

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

TESI DOCTORAL

**ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN LA VALORACIÓ
DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE
IMPLICACIONS TERAPÈUTIQUES**

Realitzada per:

M^a TERESA GONZALEZ ALUJAS

JULIOL 2005

ACRÒNIMS

ASI: Aneurisma del sèptum interauricular

AVC: Accident vascular cerebral

AVC-t: Accident vascular cerebral transitori

CIA: Comunicació interauricular

DTC: Doppler transcranial

ETE: Ecocardiograma-transesofàgic

ETT: Ecocardiograma-transtoràcic

FOP: Foramen oval permeable

RM: Ressonància magnètica

TC: Tomografia computeritzada

FIGURES

Figura 1: Formació intrauterina del sèptum interauricular.

Figura 2: Esquema anatòmic del FOP.

Figura 3: Vista del sèptum interauricular i la fossa oval des de l'aurícula dreta.

Figura 4: ETE: Vàlvula d'Eustaqui i FOP.

Figura 5: ETE: Insuficiència mitral travessant el FOP.

Figura 6: Gràfic de comportament de la pressió arterial amb el midazolam.

Figura 7: RM cerebral: Imatge de puntejat altament suggestiu de microembòlies.

Figura 8: ETE: cas de trombus atrapat al FOP.

Figura 9: ETE: trombus a la fossa oval.

Figura 10: ETE: trombus travessant el FOP.

Figura 11: Mode-M: aneurisma del sèptum interauricular.

Figura 12: Gràfic de la mesura de l'aneurisma del sèptum interauricular.

Figura 13: Dispositius pel tancament del FOP.

Figura 14: Diferència en la descompressió en submarinistes amb i sense FOP.

Figura 15: ETE: mesura en mode-M de l'ASI en diferents moments del estudi.

Figura 16: Ecocardiograma transtoràcic mostrant el pas de contrast pel FOP.

Figura 17: Ecocardiograma transesofàgic mostrant el pas de contrast pel FOP.

Figura 18: ETE: mesura del diàmetre del FOP.

Figura 19: Registre de Doppler transcranial durant la maniobra de Valsalva.

Figura 20: Quantificació del curtcircuit per Doppler transcranial.

Figura 21: ETT: arribada del contrast a l'aurícula esquerra per les venes pulmonars.

Figura 22: Comparació del diagnòstic del FOP en situació basal per les 3 tècniques

Figura 23: Sensibilitat, especificitat, VPN i VPP per les 3 tècniques.

Figura 24: Quantificació del curtcircuit per les 3 tècniques.

Figura 25: ETE: Imatge del FOP en una pacient que va fer recurrència.

Figura 26: ETT i ETE d'una pacient amb alteració de trombofilia, FOP i recurrència.

Figura 27: ETT i ETE en un pacient amb dispositiu percutani.

Figura 28: ETE: Quantificació de l'excursió del aneurisma del sèptum interauricular.

Figura 29: Gràfic de la classificació del aneurisma del sèptum segons *Olivares-Reyes*.

TAULES

Introducció

Taula 1: Freqüència de FOP en adults sans.

Taula 2: Relació entre edat i FOP en sèries necròpsiques.

Taula 3: Comparació a la literatura entre FOP per DTC i per ETE.

Taula 4: Falsos negatius de FOP per ETE a la literatura.

Taula 5: Prevalença de FOP en AVC-criptogènic vs població normal per ETE.

Taula 6: Prevalença de FOP en AVC-criptogènic vs població normal per DTC.

Taula 7: Resultats de prevalença de FOP en un meta-anàlisi en diferents poblacions.

Taula 8: Anàlisi estadístic del FOP a les poblacions estudiades a la Taula 7.

Taula 9: Anàlisi estadístic comparatiu entre FOP i FOP amb ASI al AVC-criptogènic.

Taula 10: Recurrència anual en sèries publicades d'AVC criptogènic.

Taula 11: Anomalies hematològiques associades a hipercoagulabilitat venosa.

Taula 12: Anomalies hematològiques associades a hipercoagulabilitat arterial.

Taula 13: Relació entre les diferents anomalies del sèptum amb la recurrència als 4 anys

Taula 14: Fuges, complicacions i recurrències en series de tancament percutani de FOP.

Taula 15: Diferents tractaments post-tancament percutani de FOP a les sèries publicades

Resultats Fase I : Comparació entre tècniques.

Taula 16: Diagnòstic de curtcircuit per les 3 tècniques.

Taula 17: Sensibilitat basal/Valsalva per les 3 tècniques.

Taula 18: Falsos negatius del ETE.

Taula 19: Falsos negatius (*discordants*) vs concordants del ETE.

Taula 20: Quantificació del curtcircuit en relació amb l'obertura del FOP.

Taula 21: Comparació entre pacients amb i sense ASI a l'estudi del FOP.

Taula 22: Constants fisiològiques: ETT vs ETE.

Taula 23: Comparació constants fisiològiques ETT/ETE en casos discordants.

Taula 24: Comparació constants fisiològiques ETT/ETE en casos concordants

Taula 25: Dades clíniques i ecocardiogràfiques en casos concordants i discordants.

Resultats Fase 2: AVC-criptogènic.

Taula 26: Dades clíniques en els pacients amb i sense FOP.

Taula 27: Dades d'afectació neurològica amb i sense FOP.

Taula 28: Dades ecocardiogràfiques amb i sense FOP.

Taula 29: Dades clíniques i ecocardiogràfiques segons el grau de curtcircuit del FOP.

Taula 30: Dades clíniques i ecocardiogràfiques: sense FOP, FOP amb ASI i FOP aïllat.

Taula 31: Comparació de pacients amb arteriosclerosi important i FOP amb ASI.

Taula 32: Prevalença de FOP amb ASI a la població control vs AVC-criptogènic.

Taula 33: Risc d'anomalies del sèptum en l'AVC criptogènic.

Taula 34: Comparació dels grups estudiats segons la imatge de difusió per RM.

Taula 35: Dades de tots els pacients que tenien embòlia prèvia a la RM inicial.

Taula 36: Dades de tots els pacients que van fer recurrència.

Taula 37: Tractament prèvi a la recurrència.

Taula 38: Comparació recurrència, combinació recurrència/embòlia prèvia i cap event.

Taula 39: Característiques dels FOPs tancats amb dispositiu.

ÍNDEX

I – INTRODUCCIÓ

1 . ANATOMIA	3
1.1. Embriologia	3
1.2. Incidència en el adult	5
1.3. Associació del FOP amb altres anomalies	8
2 . CURTCIRCUIT DRETA-ESQUERRA. FISIOLOGIA I DIAGNÒSTIC	10
2.1. Patologies que afavoreixen el curtcircuit dreta-esquerra	13
2.2. FOP i síndrome platipnea-ortodeòxia	14
3 . DIAGNOSTIC DE FORAMEN OVAL PERMEABLE PER ULTRASONS	17
3.1. Doppler transcranial	17
3.2. Ecocardiograma transesofàgic	17
3.3. Ecocardiograma transtoràcic	20
4 . AVC-CRIPTOGÈNIC	23
4.1. Patrons per RM de tromboembòlia cerebral	26
4.2. FOP i AVC-criptogènic	27
4.3. Mecanismes d'embòlia paradoxal	29
4.3.1. Anomalies del sèptum interauricular i arítmies	32
4.4. Estratificació del risc d'embòlia	33
4.4.1. Característiques del FOP. Mesura i curtcircuit	33
4.4.2. FOP i aneurisma del sèptum interauricular	34
4.4.2. FOP i recurrències	37

4.5. AVC-criptogènic i alteracions hematològiques	38
4.5.1. Hipercoagulabilitat venosa	38
4.5.2. Hipercoagulabilitat arterial	40
4.5.3. Test de detecció d'estats d'hipercoagulabilitat	40
4.6. Opcions terapèutiques del FOP	42
4.6.1. Tractament mèdic	42
4.6.2. Tractament mèdic del AVC amb FOP en pacients amb estat d'hipercoagulació	45
4.6.3. Tractament quirúrgic	45
4.6.4. Tractament amb dispositiu implantat per via percutània	46
4.6.5. Implicacions dels estats d'hipercoagulabilitat en el tancament del FOP	51
4.6.6. Evolució dels malalts tractats amb implantació de dispositiu	52
4.6.7. Casos especials que poden requerir tractament del FOP	53
4.6.7.1. FOP i malaltia per descompressió	53
4.6.7.2. FOP i migranya	55
II – MOTIU DEL ESTUDI. OBJECTIUS.	56
1 . MOTIU DEL ESTUDI	57
2. OBJECTIUS	57
III – MATERIAL I MÈTODES	58
1 . DISSENY DEL ESTUDI	59
2. PACIENTS	59
3. REALITZACIÓ DE L'ESTUDI	61

4. MÈTODES	61
4.1. Ecocardiograma transtoràcic	61
4.2. Ecocardiograma transesofàgic	62
4.3. Doppler transcranial	63
5. DIAGNÒSTIC DE FOP I QUANTIFICACIÓ DEL CURTCIRCUIT	63
5.1. Ecocardiograma transtoràcic	64
5.2. Ecocardiograma transesofàgic	65
5.3. Doppler transcranial	67
5.4. Diagnòstic definitiu de FOP	68
6. MONITORITZACIÓ DE LES VARIABLES FISIOLÒGIQUES DURANT L'ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÀGIC	69
7. DIAGNÒSTIC I SEGUIMENT DE L'AVC CRIPTOGÈNIC	69
7.1. Dades clíniques	69
7.2. Ressonància magnètica cerebral	70
7.3. Seguiment	70
8. ANÀLISI ESTADÍSTIC	70
IV – RESULTATS	72
1 . FASE I	73
1.1. Anàlisi de concordança entre tècniques	73
1.1.1. Discordances ETT-DTC	73
1.1.2. Discordances ETE-DTC	74
1.1.3. Discordances ETT-ETE	76
1.1.4. Quantificació del curtcircuit	78

1.1.5. Aneurisma del sèptum interauricular	80
1.2. Canvis de les constants fisiològiques durant l'ETE amb sedació	81
2. FASE II	84
2.1. Prevalença de FOP i ASI a la població sense cardiopatia estructural	84
2.2. Relació entre el FOP i l'AVC-criptogènic. Variables clíniques i ecocardiogràfiques	84
2.2.1. Dades ecocardiogràfiques en l'AVC-criptogènic	87
2.2.2. Quantificació del curtcircuit en pacients amb FOP i AVC-criptogènic	88
2.2.3. Significació de la presència d'aneurisma del sèptum interauricular	89
2.2.4. Relació entre les anomalies del sèptum i l'AVC criptogènic	93
2.2.5. Prolapse mitral	94
2.3. Relació entre els patrons de RM i les variables clíniques i ecocardiogràfiques	94
2.4. Pacients amb alteracions de la coagulació	97
2.4.1. Tractament	98
2.5. Recurrències. Característiques clíniques, ecocardiogràfiques i tractament	98
2.5.1. Tractament percutani	103

V– DISCUSSIÓ	106
1 . Definir l'exactitud diagnòstica de la ETE, DTC i ETT en l'estudi del FOP i l'estratègia diagnòstica més adequada	107
1.1. Comparació entre tècniques de imatge en el diagnòstic de FOP	107
1.1.1. DTC	108
1.1.2. ETT	109
1.1.3. ETE	110
1.1.4. Falsos negatius de l'ETE	112
1.1.5. Canvis de les constants fisiològiques en l'ETE amb sedació	114
1.1.6. Quantificació del curtcircuit	116
1.1.7. Aneurisma del sèptum interauricular	117
2 . FOP i AVC-criptogènic. Variables clíniques i ecocardiogràfiques	119
2.1. FOP i AVC criptogènic. Característiques clíniques i ecocardiogràfiques	121
2.2. Aneurisma del sèptum interauricular i AVC-criptogènic	122
2.3. Recurrències	123
2.4. Implicacions terapèutiques	124
2.4.1. Tractament mèdic	124
2.4.2. Tancament quirúrgic	126
2.4.3. Tancament percutani	126
2.4.4. Estratègia diagnòstica i terapèutica	128
VI – CONCLUSIONS	130
VII – BIBLIOGRAFIA	133

**ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN LA VALORACIÓ
DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE
IMPLICACIONS TERAPÈUTIQUES**

I - INTRODUCCIÒ

1. ANATOMIA

El foramen oval és una comunicació residual que queda amb la superposició del sèptum primum i el sèptum secundum, que habitualment es tanca de forma espontània immediatament o en els primers dies després del naixement. El foramen oval permeable (FOP) persisteix quan la fusió del sèptum primum i el sèptum secundum es inadequada ¹.

La primera descripció anatòmica del FOP la va fer James Jeffrey (Professor d'Anatomia a la Universitat de Glasgow entre els anys 1790 i 1848) en la seva monografia clàssica en la que descriu que en el fetus, la sang travessa de l'aurícula dreta a l'aurícula esquerra pel foramen oval ².

1.1 . Embriologia

En la formació del cor durant la gestació, la formació del sèptum comença entre el desè i l'onzè dia en els que es formen les 4 cambres cardíaques. Durant la vida fetal, el sèptum interauricular persisteix obert per permetre el pas de la sang que provenint de la placenta arriba per la vena cava inferior del fetus i porta la sang oxigenada amb tots els nutrients necessaris pel seu creixement. Els curtcircuits dreta-esquerra fetals fisiològics són les comunicacions interauriculars, les comunicacions interventriculars, i el ductus arteriosus entre l'aorta i l'artèria pulmonar esquerra ³⁻⁵.

Primer es forma el sèptum primum, deixant un forat a nivell anterior i inferior que és l'òstium primum, després es produeixen diverses perforacions posteriors a nivell del sèptum primum, que finalment convergeixen en una sola que és l'òstium secundum. A la sisena setmana de vida del fetus, es tanca l'òstium primum i apareix el sèptum secundum al cantó dret del sèptum primum. A la setena setmana de gestació, la juxtaposició del sèptum primum i el sèptum secundum permet el flux unidireccional (dreta-esquerra) que porta la sang intrauterina oxigenada des de la vena cava inferior i la

dirigeix a través del foramen oval permeable i l'òstium secundum a l'aurícula esquerra. quedant format el canal del foramen oval a la 18^a setmana de gestació. A la setmana 32 el foramen oval té un diàmetre de 6 mm. El procés de septació es pot veure a la Figura 1.

El tancament del foramen oval abans del naixement té conseqüències fatals pel fetus⁶⁻⁷.

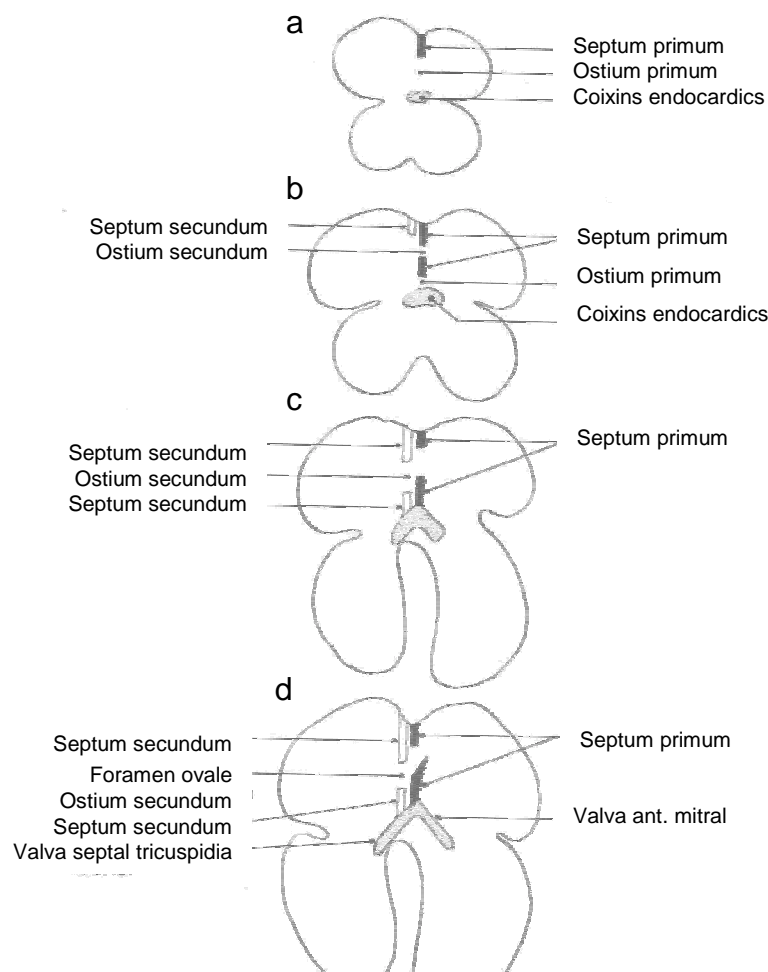


Figura 1: Formació intrauterina del sèptum interauricular.

Després del part, amb les primeres respiracions i al lligar el cordó de la placenta, canvien les pressions a les cavitats cardíques, provocant el col·lapse del foramen oval

al fusionar-se les restes del sèptum primum amb el sèptum secundum i formant-se la fosa oval de l'adult que ocupa un 28% de la superfície del sèptum interauricular. El FOP persisteix quan la fusió del òstium primum i l'òstium secundum és inadequada ¹. A la Figura 2 podem veure l'aspecte anatòmic final del FOP, i la direcció que pot prendre el flux de sang dreta-esquerra.

En estudis realitzats amb ecocardiografia-Doppler als nadons "a terme", s'ha demostrat que el 62% d'ells presenten FOP a les 60 hores de vida i que dels 2 als 6 mesos encara hi ha un 55% que el tenen permeable ⁸. Per sota dels cinc anys, el 50% dels nens tenen FOP.

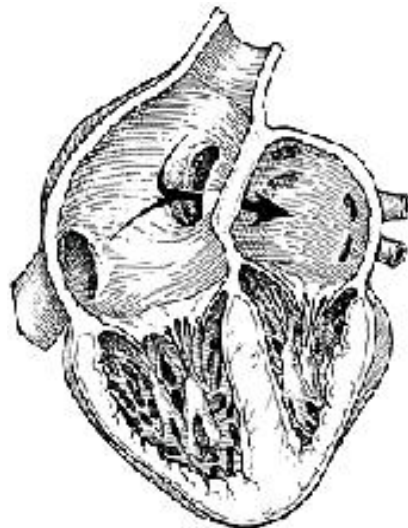


Figura 2: Esquema anatòmic del FOP

1.2. Incidència en el adult

Una de les sèries més importants és la publicada al 1930 per Thompson & Evans, que varen trobar un 6% dels individus amb FOP de >5 mm de diàmetre i un 29% amb un FOP de 2 a 5 mm ⁹.

Més recentment Hagen et al ¹⁰ troben, també en un estudi de necròpsies, que el 27,3% d'individus tenen un FOP amb diàmetre mig de 5 mm, oscil·lant entre 1 i 19 mm,

en els quals resta obert amb la possibilitat de curtcircuit dreta-esquerra intraauricular, sobretot en relació amb pressions d'aurícula dreta més altes, sigui de forma patològica (patologia cardíaca dreta, EPOC, hipertensió arterial pulmonar, malaltia d'Ebstein, ...) o de forma fisiològica (maniobra de Valsalva).

Al observar la peça anatòmica amb l'aurícula dreta oberta (Figura 3) podem veure com la fossa oval queda situada entre les desembocadures de la vena cava superior, el sí coronari i la vena cava inferior, però sobretot encarada a la desembocadura de la vena cava inferior.

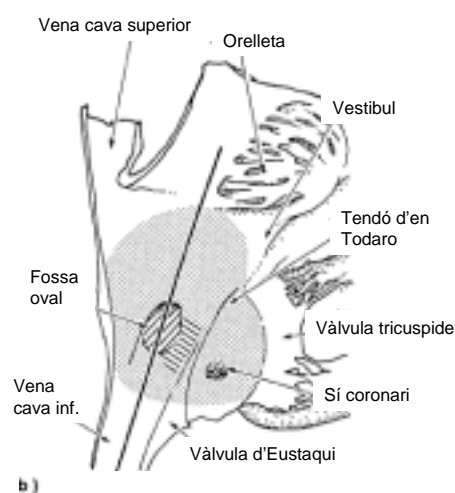
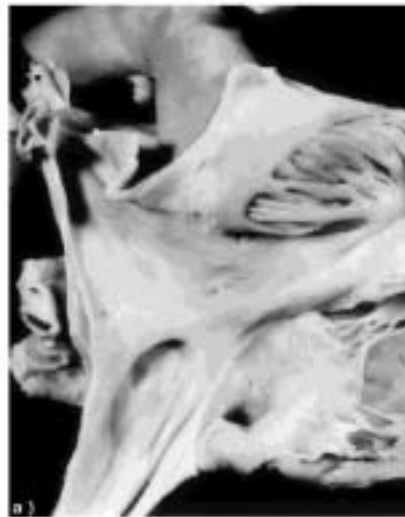


Figura 3: Vista del sèptum interauricular i la fossa oval des del costat de l'aurícula dreta.

Les sèries necròpsiques publicades a la literatura mostren una freqüència de FOP entre un 17 i un 37% a la població sana. Els resultats obtinguts es poden observar a la Taula 1.

Autor – Publicació – Any	N	%FOP
<i>Parsons FG et al. J Anat Physiol 1897</i> ¹¹	399	26%
<i>Fawcett E et al. J Anat Physiol 1900</i> ¹²	306	31,7%
<i>Scammon RE et al. Anat Rec 1918</i> ¹³	1809	29%
<i>Thompson T et al. Quart J Med 1930</i> ⁹	1100	37%
<i>Patten BM et al. Am J Anatomy 1931</i> ¹⁴	4083	24,6%
<i>Seib GA et al. Am J Anatomy 1934</i> ¹⁵	500	17%
<i>Wright RR et al. Anat Rec 1948</i> ¹⁶	492	22,9%
<i>Schroeckenstein RF et al. Minn Med 1972</i> ¹⁷	144	35,4%
<i>Sweeney LJ et al. Am Heart J 1979</i> ¹⁸	64	31%
<i>Hagen PT et al. Mayo Clin Proc 1984</i> ¹⁰	965	27,3%
<i>Penther P et al. Arch Mal Coeur Vais 1994</i> ¹⁹	500	14,6%
<i>Schneider B et al. Am J Cardiol 1996</i> ²⁰	35	26%

Taula 1: Freqüència de FOP en cors d'adults sans (sèries necròpsiques)

Alguns estudis necròpsics refereixen la relació entre l'edat i la persistència de FOP, observant que el FOP tendeix a tancar-se amb l'edat, a no ser que siguin FOPs grans o que estiguin sotmesos a pressions altes a l'aurícula dreta que fassin que la seva obertura sigui permanent¹⁰⁻¹⁴. Taula 2:

	1-20 anys (%)	20-40 anys (%)	>40 anys (%)
Patten 1931 ¹⁴	34,5	27,2	22,4
Hagen et al 1984 ¹⁰	35	29	20,4

Taula 2: Relació entre edat i foramen oval permeable en sèries necròpsiques.

S'ha d'afegir que en els pacients amb edats avançades (>90 a), els diàmetres del FOP tenen una mitjana de 5,8 mm, mentre que la mitjana en els de <10 anys és de 3,4 mm. L'explicació per aquest fet seria que les cardiopaties cròniques adquirides de l'adult podrien afavorir l'obertura del FOP i engrandir-lo ¹⁰.

D'altra banda, els estudis necròpsics que han comparat els individus per edat i sexe no han mostrat diferències significatives entre sexes ¹⁹. Tampoc s'han trobat diferències significatives entre pes i dimensions del cor o valvulopaties associades a FOP ^{10,19}.

Hi ha famílies que tenen defecte del sèptum interauricular de forma hereditària amb un patró autosòmic dominant. Un estudi recent ha suggerit que la permeabilitat del foramen oval també estigui en relació amb un patró hereditari ²¹.

1.3. Associació de FOP amb altres anomalies

Hi ha una sèrie de estructures normals dins l'aurícula dreta que semblen associar-se amb el FOP i afavorir el curtcircuit dreta-esquerra. Aquestes estructures són la vàlvula d'Eustaqui i els filaments tipus "strands" que hi ha a l'aurícula dreta, remanents embriològics de la vàlvula del sí venós. Ambdues estructures són el remanent que dirigien la sang des de la vena cava inferior fins el foramen oval durant la gestació. ^{22,23}. La presència i prominència d'aquestes estructures a la fase adulta s'ha associat al embolisme paradoxal ²⁴. Aquestes formacions més prominents són més freqüents a la raça negra amb embòlia paradoxal tal com es va descriure en un subestudi del PICSS publicat per Rodríguez et al ²⁵.

L'aneurisma del sèptum interauricular (ASI) i la xarxa de Chiari prominent s'associen amb FOP. La freqüència amb que es detecta l'aneurisma del sèptum a la població oscil·la entre el 0,22 i 1,9% ^{26,27,28}. Depèn del límit que s'utilitzi en la definició de aneurisma del sèptum el percentatge d'aneurismes detectat és més alt: Olivares-

Reyes et al utilitzen el desplaçament de 10 mm com a mínim per diagnosticar-lo i troba un percentatge del 1,9% ²⁷ mentre que Hanley ²⁸ parla d'aneurisma amb desplaçaments de ≥ 15 mm i troba un percentatge del 0,22%, amb ecocardiograma-transtoràcic ambdós estudis.

Un estudi amb ecocardiograma-transtoràcic (ETT) i transesofàgic amb sonda monoplana realitzat en pacients amb accident vascular cerebral (AVC) va mostrar un 15% d'ASI amb ecocardiograma-transesofàgic (ETE) al grup amb AVC i un 4% en el grup control, mentre que l'ETT només va diagnosticar un 37% dels ASI que havia diagnosticat l'ETE ²⁹. La sonda biplana d'ETE no sembla aportar més sensibilitat al diagnòstic en l'estudi d' Agmon et al ³⁰ amb un percentatge d'ASI del 7,9% en pacients amb AVC i del 2,2% en els controls. Podem concloure que l'ASI és més freqüent en pacients amb AVC-criptogènic i que es detecta més fàcilment amb ETE, que amb ETT.

La xarxa de Chiari és un remanent del sèptum spurium i la valva dreta del sí venós, que no han estat totalment reabsorbides ³¹. Aquests remanents del sèptum original poden persistir i donar lloc a les fibres que tenen insercions dirigides fins les vàlvules d'Eustaqui i de Tebesi, sobretot la vàlvula d'Eustaqui pot arribar a tenir molta mobilitat i ser fenestrada (Figura 4).



Figura 4: ETE: Plànol longitudinal de caves. Les fletxes discontinues mostren la vàlvula d'Eustaqui i la fletxa continua assenyala el FOP.

La freqüència demostrada en estudis necròpsics de la xarxa de Chiari és del 2-3%³². En un estudi realitzat amb ETE, que va trobar 33 ASI (33/1436:2,3%), 7 (21%) tenien una xarxa de Chiari evident³³.

2. CURTCIRCUIT DRETA-ESQUERRA. FISIOLOGIA I DIAGNÒSTIC

Perquè es produeixi el curtcircuit dreta-esquerra a través del FOP és condició “sine qua non” que les pressions de l'aurícula esquerra siguin menors que les dretes, ja que el propi gradient de pressió és el que separa ambdues fulles del FOP (òstium primum i òstium secundum) permetent el pas del flux; si aquesta situació no es pot detectar en situació basal, s'ha de provocar amb una maniobra de Valsalva. Tenint en compte que en condicions normals, la pressió de l'aurícula esquerra és superior a la dreta, per diagnosticar i quantificar bé el curtcircuit d'un FOP haurem de fer sempre la maniobra de Valsalva.

La maniobra de Valsalva provoca un augment de la pressió de l'aurícula dreta, afavorint el curtcircuit dreta-esquerra. Primer s'entrena al pacient per tal de que faci la maniobra bé quan se li administri el contrast, després d'administrar el contrast per via perifèrica, s'espera a veure que arriba a les cavitats dretes i aleshores es fa mantenir al pacient la compressió abdominal activa durant un mínim de 5 segons, seguits de una espiració, no profunda per tal d'afavorir l'adquisició d'imatges si l'estudi es realitza per via transtoràcica. Les imatges que valorarem, no seran solament durant la maniobra de Valsalva, sinó també durant els primers 5 batecs després de la relaxació abdominal ³⁴.

Els mètodes tradicionals de detecció de curtcircuits intracardíacs (Ex. oximetries, corbes amb verd indocianina) no son útils en la detecció del FOP, ja que el curtcircuit és massa fugaç i petit ³⁵. La detecció de curtcircuit dreta-esquerra es realitza per la detecció a la circulació arterial per ultrasons del contrast injectat en una vena perifèrica. Aquest contrast no ha de travessar la barrera pulmonar. L'ecocardiografia per via transesofàgica clàssicament i per via transtoràcica amb la millora tècnica de la imatge harmònica permeten la detecció del curtcircuit dreta-esquerra a les cavitats cardíques. El Doppler transcranial fa el diagnòstic de forma indirecta en evidenciar l'aparició de microbombolles a l'artèria cerebral mitja després d'haver-les administrat per via intravenosa.

La tècnica per detectar el curtcircuit amb l'administració de sèrum fisiològic agitat inclou la inserció d'una via venosa perifèrica, que sol ser la vena cubital anterior, encara que hi ha estudis que aporten millors resultats amb l'accés per via femoral, la qual permet l'arribada del contrast a l'aurícula dreta per la vena cava inferior que té l'avantatge que està totalment encarada al tracte del foramen oval ^{36,37}. No obstant, i des del punt de vista pràctic, aquesta milloria no justificaria canalitzar una vena femoral, i per aquest motiu hi ha laboratoris que en lloc de la vena cubital anterior, canalitzen una vena del peu ³⁸.

Una premissa important és que la utilització de sèrum fisiològic agitat proporciona bombolles de gran mida ($>10\mu$) que no poden travessar la barrera pulmonar. Aquestes microbombolles es fabriquen barrejant sèrum fisiològic en proporció de 9 cc amb 1 cc d'aire. Es realitzen injeccions en situació basal i amb maniobra de Valsalva. En circumstàncies normals i situació basal no hi ha d'haver cap curtcircuit dreta-esquerra, a no ser que augmenti la pressió a l'aurícula dreta respecte a l'aurícula esquerra, i això es el que intentem provocar realitzant la maniobra de Valsalva (imitant determinades situacions de la vida quotidiana: tos, defecació, nàusees,...etc). Quan recollim imatges durant un Valsalva, no ho hem de fer solament durant la fase de compressió abdominal activa, sinó també durant el primers cinc segons després de la relaxació, que és quan hi ha més diferència de pressió entre ambdues aurícules, ja que hi ha un augment bruscat de la precàrrega, i la pressió de l'aurícula dreta pot superar la de l'aurícula esquerra afavorint el curtcircuit dreta-esquerra ²⁵. Una altra maniobra de provocació seria la tos, que segons Sttodard et al ³⁹, augmenta la sensibilitat de la prova, ja que l'augment de pressió de l'aurícula dreta, que comporta és alt.

Per ETT el pla que s'utilitza és l'apical de 4 càmeres, ja que el pla paraesternal longitudinal té més a prop del transductor les cavitats dretes, que s'omplen de contrast abans que les esquerres fent "masking" sobre les esquerres i impedit valorar el possible curtcircuit. Segons diferents autors el registre s'inicia 5 segons després de l'administració de contrast, o quan es veu per ecocardiografia que s'omplen les cavitats dretes, es valora el curtcircuit fins els 40 segons després de la injecció ⁴⁰ pel DTC i fins a 3-5 batecs per l'ecocardiograma després d'omplir-se les cavitats dretes. El registre durant la maniobra de Valsalva es manté fins a 5 segons després de la relaxació abdominal. L'aparició més tardana de bombolles en el costat esquerra poden correspondre a bombolles que han travessat la barrera pulmonar fonamentalment perquè existeixin curtcircuits intrapulmonars, fistules, etc. En la síndrome hepatopulmonar hi

ha lesió de la microvasculatura pulmonar, que pot derivar en curtcircuits intrapulmonars, però això es pot veure únicament en situacions avançades de malaltia hepàtica. L' ETE permetria visualitzar i discriminar si l'entrada de les microbombolles a l'aurícula esquerra és a través del FOP o d'una vena pulmonar, però a la pràctica aquest possible benefici per diferenciar un curtcircuit intracardíac o extracardíac no ha estat reportat, possiblement perquè els curtcircuits extracardíacs en pacients amb AVC criptogènics són excepcionals.

2.1. Patologies que afavoreixen el curtcircuit dreta-esquerra

Hi ha una sèrie d'entitats clíniques que afavoreixen la presència de flux dreta-esquerra a través del FOP .

Entitats clíniques que s'associen a platipnea-ortodeòxia (desaturació d'oxigen a la sang arterial en ortostatisme):

- *Cardíacues:* FOP
 - Comunicació interauricular
 - Aneurisma del sèptum interauricular
 - Efusió pericàrdica
 - Dilatació aòrtica
 - Vàlvula d'Eustaqui persistent
 - Pericarditis constrictiva
- *Pulmonars:* Emfisema
 - Fístules arterio-venoses
 - Pneumonectomia
 - Embolisme pulmonar
- *Gastrointestinal:* Síndrome hepatopulmonar

- *Muscul-esquelètic* Musculatura abdominal deficient
Cifoescoliosi
- *Neurològic:* Disfunció autonòmica

2.2. FOP i síndrome platipnea-ortodeòxia

Platipnea és la dispnea que apareix en ortostatisme i millora en decùbit.

Ortodeòxia és la desaturació d'oxigen de la sang arterial que apareix en situació ortostàtica i desapareix en decùbit. Ambdues situacions solen anar plegades.

Hi ha 3 causes principals d'aquesta síndrome clínica:

- curtcircuit intracardiàc
- curtcircuit intrapulmonar
- trastorn a la ventilació-perfusió

Alguns curtcircuits intracardiàcs són anatòmicament petits i clínicament silencis .

No obstant, hi ha casos de curtcircuits petits que es potencien amb la posició ortostàtica i aleshores cursen amb simptomatologia, freqüentment dispnea. Això pot succeir en casos de FOP, de comunicació interauricular o d'aneurisma del sèptum interauricular.

En determinades condicions, la presència de FOP pot comportar curtcircuit important dreta-esquerra, el suficient com per provocar hipòxia clínicament significativa. Exemples d'aquestes condicions són la hipertensió arterial pulmonar severa amb pressions d'aurícula dreta altes i l'estenosi tricuspídia. Especial significat tenen les pròtesi tricuspídies, que tenen un orifici valvular no tan gran com la vàlvula nativa i per tant generen pressions altes a l'aurícula dreta. En el costat esquerre del cor: la insuficiència cardíaca esquerra, l'estenosi mitral i en general totes les situacions que s'associïn a creixement important de l'aurícula esquerra provoquen una distensió important del sèptum interauricular i en particular del òstium secundum que genera, en cas de que el FOP sigui permeable, un curtcircuit esquerra-dreta, ja que cursa amb

pressions de l'aurícula esquerra superiors a la dreta (Figura 5). L'associació d'estenosi mitral i FOP amb curtcircuit esquerra-dreta es pot confondre amb una síndrome de Luttembacher.

Hi ha individus que en relació amb l'exercici desenvolupen curtcircuit dreta-esquerra, amb la conseqüent hipòxia ⁴¹.

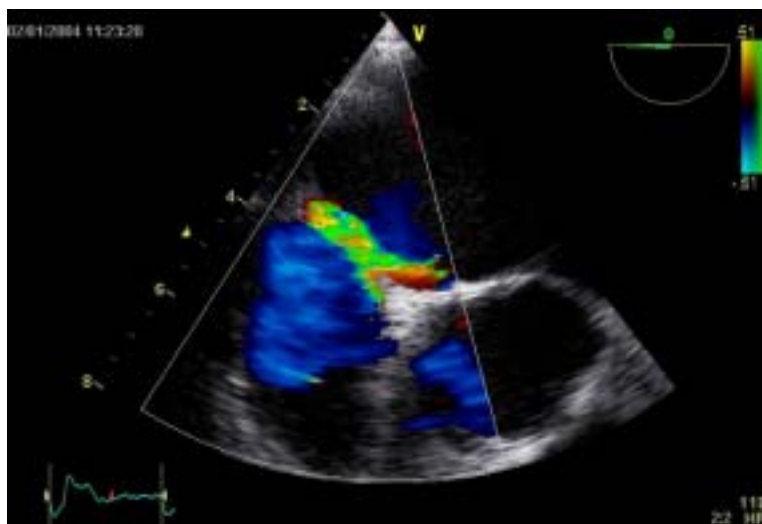


Figura 5: Ecocardiograma transesofàgic en plànol transversal alt on podem veure el flux turbulent d'una insuficiència mitral que s'introdueix entre les dues fulles del FOP en sentit esquerra-dreta suggerint altes pressions a l'aurícula esquerra.

La gran majoria dels canvis anatòmics que tenen lloc entre la vena cava i el sèptum interauricular poden dirigir un flux preferencial des de la vena cava inferior cap al FOP en absència de pressions pulmonars altes, com per exemple pot passar amb una vàlvula d'Eustaqüi persistent i prominent, un embassament pericàrdic localitzat o una arrel aòrtica dilatada, i en aquests casos associats a FOP, el pacient pot patir desaturació arterial amb síndrome de platipnea-ortodeòxia ⁴².

Un FOP clínicament silent pot manifestar-se com una síndrome platipnea-ortodeòxia durant un episodi d'embolisme pulmonar ⁴³. Una compressió extrínseca de

l'aurícula dreta (per exemple, per un hidrotòrax després d'una neumectomia), pot condicionar un augment de les pressions de l'aurícula dreta i facilitar un curtcircuit dreta-esquerra ³⁶. De forma similar, una disminució de la distensibilitat del ventricle dret, encara que les pressions pulmonars siguin normals, en el context d'un infart de ventricle dret o post-pneumectomia, poden condicionar un augment de pressions telediastòliques dretes, que provoquin curtcircuit dreta-esquerra amb la conseqüent desaturació ⁴³.

Un exemple clar de la síndrome platipnea-ortodeòxia seria les malformacions arterio-venoses en la circulació pulmonar en forma de fistules ⁴⁴.

L'ETE ha demostrat en pacients en la fase terminal de la malaltia hepàtica la presència de curtcircuits intrapulmonars ^{45,46}, essent detectat el curtcircuit tant per ETT com per ETE. A la malaltia hepàtica avançada poden establir-se aquests petits i difusos curtcircuits intrapulmonars, que provoquen la desaturació en ortostatisme (ortodeòxia) ⁴⁰. Les microbombolles en els curtcircuits intrapulmonars poden aparèixer entre 3 i 6 cicles cardíacs després de l'ompliment amb contrast de les cavitats dretes .

Les anomalies de la perfusió pulmonar es veuen en ocasions en fases avançades de insuficiència hepàtica, és la síndrome hepatopulmonar. A la autòpsia d'aquests pacients es troben dilatacions precapilars pulmonars amb fistules arterio-venoses a aquest nivell, això succeeix preferentment en els lòbuls inferiors pulmonars, amb lo qual, els pacients empitjoren fonamentalment al adoptar la posició ortostàtica ⁴⁷.

Per a diagnosticar aquesta síndrome hi ha d'haver un alt índex de sospita, i en aquest cas, s'ha de mesurar la gasometria arterial en posició ortostàtica i en decúbit en aire ambient. Una forma elegant de fer el diagnòstic amb ecocardiografia es combinar-la amb la taula basculant.

3. **DIAGNÒSTIC DE FORAMEN OVAL PERMEABLE PER ULTRASON**

Les tres tècniques més utilitzades per diagnosticar un FOP són: el Doppler transcranial (DTC), l'ecocardiograma transtoràcic (ETT) i l'ecocardiograma transesofàgic (ETE). Els estudis ecocardiogràfics que estudien la presència de FOP a la població sana han donat resultats clarament inferiors que els proporcionats per les autòpsies, que fa pensar que aquests mètodes semi-invasius de diagnòstic siguin menys sensibles que l'exploració anatòmica. La prevalença de FOP en estudis ecocardiogràfics oscil·la entre el 10%⁴⁸ i el 22%⁴⁹.

3.1. Doppler transcranial: Detecta l'aparició de senyals microembòliques a nivell de la artèria cerebral mitja en el cas de curtcircuit dreta-esquerra. A l'artèria cerebral mitja dreta es detecta un 12% més de microbombolles que a l'esquerra⁵⁰ ja que en el sistema carotidi dret entren més microbombolles, en part perquè el tronc braquicefàlic és el primer tronc supra-aòrtic de la crossa aòrtica i el de més diàmetre.

La detecció de contrast en el cas de curtcircuit triga entre 6 i 40 segons des de la seva administració fins quan dona el senyal en el Doppler transcranial⁵¹. El senyal Doppler a nivell de l'artèria cerebral mitja pot utilitzar-se com a control d'una bona maniobra de Valsalva, ja que si la maniobra és efectiva, el senyal Doppler disminuirà de velocitat màxima >25%⁵². Per DTC el curtcircuit es quantifica com a: lleuger (<10 senyals microembòliques), moderat (10-25 senyals microembòliques, patró cortina) i sever (>25 senyals microembòliques, patró dutxa). Els estudis amb DTC han mostrat discrepàncies amb certa freqüència amb l'ETE⁵³.

3.2. ETE: Les tècniques ecocardiogràfiques de diagnòstic tenen l'avantatge que poden veure en directe l'ompliment de les cavitats dretes pel contrast, permetent no només visualitzar el pas de contrast a les cavitats esquerres, sinó també decidir el

moment en que la realització de la maniobra de Valsalva serà més efectiva. L'ETE s'ha considerat la tècnica d'elecció per la detecció de FOP front al DTC, ja que permet la visualització directa del foramen oval, la seva amplitud i el pas de les microbombolles.

Només hi ha un estudi necròptic que compara el diagnòstic fet amb l'ETE i el diagnòstic realitzat post-mortem, mostrant que l'ETE té una sensibilitat del 89% i una especificitat del 100%²⁰.

Heckmann et al⁵⁴ van descriure 45 pacients amb AVC establert o transitori i els va practicar DTC i ETE (no realitzats simultàniament), quan les dues tècniques eren concordants es va considerar el diagnòstic com definitiu positiu o negatiu; en 2 pacients el DTC era positiu i l'ETE negatiu i es va practicar un segon ETE que va mostrar un FOP positiu lleuger; en 4 pacients el DTC havia estat negatiu i l'ETE positiu i es va practicar un segon DTC que va ser positiu en 2 pacients. L'autor afirma que ambdues tècniques son explorador dependents i que poden tenir falsos negatius. Droste et al⁵¹ comparen el DTC i l'ETE en un grup de 46 pacients i troben 11 pacients amb senyal microembòlica a l'artèria cerebral mitja i sense curtcircuit dreta-esquerra per ETE, amb el qual, el DTC queda amb una especificitat del 65% enfront de l'ETE. En el mateix estudi, el temps d'aparició de la primera microbombolla en el DTC no va ser significatiu en quan a discriminar els positius per la ETE.

A les sèries publicades a la literatura, que comparen l' ETE i el DTC, els autors assumeixen l'ETE com a tècnica de referència i mostren que el DTC identifica més curtcircuits dreta-esquerra que la ETE.

<i>Autor</i>	Any	Núm. pacients	Curtcircuit per ETE	Sensibilitat DTC	Especificitat DTC
<i>Nemec et al</i> ⁵³	1991	32	13	100	100
<i>Venketasubramian et al</i> ⁵⁵	1993	49	12	100	100
<i>Anzola et al</i> ⁵⁶	1995	40	21	90	100
<i>Zanette et al</i> ⁵²	1996	38	38	79	100
<i>Droste et al</i> ⁵¹	1999	54	19	95	75

Taula 3: Comparació dels resultats a la literatura entre DTC i ETE. Curtcircuit per ETE: número de casos en que es va diagnosticar curtcircuit.

Horner et al⁵⁸ afirmen que el temps d'aparició de les microbombolles a la banda esquerra no varia entre curtcircuit intrapulmonar i FOP, en tot cas, es recomana repetir l'ETE en cas de DTC positiu i ETE negatiu, així com fer més d'una injecció tant en situació basal, com amb la maniobra de Valsalva, que ha de ser entrenada prèviament.

Alguns autors citen la sedació com una dada afegida que pot implicar l'aparició de falsos negatius per ETE. En aquestes circumstàncies la maniobra de Valsalva és menys efectiva i el malalt pot col·laborar menys en la seva realització. El cert és que el midazolam, que és el fàrmac més utilitzat durant l'ETE, és una benzodiazepina de vida mitja curta que provoca caiguda de la tensió arterial sistòlica i diastòlica sistèmiques (Figura 6), de la pressió de la aurícula esquerra⁵⁹, de la pressió d'artèria pulmonar i és un inotròpic negatiu⁶⁰. El midazolam utilitzat aïlladament a l'inducció anestèsica en pacients amb cardiopatia isquèmica a dosi de 0,20 mg/kg, provoca una caiguda estadísticament significativa de les pressions sistèmiques, de les pressions de la artèria pulmonar, del capil·lar pulmonar, del índex sistòlic del ventricle esquerra i una taquicàrdia moderada⁶¹. És possible que tots aquests canvis hemodinàmics puguin baixar de forma global la pressió d'ambdues aurícules i això podria fer més difícils el curtcircuit.

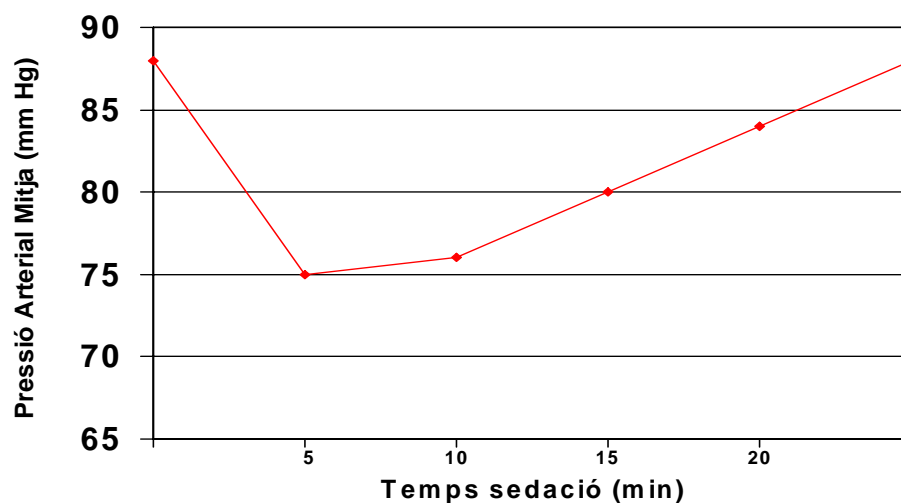


Figura 6: Comportament de la pressió arterial en relació al temps des de l'inici de l'administració de midazolam, amb la inducció de sedació a dosi 0,05 mg/Kg ⁵⁹.

3.3. ETT: La utilització de l'ecardiografia transtoràcica en la detecció del FOP va estar inicialment descartada per la poca sensibilitat enregistrada enfront del ETE en estudis practicats amb ecardiografia amb imatge fonamental (sensibilitat del 50% pel ETT enfront de l'ETE utilitzada com a tècnica de referència ⁶³. Actualment la tècnica transtoràcica presenta avantatges en la imatge i això es basa en 2 punts: 1) la tècnica del segon harmònic que millora la qualitat la imatge de forma important i, 2) la millor sensibilitat del segon harmònic per a detectar contrast respecte a la imatge fonamental. La imatge amb segon harmònic va ser introduïda en els aparells d'eco transtoràcic utilitzant els transductors de banda ampla que envien ultrasons a una freqüència i reben al doble de la freqüència emesa ⁶⁴, permetent veure millor el gas de les microbombolles del contrast ecocardiogràfic que en la modalitat fonamental d'imatge. Però el veritable avantatge ha estat que no solament es veuen millor les microbombolles de contrast, sinó també les estructures cardíaques.

Van Camp et al ⁶⁵ van estudiar 109 pacients, comparant l'ecocardiografia transtoràcica amb imatge fonamental, l'ecocardiografia transtoràcica amb segon harmònic i l'ecocardiografia transesofàgica, i demostren la baixa sensibilitat en la detecció del curtcircuit per part de l'ecocardiografia transtoràcica amb imatge fonamental, mentre que no hi va haver diferències significatives entre la detecció de curtcircuit entre transtoràcica amb segon harmònic i transesofàgica, encara que el grau de curtcircuit es va quantificar de més important per transtoràcic amb segon harmònic i transesofàgic. Hi va haver 2 pacients amb curtcircuit important amb transtoràcic segon harmònic, que no van ser diagnosticats per ecocardiografia-transesofàgica,

La sèrie publicada per Clarke et al ⁶⁶ també va comparar l'ecocardiografia transtoràcica amb segon harmònic i l'ecocardiografia transesofàgica, observant que la maniobra de Valsalva permetia quantificar millor el curtcircuit per ecocardiografia transtoràcica amb segon harmònic. Madala et al ⁶⁷, al 2004 seguien considerant l'ETE com a tècnica de referència, i en 64 pacients, l'ecocardiografia transtoràcica amb segon harmònic va trobar 10 curtcircuits que l'ecocardiografia transesofàgica no va diagnosticar i ho van etiquetar com a "falsos positius", i debut a aquesta assumpció, va resultar una sensibilitat del 100% i una especificitat del 82% per l'ecocardiografia transtoràcica amb segon harmònic. Els autors referien que això era debut al trànsit transpulmonar de bombolles, ja que corresponien a contrast que apareixia en el cantó esquerra més tard de 5 cicles post-injecció del contrast. Però, si això fos d'aquesta manera, ¿perquè la ETE no detectava també el curtcircuit pulmonar o el trànsit transpulmonar del contrast?, ¿perquè eren falsos positius del ecocardiograma transtoràcic amb segon harmònic i no eren falsos negatius de la ETE? A més a més, crida l'atenció que en la utilització del DTC es recomani quantificar les bombolles aparegudes fins els 25 segons després de la injecció de contrast ^{40,51,68}, i per

ecocardiografia transtoràcica es consideri que més enllà dels 5 cicles cardíacs són curtcircuits intrapulmonars.

Kühl et al ⁶⁹ varen comparar també aquestes tècniques i van trobar que la sensibilitat per a detectar FOP del ecocardiograma transtoràcic sense segon harmònic era del 56% mentre que va ser del 91% per l'ecocardiograma transtoràcic amb segon harmònic i del 89% per l'ecocardiografia transesofàgica, utilitzant solució de poligelatina com a contrast ecocardiogràfic, i si considerem l'ecocardiografia transtoràcica amb segon harmònic com a tècnica de referència; tenien 6 falsos negatius de l'ETE. Es difícil explicar els falsos negatius del ETE, ja que en aquesta tècnica la imatge es de molt bona qualitat. Kühl et al ⁶⁹ ho atribueixen a la impossibilitat de fer una maniobra de Valsalva efectiva amb el pacient sedat.

També s'ha publicat un altre estudi comparant les 3 tècniques (DTC, ETT amb segon harmònic i ETE) realitzades de manera no simultània, que mostrava una sensibilitat sense diferències significatives entre elles. Alhora va mostrar que l'ecocardiografia transtoràcica va poder fer el diagnòstic en situació basal en un 47% dels FOPs i l'ecocardiografia transesofàgica solament va fer el diagnòstic en situació basal en el 13% dels FOPs, i hi varen haver 2 falsos negatius de l'ETE en pacients que havien estat sedats ⁷⁰.

A la Taula 4 es poden veure els resultats que hi ha a la literatura comparativa de les dues tècniques.

Autor	Nº Pacients	Nº FOP	Nº Falsos negatius ETE	Grau curtcircuit
<i>Van Camp G et al</i> ⁶⁵	109	24	2	Important
<i>Clarke et al</i> ⁶⁶	110	24	3	2 lleugers/1 sever
<i>Kühl et al</i> ⁶⁹	111	57	6	Lleuger
<i>Souteyrand et al</i> ⁷⁰	107	42	2	-
<i>Daniels C et al</i> ⁷¹	256	60	7	2 lleugers/5 importants

Taula 4: Falsos negatius de l'ETE en relació amb ETT amb segon harmònic publicats a la literatura.

A la sèrie de Daniels⁷¹, apart de mostrar els falsos negatius de l'ETE, es fa referència a la quantificació del curtcircuit per ETE, ja que dels 46 curtcircuits importants de la sèrie vistos per ETT amb segon harmònic, l'ETE en va quantificar 35 com importants i els altres 6 com lleugers, 5 no els va diagnosticar.

4. AVC CRIPTOGÈNIC

L'AVC es produeix per la interrupció del flux sanguini que irriga el cervell, donant lloc a lesió cerebral, sovint acompanyada de dèficits neurològics clínicament evidents. Al voltant del 85% d'AVC són isquèmics i el 15% restant hemorràgics. Un AVC isquèmic pot ser causat per diferents processos patofisiològics. Molts estudis suggereixen que les causes fonamentals d'un AVC isquèmic són:

- 1) Lesions a grans artèries com pot ser la caròtida interna (20-25% de pacients).
- 2) Lesions a petites artèries cerebrals que donen lloc a un infart lacunar (20% de pacients).
- 3) Processos cardioembòlics com pot ser la fibril·lació auricular (20-25% de pacients).

Entre un 30-40% dels pacients no es troba cap causa que justifiqui l'AVC^{72,73}.

L'AVC criptogènic es defineix com aquell, sense morfologia lacunar, en el que no s'han trobat dades d'aterosclerosi intra o extracranial, fonts embòliques cardíaques o d'altres causes menys freqüents d'ictus (disseccions arterials, vasculitis, ...etc) havent realitzat tots els estudis adients per descartar-les ⁷⁴. Quan s'estudien els pacients d'edat <55 a., el percentatge de pacients sense causa clarament evident augmenta al 64% ⁷⁵.

L'AVC criptogènic inclou probablement una sèrie de diferents patologies, no obstant, quan s'estudien aquests pacients com a grup observem de forma rellevant un percentatge significativament més alt de foramen oval permeable, comparant amb la població sana, o fins i tot comparant amb els pacients amb AVC no criptogènic ⁷⁶.

El diagnòstic de FOP en AVC-criptogènic vs en el grup control estudiats amb ETE i contrast en sèries publicades venen especificats a la Taula 5:

Autor – Publicació - Any	FOP al AVC-criptogènic	FOP al grup control
<i>Lechat P et al. NEJM 1988</i> ⁴⁸	26/60(54%)	10/100(10%)
<i>Webster MW et al. Lancet 1988</i> ⁷⁷	20/40 ((50%)	6/40 (15%)
<i>De Belder MA et al. Circulation 1989</i> ⁷⁸	32/104 (40%)	3/94 (3.2%)
<i>Berthet K et al. Stroke 2000</i> ⁷⁹	35/62 (67%)	-
<i>Lamy C et al. Stroke 2002</i> ⁸⁰	267/581 (46%)	-
<i>Censori B et al. J Neurol Neuros P 1998</i> ⁸¹	17/43 (40%)	6/22 (27%)
<i>Cramer SC et al. Stroke 2004</i> ⁸²	58/95 (61%)	9/49 (19%)
<i>Mattioli AV et al. Cerebrovasc Dis 2003</i> ⁸³	245 (59%)	316 (29%)

Taula 5: Sèries publicades comparant FOP en AVC-criptogènic i FOP en grup control utilitzant l'ETE pel diagnòstic.

Els estudis que han fet servir el DTC amb contrast per detectar FOP en l'AVC criptogènic mostren dades similars, com les que es mostren a la taula 6:

Curtcircuit detectat per DTC	FOP al AVC-criptogènic	FOP al grup control
<i>Klötzsch C et al. Neurology 1994</i> ⁸⁴	77%	27%
<i>Serena J et al. Stroke 1998</i> ⁸⁵	56%	28%
<i>Job FP et al. Am J Cardiol</i> ⁸⁶	66%	43%

Taula 6: Sèries publicades comparant FOP en AVC-criptogènic i FOP en grup control utilitzant el DTC pel diagnòstic.

Per examinar l'associació entre el FOP, l'aneurisma del sèptum interauricular i l'AVC es va publicar un meta-anàlisi realitzat amb 22 estudis ⁷⁶ on es mostra que el FOP apareix entre el 10 i el 44% dels pacients amb AVC-isquèmic en general i entre un 31 i 77% dels pacients amb AVC criptogènic, entre un 4 i 25% si la causa d'isquèmia es coneguda i entre un 3 i 22% si s'estudien controls sans.

	% FOP
Controls sans	3-22%
AVC-isquèmic	10-44%
AVC-isquèmic amb causa coneguda	4-25%
AVC-criptogènic	31-77%

Taula 7: Resultats de la prevalença de FOP en diferents poblacions obtinguts d'un meta-anàlisi realitzat amb 22 estudis publicats ⁷⁶.

L'anàlisi estadístic d'aquests 22 estudis va mostrar una forta relació entre el FOP i l'aneurisma del sèptum interauricular amb l'AVC criptogènic més important en pacients de <55 a. i menys significativa en >55a. (Taula 8).

	Població que compara	OR(95%CI) <55a.	OR(95%CI) >55a
FOP	AVC vs normal	3,10 (2,29-4,21)	1,27 (0,80-2,01)
	AVC-criptogènic vs AVC	6,00 (3,72-9,68)	1,95 (1,20-3,15)
	AVC-criptogènic vs normal	5,01 (3,24-7,75)	1,20 (0,56-2,56)

Taula 8: Anàlisi estadístic obtingut del estudi previ on s'observa la relació existent entre la presència de FOP comparant diverses poblacions i diferenciant entre pacients de <55 i >55 a. ⁷⁶.

4.1. Patrons per RM de tromboembòlia cerebral

El FOP és més freqüent en els pacients amb AVC-criptogènic; no obstant, els mecanismes de l'AVC encara no estan aclarits. La distribució de les lesions es pot estudiar bé amb la tècnica de DWI (Difussion Weighted Imaging) i això pot ser útil per determinar el mecanisme del AVC. Amb aquesta tècnica, les anomalies del teixit es defineixen per àrees d'alta intensitat de senyal, per sobre de DWI, que reflecteixen les lesions agudes isquèmiques. Els neuroradiòlegs identifiquen com isquèmics els següents patrons ⁸⁷.

- *Puntejat* (scattered): diverses lesions en múltiples territoris vasculars (Figura 7).
- Lesions úniques cortico-subcorticals.

Així doncs els infarts múltiples, bilaterals i cortico-subcorticals i no lacunars suggereixen tromboembòlia amb alta probabilitat. D'altra banda, les lesions lacunars, purament corticals o purament subcorticals es poden considerar secundàries a lesions trombòtiques fixes.



Figura 7: Imatge de ressonància magnètica que mostra petites lesions isquèmiques bilaterals (puntejat: *scattered*).

4.2. FOP i AVC-criptogènic

L'interès fonamental per estudiar la persistència del foramen oval resideix en que pot ser la causa d'embòlia paradoxal ⁸⁸. La primera referència al paper del FOP com a font d'embòlia paradoxal s'atribueix a Julius Cohnheim (1839-1844), un protegit de Virchow i Traube, que va descriure un cas fatal d'embolització de l'artèria cerebral mitja en una dona de 35 a. de edat que tenia una trombosi venosa profunda a les extremitats inferiors ⁸⁹. Des d'aleshores s'han reportat casos excepcionals en els que tècniques d'imatge han aconseguit captar trombus en trànsit a través del FOP des de l'aurícula dreta a l'esquerra ^{90,91,92,93} (Figures 8 i 10).

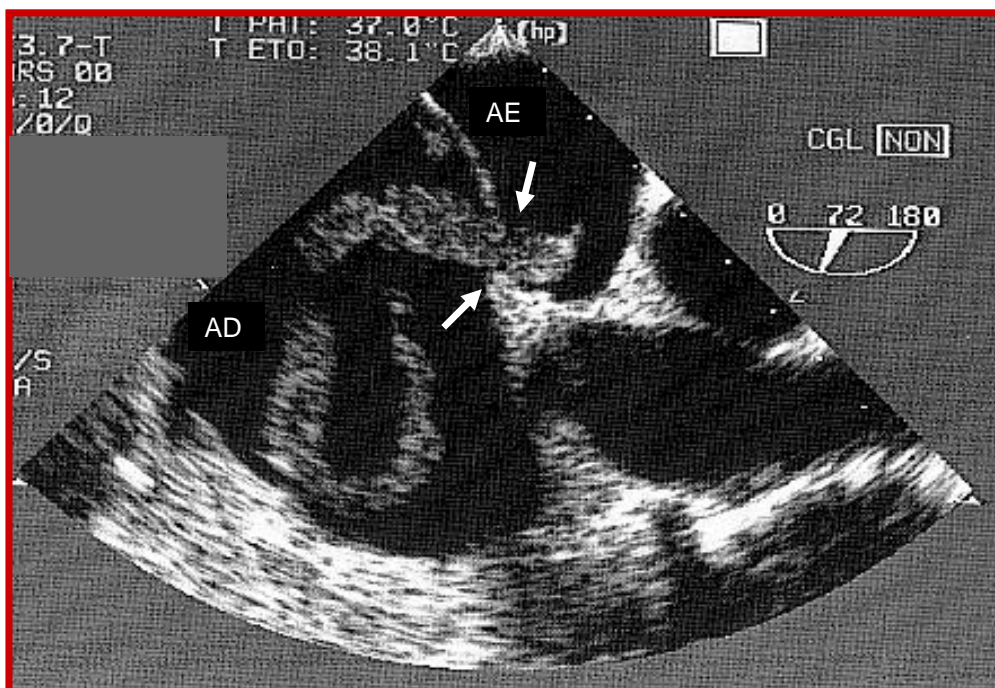


Figura 8: Trombus intraauricular dret, travessant el FOP (fletxes): es tractava d'un pacient de 32 a que va ser intervingut d'emergència per una ruptura esplènica post-traumàtica. En el preoperatori presentava dispnea important que requeria oxigenoteràpia amb una FiO_2 de 1. Durant l'esplenectomia va presentar una parada cardiocirculatòria, que es va remuntar, però el pacient va sortir de quiròfan amb una gran inestabilitat hemodinàmica. Per aquest motiu es va realitzar un ETE, que va mostrar aquesta imatge⁹⁴. AD: aurícula dreta; AE: aurícula esquerra.

En un 40% dels accidents vasculars cerebrals no és possible determinar-hi la causa (criptogènica). L'AVC criptogènica en la població <55 anys s'associa amb freqüència amb el foramen oval permeable (Odds Ratio de 3,1) de forma aïllada i encara és més significativa l'associació amb el foramen oval permeable i aneurisma del sèptum interauricular (Odds Ratio de 15,59)⁷⁶.

El fet de que l'AVC criptogènica s'associï amb una alta prevalença de FOP suggereix que en alguns d'aquests pacients el FOP sigui o la font o el conducte dels

trombes que embolitzen. Hi ha d'altres característiques clíniques que envolten aquests pacients i donen credibilitat a aquesta hipòtesi. En primer lloc, la topografia de l'infart cerebral en l'AVC-criptogènic associat a FOP és suggestiva de patologia embolica ^{72,95}. En segon lloc, la mida del FOP es major en pacients amb AVC criptogènic que en individus sans, i fins i tot que en pacients amb AVC de causa coneguda ^{95,96}, encara que el diàmetre del FOP no influeix en la possibilitat de recurrència ^{96,97}. Per últim, es rellevant la prevalença de FOP en repòs i sense Valsalva en pacients amb AVC criptogènic, comparant amb subjectes sans ⁹⁸.

4.3. Mecanismes de l'embòlia paradoxal

Diverses hipòtesis han intentat explicar el mecanisme d'embòlia paradoxal:

- Els trombes localitzats al sistema venós profund que drena a la cava inferior.
- Els trombes que es formen a l'endoteli mateix del tracte del foramen oval
- Els trombes que es formen al aneurisma del sèptum interauricular que

freqüentment s'associa al FOP (Figura 9).



Figura 9: Ecocardiograma transesofàgic: Pla longitudinal de caves: Les puntes de fletxa assenyalen un petit trombus que està dipositat a la paret del òstium secundum de la fossa oval, en un pacient amb FOP i AVC-criptogènic.

No obstant, a la majoria dels casos es troba a faltar l'evidència de trombus al sistema venós o al cor dret que justifiquin l'embòlia paradoxal.

La hipòtesi de la formació de trombes al tracte del FOP estaria fonamentada en l'estasi de sang a aquest nivell com a conseqüència d'una mínima o nul·la pressió diferencial entre ambdues aurícules. Aquesta hipòtesi està fonamentada en casos anecdòtics o observacions quirúrgiques⁹⁹.

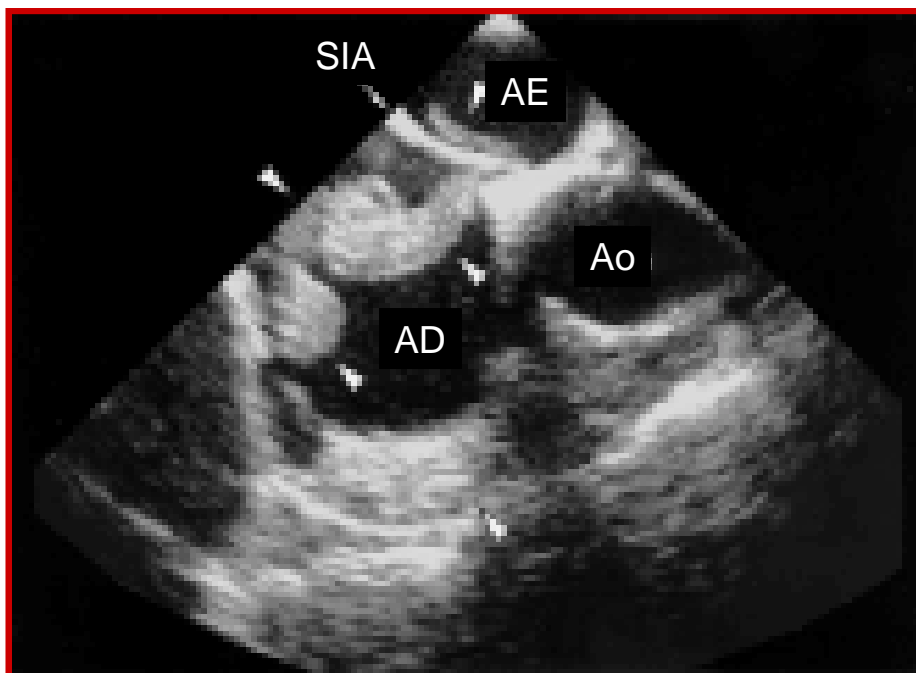


Figura 10 : ETE en plànol longitudinal on es mostra un trombus travessant el FOP: Es tractava d'una pacient de 33a., que presenta una síncope i dispnea. Al TC multiaxial presenta tromboembòlia pulmonar i a la RM múltiples petites zones d'infart. A l'ETE es va trobar aquesta imatge compatible amb trombus travessant el FOP, per lo qual va ser sotmesa a cirurgia emergent. Es va extreure un trombus provenient de la vena cava inferior de >10 cm de longitud, i es va procedir a extraure el trombus, tancar el FOP i col·locar un filtre a la vena cava inferior ⁹³. AD: aurícula dreta; AE: aurícula esquerra; Ao: aorta; SIA: sèptum interauricular; les puntes de fletxa assenyalen el trombus.

El cas de la Figura 10 no és freqüent, el cert és que rarament s'ha pogut demostrar trombosi venosa a les venes que drenen a la vena cava inferior ¹⁰⁰ ni relacionar l'AVC amb una situació desencadenant amb maniobra de Valsalva, que justifiqui un augment de la pressió de l'aurícula dreta ⁸⁰. Recentment un estudi multicèntric (PELVIS: Paradoxical Embolism Large Veins Ischemic Stroke) realitzat en 5 centres amb pacients inclosos entre 18 i 60 anys han comparat les troballes en 2 grups

de pacients, un amb 49 AVC de causa coneguda i l'altre amb 46 AVC criptogènic, diagnosticant FOP en 19% del primer grup i 61% en el segon; el segon grup tenia menys factors de risc i era més jove; a tots els pacients se'ls va practicar un venograma amb RM que va mostrar trombosi venosa profunda en 4% del primer grup i 20% del segon ($p < 0.03$), suggerint que l'embòlia paradoxal provenint dels trombes de les venes de la pelvis pot ser una de les causes dels events embòlics en el grup de pacients amb AVC criptogènic ⁸². És important estudiar la presència de trombosi venosa profunda quan es diagnostica un AVC criptogènic, ja que aquesta dada dona valor al diagnòstic d'embòlia paradoxal, quan es diagnostica un FOP. En autòpsies de pacients amb embolisme paradoxal, 22% dels individus presentaven trombosi venosa pèlvica com a única font de trombes ^{101,102}. En 769 RM consecutives, troben trombosi venosa profunda en 167, de les quals 20% corresponen de forma aïllada a les venes pèlviques ¹⁰³. La trombosi profunda de les venes pèlviques s'ha identificat tant en l'embolisme pulmonar criptogènic, com en l'AVC criptogènic ^{104,105,106}. Pot ser de particular importància estudiar les venes de les cames. Un estudi va suggerir que les embòlies que provenen de les venes del cames tendeixen a ser petites i asimptomàtiques quan afecten al pulmó, però són clínicament significatives quan afecten al teixit cerebral ⁷⁴.

4.3.1. Anomalies del sèptum interauricular i arítmies

Com a resultat de anomalies localitzades en el sèptum interauricular s'ha plantejat la hipòtesi de que les arítmies auriculars més freqüents en aquests pacients podrien condicionar la formació de trombes en el tracte del FOP que serien la causa d'embòlia paradoxal. Aquesta relació ha estat poc estudiada, però Berthet et al ⁷⁹ demostren en 62 pacients de <55 anys d'edat amb AVC criptogènic, que la presència d'alguna anomalia en el sèptum interauricular (ASI i/o FOP) condiciona una més alta probabilitat d'induir fibril·lació auricular durant l'estudi electrofisiològic: 58% en el

grup amb anomalies en el sèptum vs 25% en els pacients sense anomalies (OR 4,1; 95% CI 1,3-12,7; P<0,02)

4.4. Estratificació del risc de embòlia

4.4.1. Característiques del FOP. Mesura i curtcircuit

Es important definir la morfologia i hemodinàmica del FOP per tal de poder inferir si aquestes característiques podrien discriminar quins FOPs requeririen un tractament més agressiu que d'altres. Haussman et al ¹⁰⁷ han estudiat 78 pacients amb FOP i els van dividir en 3 grups: 1) 21 pacients amb AVC i evidències d'embòlia paradoxal; 2) 30 pacients amb AVC i sense evidències d'embòlia paradoxal; 3) 27 pacients sense AVC. Els resultats van mostrar que en el grup 1 el grau de curtcircuit era important i el diàmetre mig del FOP era de 7,1 mm, en el grup 2 el grau de curtcircuit era lleuger o moderat i el diàmetre mig del FOP era de 4,4 mm i en el grup 3 el grau de curtcircuit era mínim o lleuger i el diàmetre mig del FOP era de 3 mm.

Encara que la forma de mesurar el curtcircuit i el diàmetre del FOP és diferent, els resultats del estudi de Homma et al ¹⁰⁸ en 74 pacients que compara AVC no criptogènic i AVC criptogènic són també en la mateixa línia que l'estudi previ, ja que troba una obertura del FOP en AVC no criptogènic de 0,6 mm i un curtcircuit amb una mitja de 1,6 bombolles a l'aurícula esquerra, mentre que en el grup amb AVC criptogènic la obertura del FOP es de 2,1 mm i el curtcircuit de 16 bombolles a l'aurícula esquerra.

4.4.2. FOP i aneurisma del sèptum interauricular

L'aneurisma del sèptum interauricular s'associa en moltes ocasions al FOP. S'aconsella que la mesura del desplaçament màxim del sèptum interauricular es fassi en mode-M (Figura 11):

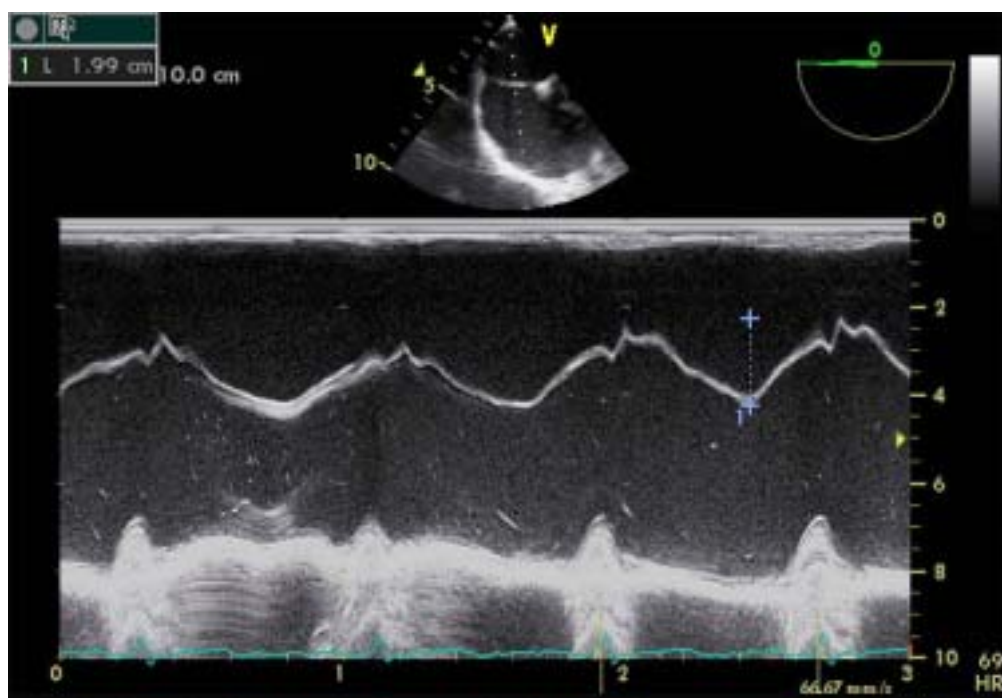


Figura 11: Mesura d'un aneurisma del sèptum interauricular en mode-M

A la literatura s'ha mostrat com mesurar l'aneurisma del sèptum interauricular, però no s'ha tingut en compte la variabilitat de la mesura segons el moment en que es fassi (Figura 12).

Agmon et al ³⁰ determinen la freqüència d'ASI en un grup control i en un grup amb AVC isquèmic i troben diferències significatives entre ambdós grups (2,2% vs 7,9%; $p < 0.002$). Un 56% dels pacients amb ASI tenien FOP i en un 86% dels pacients amb la combinació FOP+ASI no tenien altres fonts d'embòlia en l'ETE.

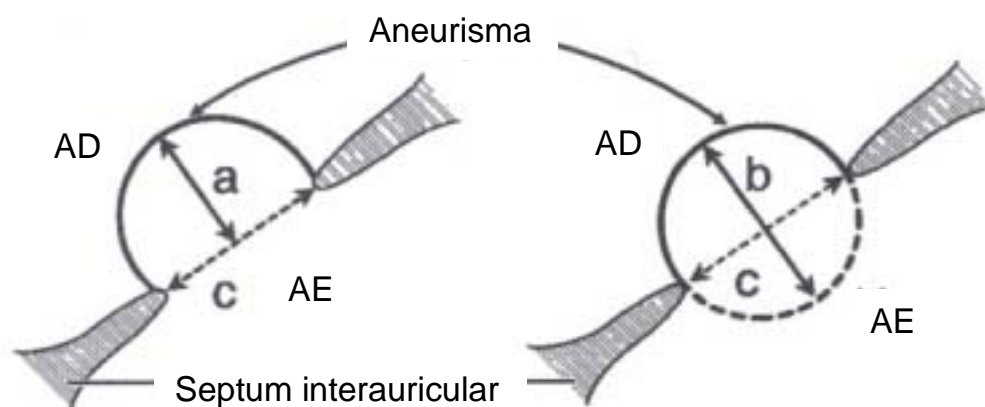


Figura 12: *Diagrama de la mesura del sèptum interauricular: esquerra: sèptum interauricular fix amb una excursió de ≥ 15 mm (a); dreta: excursió bilateral del sèptum durant el cicle respiratori de ≥ 15 mm (b)*³⁰. Si durant tot l'estudi no aconseguim un batec en el qual el sèptum interauricular es desplaci al cantó contrari, l'excursió que estarem mesurant, segurament serà la meitat de l'excursió possible del sèptum i estarem infravalorant el diagnòstic d'aneurisma del sèptum interauricular.

La correlació entre la morfologia i quantificació del curtcircuit del FOP i les recurrències les fa De Castro et al⁹⁸ i troba en 350 pacients amb AVC isquèmic que els FOPs amb curtcircuits en repòs i hipermobilitat del sèptum interauricular tenen un risc més alt de recurrència. La probabilitat de recurrència en el grup de pacients amb baix risc era del 4,2% vs un 12,5% en el grup amb alt risc ($p < 0.05$) als 3 anys. De tota manera, els mecanismes pels quals un sèptum hiper mòbil implicaria més risc d'embòlia paradoxal son desconeguts, i una de les hipòtesis que es consideren és el fet de que el FOP s'obre en front de la desembocadura de la vena cava inferior a l'aurícula dreta i que hi podria haver un flux preferencial cap al sèptum i que en cas de FOP provocaria el seu desplaçament cap a l'esquerra. Una altre hipòtesi seria la formació de trombus en el sèptum interauricular. Mügge et al¹⁰⁹ troben en un estudi multicèntric en 195 pacients

amb aneurisma del sèptum interauricular (amb criteri d'excursió de 10 mm) 2 trombus, un al cantó dret del sèptum i l'altre al costat esquerra.

Encara que el disseny dels estudis realitzats, i les poblacions estudiades no son superposables, en el meta-anàlisi d'Overell et al ⁷⁶ podem observar una prevalença molt més alta de FOP amb ASI en pacients joves (<55a) amb AVC-criptogènic tant en estudis que comparen amb la població global d'AVC com els que comparen en població normal. La prevalença del FOP aïllat no mostra diferències tan marcades. Els estudis en pacients amb AVC-criptogènic en >55 a., el FOP perd significació i no hi ha estudis que valorin el significat de l'associació FOP+ASI per aquesta franja d'edat Veure Taula 9:

Anomalia SIA	Població que compara	OR(95%CI) <55a.	OR(95%CI)>55a
FOP	AVC-criptogènic vs AVC	6,00 (3,72-9,68)	1,95 (1,20-3,15)
	AVC-criptogènic vs normal	5,01 (3,24-7,75)	1,20 (0,56-2,56)
FOP+ASI	AVC-criptogènic vs AVC	17,09 (2,19-133,46)	-
	AVC-criptogènic vs normal	23,93 (3,09-185,42)	-

Taula 9: Risc d'associació de FOP i FOP amb ASI comparant població amb AVC-criptogènic, població amb AVC global i població normal diferenciant entre < 55 i > 55 a.

La presència d'aneurisma del sèptum interauricular s'ha relacionat amb el pitjor pronòstic clínic dels pacients amb AVC-criptogènic al any de seguiment en l'anàlisi d'una sèrie de 117 malalts, similar a aquesta que aquí es presenta publicada conjuntament pels serveis de Neurologia i el de Cardiologia del nostre Hospital ⁵⁷.

4.4.2. FOP i recurrències

Així com la patofisiologia del AVC criptogènic continua sent estudiada, els clínics reconeixen que el tractament mèdic en pacients amb aquesta patologia cursa amb un percentatge elevat de recurrències. El risc anual de recurrència de AVC-criptogènic es xifra entre el 3 i el 16% segons les sèries i la presència d'una anomalia cardíaca augmenta el risc d'AVC fins a 5 vegades ¹¹⁰. Com podem veure a la taula adjunta, les diferents series publicades mostren freqüències de recurrència molt disperses:

Autor	Any	N	% recurrència/anual
Comess KA, et al ¹¹¹	1994	145	16%
Mas JL, et al ¹¹²	1995	132	3,4%
Bogousslavsky J, et al ¹¹³	1996	140	3,8%
De Castro S, et al ⁹⁸	2000	350	5,4%
Mas JL, et al ¹¹⁴	2001	581	1-3,8%
Mohr JP, et al ¹¹⁵	2001	265	7,8%
Homma S, et al ⁹⁶	2002	630	6,4-7,2%

Taula 10: Recurrència anual en sèries publicades d'AVC-criptogènic.

Mas et al ¹¹⁴, troba un 1% de recurrència quan l'AVC criptogènic no s'associa a cap anomalia del sèptum interauricular (FOP amb o sense aneurisma), i d'un 3,8% quan s'associa FOP amb aneurisma del sèptum. La recurrència als 4 anys és del 2,3% en pacients amb FOP aïllat i del 15,2% en FOP associat a aneurisma del sèptum interauricular.

En canvi, un subestudi del PICSS ⁹⁶ no troba diferències significatives entre el grup de pacients amb FOP (recurrència del 7,2%) i els pacients amb AVC criptogènic sense FOP (6,4%). Aquest estudi tampoc troba cap relació entre la recurrència i l'associació del FOP amb ASI o amb FOPs de mida gran.

4.5. AVC-criptogènic i alteracions hematològiques

Hi ha pacients amb AVC-criptogènic i FOP que presenten també anomalies hematològiques associades. Els estats d'hipercoagulabilitat provoquen la formació de trombes intravasculares. En molts dels treballs de valoració del paper del FOP en l'AVC criptogènic s'ha ignorat el paper de les anomalies hematològiques associades.

4.5.1.Hipercoagulabilitat venosa

Amb l'arribada de les tècniques de tancament percutani del FOP, la necessitat de seleccionar adequadament els pacients candidats al tancament ha obligat a que els estudis hematològics siguin més acurats. La majoria d'estudis a la literatura que aporten resultats de tancament percutani amb diferents dispositius han exclòs els pacients amb altres causes possibles de AVC apart del FOP.

Les dades que tenim actualment al abast son limitades, la prevalença d'estats d'hipercoagulabilitat venosa sembla que sigui baixa en pacients amb AVC i FOP, quan comparem amb d'altres manifestacions de trombosi venosa en altres localitzacions ¹¹⁶.

Van ser diagnosticats entre un 6 i un 11% d'estats d'hipercoagulabilitat en pacients seleccionats per tancament en dues institucions diferents ¹¹⁷⁻¹¹⁸, i un 11% dels pacients tenien història de tromboembolisme venós ¹¹⁸.

Si estudis més amplis ho confirmen, aquesta baixa prevalença pot suggerir que apart dels tradicionals estats d'hipercoagulabilitat venosa, altres factors poden contribuir al risc d'AVC en la població amb FOP. La baixa incidència de trombosi venosa profunda i tromboembolisme pulmonar en el moment del AVC pot ajudar a mantenir aquesta hipòtesi ⁸⁰. No obstant, hi ha d'altres localitzacions de trombosi venosa freqüentment no estudiades, com la pelviana, que poden també participar del fenomen tromboembòlic i la hipercoagulabilitat.

En 125 pacients amb AVC-isquèmic, Pezzini et al ¹¹⁹ van estudiar la presència de FOP, les anomalies de la trombofilia, detectant els nivells de protrombina i el factor V de Leiden, i es va trobar que les alteracions en la protrombina eren mes freqüents en el grup de pacients amb FOP que en el control (11% vs 2%; $p<0,05$) i també entre el grup de pacients amb AVC amb i sense FOP (11% vs 1,1%) ($p<0,05$).

Prevalença d'anomalies hematològiques suggestives d'hipercoagulabilitat venosa en pacients amb FOP, comparant amb pacients amb trombosi venosa profunda i amb pacients sans ¹¹⁶ (Taula 11):

	Població sana	Trombosi venosa profunda	AVC+FOP
Factor V Leiden	5-15	20-50	10
Protrombina	2-5	6-16	18
↑ factor VIII	11	16-25	?
↑ homocisteïnèmia	?	5-33	0
Ac antifosfolipid	0-17	15-20	12
Lipoproteïna	0-7	20	?
↓ proteïna S	?	1-3	3
↓ proteïna C	0,2-0,4	3-4	0
↓ antitrombina	0,05-1	1-4	3
Disfibrinogèmia	?	0,8	?

Taula 11: Prevalença d'anomalies hematològiques relacionades amb hipercoagulabilitat venosa comparativament entre població sana, població portadora de trombosi venosa profunda i població amb AVC i FOP.

4.5.2. Hipercoagulabilitat arterial

Hi ha poca informació al abast sobre la presència d'estats d'hipercoagulabilitat arterial en pacients amb AVC i FOP. Les dades de que es disposa figuren a la Taula 12^{120,121,122}. L'estudi de la presència d'anticossos antifosfolipid ha estat incompleta i sovint limitada als anticossos anticardiolipina. Quan les dades referides estan limitades a aquests anticossos, la prevalença de la síndrome antifosfolipid sembla baixa (entre un 3 i un 12%)^{120,122}. Sembla que quan l'estudi és més extens i inclou la resta d'anticossos antifosfolipid, el percentatge dels pacients que poden tenir aquesta anomalia associada a FOP i AVC pot estar al voltant del 44%¹²³. Aquest estudi demostra la presència d'estat d'hipercoagulabilitat arterial en un 63% dels pacients amb FOP i AVC (Taula 12). Això podria explicar les recurrències d'AVC una vegada tancat el FOP amb dispositiu, sobretot en pacients en que no queda curtcircuit residual.

	Població sana	Trombosi venosa profunda	AVC+FOP
Ac antifosfolipid	0-17	2-45	3-43
↑ homocisteïnèmia	?	1,3-1,5	0
↑ lipoproteïna	0-7	33%	?
Disfibrinogèmia	<12	<1%	?

Taula 12: Prevalença d'anomalies hematològiques relacionades amb hipercoagulabilitat arterial comparativament entre població sana, població portadora de trombosi venosa profunda i població amb AVC i FOP.

4.5.3. Test de detecció d'estats d'hipercoagulabilitat

El dèficit de proteïna C i de proteïna S són els únics que no es poden detectar en pacients anticoagulats amb dicumarínics, i no està clar que valgui la pena suspendre l'anticoagulació durant 2-3 setmanes per poder fer correctament la seva determinació.

La determinació completa dels anticossos antifosfolipid és complexa i laboriosa per a fer-la correctament, ja que s'ha de mesurar: Ac anticardiolipina, anti-B₂glycoprotein 1, i al menys 2 mètodes de determinació de l'anticoagulant lúpic ^{124,125}. Els criteris diagnòstics inclouen la presència de títols moderats o alts d' IgG o IgM anticardiolipina, anti-B₂glycoprotein o anticoagulant lúpic. Si la primera determinació és positiva, la repetirem al cap de 6-8 setmanes per confirmar la positivitat dels Ac antifosfolipid. Una vegada fet el diagnòstic, es recomanarà anticoagulació oral indefinida ^{124,125}.

També es recomana confirmar el diagnòstic en una segona determinació en casos de nivells de factor VIII elevats, dèficit de proteïna C, dèficit de proteïna S i dèficit d'antitrombina. A la hiperhomocisteïnèmia repetirem la determinació a les 3-4 setmanes d'haver iniciat el tractament vitamínic suplementari.

En l'actualitat les proves hematològiques que es recomana que es practiquin per esbrinar si hi ha un estat d'hipercoagulabilitat ¹¹⁶ que promogui l'AVC criptogènic són:

- Factor V de Leiden: es pot fer en un anàlisi del DNA i es pot fer en qualsevol moment i amb qualsevol tractament.
- Mutació de la protrombina G20210A: és un anàlisi del DNA i es pot fer en qualsevol moment i amb qualsevol tractament.
- Elevació del Factor VIII: el risc està augmentat si l'activitat està per sobre del 150%.
- Anticossos antifosfolipid: dRVVT, anticossos anticardiolipina, altres test anticoagulants del lupus: es pot fer sense problemes en pacients que estiguin prenent heparina o dicumarínics, sense que els resultats estiguin artefactats.
- Homocisteïnèmia: s'ha de fer en dejú i després d'una ingesta suplementària.

- Proteïna S: es determina l' antigen lliure de la proteïna S: estarà normalment disminuïda en pacients que estiguin prenent dicumarínics, tinguin insuficiència hepàtica o anticossos antifosfolipid.
- Proteïna C: per valorar la deficiència de la proteïna C, la qual estarà ja disminuïda si el pacient està prenent dicumarínics, té insuficiència hepàtica o anticossos antifosfolipid.
- Activitat antitrombina: per valorar la deficiència d'antitrombina: està ja disminuïda en pacients que estiguin prenent heparina o amb insuficiència hepàtica.
- Temps de trombina: per a quantificar la disfibrinogenèmia

4.6. Opcions terapèutiques del FOP

El diagnòstic del FOP després d'un AVC implica la indicació de tractament antiagregant o anticoagulant per reduir el risc de recurrència. L'estudi de la persistència de FOP ha adquirit gran interès, des de que han aparegut dispositius de tancament que poden ser col·locats percutaniament, com alternativa al tractament mèdic o quirúrgic, i es plantegen fonamentalment en pacients amb contraindicacions per antiagregació - anticoagulació, o en aquells que ja han presentat una recidiva amb tractament mèdic. En l'actualitat encara no està ben definit el grup en que està indicat el tancament, però en molts centres de referència ho fan en la majoria de malalts en que la clínica és clara, el curtcircuit és important i està contraindicada l'anticoagulació.

4.6.1. Tractament mèdic

Els estudis realitzats per establir el tractament en l'AVC criptogènic són poc extensos i la majoria de les vegades no randomitzats. La resultant d'aquests estudis sempre ha quedat indefinida, de manera que no ha resultat cap tractament

significativament millor que els altres. El risc de recurrència podria ser tan alt com del 16% o tan baix com el 0,6% ^{126,127}. El 16% de recurrència implicaria una actitud agressiva amb el FOP, per tal de prevenir les recurrències, mentre que el 0,6% confereix poc perill a la trobada del FOP. És curiós, que fins i tot els experts en el tema no es posin d'acord respecte a quin es el millor tractament mèdic. A l'actualitat, els pacients que han patit un AVC criptogènic, poden ser donats d'alta del hospital amb dos tipus de tractament: antiagregant o anticoagulant, i en cas de haver diagnosticat un FOP amb curtcircuit important, també es pot plantejar tancar-lo amb un dispositiu.

El cert és que no hi han estudis que comparin el tractament mèdic amb antiagregació, anticoagulació i tancament quirúrgic o percutani amb dispositiu.

Comess et al ¹²⁸ va publicar el seguiment de 33 pacients amb FOP i presumible embòlia paradoxal que no van fer cap tipus de tractament i els va seguir durant 18 mesos trobant una recurrència del 16% per any.

Mas et al ¹¹² varen seguir 132 pacients <60 anys amb FOP i AVC criptogènic tractats amb aspirina (250-500 mg/dia) o anticoagulació oral (INR 2-3) amb una taxa de recurrències de 3,4% al any (combinant AVC i AVC-transitori). Dades similars varen donar els resultats del Lausanne Stroke Registry ¹¹³ en el qual els pacients rebien aspirina (250-500 mg/dia) o anticoagulació amb dicumarínics (INR 2-3) amb una taxa combinada de recurrència del 3,8% als 3 anys i sense diferències entre ambdós tractaments.

Mas et al ¹¹⁴ va fer un estudi prospectiu comparant la recurrència en pacients tractats amb aspirina 300 mg/dia i als 4 anys la recurrència per AVC va ser del 2,3% en pacients amb FOP aïllat, 15,2% en FOP+ASI, 4,2% en pacients sense cap anomalia del sèptum, i 0% en ASI aïllat. El risc combinat d'AVC i AVC-t als 4 anys en pacients amb FOP va ser de 19,2% en FOP+ASI, 5,6% en FOP aïllat i 6,2% en el grup sense cap anomalia en el sèptum. Veure Taula 13:

Risc als 4 anys	FOP aïllat	FOP+ASI	Cap anomalia SIA
AVC	2,3%	15,2%	4,2%
AVC /AVC-t	5,6%	19,2%	6,2%

Taula 13: Risc als 4 anys de recurrència, d'AVC i AVC-transitori (AVC-t).

L'aneurisma del sèptum interauricular de forma aïllada no va representar cap factor de risc per la recurrència. Crida l'atenció la similitud en les recurrències del grup amb FOP aïllat i el grup sense cap anomalia en el sèptum, ni FOP, ni ASI.

L'estudi WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study) ¹¹⁵ va randomitzar 2206 pacients amb AVC–isquèmic a aspirina (325 mg/dia) vs warfarina (INR 1,4-2,8). Amb un seguiment de 2 anys, no va trobar diferències entre tractaments

L'estudi PICSS (PFO Cryptogenic Stroke Study) era un subestudi del WARSS i va avaluar 630 pacients per ETE i només van trobar FOP en 39% de pacients en front d'un 29,9% en l'AVC de causa coneguda, i tot i la baixa prevalença de FOP en el grup amb AVC-criptogènic, la diferència va ser significativa ($p<0,02$). Els FOPs més grans els va trobar en el grup amb AVC-criptogènic ($p<0,001$) (20% vs 9,7%). No va trobar diferències entre els tractats amb aspirina o amb warfarina. Tampoc va trobar que la mida del FOP, ni la presència de ASI influïssin en les recurrències ⁹⁶.

Altres suggereixen que solament el tractament anticoagulant és efectiu.

En el model de decisió teòric de Markov que proposa Nendaz ¹²⁹, l'eficàcia atribuïda segons la literatura al tractament anticoagulant es del 70% (range: 60-80), mentre que l'eficàcia atribuïda al tractament antiagregant es del 20% (range: 10-40).

Existeix actualment la tendència a que el diagnòstic de FOP en pacients joves amb AVC-criptogènic impliqui l'inici d'anticoagulació ¹³⁰.

4.6.2. Tractament mèdic del AVC amb FOP en pacients amb estat d'hipercoagulació

Mentre no hi hagin treballs aleatoris, sembla raonable en pacients amb presumible embòlia paradoxal i AVC criptogènic, administrar tractament anticoagulant, amb INR 2-3, especialment en pacients amb estats d'hipercoagulabilitat.

Giardini et al han tancat amb dispositiu percutani el FOP a 72 pacients, dels quals 20 tenen una alteració a la trombofilia., i amb un temps de seguiment similar en els dos grups de pacients, hi ha 3 recurrències sense afectar significativament més al grup amb alteració a la trombofilia ¹³¹.

Actualment hi ha un estudi en marxa que donarà informació del maneig dels pacients amb estat d'hipercoagulabilitat, FOP i AVC; l'estudi es designa amb les sigles RESPECT.

4.6.3. Tractament quirúrgic

La reparació del sèptum interauricular va ser un dels primers defectes cardíacs que varen intentar ser corregits amb la cirurgia. Al 1947 Cohn ho va intentar de forma experimental en gossos, i després de uns quants intents fallats, al 1953, Gibbon va aconseguir una reparació exitosa del sèptum interauricular amb circulació extracorpòria i en el 1955 amb parada cardiocirculatòria a Alemanya ².

Homma et al ¹³² varen descriure l'evolució en 28 pacients amb AVC-criptogènic als que s'havia tancat quirúrgicament un FOP i als 19 mesos de seguiment sense cap tractament mèdic, 4 pacients (14%) havien presentat recurrència: 1 AVC i 3 AVC-t.

Dearani et al ¹³³ analitzen 91 pacients amb AVC criptogènic als que s'els havia tancat quirúrgicament el FOP (82 sutures i 9 pegats) i troben una recurrència del 16.6%. L'única dada que va trobar significativa en quan a predir els pacients que farien

recurrència va ser l'antecedent de múltiples events embòlics neurològics previs ($p < 0.05$).

Devuyst et al ¹³⁴ va seleccionar 30 pacients d'una sèrie de 138 amb FOP i AVC-criptogènic per tancament quirúrgic del FOP i els criteris que va utilitzar per aquesta selecció van ser 2 dels següents:

- AVC recurrent, o múltiples lesions isquèmiques en la RM
- FOP+ASI
- Curtcircuit sever (>50 bombolles a l'aurícula esquerra)
- maniobra de Valsalva o tos previs al AVC.

En el seguiment a 2 anys i sense cap tipus de tractament anti-trombòtic, no hi varen haver nous events cerebrovasculars. Pot tindre sentit aplicar aquests criteris o alguns d'ells a la selecció de pacients per tancament percutani.

4.6.4. Tractament amb dispositiu implantat per via percutània

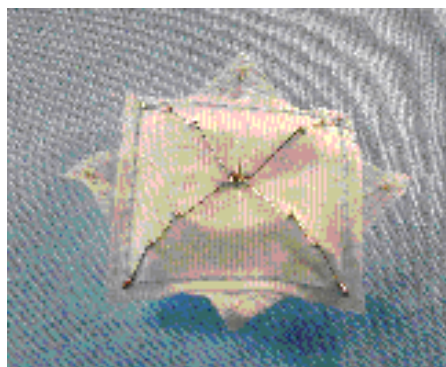
Sempre s'havia pensat en la possibilitat d'un dispositiu col·locat de forma semi-invasiva, de manera que al 1951 i de forma experimental es van introduir a través de l'orelleta esquerra uns discs que quedaven col·locats a ambdós costats del sèptum interauricular. Gross ho va fer en humans i va ser un fracàs ja que els tres pacients als que els va col·locar el dispositiu van morir per dislocament dels discs. El tancament percutani dels defectes del sèptum interauricular es va iniciar de forma experimental en gossos fent servir un dispositiu de paraigües per King i Mills al 1973, i ells mateixos ho van provar després en humans al 1974 ¹³⁵. El dispositiu de King-Mills es va utilitzar en molts pacients amb èxit, però la seva col·locació era difícil i precisava d'introductors molt grossos (22F) per alliberar el dispositiu ¹³⁶. Aquest dispositiu no va estar mai a l'abast de tothom i no va ser utilitzat a la pràctica clínica habitual.

Rashkind, el pioner en la septostomia paliativa a la transposició de grans artèries, va aconseguir dissenyar un model de dispositiu que es podia introduir amb un 16F i a la Universitat de Yale es va iniciar un estudi pilot amb pacients als que es tancava el defecte. Davis, de l'escola de Rashkind i Lock a la mitja part d'un partit de beisbol a Boston van fer un redisseny que va canviar totalment el disseny de Rashkind, de forma que s'assemblava més aviat al pegat de pericardi que es posa a la cirurgia, i que es podia fer amb diferents mides segons l'amplitud del defecte. El primer d'aquests dispositius es va implantar al Children's Hospital de Boston a un noi escalador que al cap d'una setmana ja estava de nou pujant muntanyes, però encara que no hi van haver embolitzacions, es considerava no del tot estable i es va decidir que el diàmetre fos un 30% més gran, i aquest va ser el disseny base en el qual es fonamenten els dispositius actuals que s'utilitzen per tancar tant comunicacions interauriculars com foramen oval permeable. Es tracta de dos paraigües oposats que s'auto-expandeixen atrapant entre ells les vores del sèptum interauricular natiu ¹³⁷. Una de les avantatges d'aquest model era que es podia recaptar en cas de que quedés mal posat o que embolitzés. Aquest dispositiu es va implantar en uns 900 pacients durant la dècada dels 90 amb bons resultats. Els primers 36 pacients amb FOP i AVC que varen ser tractats amb aquest dispositiu varen ser comunicats per Bridges al 1992 ¹³⁸. La principal complicació va ser que amb molta freqüència (84% dels casos) es comprovava la fractura d'un dels braços metàl·lics del paraigües en el primer any post-implantació. Segons sembla això era per la força del cor bategant que actuava sobre els braços metàl·lics i la poca resistència a ser doblegats continuadament pel material utilitzat. Per aquest motiu, es va decidir canviar el material per un altre metall no ferrós d'especials característiques, amb més flexibilitat, anomenat MP35n. Els dispositius actualment utilitzats pel tancament del FOP són el CardioSEAL i l'Amplatzer (Figura 13), ambdós aprovats per la FDA. L'Amplatzer per tancament de FOP és específic pel FOP perquè el de tancament de la

CIA, deixava moltes fuges. Hi ha dispositius de 3 mides: 18, 25 i 35 mm., sent el de 25 mm el més utilitzat. La mida a la que ens referim és la del disc del cantó de l'aurícula dreta, la mida del disc que queda a l'aurícula esquerra és més petita. El CardioSEAL està aprovat per fer-lo servir en pacients amb AVC-criptogènic recurrent, en els que es suposa l'embòlia paradoxal a través del FOP, en els que ha fallat el tractament convencional, considerant que el tractament farmacològic convencional és l'anticoagulació a dosi terapèutiques ¹³⁹, i advertint que l'efectivitat d'aquest dispositiu en aquesta patologia no està demostrada. El nou dispositiu StarFlex és un dispositiu d'última generació que és derivat del CardioSeal.



Amplatzer - FOP



CardioSeal FOP

Figura 13: Aspecte dels dispositius Amplatzer (*esquerra*) i CardioSeal (*dreta*) per tancament del foramen oval permeable.

En l'actualitat s'ha ocluït el FOP a més de 13.000 pacients i hi ha un estudi en marxa amb 1.600 pacients randomitzats a tractament percutani vs tractament mèdic òptim. Aquest estudi s'anomena RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO closure to Established Current Standard of Care Treatment) i

s'està realitzant amb Amplatzer. Els dispositius dels que disposem actualment permeten plantejar el tancament del FOP en pacients amb AVC presumptament embòlic, sobretot estaria indicat en aquells pacients que ja han presentat una recurrència o tenen problemes per a ser anticoagulats. No obstant, s'han reportat en diferents sèries la recurrència d'AVC quan s'ha ocluit el foramen oval. En els resultats del tancament amb dispositiu del FOP, hi ha una gran disparitat, ja que el numero de recurrències oscil·la entre el 0 i el 3,2% segons les series. A la Taula 14, que es mostra a continuació es poden veure els resultats de les sèries publicades fins l'actualitat amb la freqüència de complicacions i recurrències que han presentat.

Autor	N	Fuges 6 mesos	Complicacions.	Recurrències	Èxits
<i>Sievert et al</i> ¹⁴⁰	281	5,5%	3%	4,3%(1er any)	1
<i>Braun et al</i> ¹⁴¹	276	4%	4%	1,7%(1er any)	0
<i>Bruch et al</i> ¹¹⁷	66	0%	3%	0	0
<i>Wahl et al</i> ¹⁴²	152	21%	7%	4,9%(1er any)	0
<i>Martin et al</i> ¹²⁰	110	47%	6%	2,1(5 anys)	0
<i>Du et al</i> ¹⁴⁴	18	0	0	0	0
<i>Chatterjee T</i> ¹⁴³	55	4%	1%	0	0

Taula 14: Fuges als 6 mesos, complicacions, recurrències i èxits a les sèries de tancament percutani publicades.

Khositseth et al¹⁴⁵ descriu un percentatge de recurrències, en una sèrie de 103 pacients, amb foramen oval tancat del 3,6% als 36 mesos, suggerint que hi hagi més d'un mecanisme responsable del esdeveniment isquèmic.

També son diferents els tractaments post-col.locació de dispositiu, segons les sèries, com es mostra a la Taula 15.

Autor	Tractament post-dispositiu	Duració tractament post
<i>Braun et al</i> ¹⁴¹	AAS (100 mg/dia) + Clopidogrel (75 mg/dia)	12 mesos 6 mesos
<i>Bruch et al</i> ¹¹⁷	AAS (100 mg/dia)	6 mesos
<i>Martin et al</i> ¹²⁰	AAS (325 mg/dia)	6 mesos
<i>Du et al</i> ¹⁴⁴	AAS (81 mg/dia)	-
<i>Windecker et al</i> ¹²⁷	AAS (100 mg/dia)	3-6 mesos
<i>Vall d'Hebron</i>	AAS (325 mg/dia)	3 mesos

Taula 15: Diferents tractaments i duració dels mateixos administrats després de la col·locació del dispositiu segons les sèries publicades.

Recentment s'han comunicat 29 events cardíacs en pacients portadors d'Amplatzer pel tancament de CIA, amb 4 morts i 66% dels events succeïts tardanament després de la col·locació del dispositiu, en forma de perforació cardíaca a partir de la paret anterosuperior de l'aurícula i de la paret aòrtica¹⁴⁶. L'hipòtesi és que el dispositiu transmet forces de deformació als teixits que serveixen de punt d'ancoratge que serien l'aorta i la vora anterosuperior de l'aurícula, donant lloc a perforació cardíaca.

Les indicacions per tancament del FOP amb dispositiu aprovades per la "United States Food and Drug Administration"¹⁴⁷ son :

CardioSeal i Amplatzer per FOP estan indicats en:

- Tancament del FOP en pacients amb AVC criptogènic recurrent que presumiblement ha induït embòlia paradoxal, havent fallat el tractament mèdic convencional.

Altres indicacions que semblen justificades son:

- Tancament del FOP en un primer episodi d'AVC en malalts que tenen

contraindicació pel tractament anticoagulant.

- Tancament del FOP en un primer episodi d'AVC per presumible embòlia paradoxal, en pacients amb problemes per a seguir un tractament anticoagulant (futurs embarassos, esports de risc,...)
- Desaturació sistèmica d'oxigen deguda a curtcircuit dreta-esquerra en absència de hipertensió arterial pulmonar (ex.: platipnea-ortodeòxia, infart de ventricle dret).
- Submarinistes que han presentat un primer episodi d'AVC durant la descompressió.

Indicacions no justificades actualment:

- Tancament del FOP quan s'hagin observat embòlies perifèriques o coronàries presumiblement secundàries a embòlia paradoxal.
- AVC, AVC-t, embòlia perifèrica o coronària considerada secundària a embòlia paradoxal associades a estats d'hipercoagulabilitat.
- Migranya acompanyada amb aura.
- Embòlia grassa post-traumàtica sospitosament travessant el FOP.

4.6.5. Implicacions dels estats d'hipercoagulabilitat en el tancament del FOP

Si un pacient té un FOP i una síndrome clínica d'hipercoagulabilitat, el tancament del FOP amb dispositiu pot no reduir significativament el risc de recurrència. L'estat d'hipercoagulabilitat més freqüent és la síndrome del anticòs antifosfolipid, la qual es sol tractar amb anticoagulació crònica, es tanqui o no el FOP¹²⁴. La disfibrinogèmia és molt rara, i també s'hauria de tractar amb anticoagulació oral crònica¹⁴⁸. Si l'avantatge més important de tancar el FOP amb dispositiu és obviar l'anticoagulació oral, aquestes situacions que acabo d'esmentar no es beneficiarien del tancament amb dispositiu, ja que el pacient tindria que seguir igualment anticoagulat.

La hiperhomocisteïnèmia es tracta amb vitamina: àcid fòlic, vitamina B6, o vitamina B12 ¹⁴⁹. La lipoproteïna(a) elevada pot corregir-se amb l'administració de niacina, o d'altres fàrmacs que disminueixin el nivell de lípids, o també amb modificació de la dieta ¹⁵⁰. No obstant, la hiperhomocisteïnèmia i l'augment de la lipoproteïna (a) poden ser causa continuada de lesió arterial i continuar representant un perill encara que es tanqui amb dispositiu el FOP.

Els estats d'hipercoagulabilitat venosa en canvi, si no hi ha història d'altres events de trombosi venosa d'altres localitzacions, si que es beneficiarien de tancar el FOP amb dispositiu, amb la particularitat, que durant els primers mesos després de la col·locació del dispositiu i donat que hi haurà una manipulació del sistema venós pel mig, s'aconsellarà la administració d'anticoagulació oral temporalment ¹⁵¹. En aquests casos no queda clar el benefici del tancament percutani del FOP en front de col·locar un clip a la vena cava inferior.

4.6.6. Evolució dels malalts tractats amb implantació de dispositiu

Durant els primers dies després de la col·locació d'un dispositiu, s'ha observat la presència de petits trombes tant en el cantó dret com l'esquerre del dispositiu (2,9% de 276 pacients) ¹⁴¹ sense traducció clínica i amb desaparició dels mateixos amb AAS+clopidogrel, encara que en aquest grup ja s'havien eliminat els pacients amb estats d'hipercoagulabilitat. Hi ha d'altres dades publicades de trombosi del dispositiu, sobretot en dispositius més antics, però només figura l'estudi de trombofilia en un d'ells, que es tractava d'una pacient que tenia factor V Leiden i estava prenent anticonceptius orals en el moment en que es va trombosar el dispositiu ¹⁵².

A sèries llargues de seguiment post-col·locació de dispositiu no han comunicat cap tipus de trombosi, essent el tractament post-procediment de AAS (81-100 mg)

durant >6 mesos; es desconeix si en aquestes sèries hi havia pacients amb estats d'hipercoagulabilitat ^{117,118,142,144}.

Donat que la col·locació d'un dispositiu en pacients amb estats d'hipercoagulabilitat té complicacions potencials com poden ser la trombosi del dispositiu, arítmies, recurrències, ... etc, es recomanarà el tractament anticoagulant fins que es cobreixi el període d'endotelització del dispositiu. Martin et al ¹²⁰ expliquen a la sèrie publicada que els pacients amb estat d'hipercoagulabilitat els tracten amb heparina de baix pes molecular seguida d'anticoagulació oral amb INR 2-3 durant 3-4 mesos i no van tenir complicacions amb un temps de seguiment de 2 anys.

Giardini et al han tancat amb dispositiu percutani el FOP a 72 pacients, dels quals 20 tenen una alteració a la trombofilia., i amb un temps de seguiment similar en els dos grups de pacients, hi ha 3 recurrències, sense afectar significativament més al grup amb alteració a la trombofilia ¹³¹.

4.6.7. Casos especials que poden requerir tractament del FOP

4.6.7.1. FOP i malaltia per descompressió

En submarinistes amb història de malaltia per descompressió, s'ha trobat una freqüència alta de FOP i evidència de lesions isquèmiques cerebrals a la RM també més alta.

Schwerzmann et al ¹⁵³ comparen la RM i la ETE en 52 submarinistes i 52 voluntaris sans, trobant que els submarinistes amb FOP tenen 4,5 vegades més malaltia per descompressió i 2 vegades més lesions cerebrals isquèmiques que la resta.

En un grup de 7 submarinistes, 2 varen desenvolupar una marcada desaturació amb relació amb l'exercici fins a <80% de la saturació d'oxigen ¹⁵⁴.

Aquestes lesions en submarinistes amb FOP es creu que són secundàries a embòlia paradoxal per aire durant la descompressió (Figura 14).

Knauth et al ¹⁵⁵ estudien la presència de FOP en submarinistes amb Doppler transcranial i detecten 87 pacients amb FOP. Tots els pacients que tenien lesions múltiples a la RM s'els havia detectat curtcircuit.

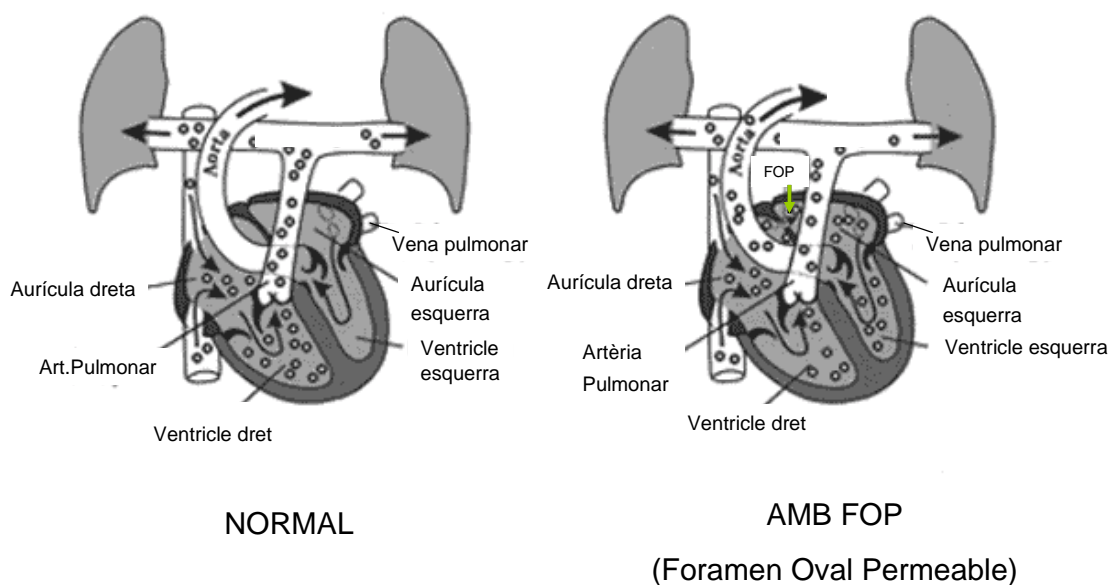


Figura 14: Diferència de trajecte del aire durant la descompressió a la *esquerra* en individus sense FOP i a la *dreta* amb FOP. A la *dreta* es pot veure el pas massiu d'aire a les cavitats esquerra i a l'aorta.

Submarinistes sense història de símptomes per descompressió però amb més de 20 senyals microembòliques per DTC després de l'injecció de contrast, tenen una alta probabilitat de presentar lesions en el territori de la cerebral mitja a la RM.

Encara que disposem de poques dades sembla existir una malaltia per descompressió també en aviadors en relació a volar a grans altituds o en els astronautes per realitzar activitat a fora del vehicle de la nau espacial. Després de 4 casos greus de malaltia per descompressió a les maniobres de simulació a la NASA, es va evidenciar un FOP en 3 dels pacients per ETT ⁹⁷.

4.6.7.2. FOP i migranya

Estudis recents han trobat una clara relació entre el curtcircuit dreta-esquerra per FOP i la migranya amb aura. Sette et al ¹⁵⁶ estudien 3 grups de pacients: 44 amb migranya i aura, 73 pacients amb <50 a. i AVC-criptogènic i 50 controls; la detecció del curtcircuit es va fer amb Doppler transcranial i van trobar 41% de pacients amb migranya i FOP (18/44), 35% de pacients amb AVC criptogènic i FOP i 16% de controls amb FOP (8/50). La prevalença de FOP en pacients amb migranya amb aura és significativament més alta que en els controls ($p<0.001$) i és similar a la del grup amb AVC criptogènic.

Wilmshurst et al ¹⁵⁵ estudia 37 pacients amb FOP que es tanca amb dispositiu i un neuròleg sense informació del tractament del FOP interroga als pacients de manera que 21 dels 37 pacients presentaven migranya acompanyada abans del tancament del FOP i en el seguiment de 30 mesos, 10 dels 21 pacients amb migranya post-tancament quedant asimptomàtics i 8 dels 21 milloren la simptomatologia. Tres pacients no varen tenir modificacions en els episodis de migranya.

II : MOTIU DEL ESTUDI. OBJECTIUS.

1. MOTIU DEL ESTUDI

En el protocol d'estudi del AVC criptogènic al Hospital de la Vall d'Hebron des del Gener del 2001 està indicada la practica d'un ETE en pacients de edat inferior a 55 anys. Amb certa freqüència havíem viscut discrepàncies entre pacients referits per ETE, per a valorar FOP, en els quals se'ls havia practicat un DTC que havia estat positiu per curtcircuit dreta-esquerra, mentre que a l'ETE no s'havia confirmat el diagnòstic. Aquests resultats s'havien donat com a falsos positius del DTC.

Per tal d'esbrinar la naturalesa d'aquestes discrepàncies es va decidir iniciar un protocol d'estudi en el que es practicava simultàniament DTC, ETT i ETE.

2. OBJECTIUS

- 1) Definir la exactitud diagnòstica de la ETE, DTC i ETT en l'estudi del FOP i la estratègia diagnòstica més adequada
- 2) Valorar la relació entre el foramen oval permeable i l'AVC criptogènic i determinar el tractament més adequat amb relació a les dades clíniques i ecocardiogràfiques.

III : MATERIAL I MÈTODES

1. DISSENY DEL ESTUDI

Aquest estudi es divideix en dues fases:

- Fase I: *Anàlisi de concordança entre tècniques* en el diagnòstic i la quantificació del foramen oval permeable.
- Fase II: *Relació entre el FOP i l'AVC-criptogènic Variables clíniques i ecocardiogràfiques.*

2. PACIENTS

Des de Gener 2003 fins a Gener 2005, es van estudiar de forma prospectiva tots els pacients amb AVC de menys de 75 anys, atesos a la Unitat d'Ictus o referits des de la consulta externa de Neurologia del nostre Hospital. Per fer el diagnòstic d'AVC-criptogènic es va utilitzar el següent protocol: a) una exploració física completa, b) un estudi de neuroimatge (tomografia computeritzada o ressonància magnètica més freqüentment) que confirma l'existència d'AVC isquèmic i suggereix segons la seva morfologia l'etiologia embòlica, c) un estudi neurosonològic amb Doppler transcranial i un Doppler de troncs supra-aòrtics per identificar lesions vasculares (arteriosclerosi intra o extracranial, disseccions, etc) i avaluar si hi ha lesions, el grau d'estenosi o la presència d'oclusions arterials, d) una analítica general completa per identificar situacions d'hipercoagulabilitat i altres processos isquèmics relacionats amb patologia neurovascular (vasculitis, malalties del teixit connectiu,...), e) un registre electrocardiogràfic per a detectar possibles arítmies cardíques embolígenes.

En els pacients en els quals es va fer el diagnòstic d'AVC-criptogènic el Servei de Neurologia va realitzar el següent protocol:

- Estudi ultrasònic amb: Doppler transcranial, Ecocardiograma-transtoràcic i Ecocardiograma-transesofàgic practicats simultàniament

- Un estudi analític específic de trastorns de la coagulació (dèficits de proteïna C i S, autoanticossos, dèficit d'antitrombina III,...)
- Holter – ECG de 24 hores.

L'anàlisi d'aquests pacients es va fer en 2 fases:

- ***Anàlisi de concordança entre tècniques (Fase I):*** Inclou tots els 134 pacients amb sospita de AVC criptogènic, dels quals el diagnòstic final va ser, 28 AIT (21%), 91 AVC establert (68%) i 15 migranya acompanyada (11%). El grup total de pacients sotmesos a aquest protocol va ser de 134 pacients estudiats consecutivament amb edat $46,4 \pm 14,2$ a. (17-75) (75 homes i 59 dones). En 21 pacients d'aquest grup es van valorar els canvis d'algunes variables fisiològiques durant la sedació del ETE
- ***Relació entre el FOP i l'AVC-criptogènic Variables clíniques i ecocardiogràfiques (Fase II):*** Aquest grup correspon als 119 pacients diagnosticats d'AVC criptogènic. Per conèixer la incidència de FOP utilitzant la metodologia d'aquest estudi es va estudiar un grup control per ETT en una sèrie de 65 pacients sense patologia embòlica ni cardíaca: 28 dones i 37 homes amb edats $54,7 \pm 4,0$ a. abans d'un estudi electrofisiològic no indicat per estudi o tractament de la fibril·lació auricular, analitzant la prevalença del FOP i ASI a la població.

3. REALITZACIÓ DEL ESTUDI

FASE I:

- 1er estudi: Ecocardiograma-transtoràcic i Doppler transcranial simultàniament: Basal i Valsalva, i consecutivament:
- 2on estudi: Ecocardiograma-transesofàgic i Doppler transcranial simultàniament: Basal i Valsalva.

FASE II:

- Anàlisi clínic i ecocardiogràfic de l'AVC criptogènic. Definició de risc de recurrència.

4. MÈTODES

4.1. Ecocardiograma transtoràcic

Es va realitzar amb un aparell Vivid-Seven de General Elèctrics amb sonda de 2,5 MHz amb segon harmònic i índex mecànic de 1,4. Per l'estudi del curtcircuit es va utilitzar la vista de 4 cameres apical i els 5 batecs primers després d'omplir-se les càmeres dretes en basal i amb l'inici de la relaxació post-Valsalva es varen digitalitzar i emmagatzemar. Es va fer constar la presència d'aneurisma del sèptum interauricular i es va mesurar el seu desplaçament en mode-M (≥ 15 mm de desplaçament es va considerar diagnòstic d'aneurisma).

Es van descartar les cardiopaties del costat esquerra del cor que poguessin condicionar embolisme. També es varen enregistrar la resta de dades habituals en els estudis ecocardiogràfics (diàmetres de cavitats, funció ventricular, alteracions valvulars, etc).

4.2. Ecocardiograma transesofàgic

Es va utilitzar el mateix aparell Vivid-Seven de General Elèctrics amb sonda transesofàgica multiplanar de 5 MHz amb un Índex mecànic de 1. L'estudi de curtcircuit amb contrast es va fer en el plànol longitudinal de caves, i també en un plànol entremig (entre 80 i 90°) en el qual es veia l'obertura del FOP correctament.

El diagnòstic de ASI es va fer utilitzant el mode-M anatòmic sobre la regió de la fossa oval, i es va considerar una excursió de ≥ 15 mm com a diagnòstica d'ASI. La excursió del moviment del sèptum interauricular es va mesurar en el moment durant tot el estudi en que aquesta va ser més ampla i per alinear-se millor amb el cursor quan el sèptum estava en un plànol no totalment perpendicular al transductor es va utilitzar el mode-M anatòmic (Figura 15).

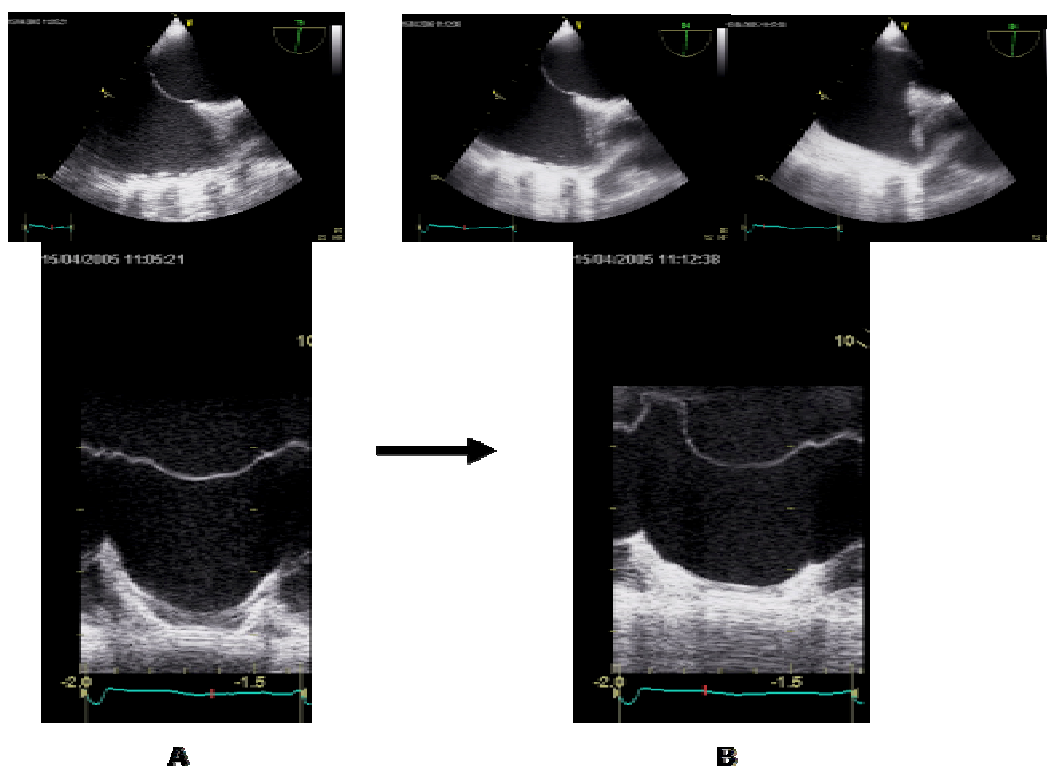


Figura 15: A) Al inici del ETE es pot veure absència de moviment en el sèptum interauricular, que està fix còncau a la dreta amb una excursió de 12 mm. B) Abans de finalitzar l'estudi d'ETE es pot comprovar moviment bilateral del sèptum (a dalt en bidimensional), amb una excursió màxima del sèptum en mode-M anatòmic de 23 mm.

En l'estudi ecocardiogràfic també es varen estudiar altres causes de embòlia: aterosclerosi a aorta ascendent i crossa aòrtica (plaques significatives: >4 mm), velocitats de buidament de l'orelleta esquerra, prolapse mitral, etc. L'estudi d'arteriosclerosi i prolapse mitral es va realitzar tant per transtoràcic com per transesofàgic

Es van digitalitzar els vídeos amb els 5 primers batecs tant en basal com en Valsalva per ETT i per ETE.

4.3. Doppler transcranial

Es va realitzar amb un equip d'un canal amb una sonda Doppler cega de 2 MHz (TDC 100 ML, Tecnologia Spencer i Multidoppler x 4) amb la que es va identificar la finestra acústica temporal, i es va enregistrar de manera continua el flux de la artèria cerebral mitja dreta.

Aquest estudi va ser practicat per un metge neuròleg especialista en aquesta tècnica. El Doppler transcranial es va realitzar en decúbit lateral esquerre, excepte en 2 casos que per mala finestra transtemporal es va realitzar l'estudi des del sífó carotídi a través de la finestra oftàlmica dreta.

5. *DIAGNÒSTIC DE FOP I QUANTIFICACIÓ DEL CURTCIRCUIT*

Es va utilitzar sèrum fisiològic agitat en proporció de 9 cc amb 1 cc d'aire, en dues xeringues de 10 cc connectades a una clau de 3 passos, que servia per intercanviar el sèrum-aire entre les dues xeringues un mínim de 10 vegades per tal de una bona dissolució del aire en el sèrum fisiològic. Es varen realitzar fins a tres injeccions en situació basal i tres amb maniobra de Valsalva, depenent de la concordança de les dues primeres amb el DTC. La maniobra de Valsalva s'inicià quan es veia per ecocardiografia que començava l'ompliment de les cavitats dretes, es mantenia el

Valsalva durant >5 segons i es va valorar el curtcircuit fins els 5 primers batecs després de la relaxació post-Valsalva.

5.1. Ecocardiograma transtoràcic

Es va realitzar en decúbit lateral esquerra, des de la via apical 4 cameras (Figura 16). Es van fer fins a un màxim de 3 injeccions de contrast tant en situació basal, com amb maniobra de Valsalva, depenent de la concordança amb el Doppler transcranial. El curtcircuit es va valorar en els 5 primers batecs després d'omplir-se les cavitats dretes pel contrast i es va quantificar com a negatiu quan les bombolles no travessaven al costat esquerre, positiu lleuger quan es veien <10 bombolles a les cavitats esqueres, moderat quan passaven 10-25 bombolles i sever quan passaven >25 bombolles a l'aurícula esquerra.

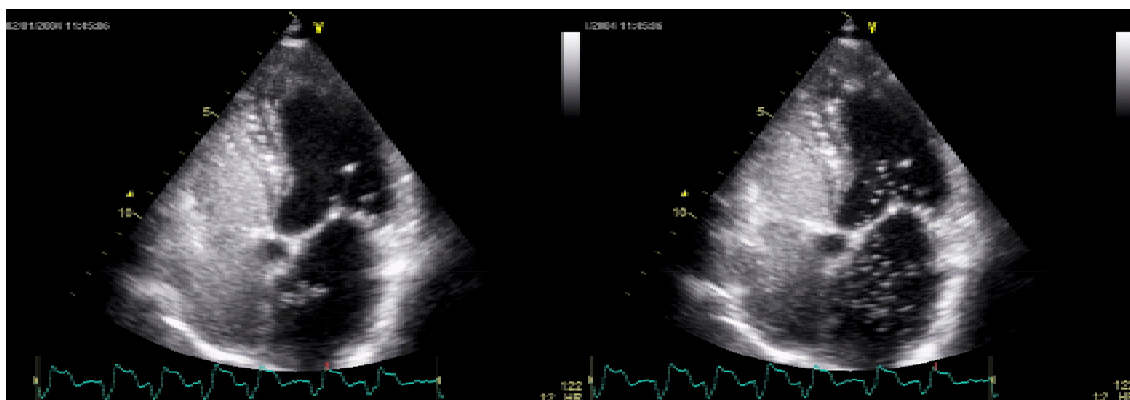


Figura 16: Ecocardiograma transtoràcic on es poden veure les cavitats dretes plenes de contrast, i les bombolles travessant el sèptum interauricular a l'alçada del FOP (imatge *esquerra*), omplint part de l'aurícula esquerra i travessant la vàlvula mitral (imatge *dreta*).

5.2. Ecocardiograma transesofàgic

El registre es va fer en el pla longitudinal entre 80 i 90°, observant l'obertura del FOP (Figura 17). Per millorar la tolerància, es va administrar sedació per via intravenosa amb midazolam, excepte en una pacient embarassada. Es va preparar una solució amb 15 mg de midazolam, i 0,5 mg d'atropina amb sèrum fisiològic fins a 10 cc. L'administració de midazolam s'iniciava amb 2 mg, i s'afegien dosis addicionals de 2 mg, fins que la sedació del pacient permetia que col·labores amb la introducció de la sonda i a la vegada tolerés bé la prova. La dosi mitja administrada va ser de $7,74 \pm 2,10$ mg (2-16 mg). Nou pacients varen rebre < 6 mg de midazolam.

Es varen realitzar fins a 3 injeccions de contrast amb tal de concordar amb l'estudi amb DTC, de manera que en cas de discordança de les 2 primeres injeccions es feia una tercera, tant en situació basal, com en Valsalva. En cas de que el pacient fes un Valsalva insuficient debut al grau de sedació, es realitzava la compressió abdominal externa que impliqués una disminució de $>30\%$ en la velocitat màxima Doppler del flux de l'artèria cerebral mitja dreta (veure Figura 19).

La quantificació del curtcircuit va seguir els mateixos criteris que en la ETT.

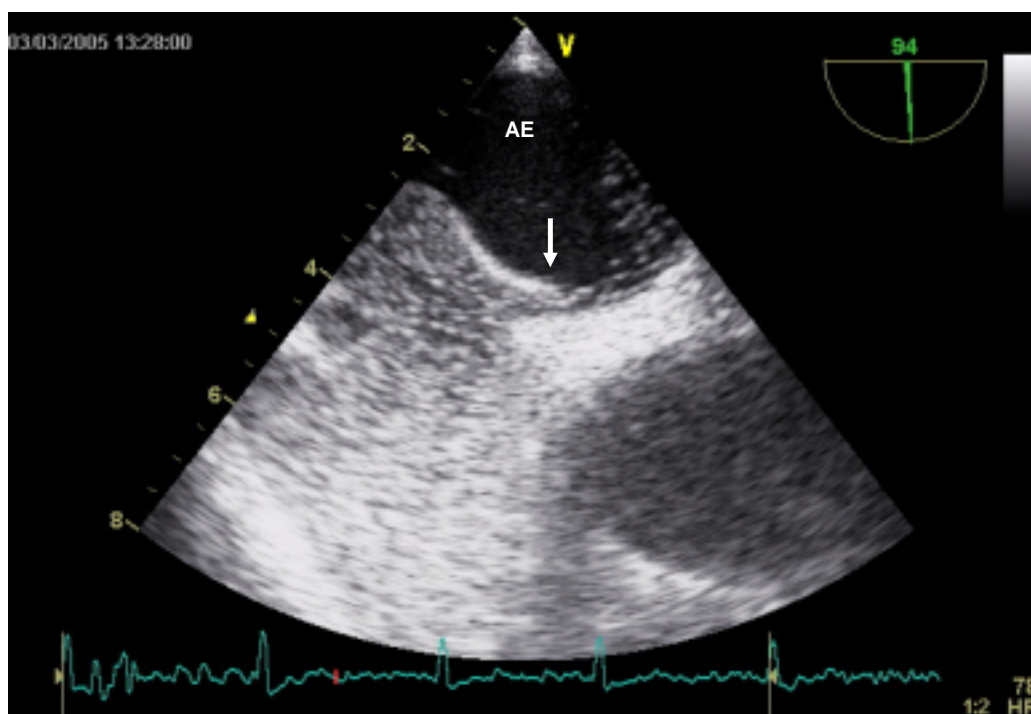


Figura 17: Ecocardiograma transesofàgic en un plànol longitudinal, on es pot veure l'obertura del FOP i el pas de microbombolles en sentit dreta-esquerra.

Es va mesurar també el diàmetre del foramen oval al final del tracte format pel òstium primum i l'òstium secundum en la seva màxima obertura a l'aurícula esquerra durant el Valsalva (Figura 18). En cas de no demostrar-se el pas de contrast pel foramen oval es varen realitzar injeccions addicionals estudiant la desembocadura de les venes pulmonars amb tal de descartar el curtcircuit intrapulmonar. Els plànols utilitzats per demostrar el foramen oval permeable varen ser el longitudinal de caves a 90° i el de aurícules a 40° que permet veure l'obertura del foramen oval.

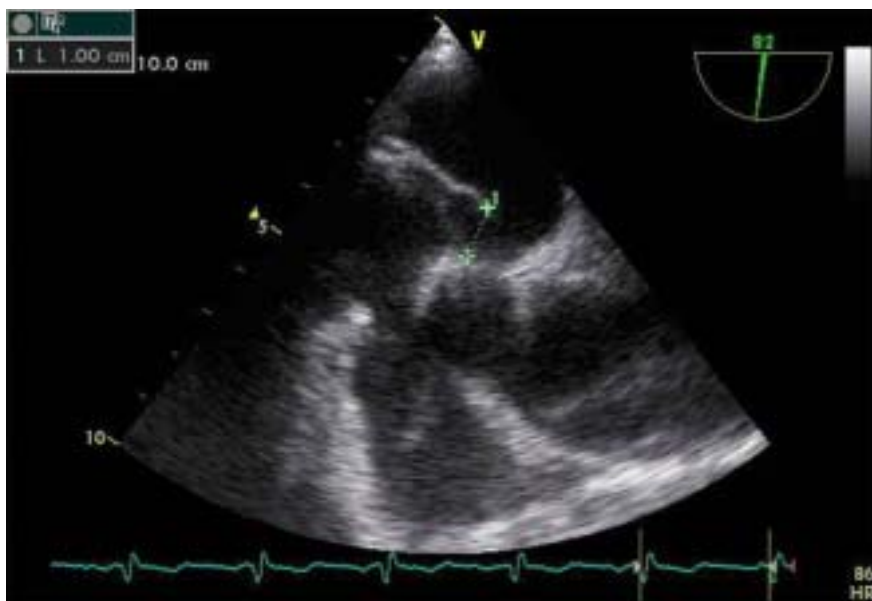


Figura 18: Mesura per ETE del diàmetre a la vessant esquerra del FOP en un plànol proper al longitudinal.

5.3. Doppler transcranial

El registre basal per DTC va ser de referència per quantificar la qualitat del Valsalva efectuat, requerint una disminució de la velocitat pic enregistrada del 30% respecte al registre basal⁵² (Figura 19).

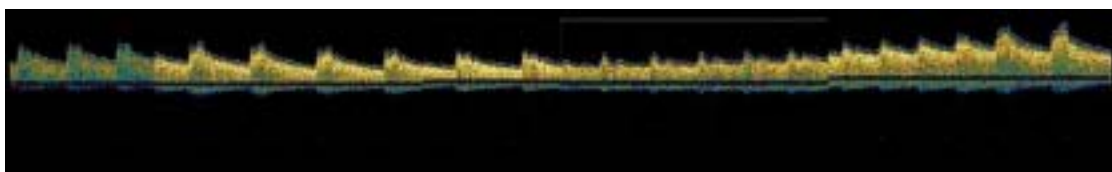


Figura 19: Registre de Doppler transcranial mostrant la disminució de la velocitat màxima Doppler durant la maniobra de Valsalva >30%.

La quantificació del curtcircuit va ser la estandarditzada: lleuger (senyal microembòlica de <10 bombolles), moderat (senyal microembòlica de 10 a 25 bombolles: dutxa) i sever (senyal microembòlica de >25 bombolles: cortina: amb

desaparició total del senyal de la artèria cerebral mitja per les microbombolles) i es va considerar mínim quan es van tenir que repetir les 3 injeccions per concordar amb el ETT (Figura 20).

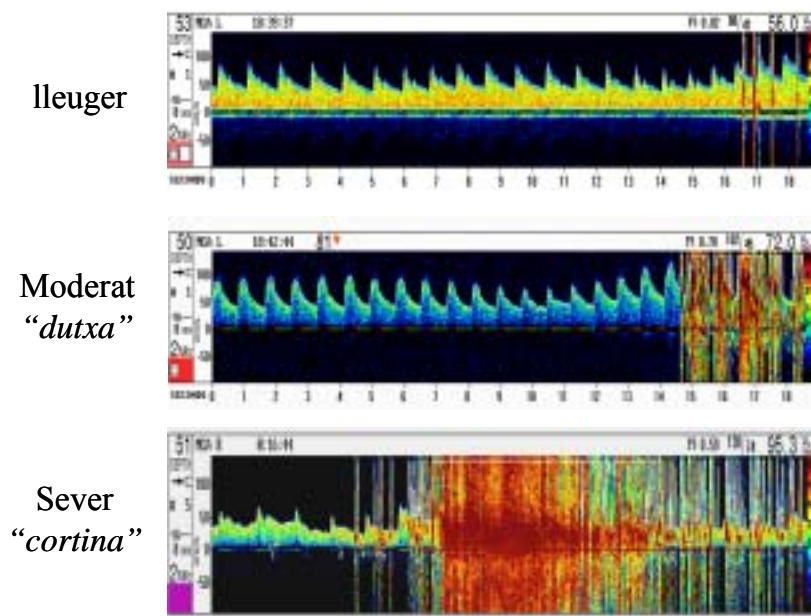


Figura 20: Patrons de diagnòstic i quantificació del curtcircuit per Doppler transcranial.

En l'estudi dels 21 pacients monitoritzats durant l'ETT i l'ETE es va fer constar independentment la valoració del DTC durant l'ETT i la valoració del DTC durant l'ETE.

5.4. Diagnòstic definitiu de FOP

Es va considerar que hi havia foramen oval permeable de forma definitiva quan dues tècniques concordaven en aquest diagnòstic.

6. MONITORITZACIÓ DE LES VARIABLES FISIOLÒGIQUES DURANT L'ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÀGIC

Durant tot l'estudi incloent-hi l'eco transtoràcic i el transesofàgic es va controlar intensivament la tensió arterial, la freqüència cardíaca i la saturació d'oxigen, enregistrant un valor basal durant el eco transtoràcic, amb el pacient despert; després i durant l'eco-transesofàgic es varen fer les determinacions seriades cada minut amb el pacient sedat i es va prendre una altra mesura de les variables després de l'eco-transesofàgic quan el pacient ja estava despert. Els equips utilitzats varen ser un pulsioxímetre de la marca Nellcor model N-550 i un esfigmomanòmetre automàtic de la marca Omron model M4-1- Intelli-sense. Els resultats obtinguts s'analitzen en la segona part de resultats que correspon a les dades hemodinàmiques durant l'ETE i la seva repercussió en el diagnòstic de FOP.

7. DIAGNÒSTIC I SEGUIMENT DEL AVC CRIPTOGÈNIC

Es va considerar AVC criptogènic aquell que no presentava morfologia lacunar i no es van trobar dades d'aterosclerosi intra o extracranial, fonts embòliques cardíques o d'altres causes menys freqüents d'ictus. En tots els casos es va realitzar una RM o TC.

7.1. Dades clíniques

Es varen recollir les dades demogràfiques, els factors de risc d'arteriosclerosi: HTA, tabaquisme, dislipèmia, diabetis, cardiopatia isquèmica i el tractament que rebien. Es va quantificar amb l'escala de Rankin les seqüeles del event neurològic, amb un mínim de 0 (sense seqüeles) i un màxim de 6. El seguiment s'ha realitzat a consulta externa de Neurologia.

7.2. Ressonància magnètica cerebral

Tots els estudis de RM van ser realitzats amb un sistema 1.5 – T “whole-body” amb gradient de 24-mT/m i temps de 300 ms i un eco-planar amb un receptor equipat amb un gradient overdrive (Magnetom Vision Plus, Siemens Medical Systems). Les imatges de difusió (DWI) van ser obtingudes amb un spin-eco amb freqüència de pols . Les anomalies tisulars van ser definides com zones amb senyal d’alta intensitat, corresponents amb lesions isquèmiques agudes. Es varen considerar com patrons altament sospitosos d’embòlia les lesions múltiples (*scattered*) en un o en diversos territoris vasculars de localització cortico-subcortical, o lesions úniques cortico-subcorticals. Es varen distingir 3 grups segons el patró de RM: *grup 1*: lesions altament sospitoses d’embòlia; *grup 2*: altres lesions; *grup 3*: sense lesions.

7.3. Seguiment

El seguiment ha estat realitzat a consultes externes de Neurologia cada 6 mesos i ha sigut de 29 ± 17 mesos (6-156), no havent en aquesta sèrie pacients perduts en el seguiment. El tractament va ser l’indicat pel neuròleg.

8. ANÀLISI ESTADÍSTIC

Les dades descriptives es van presentar com a mesures d’ordre (mitjana i desviació estandar) o posició (mitjana i/o percentils) segons seguissin o no una distribució normal. Les diferències entre mitjanes es varen analitzar mitjançant la T de Student o la U de Mann-Withney segons fos el cas. Les diferències entre proporcions es varen valorà utilitzant la χ^2 o el test exacte de Fischer segons el cas.

Es varen calcular la sensibilitat, especificitat, VPP i VPN prenent com a tècnica de referència el valor en el que al menys dues tècniques consideraren el diagnòstic positiu. Encara que el DTC es va fer simultàniament amb l’ETT i l’ETE, l’exactitud

diagnòstica es va determinar en l'estudi que va coincidir amb l'ETT, ja que aquest estudi es va fer sense sedació.

Es va calcular la raó d'avantatges ("Odds-Ratio") de la presència de les diverses anomalies del sèptum interauricular dels pacients amb AVC criptogènic enfront dels pacients control.

L'anàlisi estadístic es va realitzar amb un software SPSS 13.0. . Es va considerar significatiu un valor de $p < 0,05$.

IV : RESULTATS

1. FASE I

1.1. Anàlisi de concordança entre tècniques

Dels 134 pacients estudiats, es va diagnosticar definitivament de FOP a 93 pacients (93/134: 69%).

Hi van haver 17 casos de discordança entre alguna de les tècniques. Quatre casos van presentar discordança entre el DTC i el ETT-ETE i en 13 casos l'ETE no va demostrar el curtcircuit demostrat pel ETT-DTC.

Noranta pacients tenien curtcircuit dreta-esquerra per DTC, noranta-tres pacients tenien curtcircuit per ETT i vuitanta pacients tenien curtcircuit per ETE. De les 3 tècniques, la que va demostrar més sensibilitat en situació basal va ser l'ETT 69/134 (51%), seguida del DTC 64/134 (48%) i en darrer lloc l'ETE 54/134 (40%). Taula 16:

Curtcircuit dreta-esquerra	Basal	Valsalva
DTC	64/134 (48%)	90/134 (67%)
ETT	69/134 (51%)	93/134 (69%)
ETE	54/134 (40%)	80 /134 (60%)

Taula 16: Diagnòstic de curtcircuit per les 3 tècniques. El diagnòstic per DTC és el que es va realitzar coincidint amb l'ETT i no amb l'ETE amb sedació.

1.1.1. Discordances ETT-DTC: En 4 casos hi va haver discordança entre el DTC i l'ETT, 3 van ser curtcircuits lleugers que no va diagnosticar el DTC (falsos negatius) i l'altre va ser un cas en que l'ETT va detectar que era un curtcircuit no a través del foramen oval sinó a través del circuit pulmonar, ja que el contrast arribava a l'aurícula esquerra per les venes pulmonars (fals positiu de FOP del DTC) (Figura 21).

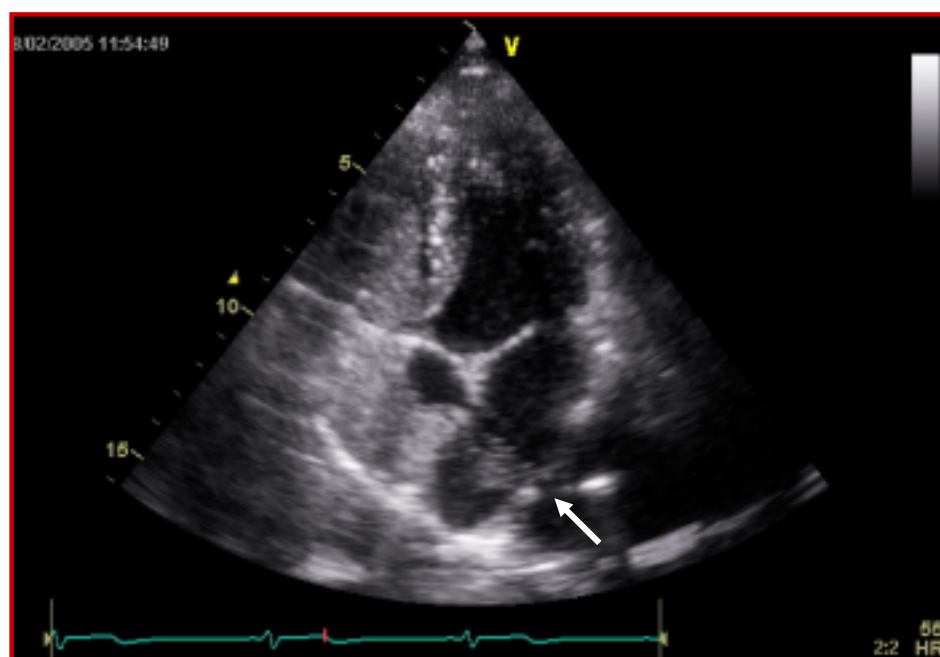


Figura 21: Eco-transtoràic en apical de 4 cameres on es poden veure les cavitats dretes plenes de contrast i a l'aurícula esquerra, les bombolles que arriben des de la vena pulmonar inferior dreta (fletxa).

1.1.2. Discordances ETE-DTC: En 2 casos el DTC realitzat durant l'ETE no va diagnosticar el curtcircuit lleuger vist per l'ETE i en va diagnosticar 2 més com a mínims-lleugers, que l'ETE no va diagnosticar.

El diagnòstic del curtcircuit en els pacients amb FOP es va fer en situació basal, sense la maniobra de Valsalva més freqüentment per ETT que per les altres tècniques. (Figura 22).

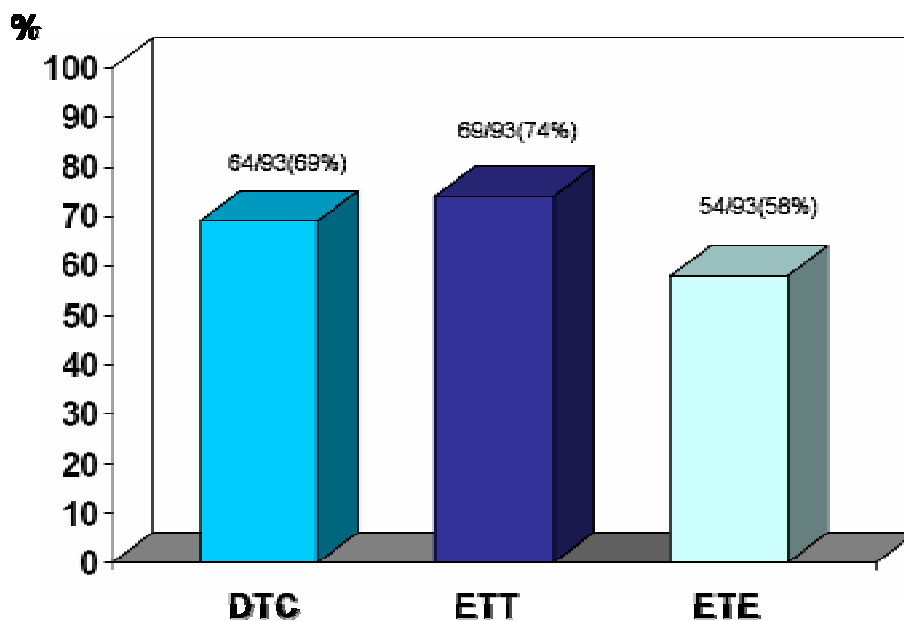


Figura 22: Diagnòstic del curtcircuit en situació basal utilitzant les diferents tècniques en els 93 casos afectats de FOP.

La maniobra de Valsalva va ser positiva i concordant entre el DTC i ETT en el 97% dels casos en els que es va diagnosticar curtcircuit dreta-esquerra, mentre que el ETE i el DTC realitzats simultàniament només ho van ser en el 86% dels casos. Taula 17.

Sensibilitat	Basal	Valsalva
DTC	64/93(69%)	90/93(97%)
ETT	69/93(74%)	93/93(100%)
ETE	54/93(58%)	80/93(86%)

Taula 17: Sensibilitat de les 3 tècniques en situació basal i amb maniobra de Valsalva.

La sensibilitat, especificitat i valors pronòstics de les 3 tècniques, es presenten a la Figura 23.

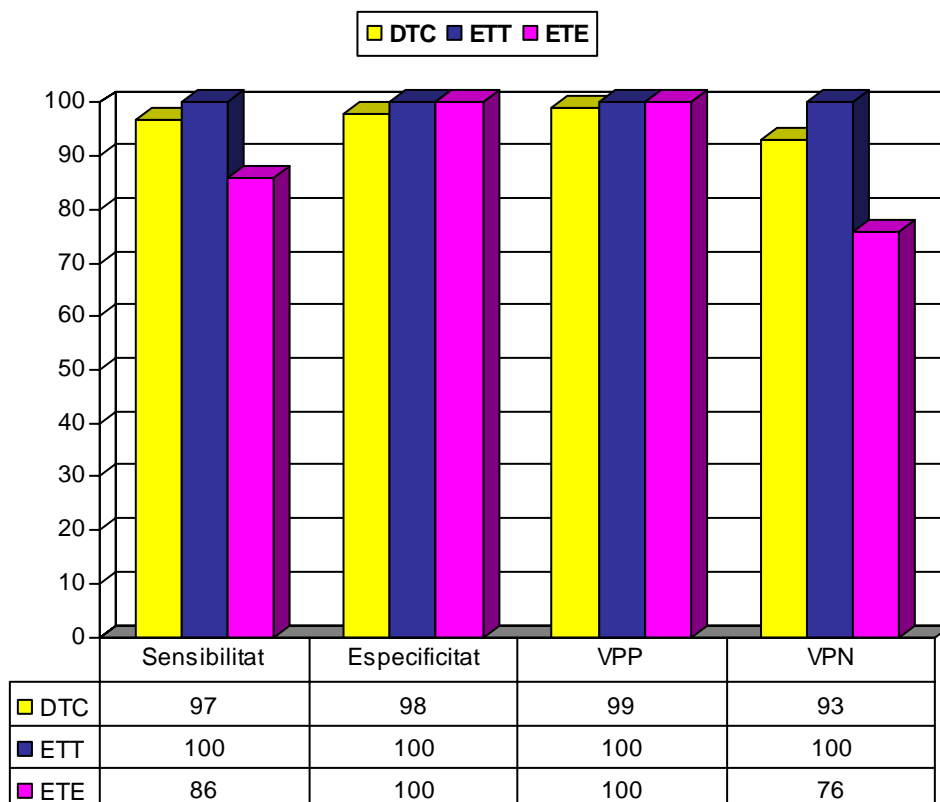


Figura 23: Sensibilitat, especificitat, VPP i VPN en el diagnòstic de FOP.

1.1.3. Discordances ETT-ETE: Dels 13 pacients que no varen ser diagnosticats de FOP per ETE, el curtcircuit d'aquests pacients va ser quantificat per ETT de lleuger en 11 casos, moderat en un i sever en un altre, 3 d'aquests pacients ja tenien un estudi previ solament amb ETE que tampoc havia diagnosticat el FOP.

Les característiques dels casos que l'ETE no va diagnosticar, venen especificats a la Taula 18 :

Pacient	Curtcircuit per DTC	Curtcircuit per ETT	ASI	FOP (mm) per ETE	Midazolam (mg) durant l'ETE
1	No	Lleuger	No	2	8
2	No	Lleuger	Si	1	10
3	No	Lleuger	No	2	8
4	Lleuger	Lleuger	No	1	8
5	Lleuger	Lleuger	No	1	6
6	Lleuger	Lleuger	Si	2	5
7	Lleuger	Lleuger	No	1	12
8	Lleuger	Lleuger	Si	1	8
9	Lleuger	Lleuger	No	2	10
10	Lleuger	Lleuger	Si	3	8
11	Moderat	Lleuger	No	1	6
12	Moderat	Moderat	Si	1	8
13	Sever	Sever	No	4	9

Taula 18: Característiques ecocardiogràfiques dels casos que varen ser falsos negatius per ETE.

Hi van haver dos casos de FOP per ETT amb curtcircuit important (un moderat i l'altre sever) que no van ser diagnosticats per ETE, la resta de discrepàncies van estar en curtcircuits lleugers. Crida l'atenció que en alguns casos es va veure el foramen oval obert per ETE, però no es va observar el pas de microbombolles.

La comparació entre les dades dels pacients amb discordances i els concordants no va mostrar diferències significatives, Taula 19.

	Falsos negatius ETE (13)	Concordants (121)	P
Edat (anys)	42,8±16,1	46,8±14,01	n.s.
Sexe (dona)	7 (54%)	52 (43%)	n.s.
Midazolam (mg)	8,15±1,86	7,69±2,16	n.s.
Arrel Ao (mm)	30,6±3,4	32,8±4,47	n.s.
Desplaçament ASI(mm)	19,3±5,4	19,8±4,0	n.s.
Diàmetre AE (mm)	36,9±5,7	38,3±5,5	n.s.
Àrea AE (cm ²)	19,8±4,9	18,3±3,8	n.s.
Relació E/A	1,39±0,61	1,07±0,40	0,01
Diàmetre FOP (mm)	1,90±0,99	2,63±2,76	n.s.
ASI+FOP	5 (39%)	51 (42%)	n.s.

Taula 19: Comparació entre els casos falsos negatius del ETE respecte els casos que varen ser concordants amb les altres tècniques.

Cap de les dades va permetre diferenciar entre ambdós grups, fora de la relació E/A que va sortir més alta en el grup discordant que en el concordant.

1.1.4. Quantificació del curtcircuit

Noranta-tres pacients varen presentar FOP per ETT (69%), quantificat com a lleuger en 29, moderat 29 i sever en 35 pacients.

La concordança en la quantificació del curtcircuit entre l'ETT i l'ETE va ser del 63% (50/80). La concordança entre l'ETT i el DTC va ser del 78% (70/90).

La quantificació de la severitat del curtcircuit es presenta amb la Figura 24. Com es pot observar la tendència del DTC és a magnificar el grau de curtcircuit, mentre que l'ETE tendeix a infravalorar-lo respecte al ETT. El DTC va quantificar 68 curtcircuits

com a moderats-severs (68/90:76%), 64 casos van ser quantificats moderats-severs per ETT (64/93:69%) i 47 casos per ETE (47/80: 59%).

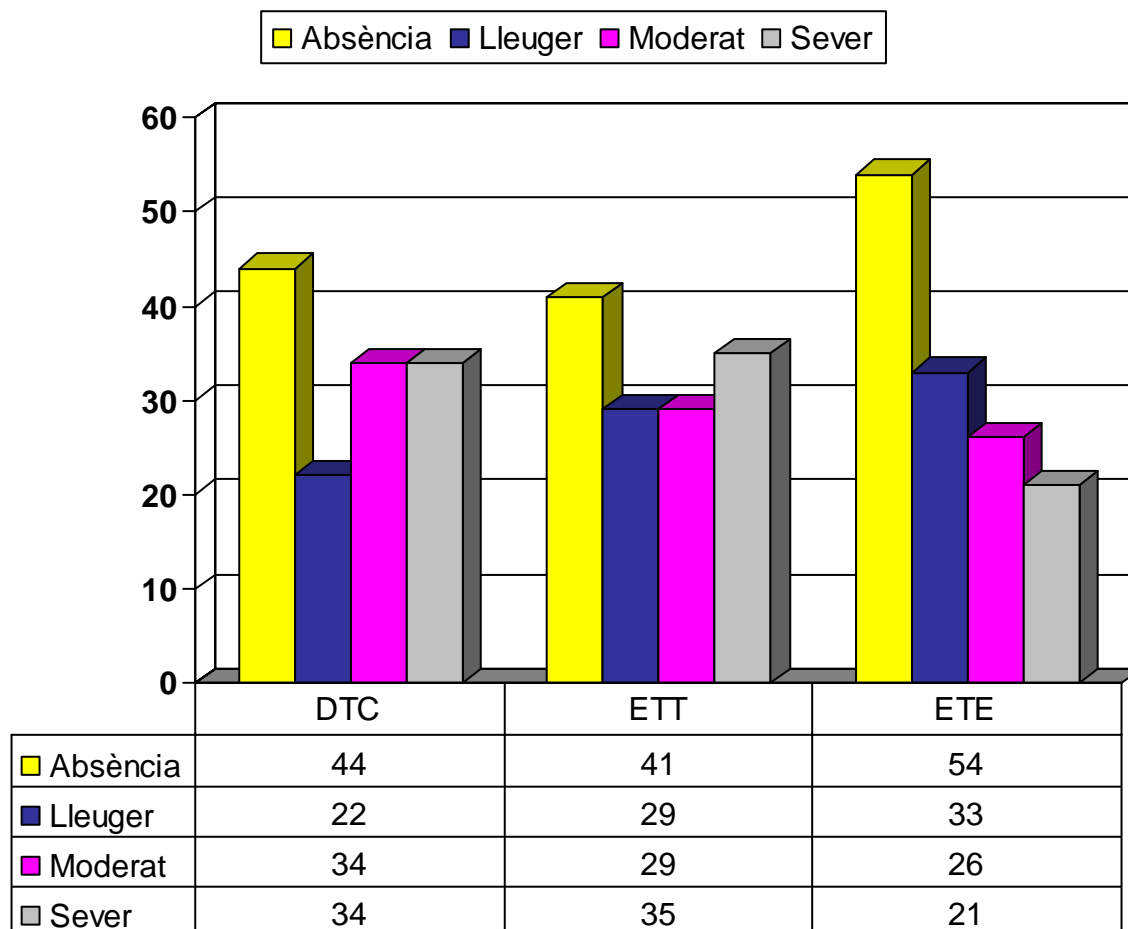


Figura 24.- Quantificació del curtcircuit per les 3 tècniques.

La separació del FOP en l'obertura a l'aurícula esquerra a l'ETE va ser de $3,81 \pm 2,62$ mm. La mida de la separació del FOP va ser significativament més gran en cada grau de severitat del curtcircuit, observant-se que tots els pacients que tenien un diàmetre del FOP de >4 mm, presentaven un curtcircuit moderat o sever per ETE i per sota de 2 mm, tots els curtcircuits eren mínims o lleugers. Taula 20.

Grau curtcircuit	Absència (41)	Mínim/Lleuger (29)	Moderat (29)	Sever (35)
Separació FOP (mm)*	0,3±0.8	2,3±1,3	3,6±1,6	5.6±3.3

*p<0.0001

Taula 20: Diàmetres de l'obertura del FOP en relació amb la quantificació del curtcircuit realitzada per ETE.

1.1.5. Aneurisma del sèptum interauricular:

Cinquanta-set dels pacients amb FOP presentaven *aneurisma del sèptum interauricular* (ASI) (61%), mentre que en els pacients sense FOP, només es va trobar en 5 casos (5/41: 12%). Hi va haver un sol cas en el que no es va diagnosticar l'aneurisma per ETT i si ho va fer l'ETE, i era un dels 3 pacients amb finestra subòptima.

L'ASI era de moviment bilateral en situació basal en tots els casos excepte en 8 en que era convexa a l'esquerra, d'ells quatre tenien patologia de base amb pressions altes a les cavitats dretes (2 casos hipertensió arterial pulmonar i 2 casos amb malaltia d'Ebstein). La mitjana d'excursió del ASI va ser 20±4 mm. Els pacients amb ASI tenien curtcircuit més important per totes les tècniques, una separació més ampla del diàmetre del FOP i més probabilitat de associar-se a FOP. Taula 21.

	Absència ASI	ASI	p
N	77	62	
Edat (anys)	47±15	48±14	n.s.
FOP (93)	36 (47%)	57 (92%)	<0.001
Separació FOP (mm)	1,22±1,58	4,54±2,87	< 0.001
Curtcircuit mod-sever(DTC) n: 58	14(18%)	44 (71%)	< 0.001
Curtcircuit mod-sever(ETT) n: 56	10 (13%)	46 (71%)	< 0.001
Curtcircuit mod-sever(ETE) n: 40	6 (8%)	34 (55%)	< 0.001

Taula 21: Dades comparatives entre els pacients amb i sense aneurisma del sèptum interauricular.

1.2. Canvis de les constants fisiològiques durant l'ETE amb sedació

Dels vint-i-un pacients estudiats varen presentar 2 absència de curtcircuit, 6 FOP lleuger, 8 moderat i 5 sever. Hi van haver 6 casos de discordança entre l'ETT i l'ETE (29%), tractant-se en tots els casos de FOP amb curtcircuit lleuger. El DTC va ser discordant amb l'ETT en 3 casos (15%) i amb l'ETE en 2 casos (10%).

Durant l'ETE, van disminuir la tensió arterial sistòlica i la saturació d'oxigen, mentre que va augmentar la freqüència cardíaca de forma significativa. (Taula 22).

L'augment de la freqüència cardíaca va està en relació probablement amb l'administració de 0.5 mg d'atropina que s'administra conjuntament amb la sedació.

N: 21	ETT	ETE	Variació	P
TA sistòlica (mm Hg)	120,7±11,4	100,5±32,0	-13,2±17,4	0,02
TA diastòlica (mm Hg)	72,2±8,0	71,8±10,1	-0,31±13,5	n.s.
Saturació oxigen (%)	98±2	93±4	-2,33±5,4	0,0001
Freqüència cardíaca (bpm)	74±18	91±18	16,5±16,2	0,0001

Taula 22 : Constants fisiològiques: comparació durant l'ETT i l'ETE.

No varen haver diferències significatives en els canvis de les constants fisiològiques durant l'ETT i l'ETE entre els dos grups donat el curt numero de casos. Les variacions de les constants fisiològiques en els 6 casos discordants i els 15 concordants van ser les següents segons la Taula 23 en els *discordants* i Taula 24 en els *concordants*.

N: 6	ETT	ETE	Variació
TA sistòlica (mm Hg)	123,0±39,4	114,5±20,1	-9,3±23,8
TA diastòlica (mm Hg)	79,7±20	73,3±19,9	-6,33±4,0
Saturació oxigen (%)	98±3	96±3	-2,67±0,6
Freqüència cardíaca (bpm)	76±18	98±15	22,5±16,9

Figura 23: Constants fisiològiques en els pacients amb resultats *discordants* entre ETT i ETE

N: 15	ETT	ETE	Variació
TA sistòlica (mm Hg)	120,7±11,4	100,5±32,0	-13,2±17,4
TA diastòlica (mm Hg)	72,2±8,0	71,8±10,1	-0,31±13,5
Saturació oxigen (%)	98±2	93±4	-2,33±5,4
Freqüència cardíaca (bpm)	74±18	91±18	16,5±16,2

Taula 24: Constants fisiològiques en els pacients amb resultats *concordants* entre ETT i ETE.

La dosis de midazolam administrada en els dos grups de pacients va ser similar. En els 6 casos en els que l'ETE no va demostrar pas de microbombolles a través del FOP, el FOP es demostrava obert per ecocardiografia bidimensional per ETE amb un mida significativament més petita que en els estudis concordants. (Taula 25).

	Concordants (N: 15)	Discordants (N: 6)	p
Midazolam (mg)	8,13±3,2	8,17±1,33	n.s.
Edat (anys)	48,3±16	38,3±12,8	n.s.
Diàmetre FOP (mm)	4,47±2,94	1,67±1,21	0,038
FOP+ASI (13)	11 (73%)	2 (23%)	0,0001
ASI (mm) (13)	16±9	10±12	n.s.
Relació E/A	0,99±0,38	1,26±0,56	n.s.

Taula 25: Comparació entre dades clíniques i ecocardiogràfiques en els casos concordants i discordants.

Els casos discordants varen mostrar un diàmetre més petit de FOP que els concordants ($p < 0.03$).

En tots els casos, la maniobra de Valsalva va complir els criteris de efectivitat preestablerts tant durant l'ETT com durant l'ETE (disminució de >30% de la velocitat màxima del Doppler de la artèria cerebral mitja enregistrada amb Doppler transcranial).

2. FASE II

2.1. Prevalença de FOP i ASI a la població sense cardiopatia estructural

Dels 65 individus sense antecedents d'AVC, ni cardiopatia estructural, amb similar edat a la del grup estudiat com AVC-criptogènic estudiats, es va diagnosticar per eco-transtoràcic amb contrast, FOP en 18 (15 aïllat i 3 amb ASI) (28%). En situació basal, el diagnòstic es va fer en 14 (78%). Tots els FOP aïllats van presentar curtcircuit lleuger i els 3 FOP+ASI van mostrar curtcircuit moderat (3:18%). També es varen detectar 3 ASI aïllats (8%).

2.2. Relació entre el FOP i l'AVC-criptogènic Variables clíniques i ecocardiogràfiques

L'estudi per a valorar la presència de FOP en els 119 pacients amb AVC-criptogènic va ser positiu en 82 casos (82/119;69%), 55 d'ells associat a ASI (67%). Les característiques clíniques globals i la comparació entre el grup de pacients amb i sense FOP s'expressen a la Taula 26.

	Global (119)	No FOP (37)	FOP (82)	p
Sexe (homes)	66 (55%)	26 (70%)	40 (48%)	< 0,05
Edat	48±15	51±14	46±15	n.s.
Tabaquisme	54 (46%)	22 (60%)	32 (40%)	0,06
HTA	31 (26%)	15 (41%)	16(20%)	<0,02
Diabetis	12 (10%)	7 (19%)	5 (6%)	0,06
Dislipèmia	34 (29%)	16 (43%)	18 (22%)	<0,03
C. Isquèmica	7 (6%)	3 (8%)	4 (5%)	n.s.
C. Congènita	5 (4.4%)	1 (3%)	3 (3,6%)	n.s.
Trombosi venosa profunda	5 (4.4%)	0	5 (6.1%)	n.s.
Embòlia prèvia	18 (15%)	6 (16%)	12 (15%)	n.s.

Taula 26: Comparació de les dades clíniques entre el grup de pacients amb i sense FOP.

Encara que el grup de pacients amb AVC i sense FOP va mostrar edats majors, la diferència no va ser significativa respecte al grup amb AVC i FOP, probablement perquè hi havien pocs pacients amb edats més avançades. Si va sortir significativa la diferència entre sexes, ja que en el grup de pacients amb AVC sense FOP la prevalença afavoria als homes amb un percentatge del 70% d'aquesta població, mentre que en el grup de pacients amb FOP aquesta diferència desapareixia, igualant-se els dos sexes ($p < 0,05$).

Hagués sigut desitjable disposar d'alguna prova que informés del estat del sistema venós de retorn, per tal de valorar i donar més pes a la sospita d'embòlia paradoxal, en aquest grup d'estudi no es disposa d'aquesta dada en gran part dels pacients, en tot cas, podem dir que si hi van haver 5 pacients amb trombosi venosa

profunda, i tots eren portadors de foramen oval permeable amb ASI i curtcircuit sever i que no hi va haver cap pacient sense FOP amb detecció de trombosi venosa profunda. El mateix va passar amb l'associació amb TEP. En aquesta sèrie hi van haver 4 casos amb AVC i TEP, en 2 d'ells es va sospitar el TEP a partir del ecocardiograma-Doppler que va mostrar hipertensió arterial pulmonar.

Les característiques d'afectació neurològica i comparació entre els pacients amb i sense FOP venen expressades a la Taula 27.

	Global (119)	No FOP (37)	FOP (82)	p
AIT	28 (23%)	7 (19%)	21 (26%)	n.s.
AVC establert	91 (77%)	30 (81%)	61 (74%)	n.s.
RM	113 (95%)	37 (100%)	76 (93%)	n.s.
Localització: Esquerra	54 (45%)	11 (30%)	43 (52%)	<0,04
Dreta	51 (43%)	21 (57%)	30 (37%)	0,06
Ambdues	14 (12%)	5 (14%)	9 (11%)	n.s.
Lesions múltiples	43 (36%)	15 (40%)	28 (35%)	n.s.
Lesions no lacunars	98 (88%)	29 (83%)	69 (90%)	n.s.
Lesions subcorticals	36 (32%)	12 (34%)	24 (31%)	n.s.
Lesions cortic/subcort	37 (33%)	13 (36%)	24 (31%)	n.s.
Territori carotidi	60 (61%)	23 (68%)	37 (58%)	n.s.
Territori vertebro-basilar	36 (37%)	11 (32%)	25 (39%)	n.s.
Carotidi/vertebro-basilar	2 (2%)	0	2 (3.1%)	n.s.
Rankin \leq 1	105 (89%)	29 (79%)	76 (93%)	<0,04
Rankin \geq 2	14 (11%)	8 (21%)	6 (7%)	<0,05
Embòlia prèvia	18 (15%)	6 (16%)	12 (15%)	n.s.

Taula 27: Comparació de les dades d'afectació neurològica entre els grups amb i sense FOP.

Les dades obtingudes en la RM no van permetre diferenciar entre els dos grups de pacients amb AVC amb i sense FOP.

La valoració anatòmic–funcional del dèficit neurològic residual va permetre concloure una menor afectació funcional en els pacients amb AVC i FOP que en pacients sense FOP, ja que el 93% dels pacients amb FOP van quedar amb un Rankin \leq 1 ($p < 0,04$).

1.2.1. Dades ecocardiogràfiques en l'AVC criptogènic

L'anàlisi de les dades ecocardiogràfiques comparant els pacients amb i sense FOP, es mostra a la Taula 28.

	Global (119)	No FOP (37)	FOP (82)	p
ASI	59 (50%)	4 (11%)	55 (67%)	<0,0001
Aterosclerosi lleugera (ETE)	22 (18%)	5 (14%)	13 (16%)	n.s.
Ateroscl. Mod/severa (ETE)	18 (16%)	13 (35%)	5 (6%)	<0,0001
Diàmetre aurícula esquerra	38,5±5,5	39,4±5,3	38,2±5,6	n.s.
Arrel Ao (mm)	32,6±4,2	33,4±4,4	32,3±4,2	n.s.
FE (%)	61,0±7,9	58,9±7,6	62,0±8,0	n.s.
Excursió ASI (mm)	19,9±3,9	22,0±1,0	19,9±4,0	n.s.
Àrea aurícula esquerra (cm ²)	18,8±3,9	18,6±3,6	18,9±4,2	n.s.
Diàmetre telediastòlic VE	48,3±5,5	48,7±5,9	48,2±5,4	n.s.
Diàmetre telesistòlic VE	30,6±5,6	31,3±6,0	30,3±5,5	n.s.
Fracció escurçament (%)	37,3±6,9	35,7±7,5	38,0±6,6	n.s.
Relació E/A	1,09±0,46	1,09±0,48	1,09±0,45	n.s.
Velocitats buidament OE	50,7±26,7	52,2±34,4	49,8±21,5	n.s.
Dosi de midazolam (mg)	7,71±2,06	7,60±1,79	7,76±2,19	n.s.

Taula 28: Comparació de les dades ecocardiogràfiques en els grups de pacients amb i sense FOP.

L'aneurisma del sèptum interauricular es va associar més freqüentment amb FOP, que no aïlladament ($p<0,0001$) i l'aterosclerosi quantificada com a moderada-severa a la aorta ascendent o la crossa aòrtica era significativament més freqüent en el grup sense FOP, que en el grup amb FOP ($p<0,002$).

Les variables que varen reflexar pressió alta d'aurícula esquerra: àrea de l'aurícula esquerra i relació E/A, no varen mostrar diferències significatives entre els 2 grups de pacients amb i sense FOP.

2.2.2. Quantificació del curtcircuit en pacients amb FOP i AVC-criptogènic

D'els 82 pacients amb FOP, l'ETT va quantificar el curtcircuit com: 28 lleuger (34%), 22 moderat (27%) i 32 sever (39%), amb les característiques expressades a la Taula 29.

	FOP lleuger(28)	FOP moderat(22)	FOP sever (32)	P
Edat	43,7±15,4	47,8±14,0	47,8±15,2	n.s.
>1 factor risc	5	3	5	n.s.
ASI (55)	9 (32%)	17 (77%)	29 (91%)	<0,0001
Excursió ASI	18,9±4,1	18,1±3,2	21,5±2,9	<0,002
Atero. Mod/Sev	4	0	1	n.s.
Diàmetre FOP	2,69±2,15	3,70±1,60	5,69±3,10	<0,0001
Embòlia prèvia	2	1	9	

Taula 29: Comparació de la prevalença entre dades clíniques i ecocardiogràfiques segons el grau de curtcircuit del FOP.

L'anàlisi de les dades per establir la correlació entre el grau de curtcircuit i les dades associades mostra que la presència d'ASI és significativament més freqüent en pacients amb curtcircuit moderat i sever ($p<0,0001$), i que l'excursió màxima de l'ASI

és més important en els aneurismes amb curtcircuit sever que en els que van amb curtcircuit moderat o lleuger ($p < 0,002$). El diàmetre del FOP es correlaciona totalment amb el grau de curtcircuit tal com veiem a la gràfica, ($p < 0,0001$).

2.2.3. Significació de la presència d'aneurisma del sèptum interauricular

Hi havien 55 pacients a la sèrie amb FOP associat a ASI (55/119:46%), el que correspondria a un 67% de tots els FOPs (55/82). S'analitzen a continuació les diferents característiques de la població sense FOP, amb FOP aïllat i FOP associat a ASI a la Taula 30.

	No FOP (37)	FOP+ASI (55)	FOP aïllat (27)	p
Edat	51,2±13,5	48,1±14,7	42,9±15,0	n.s.
Sexe masculí	27(73%)	25(45%)	15(56%)	<0,03
Tabaquisme (n:27)	22(59%)	19(35%)	13(48%)	<0,05
HTA (n:31)	15(41%)	9(16%)	7(26%)	<0,03
Diabetis(n:12)	7(18%)	3(5%)	7(26%)	<0,02
Dislipèmia (n:34)	16(42%)	12(22%)	6(22%)	<0,05
Cap factor risc(n:37)	6(16%)	23(42%)	8(30%)	<0,03
HTA+dislipèmia(15)	8(22%)	4(7%)	3(11%)	n.s.
AIT (n: 30)	7(18%)	16(29%)	7(26%)	n.s.
Lesions múltiples	15(41%)	21(38%)	7(26%)	n.s.
No lacunar	29(83%)	47(85%)	22(81%)	n.s.
Subcortical	12(36%)	13(24%)	11(41%)	n.s.
Cortico-subcort	13(36%)	19(35%)	5(19%)	n.s.
Bilateral	5(13%)	9(16%)	0	n.s.
Múlt/únic cort/subc.	24(70%)	31(67%)	9(41%)	n.s.
Sense lesions (RM)	3(11%)	9(16%)	5(19%)	n.s.
Embòlia prèvia	6(16%)	11(20%)	1(4%)	n.s.
Rankin ≤ 1	29(79%)	49(89%)	26(96%)	n.s.
Rankin ≥ 2	8(21%)	6(11%)	0	n.s.
ASI	4(11%)	55(100%)	0	<0,0001
FOP mod/sev.	0	46(84%)	8(30%)	<0,0001
Diàmetre FOP	0	4,89±2,88	2,46±1,47	<0,0001
Ateros. mod/sev	13(35%)	2(4%)	3(11%)	<0,0001

Taula 30: Característiques clíniques i ecocardiogràfiques de les poblacions sense FOP, FOP amb ASI i FOP aïllat.

Al comparar el grup de pacients amb FOP+ASI amb el grup de pacients sense FOP podem observar que en el grup sense FOP predomina el sexe masculí i una major

incidència de factors de risc cardiovasculars, i d'arteriosclerosi moderada-severa. Cap dels patrons de RM ha permès discriminar entre les diferents etiologies embolígenes (aterosclerosi, embòlia paradoxal per FOP). No obstant, es pot observar que el FOP+ASI presenta un curtcircuit més important, però hi ha 3 casos amb FOP aïllat que també tenen curtcircuit important. D' altra banda, hi ha 8 pacients amb FOP+ASI amb curtcircuit lleuger

L'anàlisi de totes aquestes dades semblen suggerir que hi han 2 grups diferenciats de pacients amb AVC criptogènic una es el foramen oval permeable i l'altre l'arteriosclerosi aòrtica significativa, i dintre del grup de pacients amb FOP, podem destacar el FOP amb ASI. Per aquest motiu estudiarem aquest 2 grups de malalts per caracteritzar si realment es tracta de grups diferents, a la Taula 31.

	Ater.comp.(18)	FOP +ASI(55)	P
Edat	55,5±13,2	48,1±14,7	n.s.
Sexe masculí	9(50%)	25(45%)	n.s.
Tabaquisme	9(50%)	19(35%)	n.s.
HTA	9(50%)	9(16%)	<0,01
Diabetis	5(28%)	7(26%)	<0,03
Dislipèmia	9(50%)	12(22%)	<0,03
Cap factor risc	0	23(42%)	<0,0001
HTA+dislipèmia	8(44%)	4(7%)	<0,0001
AIT	3(17%)	16(29%)	n.s.
Lesions múltiples	8(44%)	28(31%)	n.s.
Cortico-subcort	2(13%)	19(35%)	n.s.
Bilateral	2(13%)	9(16%)	n.s.
Múlt/únic cort/subc.	11/16 (68%)	31/46(70%)	n.s.
Sense lesions (RM)	2(11%)	9(16%)	n.s.
Rankin ≤ 1	14(87%)	49(89%)	n.s.
Rankin ≥ 2	2(11%)	6(11%)	n.s.
ASI	1(6%)	55(100%)	<0,0001
FOP mod/sev.	1(6%)	46(84%)	<0,0001
Diàmetre FOP	0,73±0,88	4,89±2,88	<0,0001
Ateros. mod/sev	16(100%)	2(4%)	<0,0001
Embòlia prèvia	5(28%)	11(20%)	n.s.

Taula 31: Comparativa de les dues poblacions principals en aquesta sèrie: l'arteriosclerosi moderada-severa i el foramen oval permeable amb aneurisma del sèptum interauricular.

La comparació entre el FOP+ASI amb el grup amb aterosclerosi moderada-severa ha mostrat diferències significatives en els factors de risc, sobretot en el grup de FOP+ASI que és el que té un percentatge més baix de factors de risc mentre que no hi ha cap pacient del grup amb aterosclerosi sense factors de risc. Dos pacients amb

FOP+ASI tenen aterosclerosi important, un amb curtcircuit lleuger i l'altre amb curtcircuit sever.

Dins del grup de pacients amb FOP moderat-sever només n'hi ha 8 que no tenen ASI (15%).

A continuació es poden veure els resultats obtinguts de la presència d'ASI a les diferents fases del estudi a la població control i a la població amb AVC-criptogènic, a la Taula 32.

	FOP aïllat	ASI aïllat	FOP+ASI/total població
Població control	15/65 (23%)	3/65 (5%)	3/65 (5%)
AVC-criptogènic	27/119 (23%)	5/119 (4%)	55/119 (46%)

Taula 32: Resultats en percentatges de FOP i ASI a la població control i a la població amb AVC-criptogènic.

En els resultats del nostre estudi, la relació entre AVC criptogènic i FOP aïllat va tenir una OR de 0,97, en canvi quan s'associava a ASI era de 17,75.

2.2.4. Relació entre les anomalies del sèptum i l'AVC criptogènic

L'anàlisi estadístic de la relació entre les anomalies del sèptum i l'AVC-criptogènic va mostrar els resultats que s'expressen a la Taula 33.

Anomalies del sèptum interauricular	Odds - Ratio
FOP aïllat	0,97 (0,47-2,00)
FOP associat a aneurisma del sèptum	17,75 (5,27-59,76)
FOP amb curtcircuit moderat-sever	17,17 (5,10-57,78)
Aneurisma del sèptum aïllat	0,71 (0,15-3,31)

Taula 33: Resultats del càlcul de l'Odds Ratio entre les anomalies del sèptum i l'AVC criptogènic.

2.2.5. Prolapse mitral

Hi van haver 11 casos (9%) en els quals es va diagnosticar també un prolapse mitral. Tres sense FOP, 4 amb FOP aïllat i 4 amb FOP i ASI. La presència de prolapse mitral no va representar una troballa significativa.

2.3. Relació entre els patrons de RM i les variables clíniques - ecocardiogràfiques

Les característiques clíniques, ecocardiogràfiques i evolutives dels 3 patrons obtinguts per RM venen expressades a la següent Taula 34: essent el grup 1: lesions múltiples i/o úniques cortico-subcorticals (risc alt d'embòlia); grup 2: altres lesions; grup 3: sense lesions.

	Grup 1 (59)	Grup 2 (43)	Grup 3 (17)	P (Grup1/2)
Edat	49,0±15,0	44,5±13,9	52,4±13,9	n.s.
Sexe masculí	33(56%)	25(58%)	8(47%)	n.s.
Cap factor risc	21(36%)	10(23%)	6(35%)	n.s.
AIT	8(14%)	4(9%)	16(94%)	n.s.
Embòlia prèvia	12(20%)	6(14%)	0	n.s.
Rankin \geq 2	11(19%)	3(7%)	0	n.s.
Alt. Trombofilia	3(5%)	4(9%)	2(12%)	n.s.
ASI	33(56%)	17(40%)	9(53%)	n.s.
FOP+ASI	31(53%)	15(35%)	9(53%)	n.s.
FOP mod/sev.	26(44%)	17(40%)	11(65%)	n.s.
Diàmetre FOP	3,53±3,31	1,97±1,92	1,92±1,88	0,008
Excursió ASI	19,9±4,5	20,2±2,9	19,8±2,8	n.s.
Ateros. mod/sev	9(16%)	7(16%)	2(12%)	n.s.

Taula 34: Comparació entre els diferents patrons d'isquèmia cerebral observats per ressonància magnètica. Grup 1 (altament suggestiu d'embòlia), Grup 2 (no suggestiu d'embòlia), Grup 3: no valorable per tractar-se d'AVC-t sense lesions clares.

No hi han diferències entre el grup 1 (alta probabilitat d'embòlia) i el grup 2 (baixa probabilitat d'embòlia) en quan a edat, sexe i factors de risc, tampoc en quant a embòlia prèvia. Les úniques dades ecocardiogràfiques que poden associar-se amb el grup 1 es el diàmetre del FOP ($p < 0,008$), mentre que l'associació de FOP+ASI té una tendència a ser més freqüent en el grup 1 (53%) comparat amb el grup 2 (35%), probablement perquè el grup de pacients en ambdós grups és insuficient per a validar aquesta dada. Ambdós grups presenten el mateix percentatge d'aterosclerosi moderada-severa. Probablement el patró per RM no té prou pes com per identificar causes embòliques en un grup poc important de pacients.

Els pacients que a la primera RM presentaven imatges compatibles amb embòlia prèvia, tenien les característiques que es mostren a la Taula 35.

Pacient	Sexe	Edat	Factors Risc	Δ coag/ metab.	Eco
SVV	♂	53	Tb/dp	-	Atero.mod.crossa ao.
JdCC	♂	46	Tb/dp	-	Atero. Sev.crossa ao.
JRN	♂	57	Hta/dp	-	Aterosclerosi ao.sev.
TAR	♀	50	Tb/hta/dp	-	Aterosclerosi ao sev.
SFM	♂	48	Tb/hta/dp/db	-	Aterosclerosi ao. Sev.
FRA	♂	31	Tb/hta	\uparrow Homoc.	Res
MSG	♂	46	Tb/dp	Normal	FOP lleuger+prolap mi.
MBG	♀	32	Tb	Normal	FOP moderat+ASI
CCC	♀	52	Cap	-	FOP mod.+ASI+Prol.m
JFR	♂	44	Tb	Normal	FOP Sever+ASI
AMD	♀	38	Cap	Normal	FOP Sev+ASI+Prol.M
AAS	♂	60	Tb/hta/dp	Normal	FOP Sev+ASI+At.mod
JML	♂	55	Cap	Δ lig.coa	FOP Sever+ASI
RSA	♀	54	Cap	Normal	FOP Sev+ASI+Ebstein
RGR	♂	38	Tb/dp	Normal	FOP Sever+ASI
JLSJ	♂	46	Tb/hta/dp	Normal	FOP Sev+ASI+valv.pul
JSS	♂	72	Tb/db	-	FOP Sev+ASI+At.lleug
ADO	♂	63	Tb/hta	Normal	FOP Sev+ASI+At.lleug

Taula 35: Característiques per pacient que presentava embòlia prèvia en el primer estudi de ressonància magnètica practicat al ingrés del malalt. (Tb: tabaquisme, dp: dislipèmia, hta: hipertensió arterial; valv.pul: valvulopatia pulmonar; At.lleug: aterosclerosi lleugera; Prol.m: prolapse mitral).

Dels 18 pacients que presentaven embòlia prèvia a la primera ressonància practicada, 5 tenien aterosclerosi complicada (28%) i 11 (61%) FOP moderat-sever amb ASI, els 2 pacients que resten un presentava un FOP lleuger amb un envà interauricular hipermòbil però sense criteris d'ASI i l'altre no mostrava cap troballa per l'ecocardiograma i tenia una hiperhomocisteïnèmia.. Aquest subgrup de pacients (amb embòlia prèvia) que en el moment d'incloure'ls en el protocol ja es podria dir que tenen una recidiva en la seva malaltia, confirmen la prevalença de les dues patologies fonamentals que trobem en aquests pacients: l'aterosclerosi complicada i el FOP amb curtcircuit important associat a ASI.

2.4. Pacients amb alteracions en la coagulació

Seixanta-dos dels 119 pacients en els que es va completar l'estudi de coagulació i trombofilia (49%), 10 presentaven algun tipus d'alteració (10/62:16%). Les més rellevants varen ser:

- 2 dèficit d'antitrombina III
- 1 dèficit de proteïna S
- 2 anticoagulant lúpic
- 1 ↑ Ac anticardiolipina
- 1 ↑ Ac anticardiolipina i dèficit de proteïna S
- 2 mutacions del gen de protrombina (1 heterozigots i 1 homozigot)
- 1 hiperhomocisteïnèmia (1 amb mutació heterozigota del dèficit de la MTHFR)

No hi va haver cap pacient amb mutació del factor V Leiden.

Dels 10 pacients que varen presentar alteracions de la coagulació, 2 varen fer recurrències. Un era una dona de 53 a sense factors de risc que presentava un FOP amb ASI amb curtcircuit sever que estava tractada amb antiagregants i al estudi de

coagulació tenia una mutació homozigota del gen de la protrombina i l'altre era una noia de 20 a amb antecedents de tabaquisme que tenia un FOP amb ASI amb curtcircuit sever i que no rebia cap tipus de tractament i en el estudi de coagulació tenia una mutació heterozigota del gen de la protrombina. Dos dels onze pacients amb estudi de la coagulació realitzat tenien embòlia prèvia en l'estudi de RM (18%).

2.4.1. Tractament

Dels 37 pacients en els que no es va diagnosticar FOP, el 76% van rebre antiagregació i el 22% van ser anticoagulats. El grup amb FOP aïllat va ser antiagregat en el 63% i anticoagulat en el 22%, mentre que en el grup amb FOP i ASI van ser antiagregats el 38% i anticoagulats el 45%. Per tant el grup amb FOP i ASI va ser el que va rebre mes freqüentment anticoagulació ($p<0,02$). Va haver 3 pacients que no van rebutjar cap tipus de tractament que tenien: un FOP aïllat, un FOP amb ASI amb curtcircuit sever i l'altre no tenia cap troballa ecocardiogràfica. Es varen tancar percutaniament 13 FOPs (13/82: 16%), un d'ells es va col·locar a la pacient que va rebutjar el tractament mèdic i va fer una recurrència, com ja s'esmentarà a continuació.

2.5. Recurrències. Característiques clíniques, ecocardiogràfiques i tractament

Hi ha 9 pacients que fan recurrència en el decurs del seguiment (29 ± 17 mesos).

La taxa de recurrència anual va ser del 3.7%. Les característiques clíniques i ecocardiogràfiques dels pacients que han presentat recurrència van ser les mostrades a la Taula 36.

Pacient	Sexe	Edat	Factors risc	Alter. coagul.	Eco	Tractament
CVB	♀	53	Cap	Si	FOP+ASI sever	Antiagreg.
JBH	♂	57	Cap	No	Res	Antiagreg.
LRCh	♀	20	Tabac	Si	FOP+ASI sever	Cap
PCR	♀	78	HTA	-	FOP+ASI sever	Antiagreg.
APL	♂	63	Dislipèmia	-	FOP+ASI sever	Antiagreg.
TVB	♀	40	Tabac	No	FOP+ASI sever	Antiagreg.
JBG	♂	37	Tab/dislip	No	Res	Cap
JAS	♂	71	Diab+dislip	-	Aterosclerosi severa	Antiagreg.
STG	♀	33	Tabaq	No	FOP+ASI sever+Ebstein	Anticoag.

Taula 36: Característiques dels pacients que varen presentar recurrència. La pacient identificada com TVB mostra un FOP amb ASI que es pot veure a la Figura 25. La pacient LRCh no va rebre cap tipus de tractament i tenia un FOP amb ASI sever que es mostra a la Figura 26.

Quan revisem globalment les dades d'aquests pacients amb recurrència, crida l'atenció que a part de 2 pacients en els quals l'eco no proporciona cap dada diagnòstica, hi ha 6 pacients amb FOP+ASI i curtcircuit sever, en un d'ells associat a malaltia d'Ebstein i només un cas d'aterosclerosi severa. Un 66% de les recurrències varen afectar a FOP+ASI sever, 4 tractats amb antiagregants, un anticoagulat i un sense tractament:



Figura 25: Pacient dona de 40 a, amb tabaquisme de <10 cig./dia com a únic factor de risc trombòtic, no consumidora d'anticonceptius, sense anomalies a la trombofilia, i amb FOP associat a aneurisma del sèptum interauricular, tractada amb antiagregants que va presentar una recurrència als 11 mesos del episodi inicial. Presentava aquest FOP de 11 mm de separació.

Els pacients que no van rebre cap tractament després del primer episodi agut, tenien més possibilitat de recurrència que els pacients tractats amb no importa quin tractament. Hi ha una tendència a que els malalts anticoagulats amb dicumarínics o tancats amb dispositiu tinguin menys recurrències encara que la diferència no ha estat estadísticament significativa. En canvi, les tendències observades en els casos antiagregats serien més aviat cap a no evitar adequadament la recurrència. A la Taula 37 es mostren els tractaments administrats en aquesta sèrie abans de la recurrència.

	Tractament previ			
	Cap	Antiagregants	dicumarínics	Dispositiu
Recurrència (9)	2(22%)	6(67%)	1(11%)	0
No recurrència (109)	1(1%)	64(58%)	38(35%)	13(11%)
P	0,006	n.s.	n.s.	n.s.

Taula 37: Tractament administrat abans de la recurrència.

A continuació es comparen les dades dels pacients que recorren o tenen embòlia prèvia (n: 27) enfront de la resta de pacients (n: 91 : no s'inclou en aquesta sèrie el pacient que va ser èxitus a la fase aguda del AVC). Cap dels pacients que mostraven embòlia prèvia a la RM inicial, varen presentar recurrència en el seguiment, que ha estat de 29 ± 17 mesos. I si ajuntem les variables embòlia prèvia i recurrència en una variable combinada, observem que també hi han diferències significatives entre el grau de curtcircuit ($p < 0,003$) de manera que la freqüència més alta de embòlia prèvia/recurrència està en els curtcircuits severos.

La valoració conjunta dels pacients que varen fer recurrència i/o tenien embòlia prèvia es fa a la Taula 38.

	Recurrència (n: 9)	Recurrència/embòlia prèvia (n: 27)	No recurrència, ni embòlies prèvies (n: 91)	p
Edat	50±19	49,5±13,6	47,2±14,9	n.s.
Sexe masculí	4 (44%)	17(63%)	48(53%)	n.s.
Tabaquisme	4 (44%)	17(63%)	36(40%)	<0,05
HTA	1 (11%)	8(30%)	22(24%)	n.s.
Diabetis	1 (11%)	3(11%)	9(10%)	n.s.
Dislipèmia	3 (33%)	12(44%)	22(24%)	n.s.
Cap factor risc	2 (22%)	2(7%)	34(37%)	0,006
HTA+dislipèmia	0	0	15(16%)	0,05
Múltiples	4 (44%)	14(52%)	29(32%)	n.s.
No lacunar	9 (100%)	25(93%)	72(79%)	n.s.
Cortico-subcortical	4 (44%)	10(37%)	26(29%)	n.s.
AIT	3 (33%)	4(15%)	24(26%)	n.s.
Rankin ≤ 1	8 (89%)	25(93%)	80(88%)	n.s.
Alt. trombofília	2/6 (33%)	3(11%)	6(7%)	n.s.
ASI	6 (66%)	18(67%)	40(44%)	n.s.
FOP+ASI	6 (66%)	17(63%)	37(41%)	n.s.
FOP mod/sev.	6 (66%)	14(52%)	39(43%)	n.s.
Fop aïllat	0	1(4%)	26(29%)	0,01
Diàmetre FOP	2,63±2,38	3,89±3,93	2,34±2,24	0,01
Excursió ASI	22,8±5,3	22,3±4,2	18,8±3,34	0,0001
Ateros. mod/sev	1(11%)	6(22%)	12(13%)	n.s.

Taula 38: Anàlisi comparatiu de les dades clíniques i ecocardiogràfiques en els pacients amb recurrència, amb recurrència o embòlia prèvia i sense cap event recurrent.

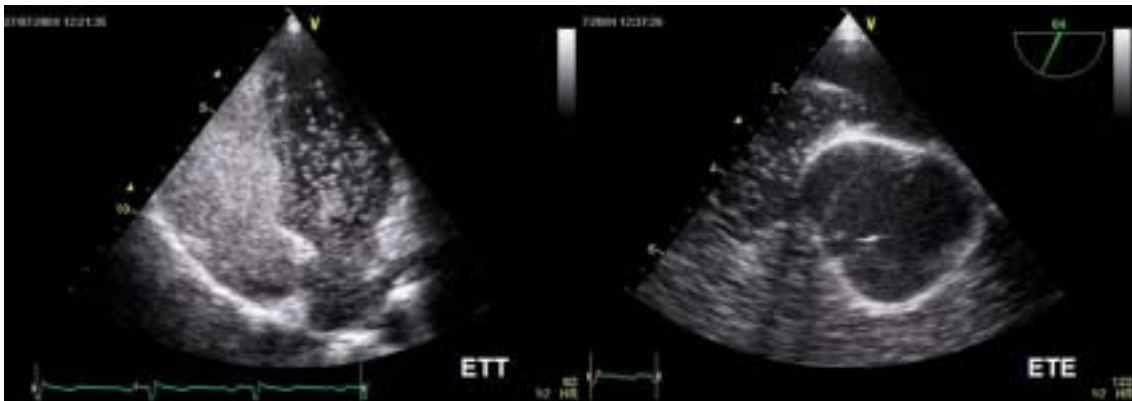


Figura 26: Pacient LRCh, dona de 20 a amb mutació heterozigota del gen de la protrombina, que va presentar recurrència després d'haver refusat qualsevol tipus de tractament mèdic i a la que finalment es va implantar un dispositiu percutani. *Esquerra*: curtcircuit en l'estudi transtoràcic; *dreta*: curtcircuit en l'estudi transesofàgic.

2.5.1. Tancament percutani

Es varen tancar percutaniament 13 FOPs (13/82 FOPs: 16%), a 4 homes i 9 dones, amb edats entre 20 i 63 a.. Els motius o criteris que es van seguir per indicar el dispositiu van ser: 1 recurrència, 3 embòlia prèvia, 4 lesions a la RM múltiples bilaterals o a >1 territori vascular, 5 per incompatibilitat amb l'anticoagulació amb dicumarínics (metrorragies, 2 hemorràgia digestiva alta, pre-maternitat, esport de risc). Un dels dispositius va ser col·locat en un altre centre i no disposem del criteri que van seguir per indicar-lo.

Les característiques dels pacients que van rebre tancament percutani del FOP es mostren a la Taula 39.

Pacient	Sexe	Edat	Diàmetre FOP	Eco	Recurr. Emb.Pr.	Tractam. Previ	Motiu dispositiu
AFG	♀	42	4	FOP aïllat moderat	No	AntCo	Altre centre
MLVM	♀	38	2	FOP aïllat lleuger	No	AntAg	RM: múltiple
LRC	♀	20	3	FOP+ASI sever	Rec.	Res	Recurrència
ASL	♀	45	4	FOP+ASI sever	No	AntCo	Múltiple-2 t
JFR	♂	44	4	FOP+ASI moderat	Emb.P	AntCo	Emb.P./Mult.-2t
RGMO	♂	45	5	FOP+ASI sever	No	AntCo	Esport de risc
RGR	♂	38	5	FOP+ASI sever	Emb.P	AntCo	Emb.P
ALC	♀	31	6	FOP+ASI sever	No	AntCo	Pre-maternitat
MMM	♀	42	6	FOP+ASI sever	No	AntCo	Metrorragies
LAB	♀	61	6	FOP+ASI moderat	No	AntCo	HDA
ACF	♀	44	6	FOP+ASI sever	No	AntCo	HDA
RBN	♀	59	10	FOP+ASI lleuger	No	AntCo	Múltiple-bilat.
ADO	♂	63	11	FOP+ASI sever	Emb.P	AntCo	Emb.P

Taula 39: Característiques dels FOPs tancats amb dispositiu percutani. La figura 27 mostra el dispositiu col·locat a la pacient nº 3 (LRC). Rec: recurrència; Emb P: embòlia prèvia; HDA: hemorràgia digestiva alta;

Hi va haver una complicació major que va ser un estripament del sèptum interauricular, que va provocar una CIA important i va requerir tancament quirúrgic .

Cap dels pacients amb dispositiu ha presentat recurrències en el seguiment.

El tractament rebut després de la col·locació del dispositiu va ser antiagregació amb aspirina 300 mg durant 3 mesos.

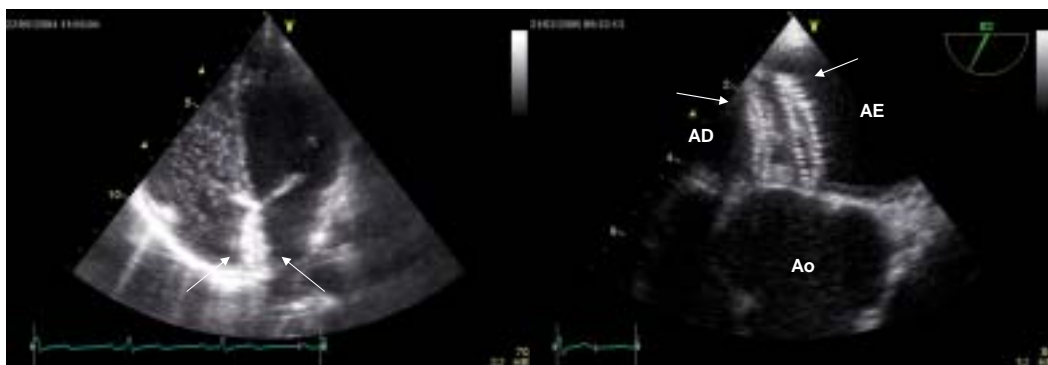


Figura 27: *Esquerra*: ecocardiograma-transtoràcic que mostra el dispositiu Amplatzer a nivell del sèptum interauricular, així com l'absència de fugues peridispositiu al no haver pas de microbombolles. *Dreta*: ecocardiograma-transesofàgic: les fletxes assenyalen la posició del dispositiu abraçant l'aneurisma del sèptum i el FOP.

V - DISCUSSIÓ

1. Exactitud diagnòstica de la ETE, DTC i ETT en l'estudi del FOP i la estratègia diagnòstica més adequada

El present estudi evidencia que la ETT amb segon harmònic, utilitzant contrast de sèrum fisiològic agitat, és la tècnica d'elecció en el diagnòstic de FOP. La ETT és superior al DTC ja que permet monitoritzar l'arribada de les microbombolles a l'aurícula dreta, el seu pas a l'aurícula esquerra i diagnosticar altres fonts embòliques. La comparació dels resultats de la ETT i ETE, utilitzant la DTC simultània a cadascuna d'elles, mostren que la ETE pot realitzar falsos negatius. Donat que l'ETE és una tècnica semi-invasiva que precisa habitualment sedació intravenosa, es tindria que reservar per l'estudi morfològic del sèptum interauricular en els casos en que es plantegés el tancament percutani. Els resultats tenen transcendència clínica donat que demostra, a diferència del que se suposava, que la ETT és superior al ETE pel diagnòstic de FOP.

1.1. Comparació entre tècniques d'imatge en el diagnòstic de FOP

El diagnòstic de FOP es realitza habitualment per les tres tècniques d'imatge, DTC, ETT i ETE, però les disparitats dels resultats obtinguts han generat una important controvèrsia en els resultats publicats. Moltes d'aquestes disparitats poden explicar-se per la diferent metodologia utilitzada o pels canvis en la qualitat dels equips d'ultrasons. Mentre el Doppler transcranial (DTC) detecta el curtcircuit com a senyals acústiques d'alta intensitat (senyals microembòliques) a la artèria cerebral mitja, l'ecocardiograma bidimensional transtoràcic o transesofàgic permet veure directament el pas del contrast a cavitats esquerres.

1.1.1. DTC: El DTC ha estat utilitzat de forma generalitzada pels neuròlegs per a diagnosticar la presència de curtcircuit dreta-esquerra.

En cap dels estudis que comparen el DTC amb l'ETE es reporten les dades del ETT que s'ha considerat subòptim per l'estudi del FOP, i s'estableix l'ETE com la tècnica de referència. Les hipòtesis que esgrimeixen els autors per explicar les diferències entre el DTC i la ETE es basen en: 1) la presència de curtcircuits intrapulmonars anòmals, 2) realització subòptima de la maniobra de Valsalva, sobretot durant la ETE en pacients sedats, 3) recirculació fisiològica del contrast.

A la nostra sèrie solament hi va haver 4 casos de discordança entre el DTC i l'ETT, 3 van ser curtcircuits lleugers que no va diagnosticar el DTC (falsos negatius) i l'altre va ser un cas en que l'ETT va detectar que era un curtcircuit no a través del foramen oval sinó a través del circuit pulmonar, ja que el contrast arribava a l'aurícula esquerra per les venes pulmonars (fals positiu de FOP del DTC). Aquest cas posa en evidència que una de les limitacions del DTC es que no permet discriminar l'origen del curtcircuit, ni tan sols si es a nivell intraauricular. La falta d'aquesta visualització del contrast a les cavitats cardíacques pot justificar que a les exploracions de qualitat subòptima i sobretot si el curtcircuit es lleuger, tinguin lloc falsos negatius. Per altre banda, la presència de altres curtcircuits dreta-esquerra cardíacs o extracardiacs pot donar lloc a fer falsos positius.

La concordança del DTC i l'ETE va ser també bona, ja que el DTC va diagnosticar tots els casos de FOP excepte 2 curtcircuits lleugers i va diagnosticar 2 dels 13 casos que el ETE va fallar en el diagnòstic de curtcircuit.

Com ja hem comentat, la utilitat diagnòstica del DTC, la hem considerat en l'estudi realitzat simultàniament amb l'ETT, es a dir sense sedació, sent la sensibilitat del 97% i la especificitat del 98%.

1.1.2. ETT: Fins molt recentment, diferents estudis han destacat les limitacions del ETT en el diagnòstic de FOP^{49,62,158}. La comparació amb l'ETE ha demostrat tenir una molt baixa sensibilitat, podent-se veure el curtcircuit interauricular solament en el 31-47% dels casos diagnosticats per ETE. El factor fonamental que s'ha considerat limitant per l'ecocardiograma transtoràcic ha estat la pobre qualitat d'imatge⁶³. L'introducció de l'imatge harmònica ha sigut un avenç significatiu en la millora de qualitat d'imatge i sobretot en la detecció del contrast. Solament per aquest fet es tindrien que qüestionar els resultats dels estudis que solament utilitzaven l'imatge fonamental per ETT. El primer estudi que demostra l'important benefici de l'utilització de l'imatge harmònica en l'ETT va ser publicat per Kühl et al⁶⁹ en un *Circulation* al 1999. De 111 pacients estudiats, a 57 es va evidenciar el pas de microbombolles a l'aurícula esquerra. Per imatge fonamental, la sensibilitat va ser del 61% i utilitzant la imatge harmònica del 90%. El percentatge d'imatges que van considerar subòptimes va ser del 46% en imatge fonamental, del 24% en imatge harmònica i del 9% amb ETE. Aquest estudi destaca clarament per primera vegada que en 6 pacients amb curtcircuit l'ETE va ser negatiu. Posteriorment, altres estudis han confirmat aquestes troballes, però sorprèn que la sensibilitat de l'imatge harmònica sigui del 63% en l'estudi de Ha et al¹⁵⁹.

Clarke et al⁶⁶ han publicat recentment un estudi amb 110 pacients comparant ETT i ETE, i afirma que la ETT amb contrast es tan sensible o més que la ETE, però amb falsos negatius per ambdues tècniques, 6 pel ETT i 5 per la ETE. L'estudi també conclou que la maniobra de Valsalva permet quantificar millor el curtcircuit amb ETT. Daniels et al troben que en 5 de 60 casos, el ETT amb imatge harmònica no diagnostica el FOP, però en tots ells els curtcircuits eren lleugers. Madala et al⁶⁷ en el 2004 segueixen considerant les troballes de l'ETE com a tècnica de referència per lo que troba que l'ETT amb segon harmònic mostra una sensibilitat del 100% i una

especificitat del 82%, ja que consideren els 10 casos amb curtcircuit no diagnosticats per l'ETE com a debuts al trànsit transpulmonar de bombolles, donat que apareix en el cantó esquerra més tard de 5 cicles post-injecció del contrast. Un recent estudi publicat per Souteyrand et al ⁷⁰ compara els resultats de les tres tècniques: ETT, ETE i DTC, però no especifica l'interval de temps en que es realitzen. Sorprenentment, de 48 casos amb curtcircuit diagnosticats per DTC, l'ETT en va diagnosticar sols 38, no quedant clar quins casos podrien tractar-se de falsos positius del DTC per tractar-se de curtcircuits extracardíacs o quins son debuts a la qualitat d'imatge de l'ETT, que de vegades empitjora amb la maniobra de Valsalva.

Els nostres resultats coincideixen en alguns aspectes amb aquests 6 estudis que qüestionen que l'ETE sigui la tècnica de referència i proposen l'ETT amb imatge harmònica com la opció més adequada quan s'ha d'utilitzar la maniobra de Valsalva. No obstant, en la nostra sèrie la qualitat d'imatge obtinguda va ser bona en el 96% dels casos i es va aconseguir una finestra adequada per no empitjorar l'imatge durant la maniobra de Valsalva. La realització simultània de l'ETE i DTC no ha estat utilitzada prèviament i ens permet concloure que l'ETT utilitzant una metodologia acurada, té una excel·lent sensibilitat (100%) en el diagnòstic de FOP. Sols en un cas, el DTC va diagnosticar curtcircuit i no l'ETT, aquest cas tenia una fistula pulmonar.

1.1.3. ETE: La ETE té importants avantatges sobre les altres tècniques en el diagnòstic de la font embòlica. No solament permet una excel·lent visualització de ambdues aurícules, i del sèptum interauricular, sinó que també dona informació de les vàlvules cardíaques i de l'arteriosclerosi aòrtica.

Clàssicament s'ha acceptat que la ETE és la tècnica de referència en el diagnòstic del FOP ⁵³⁻⁵⁵. Al multicèntric SPARC (Stroke Prevention: Assessment of Risk in Community) es van estudiar 582 subjectes amb ETE i es van trobar 26% de

FOP, en el 46% de ells la amplitud del defecte era superior a 1mm, el 57% tenien un curtcircuit basalment i el 92% amb maniobres. Es va trobar un ASI en el 2,2%. En pacients amb AVC criptogènic, la sensibilitat de l'ETE ha estat clarament superior a l'ETT realitzant el diagnòstic de FOP en el 39% dels casos i només en el 18% per ETT i en el 27% per DTC ⁶². No obstant, la majoria d'aquests estudis es varen fer amb ecocardiografia transtoràcica sense imatge harmònica. En un meta-anàlisi de 3 estudis extensos ^{65,66,69} es posa de manifest que en 11 de 105 FOPs no varen ser diagnosticats per ETE i si per ETT amb imatge harmònica, 8 eren lleugers.

En la nostra sèrie, no hi van haver curtcircuits que apareguessin més enllà de 5 batecs després d'omplir-se de contrast l'aurícula dreta, i l'únic cas en que s'observa l'ompliment de l'aurícula esquerra des de les venes pulmonars ho fa també en els primers 5 batecs. Tampoc a la literatura hi ha acord en quan a poder afirmar si el temps d'aparició del curtcircuit és diagnòstic de curtcircuit intrapulmonar, ja que Horner et al ⁵⁸ afirma que el temps d'aparició de les microbombolles a l'aurícula esquerra no diferència entre curtcircuit intrapulmonar i FOP. Segons el grup de pacients que s'inclogui en l'estudi, la possibilitat de curtcircuit intrapulmonar és més o menys baixa, ja que o es tracta d'una anomalia congènita que és molt poc freqüent o son curtcircuits adquirits en pacients amb hepatopatia avançada que cursen amb hipoxèmia ¹⁶⁰.

1.1.4. Falsos negatius de l'ETE: Com ja s'ha dit, un dels motius de realitzar aquesta tesi va ser la freqüent disparitat que teníem entre el DTC i la ETE en el diagnòstic de FOP dels pacients amb AVC-criptogènic del nostre hospital. Aquesta disparitat ja estava reflexada a la literatura ⁵³. Heckmann et al ⁵⁴ en una sèrie de 45 malalts varen referir que en 2 pacients el DTC era positiu i el ETE negatiu; en 4 pacients el DTC havia estat negatiu i el ETE positiu i es va practicar un segon DTC que va ser positiu en 2 pacients. Droste et al ⁵¹ comparen el DTC i la ETE en un grup de 46

pacients i troben 11 pacients amb senyal microembòlica i sense curtcircuit dreta-esquerra per ETE, amb lo qual, el DTC quedava amb una especificitat del 65% enfront de la ETE .

Si observem a la literatura, les dades comparatives entre ETE i DTC comprovarem com el DTC identifica més curtcircuits dreta-esquerra que la ETE.

A la nostra sèrie l'ecocardiografia transtoràcica amb segon harmònic va ser suficient en tots els casos per a diagnosticar el FOP, diagnosticant 13 casos més que la ETE i no fent cap fals negatiu. Onze d'els pacients que havien presentat discordança entre l'ETT i l'ETE tenien un FOP lleuger. Hi van haver dos casos de FOP per ETT amb curtcircuit important (un moderat i l'altre sever) que no van ser diagnosticats per ETE. Crida l'atenció que en alguns casos es va veure el foramen oval obert per ETE, però no es va poder observar el pas de microbombolles, tot i havent repetit les injeccions, per a poder millorar el Valsalva i la qualitat del contrast . Aquest estudi demostra clarament que l'ETE no es pot utilitzar com a tècnica de referència.

Es difícil explicar els falsos negatius de l'ETE, ja que aquesta tècnica permet veure de forma excel·lent les aurícules. Kühl et al ⁶⁹ ho atribueix a l'impossibilitat de fer una maniobra de Valsalva efectiva amb el pacient sedat.

En el nostre estudi, és el primer realitzat amb les tres tècniques amb el DTC realitzat simultàniament al ETT i al ETE, lo qual permet explicar algunes de les diferències dels resultats entre les tècniques. No es va poder identificar cap dada clínica o ecocardiogràfica que justifiqués les disparitats, sols la relació E/A que va sortir més alta en el grup discordant que en el concordant, però no trobem una explicació adequada. Hi van haver 13 falsos negatius amb ETE, 11 amb curtcircuit lleuger, demostrat amb la maniobra de Valsalva per ETT, i això recolzaria l'idea d'aquest autor de que els falsos positius podrien estar en relació amb una maniobra de Valsalva insuficient en pacients sedats. Està clar que com el DTC i l'ETE realitzats

simultàniament coincideixen a la majoria dels casos, hauríem de pensar que els canvis hemodinàmics pel midazolam i/o atropina farien necessària una maniobra de Valsalva més intensa per aconseguir el curtcircuit dreta-esquerra. Per tant, els falsos negatius de l'ETE, no son imputables a la tècnica, ja que el DTC simultani obté els mateixos resultats, sinó a una menor eficàcia de la maniobra de Valsalva per aconseguir l'inversió del gradient de pressions interauriculars dreta-esquerra.

Sorprèn que basalment es diagnostiquin més FOPs (74 %) per ETT que per ETE (58%), quan la imatge de l'ETE per veure l'aurícula esquerra es superior. Curiosament, l'estudi de Souteyrand ⁷⁰ també obté similars resultats amb un diagnòstic de FOP en situació basal de l'ETT del 47% i de l'ETE del 13%.

Encara que s'entreni adequadament al pacient abans de la sedació, la col·laboració en aquesta situació és difícil. D'altra banda, la realització d'un Valsalva passiu fent la compressió externa de l'abdomen del pacient pot ser inefectiva, tot complint amb el criteri de disminució de velocitat pic de >30% en el Doppler de l'artèria cerebral mitja. Pot ser que obtenir un Valsalva suficient però no màxim impliqui més del que sembla establert a la literatura. No obstant, i utilitzant una metodologia adequada, el nostre estudi no evidència que aquesta sigui la única causa de falsos negatius de l'ETE, ja que els pacients van aconseguir al menys un adequat Valsalva si considerem la informació del DTC. La maniobra de Valsalva va aportar similar nombre de diagnòstics positius amb l'ETT (24/93; 26%) com amb l'ETE amb sedació (26/80;33%), tot i l'important sedació administrada en la nostra sèrie de $7,7 \pm 2,1$ mg.

Per aconseguir no perdre efectivitat en la realització de la maniobra de Valsalva és molt important utilitzar la metodologia adequadament. Primer s'entrena al pacient per tal de que fassi la maniobra bé quan se li administri el contrast, després d'administrar el contrast per via perifèrica, s'espera a veure que arriba a les cavitats

drete i aleshores es manté la compressió abdominal durant un mínim de 5 segons, seguits d'una expiració no profunda per tal d'afavorir l'adquisició d'imatges si l'estudi es realitza per via transtoràcica. Les imatges que valorarem, no serà solament durant la maniobra de Valsalva, sinó també durant els 5 primers batecs després de la relaxació abdominal³⁴.

1.1.5. Canvis de les constants fisiològiques durant l'ETE amb sedació

Alguns autors citen la sedació com una dada afegida que pot implicar la aparició de falsos negatius per ETE, el cert és que el midazolam, que és el fàrmac més utilitzat durant la ETE, és una benzodiacepina de vida mitja curta que provoca caiguda de la tensió arterial sistòlica i diastòlica sistèmiques, i de la pressió mitja de l'artèria pulmonar^{59,60}, i sembla que pugui baixar de forma global la pressió d'ambdues aurícules i això podria fer més difícil el curtcircuit.

En el nostre laboratori d'ecocardiografia tenim la tendència a donar una sedació poc restrictiva als pacients, lo qual millora de forma espectacular la tolerància de la prova, facilita la concentració de l'explorador i optimitza els resultats sense augmentar el risc de complicacions. Per això es monitoritzen les constants fisiològiques com la pressió arterial i la concentració de oxigen. L'administració de midazolam és progressiva i depèn de la tolerància del pacient. Com hem dit sembla lògic pensar que el Valsalva, encara que adequat, és menys intens amb sedació, però una de les dades que ens va sorprendre més va ser que basalment (sense Valsalva) amb sedació la presència de curtcircuit per ETE i DTC era inferior a l'estudi fet per ETT i DTC immediatament abans. Donat que per ETE la visualització de l'aurícula esquerra és òptima amb aquesta tècnica haurem de pensar que alguns canvis hemodinàmics produïts per la sedació podrien reduir el curtcircuit dreta-esquerra ja en situació basal per canvis de pressions intraauriculars.

Per valorar si algun canvi en alguna variable fisiològica podria explicar la falta de curtcircuit tant basal com amb Valsalva amb sedació, es va monitoritzar la pressió arterial durant la sedació i es va veure que la pressió arterial sistòlica disminuïa significativament ($-13,2 \pm 17$ mmHg) i també la saturació de oxigen ($-2,33 \pm 5,4\%$), havent un augment de la freqüència cardíaca ($16,5 \pm 16,2$ bpm) en relació probablement amb l'administració de 0,5 mg d'atropina que s'administra amb la sedació. En aquest subgrup de 21 pacients estudiats, hi van haver 6 casos de discordança entre l'ETT i l'ETE (29%), tractant-se en tots els casos de FOP amb curtcircuit lleuger. El DTC va ser discordant amb l'ETT en 3 casos (15%) i amb l'ETE en 2 casos (10%). Globalment, no varen haver diferències significatives en els canvis de les constants fisiològiques durant l'ETT i l'ETE entre el grup que va presentar disparitats entre tècniques i el grup que no en van tenir. La dosi de midazolam administrada en els dos grups de pacients va ser similar. En els 6 casos en els que l'ETE no va demostrar pas de microbombolles a través del FOP, el FOP es demostrava obert per ecocardiografia bidimensional amb un mida significativament més petita que en els estudis concordants. $4,47 \pm 2,94$ vs $1,67 \pm 1,21$; $p < 0,038$. Aquestes dades suggereixen clarament que la baixada de pressió arterial o altres variables no determinades provoquen un canvi hemodinàmic que dificulta el curtcircuit dreta-esquerra tant en situació basal com amb Valsalva. Aquest canvis condicionen falsos negatius de l'ETE, especialment si el FOP és petit.

Per aquest motiu no sembla adequada la utilització de l'ETE com a tècnica de referència, ja que diverses publicacions han considerat les variacions entre estudis d'ETE com a evolució del FOP, com per exemple en submarinistes als que practiquen 2 ETE amb 7 anys de diferència¹⁶¹, i infereixen que en un 7.5% dels individus s'els tanca el FOP i en 22.5% els augmenta (la meitat d'aquests no presentaven FOP en el primer ETE). Amb la labilitat de diagnòstic i quantificació que mostra l'ETE en pacients sedats

sembla difícil que es puguin concloure dades d'evolució de la *patologia* que més aviat poden correspondre a mala reproducibilitat de la tècnica.

1.1.6. Quantificació del curtcircuit: La concordança en la quantificació del curtcircuit de forma simultània amb les tres tècniques no ha sigut estudiada. En aquesta sèrie, 93 pacients varen presentar FOP per ETT quantificat com a lleuger en 29, moderat 29 i sever en 35 pacients. La concordança en el diagnòstic amb l'ETE hi va ser en 80 pacients (13 discordances), mentre que amb el DTC hi va ser en 90 (3 discordances).

La concordança en la quantificació del curtcircuit ETT/ETE va ser del 63% (50/80). La concordança entre l'ETT i el DTC va ser del 78% (70/90).

Com es pot observar la tendència del DTC és a magnificar el grau de curtcircuit, mentre que l'ETE tendeix a subestimar-lo respecte al ETT.

Pocs estudis han relacionat la mida del FOP amb la severitat del curtcircuit. Schneider va reportar en una sèrie reduïda de 8 casos que els curtcircuits moderats tenien una separació $> 2\text{mm}$ i els severs $> 10\text{mm}$.

La mida de la separació del FOP va ser significativament més gran en cada grau de severitat del curtcircuit, observant-se que tots els pacients que tenien un diàmetre del FOP de $>4\text{ mm}$, presentaven un curtcircuit moderat o sever per ETE i per sota de 2 mm , tots els curtcircuits eren mínims o lleugers. L'observació de FOP obert sense curtcircuit evidenciable fa pensar que l'obertura no es fix sinó que depèn també de les pressions interauriculars, i que possiblement si no s'aconsegueix invertir el gradient de pressions dreta-esquerra, no estarem mesurant el diàmetre màxim del FOP.

1.1.7. Aneurisma del sèptum interauricular

L'aneurisma del sèptum interauricular s'associa freqüentment al FOP i condiciona un major risc de recurrències d' AVC. Per aquest motiu és important valorar la utilitat diagnòstica de cadascuna de les tècniques. Mentre el DTC no permet realitzar el diagnòstic, tant l'ETT com l'ETE són útils per la seva detecció. Al estudi Multicèntric Europeu publicat en 1995 per Mügge et al ¹⁰⁹ van considerar ASI quan el sèptum tenia un desplaçament > 10mm. L'ETT amb imatge fonamental només va diagnosticar el 50%. L'ASI va afectar tot el sèptum en el 51%. L'ASI es va associar a comunicació interauricular en el 20%, a FOP en el 34%, a prolapse mitral en el 20% i no es va associar a cap anomalia en el 32%. Un 16% tenien taquicàrdies supraventriculars i un 24% antecedents d'AVC. A l'estudi SPARC publicat en 1999 per Agmon et al ³⁰ es va posar de manifest que l'ASI afectava al 2% de la població general i al 8% de la població amb AVC.

En aquesta sèrie, hi van haver 46% d'ASI en el grup amb AVC-criptogènic i cinquanta-set dels pacients amb FOP presentaven aneurisma del sèptum interauricular (ASI) (61%), mentre que en els pacients sense FOP, només es va trobar en 5 casos (5/41: 12%). Hi va haver un sol cas en el que no es va diagnosticar l'aneurisma per ETT i si ho va fer l'ETE, i era finestra subòptima. La presència d'ASI a la nostra sèrie és la més elevada de la literatura, i això s'explica per dos motius: a) perquè hem perseguit el seu diagnòstic parant l'imatge al monitor cada vegada que observàvem la reversió del seu moviment cap a l'esquerra, quan s'invertia el gradient de pressions entre aurícules, i d'aquesta manera estudiàvem la màxima excursió del sèptum, ja que si no ho fèiem així pensem que probablement mesuràvem la meitat de la possible excursió del sèptum, i b) perquè la utilització del mode-M anatòmic, que permet el tall transversal del sèptum encara que no estiguis tallant ben perpendicular el sèptum amb el cursor, ha permès mesurar millor l'excursió del sèptum sense errors importants (Figura 28).



Figura 28: L'excursió d'aquest sèptum interauricular mesurat per ETE en aquest pacient en aquest moment és de 12 mm (2). En el moment en que coincidint amb la maniobra de Valsalva o amb variacions en el gradient de pressions entre les dos aurícules el sèptum fassi una excursió cap a l'aurícula esquerra i puguem mesurar el moviment bilateral, la mida d'aquesta excursió serà exactament el doble (24 mm), complint aleshores el criteri diagnòstic d'aneurisma que inicialment no complia.

Possiblement per aquest motiu, la classificació d'Olivares-Reyes²⁷ (Figura 29), que mostrem a continuació, no ha tingut transcendència a l'hora de classificar els aneurismes del sèptum segons el tipus de bombament del mateix: sense bombament, cap a l'aurícula dreta, cap a l'aurícula esquerra, moviment bilateral cap a la dreta més important que cap a l'esquerra o al revés i el tipus 5 que es el que protueix de forma bilateral e igual cap a ambdues bandes.

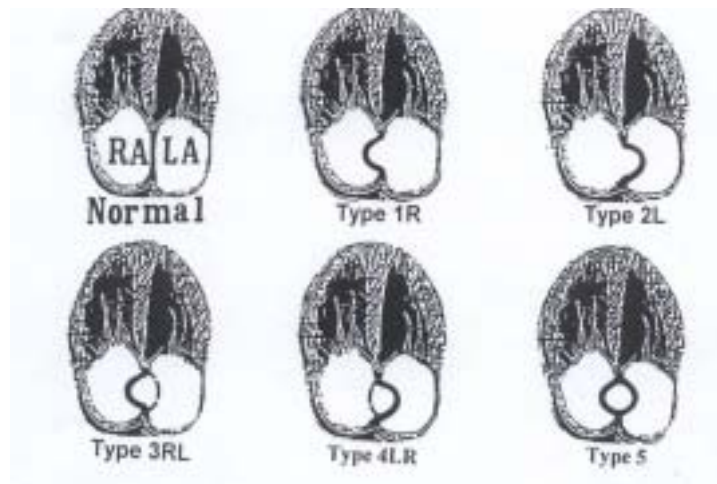


Figura 29: Classificació de l'aneurisma del sèptum interauricular segons Olivares-Reyes ²⁷.

Pot ser que els criteris diagnòstics d'aneurisma tinguin que canviar i donar uns límits diferents si mesurem un sèptum fix bombant només cap un cantó de l'aurícula o si mesurem l'excursió total d'un sèptum que bomba de forma bilateral a ambdues aurícules. Una dada important a la nostra sèrie és que els pacients amb ASI tenien curtcircuit més important per totes les tècniques sent moderat-sever en el 55% dels casos per ETE i en el 71% dels casos, per ETT i per DTC. També tenien més probabilitat de associar-se a FOP (57/62; 92% vs 36/77; 47%, $p < 0,01$) i una major separació del diàmetre del FOP ($1,22 \pm 1,58$ vs $4,54 \pm 2,87$, $p > 0,001$).

2. FOP i AVC-criptogènic. Variables clíniques i ecocardiogràfiques.

Un 20% dels AVC son de causa cardioembòlica i prop del 40% no tenen una causa clara, i es defineixen com criptogènics. La relació entre FOP i AVC criptogènic ha estat molt debatuda, encara que els resultats de diversos estudis han acabat per fer acceptar aquesta associació. Un dels problemes principals és que a prop del 27% dels adults tenen un FOP i la incidència de AVC criptogènic és relativament baixa; d'altra banda és excepcional veure passar un trombus pel FOP o trobar la font venosa del

trombus, i finalment no és fàcil descartar amb certesa altres causes embòliques com la arteriosclerosi o les alteracions hematològiques de la trombofilia.

Un dels estudis que van causar més impacte va ser publicat per Lechat et al en el Lancet en 1988. En aquell estudi va trobar que el FOP estava present en el 40% de la població amb AVC i sols en el 10% dels controls. Des de aleshores moltes publicacions han relacionat la presència de FOP i AVC. Overell et al ⁷⁶ van demostrar en un meta-anàlisi que el risc relatiu d' AVC per pacients d'edat inferior als 55 anys es de 3,1 (95% CI, 2,4-4,2), per l' ASI es de 6,14 (95% CI, 2,5-15,2) i per la combinació dels dos de 15,6 (95% CI, 2,8-85,9). Serena et al ⁸⁵, del grup de Girona, en un interessant estudi reporten que la severitat del curtcircuit determinada per DTC es relaciona de forma molt significativa amb el risc d' AVC.

La present sèrie de pacients amb AVC-criptogènic es caracteritza per un percentatge elevat de pacients amb FOP (69%) ($p < 0,0001$), dels quals 27 eren aïllats (19 lleugers i 8 moderats) i 55 (46%) associats a aneurisma del sèptum interauricular. El percentatge de FOP en la present sèrie de pacients és del 69%, dintre dels límits alts publicats a la literatura (entre el 31 i el 77%) ⁷⁶ i els motius poden ser variats: a) la mostra podria estar quelcom seleccionada, b) l'estudi s'ha fet amb 3 tècniques, amb una metodologia estricta i una tecnologia més desenvolupada i c) s'ha monitoritzat l'efectivitat de la maniobra de Valsalva..

Les limitacions per a la detecció de FOP per ETE han marcat de forma important els resultats reportats, sobretot en relació a la sedació. A la sèrie de Berthet ⁷⁹ la sedació es va fer amb 5 mg de midazolam i van obtenir una prevalença de FOP en el grup amb AVC-criptogènic del 57%, encara que sols van considerar els curtcircuits amb més de >5 microbombolles. Mattioli et al ⁸³ van fer servir diazepam com a sedació per l'ETE i van obtenir 59% de resultats positius. Kühl et al ⁶⁹ utilitzant imatge harmònica al ETT, i va trobà un 53% de pacients amb FOP.

2.1. FOP i AVC criptogènic. Característiques clíniques i ecocardiogràfiques

En aquesta sèrie de AVC criptogènic en els malalts sense FOP predomina el sexe masculí, tenen més factors de risc, i no hi ha cap d'ells que presenti de forma associada trombosi venosa profunda. Les troballes ecocardiogràfiques que van mostrar diferències significatives varen ser la presència d'aneurisma del sèptum interauricular més marcada en el grup amb FOP ($p < 0,0001$) i la presència d'aterosclerosi moderada-severa en el grup sense FOP ($p < 0,0001$). El patró obtingut per la RM altament suggestiu d'embòlia (scattered) es va associar a diàmetres del FOP més grans ($3,53 \pm 3,31$ vs $1,97 \pm 1,92$ mm; $p < 0,008$) i va ser més freqüent quan el FOP s'associava amb ASI (53% vs 35%). Hi ha una sèrie de patrons de lesions isquèmiques cerebrals en els estudis realitzats per RM que es consideren més suggestius d'embòlia i aquests són els que presenten lesions múltiples o úniques però de localització cortic-subcortical. Totes les comparacions en aquesta línia que s'han fet en els diferents subgrups de malalts a partir dels resultats ecocardiogràfics no han mostrat diferències. Això és probablement normal ja que tant si l'embòlia ha estat per una placa aterosclerosa localitzada a l'aorta ascendent o la crossa aòrtica com si ha estat una embòlia paradoxal per un FOP, el patró de RM serà embòlic i no es podrà distingir entre una o altra patologia causal.

En els 5 casos en que es va diagnosticar trombosi venosa profunda en aquesta sèrie, en tots ells es va diagnosticar també FOP (1 amb curtcircuit lleuger sense ASI i 4 sever, tots ells amb ASI). En tot cas, està clar que durant l'ingrés d'un pacient amb AVC criptogènic, al que es diagnostica FOP més que lleuger, sobretot si va associat a ASI tindria que descartar-se trombosi del sistema venós profund, ja que aquesta dada referma la sospita d'embòlia paradoxal.

El paper dels estats d'hipercoagulabilitat en aquests pacients no ha estat estudiat més que en el 49% d'ells, no obstant si que és destacable que dels 62 pacients amb estudi complet de coagulabilitat, un 16% d'ells presentaven algun tipus d'alteració. Per aquest motiu és de interès que les sèries publicades aportin més dades al respecte. No hem trobat dades que recolzin la teoria aritmogènica associada al FOP i AVC-criptogènic, ja que la rendibilitat del Holter de 24 hores en aquests pacients ha estat nul·la al no revelar arítmies embolígenes.

2.2. Aneurisma del sèptum interauricular i AVC criptogènic

L'aneurisma del sèptum interauricular s'ha considerat un factor de risc per l'AVC. A la majoria dels casos, el mecanisme s'ha relacionat amb l'associació amb el FOP. No obstant, de forma anecdòtica s'han descrit la presència de trombus implantats en el mateix aneurisma. Un altre possible mecanisme seria afavorint arítmies supraventriculars. L'estudi que ha demostrat de forma més contundent el risc embòlic de l'ASI associat al FOP ha sigut el de Mas et al ¹¹². En el meta-anàlisi d'Overell ⁷⁶ l'associació FOP amb ASI té una Odds Ratio de 24 (3,09-185,42) i el FOP aïllat de 5,01 (3,24-7,75). Agmon et al. ³⁰ van diagnosticar en un grup de 363 individus amb AVC isquèmic un 7,9% d'ASI en front d'un 2,2% en el grup control, utilitzant els 15 mm d'excursió com a criteri d'ASI, i un 56% dels FOPs diagnosticats es varen associar a ASI. En alguns estudis no s'ha considerat que l'ASI associat al FOP ⁹⁶ impliqui risc d'embòlia, i molt menys si es aïllat sense FOP, en aquest casos s'ha esmentat que el mecanisme fos per la formació de trombus a l'aneurisma.

Mattioli et al ⁸³ valoren l'ASI com a font d'embòlia en un estudi multicèntric amb 606 pacients utilitzant el criteri de 15 mm per definir l'excursió del aneurisma i troben 28% d'aneurismes en el grup amb AVC criptogènic en front de un 10% en el grup control; un 69% dels aneurismes del sèptum s'associaven amb FOP. Aquestes

xifres son totalment superposables a les del present estudi en el que tenim FOP amb ASI en el 67% dels FOPs a l'AVC criptogènic i un 10% d'ASI (5% aïllat i 5% amb ASI) a la població control (Taula 32). L'associació de FOP amb ASI ha sigut del 46% del total d'AVC criptogènics.

En els resultats del nostre estudi la relació entre AVC criptogènic i FOP aïllat va tenir una OR de 0,97, en canvi quan s'associava a ASI era de 17,75 (Taula 33), dades totalment superposables a les del meta-anàlisi d'Overell ⁷⁶.

La metodologia utilitzada ha sigut determinant per l'alta incidència de l'ASI. Hem procurat mesurar-lo en un "loop" en el qual s'obtingués el desplaçament bilateral a ambdues aurícules, utilitzant el mode-M anatòmic quan no estès ben perpendicular al cursor, i això ha condicionat la detecció d'un percentatge més alt que el detectat en estudis previs

2.3. Recurrències

Un dels aspectes més importants de cara al tractament del AVC criptogènic és definir el risc de recurrències. Depenent de quin sigui aquest risc, el cost-benefici pot ser molt diferent. La incidència de recurrència anual pot oscil·lar entre el 3% i el 16% segons la severitat del FOP. En l'estudi Multicèntric Francés, se segueixen 132 AVC criptogènics en un risc anual de recurrència de sols el 1,2% i del 3,4% per AVC-t. Una recurrència similar va demostrar-se en el "Lausanne study" que va incloure 140 malalts amb FOP i AVC-t (16%) o AVC (84%) varen ser tractats amb aspirina o warfarina. El risc de recurrència anual per AVC va ser del 1,9% i de AVC-t+AVC del 3,8%. En el estudi de Mas et al ¹¹², la recurrència als 4 anys pel FOP aïllat va ser del 2,3% i del 16% quan s'associava a ASI. De Castro et al ⁹⁸ va reportar que el risc de events embòlics era més alt quan el curtcircuit es detectava basalment i el sèptum es movia

més de lo habitual, sent als 3 anys el risc de AVC del 4% pel grup de baix risc y del 13% pel grup d'alt risc. De tota manera, Cabanes et al ⁷⁵ van remarcar que la reproducibilitat intraobservador e interobservador en el diagnòstic de FOP o ASI per ETE era baixa. Homma et al ¹³² identifiquen altres factors de risc com la presència de la vàlvula de Eustaqui, el diàmetre ecocardiogràfic del FOP o la severitat del curtcircuit.

En el present estudi 9 malalts van presentar recurrències duran 29 mesos de seguiment, d'ells 6 tenien FOP amb ASI i curtcircuit sever. Si a aquest grup li afegim els 12 malalts que ja tenien embòlies cerebrals prèvies a la ressonància magnètica podem observar que el diàmetre del FOP i la excursió del ASI eren més grans en aquest grup de recurrència i/o embòlia prèvia.

De totes maneres un del factors més determinants per la recurrència és el tractament realitzat. En aquesta sèrie, la patologia més freqüent en pacients que recorren es el FOP amb ASI, els quals fonamentalment estaven antiagregats. En un estudi practicat per Mas et al bastant recent, ja es va suggerir que els pacients amb FOP i ASI associat tenien que anticoagular-se, ja que la taxa de recidives en aquests pacients antiagregats amb aspirina era del 15% ¹¹⁴. Els autors no varen trobar tampoc diferències entre la taxa de recurrència en els pacients amb FOP aïllat i els pacients sense anomalies en el SIA als 4 anys.

2.4. Implicacions terapèutiques

El tractament del AVC criptogènic ha generat una important controvèrsia i més quan s'associa a la presència de curtcircuit dreta-esquerra.

2.4.1. Tractament mèdic

S'ha assumit tractament mèdic amb antiagregats o anticoagulants sense establir-se en quins casos seria més adequada una terapèutica que l'altre. Encara que es pressuposa que l'anticoagulació és millor que l'antiagregació a la prevenció secundària

de l'embòlia paradoxal, ja que els dicumarínics són més efectius en la prevenció de la trombosi venosa. no hi ha a la literatura dades consistents que suportin aquesta assumptió. L'Estudi Multicèntric Francès¹¹² va comparar 216 malalts amb FOP i AVC criptogènic, amb 304 malalts amb AVC criptogènic sense FOP, els malalts van ser tractats amb 300 mg de aspirina. Els malalts amb FOP aïllat no van tindre més risc d'AVC que els malalts sense FOP (2% vs 4%). En canvi, els FOP amb ASI van tindre un risc alt d'AVC (15%) als 4 anys. En un segon estudi el "FOP en Cryptogenic Stroke Study" (PICSS) que estava dintre de "Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study" (WARSS)¹¹⁵ es va incloure 630 malalts amb FOP i AVC. El 42% dels AVC eren criptogènics (42%) o lacunars (39%). No es van trobar diferències en la recurrència o mort entre el grups randomitzats a tractament amb aspirina (325 mg) o warfarina (INR 1,7-2,2). La quantitat de curtcircuit no es va relacionar amb un risc més gran d'AVC. D'altre banda el risc de complicacions hemorràgiques pot arribar a ser del 9-15% per any (2,5% per any de sagnats importants). Quin és el millor tractament per a prevenir la recurrència del AVC en pacients amb FOP, és encara controvertit. Quan els estudis de prevenció secundària s'han realitzat en grups menys seleccionats de pacients, no s'han trobat diferències entre anticoagular o antiagregar als malalts en quan a mort i recurrència als 2 anys.

En la nostre sèrie, encara que el grup és massa petit per obtenir significacions estadístiques, les tendències son prou clares ja que dels malalts tractats amb antiagregants, 6 de 70 (9%) presenten recurrències i sols 1 dels 39 (2.5%) tractats amb dicumarínics. D'altra banda 2 dels 3 malalts que no van rebre tractament i cap dels 13 que s'els hi va implantar un dispositiu van tindre recurrència del AVC durant el seguiment. És també important observar que 6 dels 9 malalts que van presentar recurrències tenien FOP+ASI i sols un estava anticoagulat.

2.4.2. *Tancament quirúrgic*

Des de fa uns anys es va proposar tancar el FOP per evitar la necessitat de l'anticoagulació crònica. El tancament quirúrgic del FOP ha mostrat resultats molt variables. Homma et al ¹³² van reportar 28 malalts amb AVC criptogènic als que s'els tanca el FOP quirúrgicament i troben una recurrència d'AVC o AVC-t de fins el 19% en 13 mesos, la majoria dels malalts que van recorre tenien més de 45 anys. Dearani et al ¹³³ van descriure una sèrie de 91 malalts amb una recurrència després del tancament del 7,5% al any i del 17% als 4 anys, la única variable pronòstica que va obtenir va ser la presència prèvia de múltiples AVC abans del tancament. Devuyst et al ¹³⁴ van reportar 30 malalts sense recurrències en 2 anys. Ruchat et al ¹⁶² tampoc va tenir recurrències al 1,5 anys de seguiment. La interpretació d'aquestes disparitats en els resultats és complexa, però es considera secundària a que són sèries reduïdes, amb criteris de selecció molt diferents, i no estan seguits ni tractats de la mateixa manera. No hi ha dubte que el factor fonamental que determina la recurrència després del tancament és la persistència d'altres fons embòliques a part del FOP. Aquestes fonts provocarien les embòlies encara que el FOP estès tancat.

2.4.3. *Tancament percutani*

El tancament percutani del FOP és una nova alternativa al tractament anticoagulant i ha estat proposat com una solució definitiva al risc d'embòlia paradoxal recurrent. Una de les principals raons d'aquesta estratègia es evitar l'anticoagulació oral de per vida.

L'entusiasme amb que s'ha plantejat el tancament percutani del FOP és considerable. El procediment dura uns 30 minuts i té un risc baix. L'èxit del procediment percutani és del 95-100% amb un baix risc de complicacions (1,1-7,0%) i baix risc de reintervenció (0,7-3,6%). El tractament percutani també redueix la mobilitat del sèptum interauricular quan el FOP s'associa al SIA, encara que no s'ha descrit un

benefici directe per aquesta acció. El risc de recurrència no és nul, està al voltant del 3-5%. Windecker et al ¹²⁷ reporta 80 casos de tancament percutani dels quals el 27% queden inicialment amb un petit curtcircuit residual. El seguiment va ser de 5 anys i va tindre una recurrència de 3,4% sent el curtcircuit residual l'únic factor de risc, tenint un risc relatiu de 4,2. Igualment Hung et al ¹⁶⁸ segueix a 63 malalts amb FOP tancat durant 2,6 anys, i va tenir una recurrència del 3,2%; alguns autors relacionen aquestes recurrències amb un mal tancament. Estudis posteriors com el de Bruch et al ¹¹⁷ sense curtcircuits residuals, no troben recurrències o son inferiors al 0,1% ¹⁴². Encara que s'ha reportat la persistència de curtcircuit residual en el 2-7%, molts de ells son mínims i la majoria es tanquen espontàniament entre els 3 mesos i els 12 mesos del procediment. En l'estudi de Martin et al ¹²⁰, l'anàlisi de Kaplan-Meier del seguiment de 110 malalts revela un risc de embòlia recurrent o reintervenció del 4% al any i del 10% als 5 anys. Per una altre banda, Khositseth ¹⁴⁵ va seguir a 104 malalts en els que a la Mayo Clinic s'els hi van tancà percutàniament el FOP. La recurrència anual de AVC-t o AVC va ser del 3,6% i no es va relacionar amb la persistència de curtcircuit residual per lo que els autors conclouen que la recurrença s'explicaria per la persistència d' altres fonts embòliques a part del FOP.

S'han de tenir en compte altres complicacions del tancament percutani. Berdat et al ¹⁶³ reporten que el 8% dels tancaments percutanis necessiten intervenció quirúrgica per complicacions en el procediment. També s'han descrit trombosi del dispositiu, perforació cardíaca i endocarditis infecciosa.

Més difícil i complexe és el maneig dels malalts amb migranya amb aura . Varis estudis han suggerit la seva associació amb FOP. Wilmshurst et al ¹⁵⁷ van seguir 37 malalts en els que s'els hi va tancà el FOP per aquesta indicació. D'ells, als 30 mesos , 10 no van tenir més migranya, 8 va disminuir la seva freqüència i 3 no van notar canvis.

2.4.4. Estratègia diagnòstica i terapèutica

En malalts amb AVC-criptogènic l'ETT amb contrast és suficient per fer el diagnòstic de FOP i estratificar el risc de recurrències. En situacions amb dificultats en el tractament mèdic o recurrència del AVC s'ha de realitzar un ETE.

Encara que segueixen existint veritables dubtes en el maneig dels malalts amb FOP i AVC-criptogènic, sembla clar que els pacients asimptomàtics amb FOP no precisen cap tipus de tractament. Curiosament, en malalts amb AVC-criptogènic i fins l'actualitat no s'ha demostrat que cap tractament mèdic, percutani o quirúrgic sigui superior a l'aspirina. Nendaz et al ¹²⁹, ha dirigit un estudi molt interessant basat en un model teòric de decisió de Markov, en el que s'analitza el tractament segons la descripció del número de nous events previsibles segons les sèries de la literatura. Aquest estudi considera segons dades de la literatura que el risc de sagnat important per antiagregació es del 0,9% per any i per la anticoagulació (INR 2-3) del 1,5% per any.

Fent un plantejament similar a l'estudi de Nendaz et al ¹²⁹ podríem considerar diferents estratègies segons els risc de recurrències: en el grup de *baix risc* (<1,4% per any) que es defineixen per un FOP en petit curtcircuit i sense ASI, estaria indicat el tractament antiagregant; en el grup de *risc entremig* (1,4-7% per any) amb curtcircuit moderat-sever es plantejaria l'anticoagulació crònica depenent de les característiques del malalt, l'edat, la dificultat de seguir adequadament l'anticoagulació, etc ; i en el grup d'*alt risc* (> 7% per any) amb curtcircuit important o amb ASI i amb embòlies cerebrals prèvies és obligada l'anticoagulació o el tancament del FOP. Un aspecte determinant es saber segur que la causa del AVC és per embòlia paradoxal i no hi hagi d'altres fonts embòliques (més freqüents en malalts de més de 55 anys). Per descartar altres fonts embòliques és fonamental la pràctica d'un ETE, d'un Doppler transcranial i de troncs supraoàrtics, i la pràctica de una analítica completa amb proves de coagulació

per despistar alteracions hematològiques trombofíliques, ja que en aquestes circumstàncies el tancament del FOP no evitaria les recurrències i seria molt més efectiva la prescripció de tractament anticoagulant.

Per confirmar part d'aquestes assumpcions s'està realitzant un estudi multicèntric, randomitzat i prospectiu comparant l'eficàcia del tractament mèdic amb el tancament percutani "PFO closure in patients with Cryptogenic embolism" (PC-trial). Fins que els resultats de aquest o de similars estudis estiguin acabats, el tancament percutani es realitzable però tindria que plantejar-se únicament en els malalts amb més risc de recurrència en els que no fos adequat el tractament amb anticoagulants.

Hi ha diverses qüestions no resoltes que aquest estudi no pot respondre però que ens tindrien que fer reflexionar: 1) el diagnòstic de embòlia paradoxal és una presumpció però habitualment no està provada; 2) no es poden descartar amb certesa altres fonts embòliques o situacions trombofíliques que puguin causar l'AVC; 3) el risc de recurrència de l'embòlia paradoxal està millor definida, però a la majoria dels casos és baixa (2-3% anual); 4) el tractament mèdic amb antiagregants o anticoagulants és relativament simple, però falten evidències per estratificar el risc/benefici per cada tipus de FOP, tenint en compte que l'anticoagulació afecta més la qualitat de vida, 5) el risc de recurrència després del tancament percutani no és nul; 6) no es coneix a llarg termini el comportament dels dispositius implantats de forma percutània.

VI: CONCLUSIONS

1.- L'ecocardiografia transtoràcica amb imatge harmònica i contrast és la tècnica de referència en el diagnòstic de foramen oval permeable. La tècnica mostra una òptima concordança amb el Doppler transcranial, però l'ecocardiografia és superior al permetre monitoritzar l'arribada del bolus de contrast, diagnosticar la presència d'aneurisma del sèptum interauricular i descartar altres fonts embòliques.

2.- En el diagnòstic de curtcircuit dreta-esquerra interauricular, l'ecocardiografia transesofàgica no aporta més informació que la tècnica transtoràcica i pot realitzar falsos negatius al alterar-se les condicions hemodinàmiques i l'efectivitat en realitzar la maniobra de Valsalva per la sedació. L'ETE estaria indicada solament en casos de mala qualitat d'imatge o quan es plantegi el tancament del foramen oval, per tal de fer una correcta valoració morfològica del sèptum i descartar altres fons embòliques, com l'arteriosclerosi aòrtica.

3.- L'ecocardiografia transtoràcica permet quantificar adequadament la severitat del curtcircuit i la presència d'aneurisma del sèptum interauricular. Ambdues variables implicarien un major risc de recurrència. El DTC tendeix a sobreestimar la severitat i la ETE a subestimar-la.

4.- La freqüència de FOP en els malalts d'AVC criptogènic és del 69%, tenint un curtcircuit dreta-esquerra important en el 66%, i associant-se a ASI en el 62% dels casos. L'arteriosclerosi aòrtica i els factors de risc cardiovasculars són més freqüents en els AVC criptogènics sense FOP.

5. La recurrència de AVC és del 3,7% anual i és més freqüent en el grup amb FOP i ASI no anticoagulats.

6- L'estratificació del risc de recurrència de l'embòlia paradoxal és fonamental per una correcta indicació terapèutica. En situacions de *risc baix* pot ser suficient l'antiagregació; en situacions de *risc entremig* amb curtcircuit més que lleuger s'hauria de plantejar l'anticoagulació depenent de variables com l'edat, tolerància a la medicació i antecedents embòlics a la RM cerebral; i en situació de *risc alt* amb curtcircuit important, amb ASI o noves recurrències estaria obligada l'anticoagulació.

7.- A falta de més evidències, el tancament percutani sols es tindria que indicar en els casos amb alt risc de recurrència que no tolerin l'anticoagulació, i després de haver descartat altres fonts embòliques o alteracions trombofíliques de la coagulació que podrien beneficiar-se més de l'anticoagulació que del tancament del FOP.. .

VII : BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gilbert SG. Pictorial Human Embriology. Seattle: University of Whashington Press;1989:60-79.
- 2.- Kapadia SR. Patent Foramen Ovale closure: Historical perspective. *Cardiol Clin* 2005;23:73-83.
- 3.- Anderson RH, Webb S, Brown NA. Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. *Clin Anat* 1999; 12: 362-374.
- 4.- Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial sèptum. *Heart* 2002; 88: 104-110.
- 5.- Webb S, Qayum SR, Anderson RH, Lamers WH, Richardson MK. Septation and separation within the outflow tract of the developing heart. *J Anat* 2003; 202: 327-342.
- 6.- Zimmer LP, Dillenburg RF, Dornelles AP, Andrade A, Zielinsky P. Prenatal restriction of the foramen ovale. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68: 285-288.
- 7.- Lev M. Premature closure of the foramen ovale. *Am Heart J* 1963; 65: 638-647.
- 8.- Connuck D, Sun JP, Super DM, et al. Incidence of patent ductus arteriosus and patent foramen ovale in normal infants. *Am J Cardiol* 2002; 89:244-247.
- 9.- Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. *QJ Med* 1930;23:135-152.
- 10.- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale durint the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts.. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17.
- 11.- Parsons FG, Keith A. Seventh report of the Committee of Collective Investigation of the Anatomical Society of Great Britain and Ireland, for the years 1896-1897. *J Anat Physiol* 1897; 32: 164-186.
- 12.- Fawcett E, Blachford JV. The frequency of an opening between the right and left auricles at the seat of the foetal foramen ovale. *J Anat Physiol* 1900; 35: 67-70.

- 13.- Scammon RE, Norris EH. On the time of the post-natal obliteration of the fetal blood-passages (foramen ovale, ductus arteriosus, ductus venosus). *Anat Rec* 1918; 15: 165-180.
- 14.- Patten BM. The closure of the foramen ovale. *Am J Anat* 1931;48:19-44.
- 15.- Seib GA. Incidence of the patent foramen ovale cordis in adult American whites and American Negroes. *Am J Anat* 1934; 55: 511-525.
- 16.- Wright RR, Anson BJ, Cleveland HC. The vestigial valves and the interatrial foramen of the adult human heart. *Anat Rec* 1948; 100: 331-335.
- 17.- Schroeckenstein RF, Wasenda GJ, Edwards JE. Valvular competent patent foramen ovale in adults. *Minn Med* 1972; 55: 11-13.
- 18.- Sweeney LJ, Rosenquist GC. The normal anatomy of the atrial septum in the human heart. *Am Heart J* 1979; 98: 194-199.
- 19.- Penther P. Patent foramen ovale: an anatomical study. A propos of 500 consecutive autopsies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 15-21.
- 20.- Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996;77:1202-1209.
- 21.- Arquizan C, Coste J, Touboul P-J, et al. Is patent foramen ovale a family trait. A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke* 2001;32:1563-6.
- 22.- MorishitaY, Yamashita M, Yamada K, Arikawa K, Tara A. Cyanosis in atrial septal defect due to persistent eustachian valve. *Ann Thorac Surg* 1985;40:614-616.
- 23.- Raffa H, Al-Ibrahim K, Kayali MT, Sorefan AA, Rustom M. Central cyanosis due to prominence of the eustachian and thesbian valves. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:159-160.

- 24.-Shneider B, Hofmann T, Justen MH, Meinertz T. Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:203–210.
- 25.- Rodríguez JC, Homma S, Sacco RL, et al. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003;34:2097-2102.
- 26.- Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:62-5.
- 27.- Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, et al. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:644-56.
- 28.- Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1370-82.
- 29.- Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, et al. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-9.
- 30.- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99:1942-1944.
- 31.- Corliss CE. Patten's Human Embryology: Elements of Clinical Development. New York, NY: McGraw-Hill,1976.
- 32.- Chiari H. Uber netzbildungen im rechten vorhof des herzens . *Beitr Pathol Anat* 1897;22:1-10.
- 33.- Eichhorn P, Vogt P, Ritter M, Widmer V, Jenni R. Abnormalities of the atrial septum in adults: kind, prevalence and clinical relevance. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:1336-1341.
- 34.- Cheng TO. The proper conduct of Valsalva maneuver in the detection of patent foramen ovale. *JACC* 2005;45:1144-1148.

- 35- Boehrer JD, Lange RA, Willard JE, et al. Advantages and limitations of methods to detect, localize, and quantitate intracardiac right-to-left and bi-directional shunting. *Am Heart J* 1993;125:215-220.
- 36.- Begin R. Platypnea after pneumonectomy. *N Engl J Med* 1975;293:342-3.
- 37.- Strunk BL, Cheitlin MD, Stulbarg MS, et al. Right-to-left interatrial shunting through a patent foramen ovale despite normal intracardiac pressure. *Am J Cardiol* 1987;60:413-415.
- 38.- Gill EA, Quaife RA. The echocardiographer and the diagnosis of patent foramen ovale. *Cardiol Clin* 2005;23:47-52.
- 39.- Stoddard MF, Keedy DL, Dawkins PR. The cough test is superior to the Valsalva maneuver in the delineation of right-to-left shunting through a patent foramen ovale during contrast transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1993;125(1):185-189.
- 40.- Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, et al. Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 2002;33:2211-2216.
- 41.- Wilmhurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci* 2001;100:215-20.
- 42.- Medina A, de Lezo JS, Caballero E, et al. Platypnea-orthodeoxia due to aortic elongation. *Circulation* 2001;104:741.
- 43.- Seward JB, Hayes DL, Smith HC, et al. Platypnea-Orthodeoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59:221-231.
- 44.- Robin ED, Laman D, Horn BR, et al. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *N Engl J Med* 1976;294:941-943.

- 45- Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997;111:1236-1240.
- 46.- Gudavalli A, Kalaria VG, Chen X, Schwarz KQ. Intrapulmonary arteriovenous shunt diagnosis by saline contrast bubbles in the pulmonary veins. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1012-1014.
- 47.- Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:1-12.
- 48.- Lechat P, Mas JL, Lascault G. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-1152.
- 49.- Hausmann D, Mügge A, Becht I, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992;70:668-672.
- 50.- Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig 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.
- 51.- Droste DW, Kriete J-U, Stypmann J et al. Contrast transcranial doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 1999;30:1827-1832.
- 52.- Zanette EM, Mancini G, De Castro S, Solaro M, Cartoni D, Chiarotti F. Patent foramen ovale and transcranial Doppler. Comparison of different procedures. *Stroke* 1996;27:2251-2255
- 53.- Nemeč JJ, Marwich TH, Lorig RJ et al. Comparison of transcranial doppler ultrasound and transesophageal contrast echocardiography in the detection of interatrial right-to-left shunts. *Am J Cardiol* 1991;68:1498-1502.
- 54.- Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt-Pohlmann M et al. Detection eines offenen Foramen ovale: Transosophageale Echocardiographie und transkraniale Doppler

sonographie mit Ultraschallkontrastmittel sind "ergänzende, nicht konkurrierende Methoden". Med Klin 1999;94:367-370.

55.- Venketasubramanian N,, Sacco RL, Di Tullio M, Sherman D, Homma S, Mohr JP. Vascular distribution of paradoxical emboli by transcranial Doppler. Neurology 1993;43:1533-1535.

56.- Anzola GP, Renaldini E, Magoni M, Costa A, Cobelli M, Guindani M. Validation of transcranial Doppler sonography in the assessment of patent foramen ovale. Cerebrovasc Dis 1995;5:194-198.

57.- Santamarina E, Rubiera M, Molina CA, González Alujas MT, Evangelista A, Muñoz V, Rovira A, Quintana M, Alvarez Sabin J. Functional outcome after one year follow-up in cryptogenetic brain infaction and patent foramen ovale. Med Clin 2005;124:561-565.

58.- Horner S, Schuchlenz S, Harb S, et al. Contrast transcranial Doppler monitoring in stroke patients with pulmonary right-to-left shunts. Cerebrovasc Dis 1998;8(suppl 3):7. Abstract.

59.- Carrasco G, Cabré L, Sobrepera G, et al. Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. Crit Care Med 1998;26:844-851

60.- Pomane C, Paullin M, Fernandez C, Vignon E, Francois G. Hemodynamic effects of 2 different doses of midazolam in combination with fentanyl for induction of anesthesia in surgery of the abdominal aorta. Ann Fr Anesth Reanim 1984;3:168-170.

61.- Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos MT, Smith LR, Dole KM. Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. Anesth Analg 1981;60:802-809.

- 62.- Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S
Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in
stroke patients. *Stroke* 1993;24:1020-1024.
- 63.- Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of
transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow
Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J* 1994;128:520-525.
- 64.- Burns PN, Powers JE, Simpson DH, Uhlendorf V, Fritzsche T, Harmonic imaging
with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol* 1996;51(suppl I):50-55.
- 65.- Van Camp G, Franken P, Melis P, Cosyns B, Schoors D, Vanoverschelde JL.
Comparison of transthoracic echocardiography with second harmonic imaging with
transesophageal echocardiography in the detection of right to left shunts. *Am J Cardiol*
2000;86:1284-1287.
- 66.- Clarke NR, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography
using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to
left shunts. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:176-181.
- 67.- Madala D, Zaroff JG, Hourigan L, Foster E. Harmonic imaging improves
sensitivity at the expense of specificity in the detection of patent foramen ovale.
Echocardiography 2004;21:33-36.
- 68.- Droste DW, Silling K, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound
in the detection of right-to-left shunts. Time window and threshold in microbubble
numbers. *Stroke* 2000;31: 1640-1645.
- 69.- Kühl HP, Hoffmann R, Merx MW, et al. Transthoracic echocardiography using
second harmonic imaging diagnostic alternative to transesophageal echocardiography
for atrial right to left shunt in patients with cerebral embolic events. *J Am Coll Cardiol*
1999;34:1823-1830.

- 70.- Souteyrand G, Motreff P, Lusson J-R, et al. Comparison of transthoracic echocardiography using second harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J Echocardiogr* 2005; *in press*.
- 71.- Daniëls C, Weytjens C, Cosyns B, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiography* 2004;5:449-452.
- 72.- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-390.
- 73.- Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry of patients hospitalized with stroke. *Neurology* 1978;28:754-762.
- 74.- Mohr JP. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1197-1198.
- 75.- Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-1873.
- 76.- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
- 77.- Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11-12.
- 78.- de Belder MA, Tourikis L, Leech G, Camm AJ. Risk of patent foramen ovale for thromboembolic events in all age groups. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1316-1320.
- 79.- Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;398-403.

- 80.- Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Stroke* 2002;33:706
- 81.- Censori B, Colombo F, Valsecchi MG, et al. Early transoesophageal echocardiography in cryptogenic and lacunar stroke and transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:624-627.
- 82.- Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004;35:46-50.
- 83.- Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M, Olidani A, Longhini C, Mattioli G. Association between atrial septal aneurysm and patent foramen ovale in young patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:4-10.
- 84.- Klötzsch ©, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
- 85.- Serena J, Segura T, Pérez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998; 29: 1322-1328.
- 86.- Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale en young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 381-384.
- 87.- Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S. Association of ischemic lesions patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes . *Arch Neurol* 2003;60:1730-1734.

- 88.- Pell AC, Hughes D, Keating J et al. Brief report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 1993;329:926-929.
- 89.- Cohnheim J. *Thrombose und Embolie: Vorlesung Auber allgemeine Pathologie*. Berlin, Germany:Hirschwald 1877;1:134.
- 90.- Aggarwal K, Jayam VK, Meyer MA, et al. Thrombus-in-transit and paradoxical embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1021-1022.
- 91.- Falk V, Walther T, Kankenberg H, et al. Trapped thrombus in a patent foramen ovale. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:90-92.
- 92.- Claver E, Larrousse E, Bernal E, et al. Giant thrombus trapped in foramen ovale with pulmonary embolus and stroke. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:916-918.
- 93.- Kessel-Schaefer A, Lefkovits M, Zellweger MJ, et al. Migrating thrombus trapped in a patent foramen ovale. *Circulation* 2001; 103: 1928.
- 94.- Berthaux X, Fadel E, Marandon JY. Thrombus intra-cardiaque et embolie pulmonaire. www.thorax.org/thrombusintracardiaque.htm
- 95.- Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:944-948.
- 96.- Homma S, Sacco RL, di Tullio MR, et al. PFO in Criptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators.Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Criptogenic Stroke study. *Circulation* 2002;105:2625-2631.
- 97.- Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, et al. Patent foramen ovale; a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:613-623.

- 98.- De Castro S, Cartoni K, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-2413.
- 99.- Caes FL, Van Belleghem YV, Missault LH, Coenye KE, Van Nooten GH. Surgical treatment of impending paradoxical embolism through patent foramen ovale. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:1559-1561.
- 100.- Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997;80:1066-1069.
- 101.- Corrin B. Paradoxical embolism. *Br Heart J* 1964;26:549-553.
- 102.- Johnson BI. Paradoxical emboli. *J Clin Pathol* 1951;4:316-332.
- 103.- Spritzer CE, Arata MA, Freed KS. Isolated pelvic deep venous thrombosis: relative frequency as detected with MR imaging. *Radiology* 2001;219:521-525.
- 104.- Stern JB, Abehsera M, Grenet D, et al. Detection of pelvic vein thrombosis by magnetic resonance angiography in patients with acute pulmonary embolism and normal lower limb compression ultrasonography. *Chest* 2002;122:115-121.
- 105.- Cramer SC, Rordorf G, Kaufman JA, et al. Clinically occult pelvic-vein thrombosis in cryptogenic stroke. *Lancet* 1998;351:1927-1928.
- 106.- Cramer SC, Maki JH, Waitches GM, et al. Paradoxical emboli from calf and pelvic veins in cryptogenic stroke. *J Neuroimaging* 2003;13:218-223.
- 107.- Hausmann D, Mugge A, Daniel WG. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1030-1038.
- 108.- Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 1994;25:582-586.

- 109.- Mügge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995;91:2785-2792.
- 110.- Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003;107:5-9.
- 111.- Comess KA, DeRook FA, Beach KW, et al. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1598-1603.
- 112.- Mas JL, Zuber M. The French Study Group on patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Am Heart J* 1995;130:1083-1088.
- 113.- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. The Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne Study. *Neurology* 1996;46:1301-1305.
- 114.- Mas JL, Arquizan C, Lamy, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;234:1740-1746.
- 115.- Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, 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;345:1444-1451.
- 116.- Hassell KL. Hematologic ramifications of patent foramen ovale - role of hypercoagulable state. *Cardiol Clin* 2005;23:65-71.
- 117.- Bruch L, Parsi A, Grad MO, et al. Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience. *Circulation* 2002;105:2845-2848.

- 118.- Hung J, Landzberg M, Jenkins K, et al. Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1311-1316.
- 119.- Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003;34:28-33.
- 120.- Martin F, Sanchez P, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002;106:1121-1126.
- 121.- Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci* 1998;160:158-160.
- 122.- Meier M, Landolt M. [Family anamnesis as the key to diagnosis. 1. Multi-infarct syndrome in atrial secundum type septal defect. 2. Thrombophilia of uncertain etiology: homocysteine in upper normal range]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:1442-1443.
- 123.- Dodge S, Hassell K, Keller J, et al. Arterial hypercoagulability is a common finding in patients referred for percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary prevention of systemic thromboembolization [abstract]. Presented at the American Heart Association 4th Scientific Forum on Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke. November 2002.
- 124.- Roubey R. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Current Opin Rheumatol* 2002;14:238-242.
- 125.- Levine J, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-763.
- 126.- Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, et al. Closure of patent foramen ovale for paradoxical emboli: intermediate-term risk of recurrent neurological events following transcatheter device placement. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1311-1316

- 127.- Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000;101:893-898.
- 128.- Comess KA, DeRook FA, Beach KW, Lytle NJ, Golby AJ, Albers GW. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1958-1603.
- 129.- Nendaz M, Sarasin FP, Bogousslavsky J. How to prevent 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.
- 130.- Boddicker KA, Kerber RE. Does transesophageal echocardiographic demonstration of a patent foramen ovale in patients with a recent cerebral ischemic event change anticoagulation therapy?. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:357-361.
- 131.- Giardini A, Donti A, Formigari A, et al. Comparison of results of percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism in patients with versus without thrombophilia. *Am J Cardiol* 2004;94:1012-1016.
- 132.- 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.
- 133.- Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999;100(19,suppl):II171-II175.
- 134.- Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, 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.

- 135.- King TD, Mills NL. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery* 1974;75:383-388.
- 136.- King TD, Thompson SL, Steiner C, et al. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA* 1976;235:2506-2509.
- 137.- Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003;107:5-9.
- 138.- Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation* 1992;86:1902-1908.
- 139.- NMT Medical FDA Disclaimer. Available at: http://wwwnmtmedical.com/products/ci/fda_disclaimer.htm. Accessed May, 21 2005.
- 140.- Sievert H, Horvath K, Zadan E, et al. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/stroke. *J Interv Cardiol* 2001;14:261-266.
- 141.- Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2019-2025.
- 142.- Wahl A, Meier B, Haxel B, et al. Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology* 2001;57:1330-1332.
- 143.- Chatterjee T, Petzsch M, Ince H, et al. Interventional closure with Amplatzer PFO occluder of patent foramen ovale in patients with paradoxical cerebral embolism. *J Interv Cardiol* 2005;18:173-179.
- 144- Du Z-D, Cao Q-L, Joseph A, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: intermediate-term risk of recurrent neurological events. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002;55:189-194.
- 145- Khositseth A, Cabalka AK, Sweeney JP, et al. Transcatheter Amplatzer device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale in patients with presumed paradoxical embolism. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:35-41.

- 146.- Divekar A, Gaamangwe T, Shaikh N, et al. Cardiac perforation after device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1213-1218.
- 147.- Carroll JD, Dodge S, Groves BM. Percutaneous patent foramen ovale closure. *Cardiol Clin* 2005;23:13-33.
- 148.- Hayes T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1387-1390.
- 149.- Key N, McGlennen RC. Hyperhomocysteinemia and thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1367-1375.
- 150.- von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, et al. Increased lipoprotein(a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000;96:3364-3368.
- 151.- Bauer K. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001;135:367-373.
- 152.- Nkomo V, Theuma P, Maniu C, et al. Patent foramen ovale transcatheter closure device thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1057-1061.
- 153.-Schwermann M, Seiler C, Lipp E, et al. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med* 2001;134:21-24.
- 154.- Wilmhurst PT, Treacher DF, Crowther A, et al. Effects of a patent foramen ovale on arterial saturation during exercise and on cardiovascular responses to deep breathing, Valsalva manoeuvre, and passive tilt: relation to history of decompression illness in divers. *Br Heart J* 1994;71:229-231.
- 155.- Knauth M, Ries S, Pohmann S, et al. Cohort study of multiple brain lesions in sport divers: role of a patent foramen ovale. *BMJ* 1997;314:701-705.
- 156.- Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:327-330.

- 157.- Wilmshurst PT, Nightingale, Walsh KP, et al. 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.
- 158.- Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:66-72.
- 159.- Ha JW, Shin MS, Kang S, et al. Enhanced detection of right-to-left shunt through patent foramen ovale by transthoracic contrast echocardiography using harmonic imaging. *Am J Cardiol* 2001;87: 669-671.
- 160.-Hopkins WE, Waggoner AD, Barzillai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992;70:516-519.
- 161.- Germonpre P, Dendale P, Unger P, et al. Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J Appl Physiol* 1998;84(5):1622-1626.
- 162.- Ruchat P, Bogousslavsky J, Hurni M, Fischer AP, Jeanrenaud X, von Segesser LK. Systematic surgical closure of patent foramen ovale in selected patients with cerebrovascular events due to paradoxical embolism. Early results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:824-827.
- 163.- Berdat PA, Chatterjee T, Pfammatter JP, Windecker S, Meier B, Carrel T. Surgical management of complications after transcatheter closure of an atrial septal defect or patent foramen ovale. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:1034-1039.