora de decidir el tratamiento adecuado. En nuestro estudio, independientemente de los factores de riesgo de ictus descritos en la literatura con anterioridad, se muestra como factor de riesgo de recidivas la existencia de ictus previos al diagnóstico y el cierre o no del foramen oval permeable.

6. La falta de complicaciones del cierre percutáneo del foramen oval permeable en nuestra serie, la ausencia de recidivas tras el mismo, y la ventaja que supone no necesitar antiagregación plaquetaria de forma crónica hacen recomendable, a falta de estudios clínicos más concluyentes, el cierre del foramen oval permeable en pacientes jóvenes con ictus de origen desconocido. Además, el cierre debe realizarse dentro de los 6 meses tras el diagnóstico, ya que todas las recidivas tuvieron lugar dentro de ese período.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990;21:637-741.
2. Bermejo Pareja F. Accidentes vasculares cerebrales. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. 13ª edición. Madrid: Mosby-Doyma Libros, S. A. 1995.
3. Díez Tejedor E, Soler R. Concepto y clasificación de las enfermedades cerebrovasculares. En: Castillo J, Álvarez-Sabin J, Martín-Vilalta JL, Martínez-Vila E, Matías-Guiu J, editores. Manual de enfermedades vasculares cerebrales. 2ª ed. Barcelona: Prous Science, 1999.
4. López AD. WHO dies of what? A comparative analysis of mortality conditions in developed countries around 1987. World Health Stat Q 1990;43:105-14.
5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Estadísticas del Movimiento Natural de la Población. Año 1997. Madrid: INE, 2000.
6. Bonita R. Epidemiology of Stroke. Lancet 1992;339:342-344.
7. Bath PMW, Lees K. Acute Stroke. BMJ 2000;320:920-923.
8. Barba R, Martínez-Espinosa S, Rodríguez-García E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia. Clinical features and risk factors. Stroke 2000;31:1494-1501.
9. Tomas Abadal L, Puig T, Balaguer Vintó I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. Rev Esp Cardiol 2000;53:15-20.
10. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Estadísticas del Movimiento Natural de la Población. Año 1992. Madrid: INE, 1995.

11. Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke* 1983;14:110-4.
12. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love B, Gordon DL and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
13. Manning WJ. Role of transesophageal echocardiography in the management of thromboembolic stroke. *Am J Cardiology* 1997;80:D19-28.
14. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, Plotnick GD, Dambrosia JM, Wolf PA et al. Infarcts with cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology* 1990;40:281-284.
15. 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.
16. Nighoghossian N, Perinetti M, Barthelet M, Adeleine P, Trouillas P. Potential cardioembolic sources of stroke in patients less than 60 years of age. *Eur Heart J* 1996;17:590-594.
17. García Fernández, MA, Bermejo J, Moreno M. Utilidad de las técnicas de imagen en la valoración etiológica y toma de decisiones en el paciente con ictus. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(11):1119-32.
18. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1991;12:611-20.

19. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Eleman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995;37:231-41.
20. Lövblad KO, Laubah HJ, Baird AE, Curtin F, Xhlaug G, Edelman RR et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol* 1998;19:1061-6.
21. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
22. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
23. Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol* 2003;54:227-234.
24. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001;32:89-93.
25. 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. *Stroke* 1998;29:1322-8.

26. Devuyt G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 1997;38:21-25.
27. Stollberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler W, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Int Med* 1993;119:461-5.
28. Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adult with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sciences* 1998;160:158-160.
29. Di Tullio MR, Santoni-Rugiu F, Sacco RL, Sherman D, Diuguid D, Weslow RG, et al. Patent foramen ovale and hypercoagulable states in ischemic stroke patients. *Circulation (abstract)* 1994;90:1-236.
30. Florez JC, Ay H, Van Cott EM, Bounanno FS. Patent foramen ovale and hypercoagulability as combined risk factor for stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:114-118.
31. Austin H, Chimowitz MI, Hill HA, Chaturvedi S, Wechsler LR, Wityk RJ, et al.; for the Genetics and Stroke in the Young Study Group. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke* 2002;33:2762-2769.
32. Van Goor MLPJ, Gómez García E, Brouwers GJ, Leebeek FWG, Koudstaal PJ, Dippel DWJ. PLA1/A2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIb/IIIa in young patients with cryptogenic TIA or ischemic stroke. *Throm Research* 2003;108:63-65.

33. Grau AJ, Schoenberg SO, Lichy C, Buggle F, Bock M, Hacke W. Lack of evidence for pulmonary venous thrombosis in cryptogenic stroke. A magnetic resonance angiography study. *Stroke* 2002;33:1416-1419.
34. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrom. *Ann Intern Med* 1992;116:293-8.
35. Mottram PM, Gelman JS. Mitral valve thrombus mimicking a primary tumor in the antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:746-8.
36. Ay H, Bounanno FS, Abrahan SA, Kistler JP, Koroshetz WJ. An electrocardiographic criterion for diagnosis of patent foramen ovale associated with ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29:1393-1397.
37. Heller J, Hagege AA, Besse B, Desnos M, Marie FN, Guerot C. "Crochetage" (notch) on R wave in inferior limb leads: a new independent electrocardiographic sign of atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:877-882.
38. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patient with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:66-72.
39. Mesa D, Franco M, Suárez de Lezo J, Muñoz J, Rus C, Delgado M. Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes jóvenes con accidente isquémico cerebral de causa desconocida. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:662-8.

40. Kapral MK, Silver FL. Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patient with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 1999;161(8):989-96.
41. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from Framingham Study. Stroke 1991;22:312-318.
42. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. Neurology 1978;28:973-977.
43. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. Stroke 1991;22:983-988.
44. Kalra L, Pérez I, Melbourn A. Risk assessment and anticoagulation for primary stroke prevention in atrial fibrillation. Stroke 1999;30:1218-1220.
45. Di Tullio MR, Homma S. Mechanism of cardioembolic stroke. Curr Cardiol Rep 2002;4:141-8.
46. SPAF investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 1994;348:633-638.
47. Asinger RW, Dyken ML, Fisher M, Hart R, Gm Sherman DG. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol 1989;46:727-743.
48. Aschenberg W, Schlüter M, Kremer P, Schröder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombi. J Am Coll Cardiol 1984;3:1340-1344.

49. Schweizer P, Bardos P, Erbel R, Meyer J, Merx W, Messmer BJ, Effert S. Detection of left atrial thrombi by echocardiography. *Br Heart J* 1981;45:148-156.
50. Shrestha NK, Moreno FL, Narciso FV, Torres L, Calleja HB, Two-dimensional echocardiographic diagnosis of left atrial thrombus in rheumatic heart disease: a clinicopathologic study. *Circulation* 1983;67:341-347.
51. Visser CA, Kan G, David GK, Lie KI, Durrer D. Two-dimensional echocardiography in diagnosis of left ventricular thrombus: a prospective study of 67 patients with anatomic validation. *Chest* 1983;83:228-232.
52. Starling MR, Crawford MH, Sorensen SG, Grover FL. Comparative value of invasive and noninvasive techniques for identifying left ventricular mural thrombi. *Am Heart J* 1983;106:1143-1149.
53. Mooe T, Eriksson P, Stegmayr B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction. A population-based study. *Stroke* 1997;28:762-767.
54. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1916-1917.
55. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
56. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75-80.

57. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191-1199.
58. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;15:1069-1076.
59. Reynan K: Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995;333:1610-1617.
60. Alvarez-Sabin J, Lozano M, Sastre-Garriga J, Montoyo J, Murtra M, Abilleira S, et al. Transient ischemic attack: a common initial manifestation of cardiac myxomas. *Eur Neurol* 2001;45:165-70.
61. Alam M, Sun I, Smith S. Transesophageal echocardiography evaluation of right atrial mass lesions. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:331-7.
62. Kanarek SE, Wright P, Liu J, Boglioli LR, Bajwa AS, Hall M et al. Multiple fibroelastomas: a case report and review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:373-6.
63. Liebeskind DS, Buljubasic N, Saber JL. Cardioembolic stroke due to papillary fibroelastoma. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001;10:94-95.
64. Shing M, Rubenson DS. Embolic stroke and cardiac papillary fibroelastoma. *Clin Cardiol* 2001;24:346-7.
65. 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;38:613-23.
66. Hagen PT, Scholz DG, Edwards 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;59:17-20.

67. Chant H, McCollum C. Stroke in young adults: The role of paradoxical embolism. *Thromb Haemost* 2001;85:22-9.
68. 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.
69. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystam D, et al., for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. The PFO-ASA Study. *Stroke* 2002;33:706-711.
70. Connheim J. Pathologie. In: *Thrombose und embolie: Vorlesung über Allgemeine Pathologie*. Berlin: Hirschwald, 1877, p134.
71. Rachko M, Safi AM, Yeshou D, Pillai N, Saliccioli L, Stein RA. Cryptogenic ischemic stroke and paradoxical embolism: should a patent foramen ovale be closed?. Case report and literature review. *Angiology* 2001;52:793-399.
72. Johnson BI. Paradoxical embolism. *J Clin Pathol* 1951;4:326-332.
73. Falk RH. PFO or UFO? The role of a patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Am Heart J* 1991;121:1264-1266.
74. Falk V, Walther T, Krakenberg H. Trapped thrombus in a patent foramen ovale. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:90-2.
75. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD, et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995;123:817-822.

76. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Ligouri C, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:944-948.
77. Mas JL. Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and ischaemic stroke in young adults. *Eur Heart J*. 1994;15:446-449.
78. Rosenow EC 3d, Osmundson PJ, Brown ML. Pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc* 1981;56:161-78.
79. Franke A, Hanrath P. The role of septal abnormalities in cryptogenic stroke – still questionable?. *Eur Heart J* 2001;22:198-200.
80. Attuel P, Rancurel G, Delgatte B, Colcher E, Chazoullieres P, Friocourt P, et al. Importance of atrial electrophysiology in the work-up of cerebral ischemic attacks. *Pace* 1986;9:1121-1126.
81. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398-403.
82. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-1873.
83. 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;582-586.

84. Van Camp G, Schulze D, Cosyns B, Vandebossche JL. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol* 1993;71:596-598.
85. 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.
86. Chiari H. Uber netzbildungen im rechten vorhof des herzens. *Beitr Pathol Anat* 1897;22:1-10.
87. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca 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.
88. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, and the PICSS Investigators. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients. Effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1066-1072.
89. Hart RG, Easton DJ. Mitral valve prolapse and cerebral infarction. *Stroke* 1982;13:429-30.
90. 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;13:102-106.
91. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzone GL, Finocchi C, Gandolfo C. Migrain with aura and right-to-left shunt on transcranial doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:327-330.

92. Wilmshurst PT, Nigthingale S, Walsh KP, 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.
93. Kerut EK, Truax WD, Borreson TE, et al. Detection of right to left shunts in decompression sickness in divers. *Am J Cardiol* 1997;79:377-378.
94. Knauth M, Rica S, Pohimann S, et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *BMJ* 1997;314:701-5.
95. Kawamata T, Takeshita M, Ishizuka N. Patent foramen ovale as a possible risk factor for cryptogenic brain abscess: report of two cases. *Neurosurg* 2001;49:204-206.
96. Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, Sturzenegger M, Vella EE, Windecker S, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:347-350.
97. Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 1998;50:1423-1428.
98. Lang FJ, Posselt A. Aneurysmatische Vorwölbung der Fossa ovalis in den linken Vorhof. *Wien Med Wochenschr.* 1934;84:392-395.
99. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysm of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med.* 1978;102:62-65.
100. Magherini A, Margiotta C, Bandini F, Simonetti L, Bartolozzi G. Atrial septal aneurysm, ectasia of Valsalva and mitral valve prolapse in Marfan's syndrom. *Am J Cardiol* 1986;58:172-3.

101. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99:1942-4.
102. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
103. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:95-101.
104. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser M, Hauw J. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992;326:221-5.
105. Stone DA, Hawke MW, LaMonte M, Kittner SJ, Acosta J, Corretti M, et al. Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke: a multiplane transesophageal echocardiography study. *Am Heart J* 1995;130:105-8.
106. Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D, Nayak H, Weslow RG, Kargman DE, et al. Aortic atheromas and acute ischemic stroke. A transesophageal echocardiography study in a ethnically mixed population. *Neurology* 1996;46:1560-1566.
107. García-Fernández MA, Moreno M, Banuelos F. 2-D echo for detecting blood stasis. *Circulation* 1983;67:1160-1.
108. Sadanandan S, Sherrid MV. Clinical and echocardiographic characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1932-1938.

109. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997;95:962-6.
110. Castello R, Pearson AC, Labovitz AJ. Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1990;65:1149-53.
111. Daniel WG, Nellessen U, Schroder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta P, et al. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1204-11.
112. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on echocardiography: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998;128:639-647.
113. Suri R, Jeresaty RM. Multiple coronary emboli from a calcified rheumatic aortic valve. *Circulation* 1994;90:623-4.
114. Nair CK, Thomson W, Ryschon K, Cook C, Hec TT, Sketch MH. Long-term followup of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with age-and-sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1989;63:465-70.
115. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374-9.

-
- 116.** Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-9.
- 117.** Kizer JR, Silvestry FE, Kimmel SE, Kasner SE, Wiegers SE, Erwin MB, et al. 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.
- 118.** Magarey RR. On the mode of formation of Lambl's excrescences and their relation to chronic thickening of the mitral valve. *J Path Bact* 1949;61:203-8.
- 119.** Roberts JK, Omarali I, Di tullio MR, Sciacca RR, Sacco RL, Homma S. Valvular strands and cerebral ischemia. Effect of demographics and strands characteristics. *Stroke* 1997;28:2185-8.
- 120.** Cohen A, Tzourio C, Cahuvel C, Bertrand B, Crassard I, Bernard Y, et al. Mitral valve strands and the risk of ischemic stroke in elderly patients. The French Study of Aortic Plaques in Stroke (FAPS) Investigators. *Stroke* 1997;28:1574-8.
- 121.** The BAATAF investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323:1505-1511.
- 122.** SPAF investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994;343:687-691.

- 123.** Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B.
Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-179.
- 124.** Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC et al, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-1412.
- 125.** Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C.
Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-355.
- 126.** European Atrial Fibrillation Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 34:1255-1262.
- 127.** Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
- 128.** Jaber WA, Prior DL, Thamilarasan M, Grimm RA, Thomas JD, Klein AL, et al. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 2000;140:150-156.
- 129.** Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Current understanding and management options. *Arch Intern Med* 2004;164:950-956.

130. 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.
131. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke study. *Circulation* 2002;105:2625-2631.
132. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes I, Derumeaux G, et al.; for the Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
133. 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;47:1162-1166.
134. 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.
135. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, et al. Surgical patent foramen oval closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999;100 (suppl):II171-II175.

136. 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;106:1121-1126.
137. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, Haass M, Schraeder R, Scholtz W, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2019-2025.
138. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992;116:6-12.
139. Ferrari E, Vidal R, Chevalier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1317-22.
140. Stern A, Tunick PA, Culliford AT, Lachmann J, Baumann FG, Kanchuger MS, et al. Protruding aortic arch atheromas: risk of stroke during heart surgery with and without aortic arch endarterectomy. *Am Heart J* 1999;138:746-52.
141. Orsinelli DA, Pearson AC. Detection of prosthetic valve strands by transesophageal echocardiography: clinical significance in patients with suspected cardiac source of embolus (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1993;21:A218.
142. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.

143. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
144. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183.
145. Genuth S, Alberti KG, Bennet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160.
146. 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.
147. Karttunen V, Alfthan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesäniemi YA, et al. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2002;9:625-632.
148. Daly JJ. Venoarterial shunting in obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1968;278:952-3.
149. Dubourg O, Bourdarias JP, Farcot JC, Gueret P, Terdjman M, Ferrier A, et al. Contrast echocardiographic visualization of cough-induced right-to-left shunt through a patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:587-94.
150. Salmon K, Decoodt P, Capon A. Detection of a left atrial myxoma by systematic transesophageal echocardiography in stroke. *Am Heart J* 1991;122:580.

151. Bogousslavsky J, Garzi 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.
152. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995;130:1083-1088.
153. Nendaz M, Sarasin FP, Bogousslavsky J. How to prevent stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: anticoagulants, antiaggregants, foramen closure or nothing?. *Eur Neurol* 1997;37:199-204.
154. 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;135:532-541.
155. Bauriedel G, Hammerstingl C, Kuntz-Hehner S, Skowasch D. Healing response after transcatheter closure of patent foramen ovale depends on occluder type. *Circulation* 2004;110:III-441.
156. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al.; for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.

-
- 157.** St John Sutton MG, Mercier L, Guliani ER, Lie JT: Atrial myxomas: a review of clinical experience in 40 patients. *Mayo Clin Proc* 1980;55:371.
 - 158.** Idir M, Oysel N, Guibaud JP, et al. Fragmentation of a right atrial myxoma presenting as a pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:61-63.
 - 159.** Hashimoto H, Takahashi H, Fujiwara Y, et al. Acute myocardial infarction due to coronary embolization from left atrial myxoma. *Jpn Cir J* 1993;57:1016.
 - 160.** Salcedo EE, Cohen GL, White RD, Davison MB. Cardiac tumors: diagnosis and treatment. *Curr Probl Cardiol* 1992;17:73.
 - 161.** Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.