



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL:

**Hipercoagulabilidad, foramen oval permeable
e ictus criptogénico**

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. D. Ignacio Cruz González

DOCTORANDO:

Jesús Herrero Garibi

Dr. D. Ignacio Cruz González, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "Hipercoagulabilidad, foramen oval permeable e ictus criptogénico", que presenta el doctorando D. Jesús Herrero Garibi, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina, y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Salamanca a 7 de abril de 2014.

Dr. D. Ignacio Cruz González

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Ignacio Cruz e Igor Palacios por haberme confiado este proyecto. Por haber permitido mi *research fellow* en en el *Massachusetts General Hospital (Boston, US)* donde tanto aprendí.

Mi especial agradecimiento a Ignacio por su dedicación, sus correcciones siempre oportunas, su eficacia. Siempre aprendiendo de mi “Residente Mayor”.

A mi madre, sin su persistencia, este trabajo y otros muchos no hubieran sido posibles.

A Patu, por su apoyo incondicional, sus ánimos y su ayuda a la hora de realizar este trabajo. Gracias por estar siempre conmigo.

Al Dr. Moreiras y al Dr. Martín por leerse este trabajo y aportar sus correcciones. Paco y Javi, siempre estaré agradecido por vuestras enseñanzas.

Al servicio de Cardiología de Salamanca, “mi casa”, gracias por lo enseñado.

A todas las personas del *Massachusetts General Hospital* que trabajaron en la base de datos del foramen oval. Su dedicación me ha permitido realizar este trabajo. Gracias en especial a la comunidad venezolana, por vuestra hospitalidad.

En general a toda mi familia, compañeros y amigos. Por su compañía.

ÍNDICE

	Pág.
ABREVIATURAS	15
ÍNDICE DE FIGURAS	17
ÍNDICE DE TABLAS	19
INTRODUCCIÓN	21
1. ICTUS CRIPTOGÉNICO	21
1.1. Definición	21
1.2. Epidemiología	22
1.3. Fisiopatología.....	23
1.3.1. Fibrilación auricular subclínica	23
1.3.2. Defectos del septo interauricular	24
1.3.3. Embolismo aórtico	24
1.3.4. Estados de hipercoagulabilidad	24
1.4. Clínica	25
1.5. Diagnóstico	25
1.6. Pronóstico	26
1.7. Prevención y tratamiento	27
2. FORAMEN OVAL PERMEABLE	29
2.1. Epidemiología	29
2.2. Embriología.....	29
2.3. Asociaciones anatómicas	31
2.3.1. Aneurisma del septo interauricular.....	31
2.3.2. Válvula de Eustaquio y red de Chiari	32
2.4. Clínica	34
2.4.1. Ictus criptogénico	34
2.4.1.1. Evidencia a favor.....	34
2.4.1.2. Evidencia en contra	35

2.4.2.	Migraña.....	38
2.4.3.	Enfermedad por descompresión y embolismo aéreo	38
2.4.4.	Síndrome de platipnea-ortodesoxia	38
2.4.5.	Otras manifestaciones.....	39
2.5.	Diagnóstico	39
2.5.1.	Ecocardiografía.....	39
2.5.2.	Doppler transcraneal.....	41
2.6.	Tratamiento	42
2.6.1.	Tratamiento médico para la prevención secundaria del ictus	42
2.6.1.1.	Tratamiento antiagregante	42
2.6.1.2.	Tratamiento anticoagulante	43
2.6.2.	Cierre del foramen oval como tratamiento preventivo del ictus.....	44
2.6.2.1.	Cierre quirúrgico	44
2.6.2.2.	Cierre percutáneo	44
3.	ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD	51
3.1.	Fisiología de la coagulación	51
3.1.1.	Coagulación plasmática.....	51
3.1.2.	Fibrinólisis	52
3.1.3.	Inhibidores de la coagulación	53
3.2.	Clasificación de los estados de hipercoagulabilidad.....	54
3.3.	Déficit de antitrombina III	55
3.3.1.	Fisiopatología	55
3.3.2.	Manifestaciones clínicas.....	56
3.3.2.1.	Tromboembolismo venoso	56
3.3.2.2.	Resistencia al tratamiento con heparina	57
3.3.3.	Diagnóstico	57
3.4.	Déficit de proteína C	57
3.4.1.	Fisiopatología	58
3.4.2.	Manifestaciones clínicas.....	58
3.4.2.1.	Tromboembolismo venoso	58
3.4.2.2.	Trombosis arterial	59
3.4.2.3.	Púrpura neonatal fulminante	59

3.4.2.4.	Necrosis cutánea inducida por warfarina	59
3.4.2.5.	Infertilidad	60
3.4.3.	Diagnóstico	60
3.5.	Déficit de proteína S.....	60
3.5.1.	Fisiopatología	60
3.5.2.	Manifestaciones clínicas.....	61
3.5.2.1.	Tromboembolismo venoso	61
3.5.2.2.	Infertilidad.....	61
3.5.2.3.	Otras manifestaciones.....	61
3.5.3.	Diagnóstico	62
3.6.	Resistencia a la proteína C activada. Factor V Leiden	62
3.6.1.	Fisiopatología	63
3.6.2.	Manifestaciones clínicas.....	63
3.6.2.1.	Tromboembolismo venoso	63
3.6.2.2.	Trombosis arterial	64
3.6.2.3.	Infertilidad	64
3.6.3.	Diagnóstico	64
3.7.	Mutación gen de la protrombina	65
3.7.1.	Fisiopatología	65
3.7.2.	Manifestaciones clínicas.....	65
3.7.2.1.	Tromboembolismo venoso	65
3.7.2.2.	Trombosis arterial	66
3.7.2.3.	Infertilidad	66
3.7.3.	Diagnóstico	66
3.8.	Hiperhomocisteinemia	66
3.8.1.	Fisiopatología	66
3.8.2.	Manifestaciones clínicas.....	68
3.8.2.1.	Enfermedad vascular arterial.....	68
3.8.2.2.	Tromboembolismo venoso	68
3.8.3.	Diagnóstico	68
3.9.	Síndrome antifosfolípidos	68
3.9.1.	Anticuerpos del síndrome antifosfolípidos.....	69

3.9.1.1.	Anticuerpos anticardiolipina	69
3.9.1.2.	Anticogulante lúpico	69
3.9.1.3.	Anticuerpos anti-β2-glicoproteína-I.....	70
3.9.2.	Manifestaciones clínicas.....	70
3.9.2.1.	Tromboembolismo venoso	70
3.9.2.2.	Trombosis arterial	71
3.9.3.	Diagnóstico	71
3.10.	Elevación en la concentración de lipoproteína (a).....	72
3.10.1.	Fisiopatología	72
3.10.2.	Manifestaciones clínicas.....	72
3.10.2.1.	Enfermedad coronaria	72
3.10.2.2.	Enfermedad cerebrovascular	72
3.10.3.	Diagnóstico	73
3.11.	Evaluación por laboratorio.....	73
3.12.	Tratamiento	74
3.12.1.	Tratamiento de la trombosis en fase aguda.....	74
3.12.2.	Terapia crónica.....	75
4.	FORAMEN OVAL PERMEABLE, HIPERCOAGULABILIDAD E ICTUS.....	77
4.1.	Foramen oval permeable e hipercoagulabilidad como factores de riesgo de ictus criptogénico.....	77
4.2.	Cierre percutáneo del foramen oval en pacientes con hipercoagulabilidad.....	77
	HIPÓTESIS DE TRABAJO	79
	OBJETIVOS	81
	MÉTODOS	83
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	83
2.	PACIENTES.....	85
2.1.	Criterios de inclusión	85
2.2.	Criterios de exclusión	85
3.	VARIABLES RECOGIDAS	87
3.1.	Factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	87
3.1.1.	Hipertensión arterial	87
3.1.2.	Dislipemia.....	87

3.1.3.	Hábito de fumar	87
3.1.4.	Diabetes mellitus.....	87
3.1.5.	Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.....	88
3.2.	Variables relacionadas con la trombosis venosa profunda.....	88
3.2.1.	Síndrome May-Thurner	88
3.2.2.	Trombosis venosa profunda.....	89
3.3.	Indicaciones del cierre del foramen oval	89
3.3.1.	Ictus isquémico	90
3.3.2.	Embolismo periférico	90
3.3.3.	Síndrome platipnea-ortodesoxia.....	90
3.3.4.	Migraña.....	90
3.4.	Características anatómicas del foramen oval	90
3.4.1.	Aneurisma del septo interauricular.....	90
3.4.2.	Septo hiper móvil.....	90
3.4.3.	Válvula de Eustaquio y red de Chiari.....	90
3.4.4.	Características del shunt a través del foramen.....	90
3.5.	Trastornos de coagulación	91
3.5.1.	Déficit de Antitrombina III	92
3.5.2.	Déficit de proteína C.....	92
3.5.3.	Déficit de proteína S.....	92
3.5.4.	Factor V Leiden	93
3.5.5.	Mutación gen de la protrombina.....	93
3.5.6.	Hiperhomocisteinemia.....	93
3.5.7.	Síndrome antifosfolípidos.....	93
3.5.8.	Elevación en la concentración de lipoproteína (a)	93
3.6.	Variables del procedimiento	93
3.6.1.	Dispositivo utilizado.....	93
3.6.2.	Éxito del procedimiento	94
3.6.3.	Cierre efectivo del foramen	94
3.6.3.1.	Test de burbujas.....	94
3.6.4.	Complicaciones durante el procedimiento	94
3.7.	Eventos en el seguimiento	95

3.7.1.	Infarto cerebral, accidente isquémico transitorio y evento isquémico neurológico	95
3.7.2.	Reintervención en el seguimiento	95
3.7.3.	Muerte en el seguimiento	95
4.	ASPECTOS ÉTICOS	97
5.	MÉTODO	99
5.1.	Visita basal	99
5.2.	Procedimiento	100
5.3.	Tratamiento tras la intervención	101
5.4.	Estados de hipercoagulabilidad.....	101
5.5.	Seguimiento	101
5.5.1.	Seguimiento a corto plazo	101
5.5.2.	Seguimiento a largo plazo	102
6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	103
	RESULTADOS	105
1.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATÓMICAS DE LA POBLACIÓN	105
1.1.	Variables demográficas	105
1.2.	Factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	105
1.3.	Variables relacionadas con la trombosis venosa profunda.....	105
1.4.	Indicaciones del cierre del foramen oval	105
1.5.	Características anatómicas del foramen oval.....	106
1.6.	Características basales en la población referida por ictus criptogénico.....	106
2.	FRECUENCIA Y TIPOS DE ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD.....	111
2.1.	Estados de hipercoagulabilidad.....	111
2.2.	Asociación de estados de hipercoagulabilidad.....	111
2.3.	Análisis de estados de hipercoagulabilidad en la población referida por ictus criptogénico.....	111
3.	ÉXITO, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL	113
3.1.	Dispositivos utilizados	113
3.2.	Éxito del procedimiento	113
3.3.	Efectividad del cierre percutáneo según dispositivo.....	113

3.4.	Seguridad del cierre percutáneo del foramen oval permeable. Complicaciones del procedimiento	114
3.5.	Éxito, efectividad y seguridad del cierre percutáneo del foramen oval en la población referida por ictus criptogénico	114
4.	INCIDENCIA DE ICTUS ISQUÉMICO, REINTERVENCIÓN Y MORTALIDAD NEUROLÓGICA TRAS EL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL EN EL SEGUIMIENTO	119
4.1.	Eventos isquémicos neurológicos	119
4.2.	Reintervención	119
4.2.1.	Análisis de la indicación para reintervención percutánea.....	119
4.2.2.	Características anatómicas basales de los pacientes remitidos para reintervención	119
4.2.3.	Análisis de la supervivencia libre de reintervención	120
4.2.4.	Reintervención según dispositivo implantado	120
4.3.	Mortalidad de causa neurológica en el seguimiento	120
4.4.	Eventos isquémicos neurológicos en la población referida por ictus criptogénico	120
5.	ESTUDIO COMPARATIVO DEL CIERRE DEL FORAMEN OVAL EN UNA POBLACIÓN CON Y SIN HIPERCOAGULABILIDAD	129
5.1.	Características basales en una población con y sin hipercoagulabilidad	129
5.2.	Éxito y efectividad global del cierre percutáneo del foramen oval en una población con y sin hipercoagulabilidad.....	130
5.3.	Eficacia y seguridad del cierre percutáneo del foramen oval en una población con y sin hipercoagulabilidad.....	130
5.4.	Éxito, efectividad, eficacia y seguridad en la población referida por ictus criptogénico en una población con y sin hipercoagulabilidad	131
	DISCUSIÓN	145
1.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATÓMICAS DE LA POBLACIÓN	145
2.	FRECUENCIA Y TIPOS DE ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD	147
3.	ÉXITO, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL	149
4.	INCIDENCIA DE ICTUS ISQUÉMICO, REINTERVENCIÓN Y MORTALIDAD NEUROLÓGICA TRAS EL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL	151

ÍNDICE

5. ESTUDIO COMPARATIVO DEL CIERRE DEL FORAMEN OVAL EN UNA POBLACIÓN CON Y SIN HIPERCOAGULABILIDAD	153
6. LIMITACIONES	155
CONCLUSIONES	157
BIBLIOGRAFÍA	159
DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	185

ABREVIATURAS

(por orden de aparición)

ACV: Accidente CerebroVascular

OR: *Odds Ratio*

IC: Intervalo de Confianza

ETE: Ecocardiograma TransEsofágico

FOP: Foramen Oval Permeable

HR: *Hazard Ratio*

DAI: Desfibrilador Automático Implantable

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

TC: Tomografía Computerizada

ETT: Ecocardiograma TransTorácico

ASA: Aneurisma del Septo interAuricular

AAS: Ácido Acetil-Salicílico

DTC: Doppler TransCraneal

RR: Riesgo Relativo

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

F: Factor

a: activado

TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada

TP: Tiempo de Protrombina

FT: Factor Tisular

FTI: Factor Tisular Inhibidor

t-PA: *tissue-Plasminogen Activator*

u-PA: *urokinase-type-Plasminogen Activator*

PAI-1: *Plasminogen Activator Inhibitor-1*

ATIII: Antitrombina III

PC: Proteína C

ABREVIATURAS

PS: Proteína S

TM: TromboModulina

MTHFR: Metilen TetraHidroFolato Reductasa

SAF: Síndrome de AntiFosfolípidos

aFL: antiFosfoLípidos

AL: Anticoagulante Lúpico

aCL: antiCardioLipina

β 2-GP-I: β 2-Glicoproteína-I

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas)

TVP: Trombosis Venosa Profunda

Lp(a): Lipoproteína (a)

LDL: *Low Density Lipoproteins*

HDL: *High Density Lipoproteins*

US: *United States*

FDA: *Food and Drug Administration*

DE: Desviación Estandar

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Formación de tabique interauricular.
- Figura 2. Aneurisma del septo interauricular.
- Figura 3. Válvula de Eustaquio y red de Chiari.
- Figura 4. Relación entre el foramen oval permeable y el ictus criptogénico.
- Figura 5. Foramen oval permeable visualizado por ecocardiografía transesofágica.
- Figura 6. Doppler transcraneal.
- Figura 7. Diferentes dispositivos diseñados para el cierre del foramen oval permeable.
- Figura 8. Fisiología de la coagulación.
- Figura 9. Metabolismo de la homocisteína.
- Figura 10. Esquema del síndrome May-Thurner.
- Figura 11. Venografía pélvica.
- Figura 12. Frecuencia de los diferentes estados de hipercoagulabilidad.
- Figura 13. Diferentes dispositivos utilizados.
- Figura 14. Eficacia global y de los principales dispositivos utilizados.
- Figura 15. Supervivencia libre de eventos isquémicos neurológicos de la población referida para el cierre del foramen oval permeable.
- Figura 16. Supervivencia libre de reintervención de la población referida para el cierre del foramen oval permeable.
- Figura 17. Supervivencia libre de reintervención en la población según dispositivo implantado.
- Figura 18. Supervivencia libre de mortalidad neurológica de la población referida para cierre del foramen oval permeable.
- Figura 19. Análisis comparativo de los dispositivos empleados para el cierre del foramen oval en la población sin y con hipercoagulabilidad.
- Figura 20. Análisis comparativo de la efectividad del dispositivo en los pacientes sin y con hipercoagulabilidad.
- Figura 21. Análisis comparativo de la supervivencia libre de eventos isquémicos neurológicos en los pacientes sin y con estado de hipercoagulabilidad.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 22. Análisis comparativo de la supervivencia libre de reintervención en los pacientes sin y con estado de hipercoagulabilidad.

Figura 23. Análisis comparativo de la supervivencia libre de evento isquémico neurológico o reintervención, en los pacientes sin y con estado de hipercoagulabilidad

Figura 24. Análisis comparativo de la supervivencia libre de evento isquémico neurológico, reintervención, mortalidad neurológica o durante el procedimiento, en los pacientes sin y con estado de hipercoagulabilidad.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación TOAST del infarto cerebral.

Tabla 2. Escala de Rankin modificada.

Tabla 3. Comparativa de los diferentes ensayos clínicos sobre la eficacia del cierre percutáneo del foramen oval permeable.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para la migraña crónica.

Tabla 5. Principales variables de efectividad, eficacia y seguridad analizadas.

Tabla 6. Variables demográficas en la población referida para el cierre de foramen oval permeable.

Tabla 7. Factores de riesgo cardiovascular en la población referida para el cierre de foramen oval permeable.

Tabla 8. Trombosis venosa profunda en la población referida para el cierre de foramen oval permeable.

Tabla 9. Síndrome de May-Thurner en la población referida para el cierre del foramen oval permeable.

Tabla 10. Indicaciones para el cierre del foramen oval.

Tabla 11. Características anatómicas del foramen oval en la población referida para el cierre percutáneo.

Tabla 12. Shunt residual a las 24 horas del procedimiento según dispositivo implantado.

Tabla 13. Complicaciones registradas en el procedimiento en la población referida para el cierre de foramen oval permeable.

Tabla 14. Eventos isquémicos en el seguimiento en la población global.

Tabla 15. Indicaciones para la reintervención.

Tabla 16. Análisis comparativo de las características anatómicas basales de la población no reintervenida frente a la población reintervenida.

Tabla 17. Análisis comparativo de dispositivos primariamente implantados en la población no reintervenida frente a la población reintervenida.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 18. Análisis comparativo de las características basales en pacientes sin y con hipercoagulabilidad.

Tabla 19. Análisis comparativo de las indicaciones para el cierre percutáneo del foramen oval en pacientes sin y con hipercoagulabilidad.

Tabla 20. Análisis comparativo de las características anatómicas de las poblaciones sin y con hipercoagulabilidad.

Tabla 21. Análisis comparativo de las variables de seguridad y eficacia (objetivo de estudio) en pacientes sin y con hipercoagulabilidad.

Tabla 22. Análisis comparativo de las características basales en pacientes sin y con hipercoagulabilidad remitidos por ictus criptogénico.

Tabla 23. Análisis comparativo del éxito, efectividad, seguridad y eficacia en pacientes sin y con hipercoagulabilidad remitidos por ictus criptogénico.

INTRODUCCIÓN

1. ICTUS CRIPTOGÉNICO.

1.1. Definición.

La mayor parte de los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos tienen su origen en procesos cardioembólicos, aterosclerosis de grandes vasos o enfermedad de pequeño vaso cerebral. Sin embargo, en algunos procesos no se conoce la etiología y son etiquetados como ictus criptogénico, constituyendo el 30-40% de los ACV isquémicos¹⁻⁵.

El ictus criptogénico fue inicialmente definido en el NINCDS (*National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke*) *Stroke Data Bank*^{6,7}, siendo posteriormente modificado en la clasificación de los ACV propuesta en el ensayo TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*)⁸. En éste se describe el ictus de etiología indeterminada como un infarto cerebral de tamaño medio o generalmente grande, cortical o subcortical, tanto de territorio carotídeo como vertebrobasilar que no puede atribuirse a fenómenos cardioembólicos, aterosclerosis de grandes vasos, enfermedad de pequeño vaso cerebral u otra causa determinada tras una evaluación cardíaca, vascular y serológica (Tabla 1).

Dentro de este tipo de infarto pueden distinguirse, a su vez, varias situaciones o subtipos:

- Por coexistencia de dos o más posibles etiologías. En este caso deben anotarse todas, preferentemente en orden de probabilidad diagnóstica.
- Por causa desconocida. Se trata de aquellos casos que, tras un estudio completo, no quedan englobados en ninguna de las categorías diagnósticas anteriores.
- Por estudio incompleto o insuficiente, es decir, debido a la falta de procedimientos diagnósticos que ayuden a descartar satisfactoriamente la etiología aterosclerótica, la arteriopatía de pequeño vaso, la cardioembolia, y en su caso, la de causa rara. Constituye la situación diagnóstica menos deseable en la práctica clínica.

Es importante poner énfasis en que en el grupo de ictus criptogénico se incluyen pacientes con patología no bien relacionada con el ictus como es la presencia de un foramen oval, aterosclerosis en el arco aórtico así como potenciales enfermedades protrombóticas como puede ser un nivel elevado de antifosfolípidos en sangre. De esta forma el diagnóstico de ictus criptogénico contempla un grupo heterogéneo de pacientes.

Tabla 1. Clasificación TOAST del ictus isquémico. *Tabla obtenida y traducida de Adams HP et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment⁸.*

Aterosclerosis de grandes vasos (embolismo/trombosis)
Cardioembolismo (Cardiopatías de alto riesgo o medio riesgo)
Oclusión de pequeño vaso (lacunar)
Ictus de otra causa determinada*
Ictus de causa no determinada:
a. Dos o más causas identificadas
b. Evaluación etiológica negativa (ictus criptogénico)
c. Evaluación etiológica incompleta

*incluye causas poco frecuentes de ictus como vasculitis.

1.2. Epidemiología.

Como se ha comentado previamente, el ictus criptogénico constituye el 30-40% de los ictus isquémicos^{1-3,9,10}. No hay diferencias en la frecuencia de aparición según el género pero sí es diferente según analizamos los diferentes grupos de edad. Con la excepción de algunos tipos de ACV isquémico de causa determinada, como los asociados a migraña, la incidencia aumenta proporcionalmente con la edad. En el registro NOMASS (*North Manhattan Stroke Study, 1993 to 1996*) se reportó que el ictus criptogénico constituía el 55% del ACV isquémico en pacientes menores de 45 años; mientras que representaba el 42% en pacientes mayores de dicha

edad¹¹. Sin embargo, en un metaanálisis realizado con los principales registros, en los que la definición de paciente joven se estableció por debajo de los 50 años, la edad se relacionó inversamente con el ictus criptogénico; Odds Ratio (OR): 0,6; Intervalo de confianza (IC) 95%: 0,4-1,0; p: 0,05³.

El ictus criptogénico se produce con mayor frecuencia en la población afroamericana que en la raza caucásica. Según los datos del registro GCNKSS (*Greater Cincinnati/Nothern Kentucky Stroke Study*) la raza afroamericana presentó una incidencia del doble con respecto a pacientes de raza caucásica¹². En un estudio realizado sobre ictus criptogénico con ecocardiograma transesofágico (ETE) en 297 pacientes, se evidenció que en la población afroamericana la frecuencia de foramen oval permeable (FOP) es más baja que en la población caucásica, sin embargo se encontró una mayor frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda¹³. Se sugiere, por tanto, que el embolismo paradójico no tiene un papel relevante en el ictus criptogénico de la población afroamericana.

1.3. Fisiopatología.

Se proponen diferentes mecanismos fisiopatológicos para el ictus criptogénico:

- Embolismo cardíaco “oculto” secundario a fibrilación auricular paroxística, aterosclerosis aórtica u otra fuente cardíaca.
- Embolismo paradójico a través del foramen oval u otras anomalías del septo interauricular.
- Trombofilia: trastornos heredados o adquiridos como los estados de hipercoagulabilidad por antifosfolípidos, síndromes paraneoplásicos...
- Enfermedad cerebrovascular subclínica.
- Trastornos inflamatorios crónicos.

1.3.1. Fibrilación auricular subclínica.

La fibrilación auricular paroxística subclínica observada en un registro continuo electrocardiográfico es una causa potencial de ictus criptogénico. Estos datos se deducen de un estudio realizado sobre 56 pacientes con ictus criptogénico con monitorización del ritmo cardíaco de forma ambulatoria durante una mediana de seguimiento de 21 días¹⁴. Se detectó fibrilación auricular en 13 pacientes (23%), siendo 7 días la mediana para el diagnóstico. La mayor parte de estos pacientes no presentó síntomas durante los episodios de arritmia. En otros

estudios, utilizando diferentes métodos de registro, se ha sugerido que tras una larga monitorización cardíaca se puede diagnosticar la arritmia¹⁵⁻¹⁸. También se ha observado que la aparición de extrasistolia supraventricular frecuente predice la aparición de fibrilación auricular paroxística¹⁹.

En un estudio prospectivo sobre 2580 pacientes mayores de 65 años sin historia de fibrilación auricular, a los que se implantó un marcapasos o desfibrilador automático implantable (DAI), se detectó taquiarritmias supraventriculares en el 10% de los pacientes. Este hallazgo se relacionó con un riesgo elevado de ACV isquémico o embolismo sistémico *Hazard Ratio* (HR): 2,5, IC 95%: 1,3-4,9²⁰.

1.3.2. Defectos del septo interauricular.

La relación entre el ictus criptogénico y los defectos del septo interauricular se discutirá por separado en esta introducción. En resumen, podemos decir que los estudios retrospectivos publicados sugieren la asociación entre el FOP y el ictus criptogénico, particularmente en pacientes jóvenes. En cuanto a los estudios prospectivos, algunos son negativos para la asociación y en otros el FOP es un factor de riesgo independiente para el ictus criptogénico.

1.3.3. Embolismo aórtico.

Además de los ateromas de la aorta ascendente se ha propuesto que los ateromas en aorta descendente pueden ser causa potencial de ictus criptogénico. Durante la diástole el flujo retrógrado en aorta descendente puede alcanzar los grandes vasos cerebrales. Esto se deduce de un estudio realizado con resonancia magnética nuclear (RMN) en pacientes con ictus criptogénico en el que se observó este fenómeno en el 24% de los pacientes²¹.

1.3.4. Estados de hipercoagulabilidad.

La relación entre estados de hipercoagulabilidad e ictus criptogénico es controvertida. Las enfermedades hematológicas se han implicado hasta en un 5-10% en los ictus isquémicos, con mayor frecuencia en pacientes jóvenes. Se ha propuesto un gran número de condiciones que se agruparían bajo el concepto de estados de hipercoagulabilidad que predispondrían a ictus isquémico, sin embargo, hay pocos estudios prospectivos que lo relacionen. Se han realizado

gran número de estudios sobre trombofilias heredadas que se relacionan fundamentalmente con trombosis venosa²².

1.4. Clínica.

El ictus criptogénico se presenta como infarto cerebral hemisférico en el 62% al 84% de los casos^{1,13}. El síndrome lacunar es raro, normalmente menos del 5%^{1,13}. La severidad de la presentación inicial suele ser menor que el ictus cardioembólico pero mayor que el ictus lacunar^{10,13,23-25}.

Los territorios más frecuentemente afectados en el ictus de origen embólico suelen ser la división posterior de la arteria cerebral media, la arteria cerebral posterior distal, la arteria cerebral anterior y la arteria cerebelosa superior. Un gran porcentaje de los ictus criptogénicos tienen una distribución similar a los ictus de origen embólico en las pruebas de imagen: RMN o tomografía computerizada (TC)^{1,24}.

El registro *German Stroke Study* encontró que la transformación hemorrágica del ictus de origen no conocido se produjo en el 2,4% de los pacientes en los primeros 7 días del curso clínico, similar a lo que ocurre en el ictus cardioembólico, lo que sugiere el origen embólico del ictus criptogénico¹⁰. De igual forma los grandes infartos subcorticales suelen ser de origen cardioembólico o criptogénicos.

1.5. Diagnóstico.

El diagnóstico de ictus criptogénico se basa en un diagnóstico de exclusión. Las pruebas de diagnóstico que se realizan en el ictus isquémico suelen ser:

- Pruebas de imagen cerebral: TC o RMN.
- Técnicas de imagen neurovascular: Doppler carotídeo, Doppler transcraneal, angiorresonancia magnética, Angiografía o Angio-TC.
- Exploración cardíaca y aórtica. Incluye la realización de electrocardiograma y monitorización de electrocardiograma continuo; ecocardiograma transtorácico (ETT) y frecuentemente ETE con contraste (test de burbujas). La realización de un ETE se recomienda especialmente en caso de ictus criptogénico. Los hallazgos potencialmente encontrados en el estudio ETE incluirían: trombo en orejuela izquierda, una gran aurícula

izquierda, ecocontraste espontáneo en aurícula izquierda, FOP, aneurisma del septo interauricular (ASA), placas de ateroma en la aorta torácica, prolapso valvular mitral... Lo más frecuentemente encontrado, en el ictus criptogénico, es la presencia de FOP, ASA y placas de ateroma en la aorta^{26,27}.

- Evaluación analítica general completa incluyendo test VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y RPR (*Rapid Plasma Reagin*) para Sífilis, perfil lipídico y homocisteína. En ocasiones, como en el caso de ictus criptogénico en paciente joven, se evalúan estados de hipercoagulabilidad.

1.6. Pronóstico.

Si lo comparamos con otros subtipos de ACV, el ictus criptogénico tiende a ser de mejor pronóstico a los tres meses, seis meses y al año. Aproximadamente, el 50-60% presentan puntuación menor de 2 en la escala Rankin modificada (Tabla 2)^{10,23,25,28}. La tasa de mortalidad es inferior a la del ictus de origen cardioembólico, pero superior al ictus por enfermedad de pequeño vaso.

Tabla 2. Escala de Rankin modificada. *Tabla obtenida y traducida de van Swieten JC et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients²⁹.*

Puntos	Descripción
0	Sin síntomas
1	Sin discapacidad significativa. Puede llevar a cabo todas las actividades habituales
2	Ligera discapacidad. No puede realizar todas las actividades, autónomo
3	Moderada discapacidad. Capaz de caminar sin ayuda
4	Moderada-grave discapacidad. No es autónomo, no puede caminar sin ayuda
5	Grave discapacidad. Encamado, incontinente, requiere constante cuidado
6	Muerte

La recurrencia del ictus criptogénico a corto plazo es inferior al ictus por aterosclerosis de grandes vasos, pero superior al ictus por enfermedad de pequeño vaso. En un metaanálisis realizado sobre cuatro grandes estudios de población, la recurrencia del ictus criptogénico era del 1,6% en el seguimiento a 7 días; 4,2% en la evolución al mes y del 5,6% a tres meses³⁰. En el estudio NOMASS la recurrencia fue del 3,7% a tres meses³¹. A dos años la recurrencia del ictus es del 14-20%^{9,28,32}. En el estudio *Stroke Data Bank*, el ictus criptogénico tuvo la tasa de recurrencia más baja de los diferentes tipos de ictus a dos años³³. En la evolución a 5 años la recurrencia es del 33,2%²⁸.

1.7. Prevención y tratamiento.

El tratamiento de ictus criptogénico no difiere inicialmente de otros tipos de ictus de origen isquémico. Los estudios randomizados muestran que el tratamiento trombolítico con tPA (alteplase) es beneficioso en pacientes con ictus isquémico en las primeras 4 horas.

En el estudio WARSS (*Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study*) se comparó ácido acetil-salicílico (AAS) contra Warfarina en el ACV isquémico no cardioembólico y no se encontró superioridad de la anticoagulación frente a la antiagregación³². En el caso particular de pacientes con ictus criptogénico, la tasa de eventos (recurrencias o muerte) en el seguimiento, no fue diferente entre ambos grupos; 15% en el grupo de Warfarina y 16,5% en el grupo de AAS.

Las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con antiagregantes para el ictus no cardioembólico^{34,35}. Se recomiendan los siguientes fármacos: AAS, clopidogrel o la combinación de AAS y dipiridamol.

INTRODUCCIÓN

2. FORAMEN OVAL PERMEABLE.

2.1. Epidemiología.

El FOP es la persistencia tras el nacimiento del foramen oval, una estructura fisiológica, necesaria durante la etapa fetal para la oxigenación de la sangre. En la mayoría de los sujetos, en el momento en el que se inicia la circulación pulmonar esta estructura tiende a cerrarse, mientras que, en otros este cierre es incompleto.

El FOP se encuentra en el 26-27% de las personas, en estudios basados en autopsias de pacientes sanos y en estudios realizados con ETE para evaluación del riesgo cardiovascular^{36,37}. La prevalencia del FOP disminuye con la edad. Por debajo de 30 años la prevalencia se situaba en el 34%, entre 30 y 80 años la prevalencia fue del 25% y por encima de 80 años la prevalencia se redujo al 20%³⁶.

Se ha observado que el tamaño medio se incrementaba con la edad -mientras que en los menores de 10 años era de 3,4mm, en los pacientes mayores de 90 años era de 5,8mm-.

La prevalencia del FOP es mayor en pacientes con ictus criptogénico (37-39%), fundamentalmente en pacientes por debajo de 55 años. Además, estos pacientes presentan una tasa significativamente mayor de FOP grande en comparación con aquellos pacientes que presentan un ictus de causa conocida³⁶.

2.2. Embriología.

Durante el desarrollo fetal el FOP es necesario para que la sangre oxigenada fluya desde la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda. A partir de la cuarta semana de embarazo el *septum primum* y *septum secundum* se forman y se fusionan tal y como se detalla a continuación (Figura 1)³⁸.

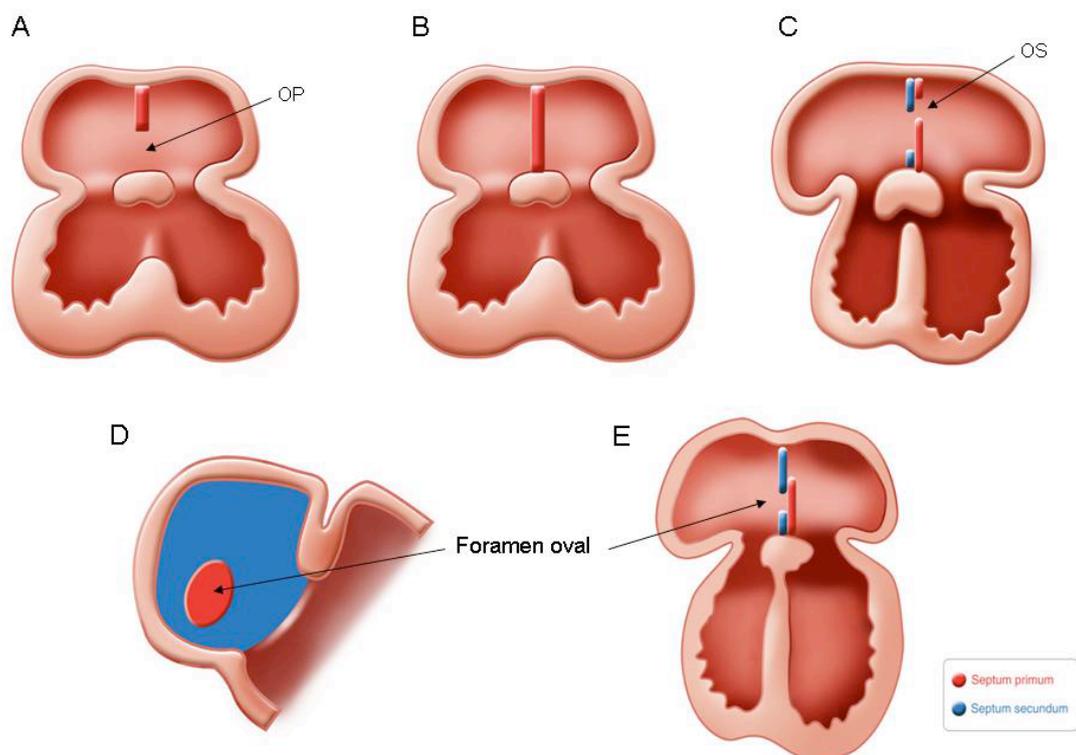


Figura 1. Formación del tabique interauricular. Abreviaturas: OP: Ostium Primum; OS: Ostium Secundum. *Figura obtenida de Cruz-González I et al. Patent foramen ovale: current state of the art. Rev Esp Cardiol 2008;61:738-51³⁹.*

En los bordes superior e inferior del canal auriculoventricular aparecen dos rebordes mesenquimáticos, las almohadillas endocárdicas auriculoventriculares. En el techo de la aurícula común se forma una cresta falciforme que representa la primera porción del *septum primum*. Los dos extremos de este tabique se extienden en dirección de las almohadillas endocárdicas. Durante el desarrollo ulterior aparecen prolongaciones de las almohadillas endocárdicas superior e inferior, que siguen el borde del *septum primum* y ocluyen gradualmente el *ostium primum*. Sin embargo, antes de completarse el cierre, la muerte celular produce perforaciones en la porción superior del *septum primum*, las cuales, al hacer coalescencia, forman el *ostium secundum* asegurando así el paso del flujo sanguíneo desde la aurícula primitiva derecha hacia la izquierda. Cuando aumenta la cavidad de la aurícula derecha aparece un nuevo pliegue semilunar, el *septum secundum*. Este nuevo pliegue no forma jamás

una separación completa de la cavidad auricular. Su segmento anterior se extiende hacia abajo hasta el tabique del canal auriculoventricular. Cuando la válvula venosa izquierda y el *septum primum* se fusionan con el *septum secundum*, el borde cóncavo de este último comienza a superponerse al *ostium secundum*. El orificio que deja el *septum secundum* es el foramen oval. Al desaparecer gradualmente la parte superior del *septum primum*, la parte de éste que queda se transforma en la válvula del agujero oval. La comunicación entre las dos cavidades auriculares consiste en un hendidura oblicua y alargada por la cual pasa la sangre desde la aurícula derecha hacia el lado izquierdo. Después del nacimiento, cuando se inicia la circulación pulmonar y aumenta la presión en la aurícula izquierda, la válvula del agujero oval queda comprimida contra el *septum secundum* obliterándose dicho agujero, separando así la aurícula derecha de la izquierda. En algunos casos esta obliteración no es completa dando lugar al FOP.

2.3. Asociaciones anatómicas.

El FOP se asocia con otras anomalías cardíacas como el ASA o la red de Chiari.

2.3.1. Aneurisma del septo interauricular.

Un ASA se define como un desplazamiento fásico del septo interauricular, en la región de la fosa oval superior a 10mm⁴⁰ (Figura 2). La prevalencia del ASA se sitúa en torno al 2,2% de pacientes en un estudio con ETE en paciente sanos⁴¹. Existe una frecuencia mayor de ASA entre pacientes con ACV de origen isquémico^{40,41}. En los estudios citados desde un 7,9% hasta un 15% de los ACV es de probable origen embólico, este porcentaje es de hasta un 28% cuando las arterias carótidas son normales⁴². La presencia de un shunt intracardíaco se encuentra en un elevado porcentaje de pacientes con ASA. En pacientes con ACV isquémico y ASA la frecuencia varía del 54% al 84% según los estudios^{24,41-43}.

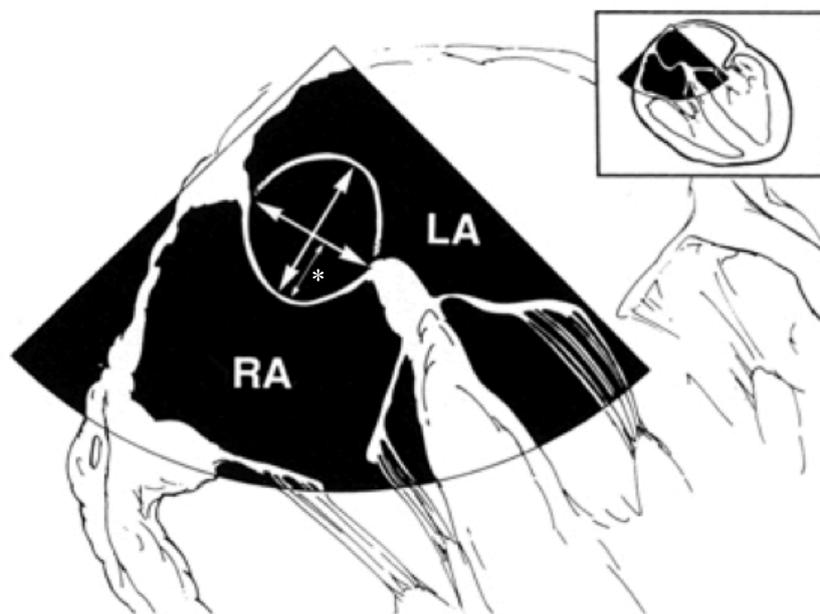


Figura 2. Aneurisma del septo interauricular. *indica la dirección en la que se evalúa desplazamiento físico del septo interauricular. Debe ser superior a 10mm. *Figura obtenida de Pearson AC et al. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1991;18:1223-9⁴⁰.*

El diagnóstico se puede establecer por ETT, sin embargo, el ETE es más sensible para la detección. Aproximadamente, la mitad de los casos detectados con ETE no fueron detectados con ETT⁴³.

2.3.2. Válvula de Eustaquio y red de Chiari.

La válvula de Eustaquio se encuentra en la unión de la vena cava inferior y la aurícula derecha y es prominente en algunos individuos. Una red de Chiari es una estructura fenestrada que consta de una red de fibras en la aurícula derecha que se originan en la región de la válvula de Eustaquio hasta el techo de la aurícula derecha o el septo interauricular⁴⁴ (Figura 3). La red de Chiari está presente en un 2-3% de los corazones sanos^{44,45}. Estas estructuras no parecen tener traducción clínica. Sin embargo, la existencia de estas características anatómicas pueden mantener un flujo fetal en la edad adulta favoreciendo la formación de un FOP o un ASA.

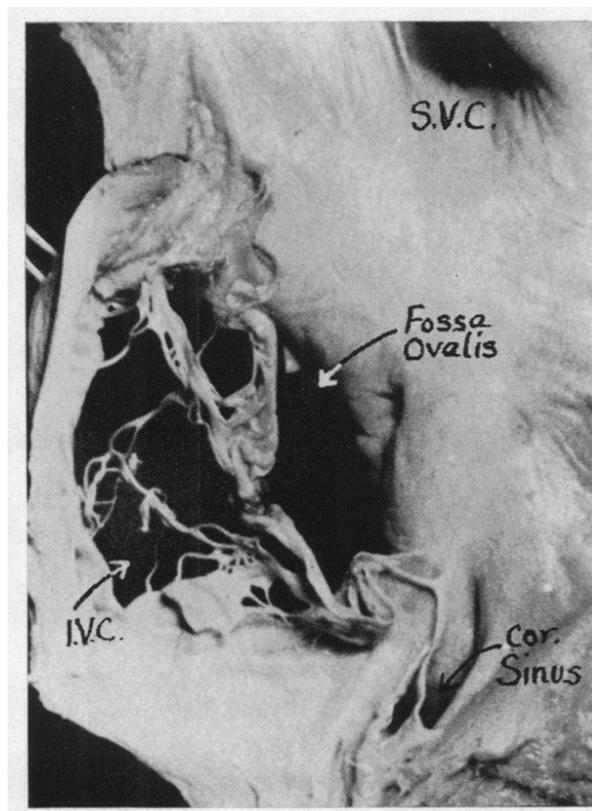


Figura 3. Válvula de Eustaquio y red de Chiari. Abreviaturas: IVC: *Inferior Vena Cava*; SVC: *Superior Vena Cava*; Cor Sinus: *Seno Coronario*. Foto obtenida de Powell ED, Mullaney JM. *The Chiari network and the valve of the inferior vena cava*⁴⁶.

La asociación entre la red de Chiari y el FOP se objetivó en un estudio sobre 1436 pacientes remitidos para ETE. La red de Chiari se puso de manifiesto en 29 pacientes. De éstos 24 pacientes tenían FOP y 7 presentaban un ASA. De igual forma, los pacientes con red de Chiari y FOP presentaban mayor prevalencia de un gran shunt derecha a izquierda que aquéllos con FOP aislado (55% *versus* 12%). El análisis de las indicaciones del ETE reveló que aquellos pacientes remitidos por ictus criptogénico presentaban una mayor prevalencia de red de Chiari que los evaluados por otras indicaciones (4,6% *versus* 0,5%)⁴⁴. Esta asociación se ha puesto de manifiesto en otro estudio prospectivo de pacientes remitidos para cierre de foramen oval, en el cual, la presencia de una red de Chiari se asoció, además, con mayor número de eventos embólicos recurrentes⁴⁷.

2.4. Clínica.

La mayoría de los pacientes con un FOP permanecen asintomáticos. La manifestación potencialmente más importante es el ictus secundario a una embolia paradójica.

2.4.1. *Ictus criptogénico.*

Como ya hemos comentado el ictus criptogénico representa del 30 al 40% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos^{1-5,9}. Se define como aquél que ocurre en ausencia de una causa identificable de origen cardioembólico, aterosclerosis de grandes vasos y cuya distribución no sigue un patrón de afectación de la microvasculatura cerebral según la clasificación del estudio TOAST⁸. Se ha documentado una elevada prevalencia de FOP en estos pacientes⁴⁸. Sin embargo, por otro lado, la presencia de un FOP aislado no se ha relacionado con un riesgo elevado de ictus recurrente⁴⁹⁻⁵⁴ (Figura 4).

Se han propuesto los siguientes mecanismos por el que el foramen oval se relacionaría con el ictus criptogénico:

- Embolismo paradójico⁴⁸.
- Formación de trombos secundario a arritmias supraventriculares relacionadas con el FOP⁵⁵.
- Formación de trombos en el canal⁵⁶.
- Estados de hipercoagulabilidad asociados al FOP⁵⁷.

2.4.1.1. *Evidencia a favor.*

Un gran número de estudios observacionales de casos y controles han puesto de manifiesto la elevada prevalencia de FOP (u otras defectos del septo interauricular en pacientes con ictus criptogénico). Muchos de estos estudios se recogen en un metaanálisis que concluye que la presencia de un FOP, ASA o ambos se relacionan con el ictus isquémico en pacientes con edad inferior a 55 años (OR: 3,1; 6,1 y 15,6 respectivamente). La asociación en pacientes mayores de 55 años es de menor magnitud (OR: 1,3 y 3,4, 5,1 respectivamente)⁴⁸.

Posteriormente, y en este mismo sentido, Handke *et al.* publicaron un estudio observacional de casos y controles en 503 pacientes con ictus isquémico. Se clasificó en ictus criptogénico (227 pacientes) o no, antes de la realización de un ETE. En el análisis multivariante la presencia de

un FOP fue un predictor independiente de ictus criptogénico tanto en pacientes menores de 55 años (OR: 3,7; IC 95%: 1,42-9,65) como en los mayores de 55 (OR: 3,0; IC 95%: 1,42-9,65)⁵⁸. Determinadas características anatómicas asociadas al FOP parecen incrementar el riesgo de ictus criptogénico como son la presencia de un gran FOP, un gran shunt derecha - izquierda, la presencia de un shunt espontáneo, un septo hiper móvil, la asociación con red de Chiari o válvula de Eustaquio prominente, y la presencia de un ASA^{47,59-64}.

En el estudio prospectivo de Mas *et al.* se evaluó la recurrencia de ictus criptogénico en pacientes con FOP, FOP y ASA y pacientes sin FOP. La asociación de FOP y ASA supuso un factor de riesgo para la recurrencia de ictus (HR: 4,17; IC 95%: 1,47-11,84)⁶⁵.

2.4.1.2. Evidencia en contra.

Respecto a estudios retrospectivos destacamos un estudio sobre 1072 personas, con casos de ictus criptogénico y no criptogénico y controles sanos y con algún tipo de patología cardíaca remitidos para realización de un ETE. La presencia de un FOP no resultó ser un factor de riesgo para el ictus criptogénico. De igual modo la presencia de un gran foramen tampoco resultó predictor de riesgo⁵⁴.

La mayor parte de la evidencia en contra de la asociación con la presencia del FOP proviene de estudios observacionales prospectivos.

En el estudio PICSS (*Patent foramen ovale In Cryptogenic Stroke Study*) de Homma *et al.* sobre 630 pacientes con ictus isquémico -el 42% de origen criptogénico-, la edad media fue de 59 años. No se encontró asociación entre la presencia de FOP con la recurrencia de ictus recurrente o muerte (HR: 0,96, IC 95%: 0,62-1,48)⁵⁰. En este estudio, a diferencia del estudio de Mas *et al.* la asociación de FOP y ASA no se relacionó con la recurrencia de ictus. La limitación del estudio proviene de que sólo el 42% de los ictus eran de origen criptogénico.

En el estudio NOMAS (*NORthern MANhattan Study*) de Di Tullio *et al.* se evaluó la tasa de incidencia de ictus en 1100 pacientes sanos con una edad media de 69 años. La presencia de FOP no se asoció de forma significativa con el ictus (HR: 1,64; IC 95%: 0,87-3,09)⁵². La

INTRODUCCIÓN

asociación entre FOP con ASA tampoco resultó ser factor de riesgo para el ictus (1,25; IC 95%: 0,17-9,24). Hay que puntualizar que la prevalencia de ASA en esta población fue del 2,5%.

Datos similares se observan en el estudio SPARC (*Stroke Prevention: Assesment of Risk in a Community study*) de Meissner *et al.* sobre 588 pacientes. El FOP no se asoció con eventos cerebrovasculares (HR: 1,46; IC 95%: 0,74-2,88)⁵³. La presencia de ASA se asoció de forma no significativa con el ictus (HR: 3,72; IC 95%: 0,88-15,71). De igual forma que en el estudio anterior hay que tener en cuenta la baja prevalencia del ASA: 11 pacientes en este estudio (1,9%).

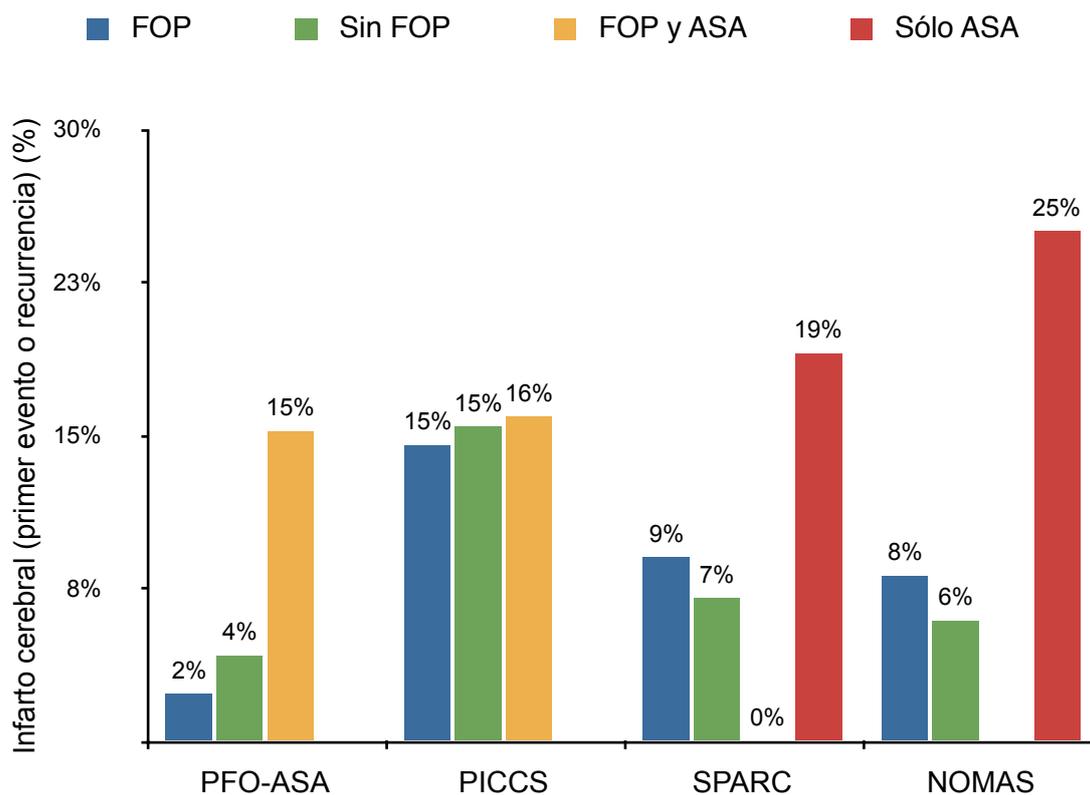


Figura 4. Relación entre el foramen oval permeable y el ictus criptogénico.

PFO-ASA (*Patent Foramen Oval-Atrial Septal Aneurysm*) evalúa recurrencia (4 años) de ictus isquémico. Único estudio que encontró diferencias estadísticamente significativas entre grupos. PICCS (*Patent foramen oval in Cryptogenic Stroke Study*) evalúa recurrencia (2 años) para ictus isquémico o muerte.

SPARC (*Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community*) evalúa primer evento cerebrovascular (5 años).

NOMAS (*NOrthern MAnhattan Study*) evalúa primer evento cerebrovascular (6,6 años). Los porcentajes dados en las dos primeras columnas son para ictus criptogénico.

Abreviaturas: FOP: Foramen Oval Permeable; ASA: Aneurisma del Septo interAuricular.

*Figura modificada de Cruz-González I et al. Patent foramen ovale: current state of the art*³⁹.

2.4.2. Migraña.

La asociación de un FOP y la migraña permanece en controversia^{66,67}. La migraña con aura se ha relacionado con la presencia de un shunt intracardíaco derecha - izquierda; una de las posibles causas del shunt podría ser la presencia de un FOP^{24,68}.

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico por el que se produciría esta asociación. Algunas teorías sugieren que el paso de sustancias vasoactivas presentes en la circulación venosa y que son inactivadas en los pulmones, pasarían a la circulación sistémica a través del foramen oval. De esta forma actuarían como desencadenantes de episodios de migraña en la circulación cerebral⁶⁹.

2.4.3. Enfermedad por descompresión y embolismo aéreo.

La enfermedad por descompresión se produce cuando el cuerpo es sometido a situaciones de alta presión. Los tejidos se cargan de cantidades altas de oxígeno y nitrógeno según la Ley de Henry. Cuando la presión ambiental se reduce, la tensión de los gases en los tejidos excede la presión ambiental y se libera en forma de burbujas. La formación de burbujas depende de las características del tejido⁷⁰.

La presencia de un FOP constituye un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad por descompresión⁷¹⁻⁷⁵. El shunt derecha - izquierda puede favorecer el embolismo paradójico aéreo. La presencia de un gran foramen oval e hipermotilidad del septo interauricular, incrementan el riesgo para desarrollar esta enfermedad^{73,74}. Otro factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad es viajar en avión en las horas siguientes tras haber estado sometido a altas presiones ambientales⁷⁶. Se recomienda que aquellas personas que practican buceo esperen de 12 hasta 48 horas -dependiendo del tipo de actividad- para viajar en avión^{77,78}.

2.4.4. Síndrome de platipnea-ortodesoxia.

El síndrome de platipnea-ortodesoxia consiste en disnea y desaturación arterial cuando el individuo adquiere la posición vertical, mejorando con el decúbito supino^{79,80}. Éste se ha relacionado con la presencia de FOP y otros defectos del septo interauricular o shunt intrapulmonar, pericarditis constrictiva o derrame pericárdico.

La fisiopatología de este síndrome requiere además de la presencia de un shunt intrapulmonar o intracardiaco, la presencia de un componente funcional que aumente el shunt al adquirir la posición vertical⁸¹. Generalmente se requiere una elevación de presiones en cavidades derechas que incremente el shunt derecha - izquierda. Sin embargo en algunas situaciones esto no es necesario, por ejemplo cuando existe una válvula de Eustaquio prominente⁸⁰⁻⁸².

2.4.5. Otras manifestaciones.

Se han descrito gran variedad de manifestaciones clínicas que pudieran estar en relación con la presencia de un FOP. Estas manifestaciones estarían relacionadas con un posible embolismo paradójico. Así se describen episodios de embolismo sistémico como pueden ser la presencia de un infarto agudo de miocardio o infarto renal entre otros⁸³⁻⁸⁵.

2.5. Diagnóstico.

Una correcta valoración del FOP es necesaria en casos de ictus criptogénico o en cualquier otra situación que hemos revisado con anterioridad. En el caso de ictus criptogénico la presencia de un foramen oval no siempre es causa directa de las manifestaciones clínicas. Se deben evaluar rigurosamente las características que pueden hacer al FOP tener un papel importante en el caso, descartando otras posibles causas. Del mismo modo se debe evaluar la presencia de trombosis venosa. La detección de ésta puede apoyar el embolismo paradójico como mecanismo fisiopatológico del cuadro clínico.

2.5.1. Ecocardiografía.

El ETT y el ETE permiten la detección de un shunt derecha - izquierda intracardiaco^{37,43,86-88}. El ETE, además, nos permite visualizar directamente el sitio donde se produce el shunt (si se produce por un foramen oval o una comunicación interauricular). Ambas técnicas nos proporcionan información sobre otras posibles malformaciones intracardiacas como la presencia de un ASA, una red de Chiari, tumoraciones. Generalmente el ETE es más sensible para la detección de estas características favorables para el desarrollo de embolismo paradójico como es la presencia de un ASA (Figura 5).

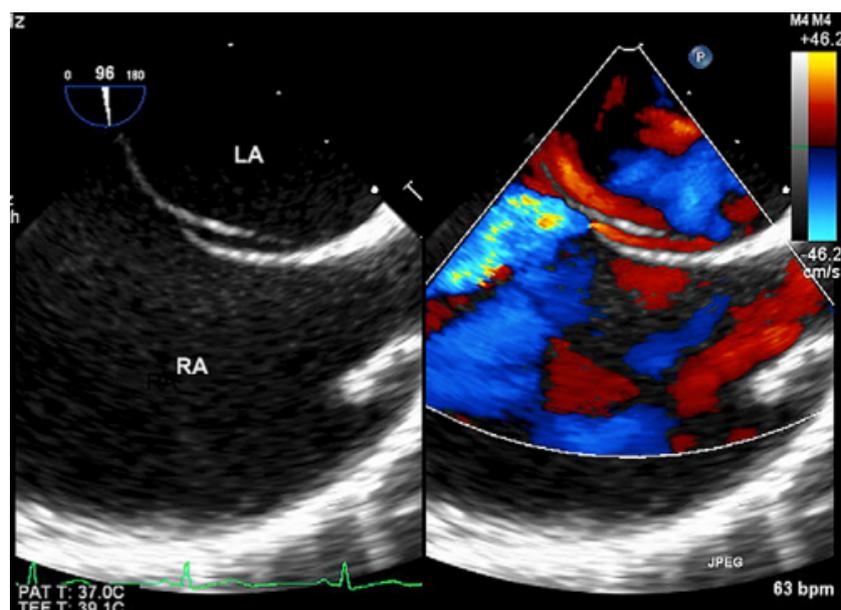


Figura 5. Foramen oval permeable visualizado por ecocardiografía transesofágica. En la imagen de la izquierda se visualiza la anatomía del septo interauricular, en la imagen de la derecha se observa un flujo de alta velocidad izquierda-derecha. Abreviaturas: LA: *Left Atrium*; RA: *Right Atrium*. Foto obtenida de Di Tullio MR. *Patent foramen ovale: echocardiographic detection and clinical relevance in stroke*⁸⁹.

El shunt derecha - izquierda se puede evidenciar por Doppler color o por el paso de burbujas producidas con la inyección de suero salino agitado en el sistema venoso. Éste puede ser espontáneo o desencadenado por maniobras que producen un aumento de la presión en cavidades derechas como son la tos o la maniobra de Valsalva⁹⁰. La aparición del contraste - suero salino agitado- en las cavidades izquierdas puede estar en relación con un shunt derecha - izquierda extracardíaco, como puede ser la presencia de una malformación arteriovenosa pulmonar. En esta situación el tiempo de aparición del contraste en las cavidades izquierdas, tras la inyección del suero salino agitado, suele ser superior a las situaciones en las que el shunt es intracardíaco⁹¹⁻⁹³.

En general el ETE se ha mostrado superior en la detección del FOP que el ETT. Sin embargo los estudios muestran una gran variabilidad en la detección del shunt por ETE (se ha reportado desde un 11% hasta un 85%)^{87,88,94,95}. Estudios posteriores realizados con ETT, utilizando un

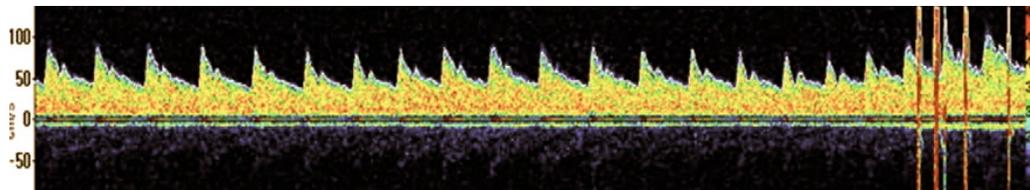
segundo armónico, han incrementado la sensibilidad de esta técnica por encima del ETE^{96,97}. Sin embargo en estos estudios no podemos conocer la tasa de falsos positivos detectados por ETT. Determinadas circunstancias de la exploración por ETE pueden hacer que la sensibilidad de esta técnica sea más baja, como es la disminución de la presión en cavidades derechas en un paciente sedado que no puede realizar una maniobra de Valsalva adecuada⁹⁷.

2.5.2. *Doppler transcraneal.*

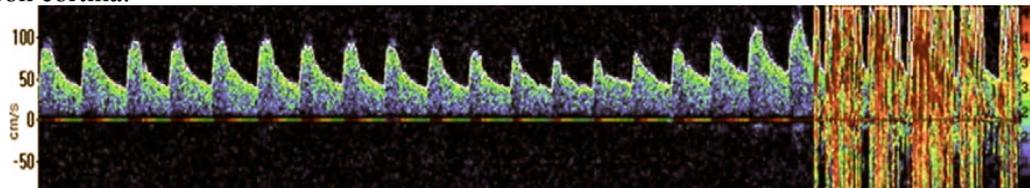
El estudio Doppler transcraneal (DTC) es un estudio alternativo a la evaluación con ETE^{88,98-105}. Tiene ciertas ventajas con respecto a este último: puede realizarse a la cabecera del paciente y es una técnica no invasiva. Sin embargo no localiza la situación del shunt.

Se realiza inyectando suero salino agitado en una vena periférica, colocando el Doppler sobre la arteria cerebral media, a nivel del arco zigomático¹⁰². Se identifican diferentes patrones de interferencia que se asocian con cortocircuito intracardíaco (Figura 6).

Patrón normal:



Patrón cortina:



Patrón ducha:

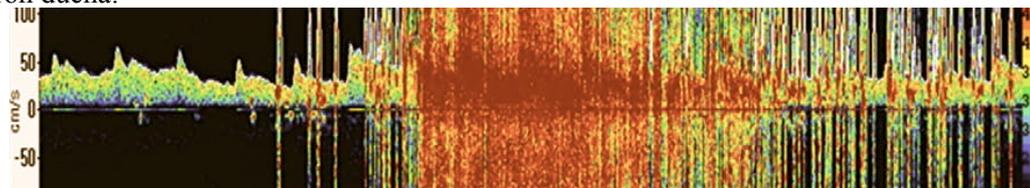


Figura 6. Doppler transcraneal. Diferentes patrones de interferencia: El patrón ducha y cortina se relacionan con la presencia de foramen oval permeable.

En los últimos estudios reportados se ha descrito, y así se resume en un documento de consenso de la *American Academy of Neurology* de 2004¹⁰⁴, que la sensibilidad de esta prueba es similar a la detección por ETE^{99,101,102,105}. Sin embargo la exploración por ETE se prefiere puesto que proporciona mayor información anatómica.

2.6. Tratamiento.

En el caso del síndrome de platipnea-ortodesoxia el tratamiento definitivo es el cierre del foramen^{106,107}. Existen datos controvertidos sobre la indicación del cierre del defecto interauricular en pacientes con migraña. El único ensayo clínico randomizado no encontró un beneficio significativo en el cierre del foramen oval, sin embargo existen un gran número de estudios observacionales en los que sí se muestra este potencial beneficio^{67,108-111}.

En el caso del ictus criptogénico, cuya asociación con el foramen oval ha sido más controvertida, existen múltiples opciones de tratamiento que van desde el tratamiento médico con antiagregantes y anticoagulantes, hasta el cierre del shunt mediante la cirugía o el implante de dispositivos percutáneos. Nos centraremos en este apartado en el tratamiento de pacientes con ictus criptogénico y FOP.

2.6.1. Tratamiento médico para la prevención secundaria del ictus.

Las guías de práctica clínica *American College of Chest Physicians* 2012³⁵ así como las guías *American Heart Association / American Stroke Association* 2011³⁴, recomiendan tratamiento antiagregante para pacientes con ictus criptogénico y FOP. En las últimas se recomienda la anticoagulación oral para los pacientes con alto riesgo como el tener un estado de hipercoagulabilidad añadido.

2.6.1.1. Tratamiento antiagregante.

El tratamiento con antiagregantes en general, y con AAS en particular, se basa en que la partículas implicadas en el embolismo paradójico son pequeños agregados de plaquetas y fibrina originados en el sistema venoso.

La eficacia de la AAS se sugiere en el estudio francés FOP-ASA²⁴. Sobre 216 pacientes con FOP aislado, la recurrencia del ictus fue de 2,3% a los 4 años en aquellos pacientes tratados con AAS. En un grupo similar, sin shunt derecha - izquierda la recurrencia de ictus fue de 4,2%⁶⁵.

En este mismo estudio se objetiva que aquellos pacientes menores de 55 años, que presentaban FOP y ASA, la recurrencia en los que recibían AAS era del 15,2%²⁴. La HR era de 4,2 cuando se compara con un grupo de pacientes sin shunt derecha - izquierda⁶⁵. Por tanto cabría pensar que en este grupo de pacientes el tratamiento con AAS no es suficiente.

2.6.1.2. *Tratamiento anticoagulante.*

Aunque en algún estudio retrospectivo se ha sugerido que el tratamiento con Warfarina es superior al tratamiento con AAS en la prevención de recurrencias de ictus isquémico en pacientes con FOP, la evidencia mayor no lo apoya^{50,112}. En el estudio PICSS se seleccionó a pacientes con ictus criptogénico y FOP. Los pacientes recibieron tratamiento con AAS (325 mg/día) o Warfarina (INR: 1,4-2,8) y se comprobó que no hubo diferencias en la tasa de infartos recurrentes en el seguimiento a dos años. Tampoco se objetivaron diferencias en el grupo que presentaba FOP y ASA. Sin embargo, los pacientes tratados con Warfarina, presentaron una mayor tasa de hemorragias menores. Debemos tener en consideración que el estudio PICSS no tenía potencia suficiente en el diseño para evaluar la superioridad de un tratamiento respecto a otro⁵⁰.

Por tanto, la recomendación general es que el tratamiento anticoagulante en pacientes con ictus criptogénico se reserva para aquéllos con fibrilación auricular, trombosis venosa o un trastorno de hipercoagulabilidad asociado³⁴.

En el caso particular de los trastornos de hipercoagulabilidad, la recomendación del tratamiento con Warfarina se establece de forma indefinida. Solamente cuando se ha producido un único evento tromboembólico y hay un factor de riesgo para trombosis reversible, se establece la recomendación de administrar anticoagulantes durante 3 meses y cambiar posteriormente a AAS.

2.6.2. Cierre del foramen oval como tratamiento preventivo del ictus.

Como hemos comentado el cierre del defecto se puede realizar quirúrgicamente o mediante un dispositivo percutáneo¹¹³.

2.6.2.1. Cierre quirúrgico.

La eficacia del cierre quirúrgico del FOP que se ha reportado es variable y no se han desarrollado estudios que lo comparen con el tratamiento médico¹¹⁴⁻¹¹⁷. La tasa de ictus tras el cierre quirúrgico es del 7% al 14% en los estudios publicados al año y a los dos años respectivamente^{114,115}. El estudio mediante ETE realizado a los pacientes que se cerró quirúrgicamente reveló la ausencia de shunt derecha - izquierda lo que sugiere que el embolismo paradójico no fue el mecanismo fisiopatológico¹¹⁵.

2.6.2.2. Cierre percutáneo.

Gran número de estudios observacionales han descrito la seguridad y la eficacia del cierre percutáneo del FOP¹¹⁸⁻¹²⁰. En resumen, la tasa de éxito del implante es de un 86-100% y la frecuencia de ACV recurrente es del 0 al 3,8%. En estos pacientes se ha objetivado cierres incompletos o formación de trombos en el dispositivo¹²¹.

Estos resultados han sido reproducidos en pacientes con FOP y ASA. Wah *et al.* demostraron que no había diferencias en eficacia, tasa de complicaciones, eliminación del cortocircuito o tasa de eventos a largo plazo en pacientes con FOP o FOP y ASA cerrados de forma percutánea¹²².

Las complicaciones de este procedimiento son infrecuentes. Una revisión que incluyó a 1355 pacientes mostró que menos del 1,5% presentó complicaciones mayores (taponamiento, muerte, hemorragia mayor, embolia pulmonar o necesidad de cirugía), y la tasa de complicaciones menores fue del 7,9% (arritmia, fractura o embolización del dispositivo, embolia aérea, hematoma femoral o fistula)¹²³.

Multitud de dispositivos han sido utilizados para el cierre percutáneo del FOP (Figura 7). Los más usados son el dispositivo AMPLATZER™ (*St. Jude Medical, Inc.*) y el dispositivo CardioSEAL® STARFlex™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*). Los datos publicados indican que ambos dispositivos son eficaces en la prevención de recurrencias¹²⁴⁻¹²⁶. Sin embargo, se ha

señalado que el riesgo de complicaciones podría depender del dispositivo usado. En un estudio de 100 pacientes consecutivos con FOP cerrado de forma percutánea, se utilizaron 9 dispositivos distintos. La formación de trombos en el dispositivo fue más frecuente en los pacientes con STARFlex™¹²⁷. En la misma línea, en el estudio de Anzai *et al.* se describe una frecuencia de trombos del 22% en los pacientes tratados con STARFlex™ frente a ninguno entre los tratados con AMPLATZER™¹²⁸. Sin embargo, en la mayoría de los casos la detección del trombo no tiene implicaciones clínicas y se resuelve con tratamiento médico¹²⁹.

Todos los pacientes tratados con dispositivo percutáneo se recomienda 3-6 meses de tratamiento antiagregante (AAS con o sin clopidogrel) tras el procedimiento, y en algunas instituciones se combina con tratamiento anticoagulante¹²⁹, en especial en pacientes con estados de hipercoagulabilidad. Las guías de la *American Heart Association* recomiendan realizar profilaxis de endocarditis durante 6 meses tras el procedimiento¹³⁰.

La mayoría de los protocolos incluyen la realización de un ecocardiograma de seguimiento al mes, 6 y 12 meses tras el procedimiento. En más del 95% de los pacientes el cierre es completo a los 6 meses. La persistencia de un cortocircuito al menos moderado incrementa el riesgo relativo (RR) de un nuevo evento isquémico (3,4-4,2)^{121,131}. El manejo más apropiado de estos pacientes con cortocircuito residual no está definido, pero se ha descrito la posibilidad de utilizar un segundo dispositivo percutáneo para conseguir el cierre completo¹³².

En la actualidad tres ensayos clínicos aleatorizados han sido publicados en relación con la eficacia del cierre percutáneo del FOP: CLOSURE I, RESPECT y PC trial.

El estudio CLOSURE I mostró en resumen que el cierre percutáneo del FOP no era superior al tratamiento médico en la prevención de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT)¹³³. En el estudio CLOSURE I se aleatorizaron pacientes jóvenes (menores de 60 años) con ictus criptogénico (ACV o AIT) en dos grupos. En el grupo de tratamiento se realizó cierre percutáneo con dispositivo CardioSEAL® STARFlex™ (447 pacientes) y tratamiento con AAS y clopidogrel durante 6 meses seguido de tratamiento con AAS de por vida. En el grupo control recibieron tratamiento médico estándar con AAS y/o warfarina. El objetivo primario fue un objetivo compuesto de ACV o AIT a los 2 años, muerte a los 30 días y muerte neurológica tras

INTRODUCCIÓN

30 días. A los dos años, el análisis por intención de tratar, no mostró diferencias entre los grupos en el objetivo primario. El grupo de tratamiento tuvo mayor número de complicaciones vasculares relacionadas con el procedimiento. La eficacia en la desaparición del shunt del tratamiento percutáneo fue del 90%. El análisis por subgrupos no reveló diferencias incluso en aquellos pacientes con ASA (Tabla 3). Se han realizado críticas a este estudio^{134,135}. Las principales objeciones realizadas están relacionadas con el bajo riesgo de eventos en la población aleatorizada. Se excluyeron pacientes con hipercoagulabilidad, un ASA redundante que no fuera posible sujetar con el dispositivo o aquellos pacientes con trombosis en el sistema venoso entre otros. Además también se ha criticado que el seguimiento a dos años es insuficiente para mostrar diferencias significativas en eventos poco frecuentes¹³⁵.

En el estudio RESPECT se incluyeron también pacientes menores de 60 años. En el grupo de tratamiento se incluyeron 499 pacientes, de los cuales en 464 se implantó el dispositivo AMPLATZER™. Tras el implante se pautó tratamiento con Clopidogrel el primer mes y después, hasta el sexto mes, con AAS. En el grupo control se incluyeron 481 pacientes con diferentes combinaciones de antiagregantes. Lo más común fue el tratamiento con AAS en un 46,5%, seguido del tratamiento con Warfarina en un 25,2%. El objetivo primario del estudio fue analizar la recurrencia del ACV isquémico fatal o no fatal (incluyendo AIT) y la mortalidad por cualquier causa a 45 días de la randomización. La mediana de seguimiento fue de 2,1 años, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto al objetivo primario entre ambos grupos en el análisis por intención de tratar (HR: 0,492; IC 95%: 0,217-1,114). Sin embargo, el análisis realizado por el tratamiento que realmente recibieron, muestra una diferencia significativa a favor del grupo de tratamiento (HR: 0,273; IC 95%: 0,100-0,747%)¹³⁶ (Tabla 3).

En el estudio PC trial se incluyeron 204 pacientes en el grupo de cierre percutáneo y 210 en el grupo control. El objetivo primario del estudio fue un evento combinado de muerte, ACV isquémico no fatal, AIT y embolismo periférico. La mediana de seguimiento fue de 4 años, no encontrándose diferencias significativas en el objetivo primario (HR: 0,63; IC 95%: 0,24-1,62)¹³⁷ (Tabla 3).

Recientemente han sido publicados tres metaanálisis que incluyen a pacientes de los tres ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta la fecha. La recurrencia de ACV isquémico analizada en los tres estudios muestra una clara tendencia a favor del tratamiento percutáneo, si bien no es significativa¹³⁸⁻¹⁴⁰. Sin embargo, el análisis por protocolo muestra diferencias significativas a favor del tratamiento percutáneo¹³⁸. De igual forma, el análisis por intención de tratar el evento combinado, ACV isquémico y AIT, muestra diferencias significativas a favor del cierre percutáneo¹³⁹. Los resultados más consistentes a favor del tratamiento percutáneo provienen del PC trial y del estudio RESPECT¹³⁸.

Tabla 3. Comparativa de los diferentes ensayos clínicos sobre la eficacia del cierre percutáneo del foramen oval permeable. *Tabla modificada de Rengifo-Moreno P et al. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*¹³⁹.

	n	T	Objetivo 1º	Grupo de tratamiento percutáneo	Grupo de tratamiento médico	HR (IC 95%) para ACV isquémico
RESPECT	980	31	-ACV isquémico (incluye AIT)	Amplatzer	AAS: 46,5% WARF: 25,2%	0,49 (0,22-1,11)
PC	414	49	-muerte -ACV isquémico -embolismo periférico	Amplatzer	AAS y/o WARF	0,20 (0,02-1,11)
CLOSURE I	909	44	-muerte en 30 días -muerte neurológica en 2 años -ACV isquémico	STARFlex	AAS y/o WARF	0,90 (0,41-1,98)
Metaanálisis Rengifo-Moreno P <i>et al.</i>	2303	41,4	-ACV isquémico	Amplatzer o STARFlex	AAS y/o WARF	0,59 (0,36-1,07)

Abreviaturas: n: número de pacientes; T: Tiempo de seguimiento (meses); HR: *Hazard Ratio*; IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%; ACV: Accidente CerebroVascular. AAS: Ácido Acetil Salicílico. WARF: Warfarina.

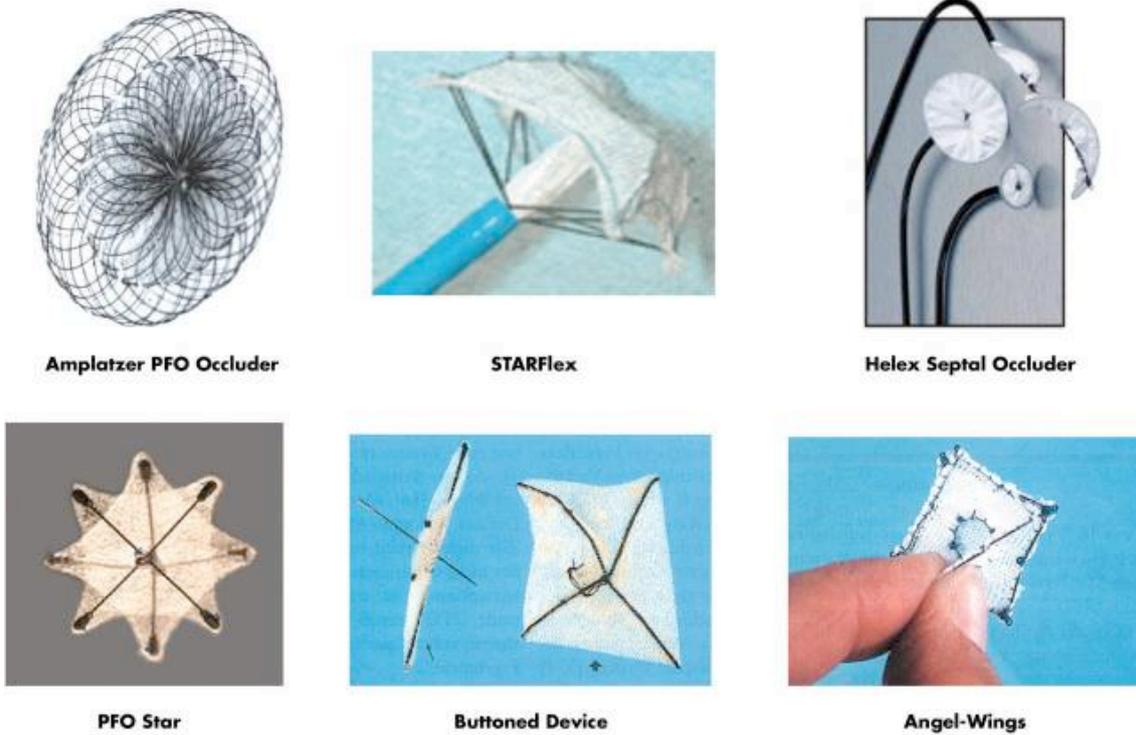


Figura 7. Diferentes dispositivos diseñados para el cierre del foramen oval permeable. Los dispositivos más frecuentemente utilizados son: AMPLATZER™ (*St. Jude Medical, Inc.*) y CardioSEAL® STARFlex™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*). Foto obtenida de Meier B. *Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up*¹²⁰.

INTRODUCCIÓN

3. ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD.

3.1. Fisiología de la coagulación.

3.1.1. *Coagulación plasmática.*

La coagulación plasmática consiste en una serie de reacciones que tiene por fin transformar una proteína soluble (fibrinógeno), en otra insoluble (fibrina) por acción de la trombina^{141,142}. En los años sesenta, dos grupos (Mc Farlane y Ratnoff) propusieron la llamada cascada enzimática de la coagulación, que consistía en una secuencia de pasos, donde la activación de un factor (F) de la coagulación conducía a la activación (a) de otro hasta entonces inactivo y así sucesivamente hasta llegar a la formación de trombina (Figura 8). Los diferentes factores de la coagulación se denominan con números romanos. Su velocidad de interacción se acelera enormemente cuando se absorben y concentran en una superficie. In vivo, son los fosfolípidos plaquetarios los principales responsables de esta función. Algunos de estos factores (Va, VIIIa) actúan como cofactores, acelerando las reacciones hasta 1000 veces.

Se dividió la coagulación en dos sistemas o vías: intrínseca y extrínseca, cuya actividad se mide en el laboratorio con los tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPA) y de Protrombina (TP) respectivamente. Ambas vías confluyen en la activación del factor X de la coagulación. Este modelo es de gran utilidad para comprender el mecanismo de formación del coágulo in vitro, pero existen varias evidencias de que in vivo el mecanismo fisiológico de la coagulación es diferente.

Casi todos los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado. De ellos los factores II, VII, IX y X son serínproteasas (contienen el aminoácido serina en la zona activa de la molécula), así como la proteína C y su cofactor la proteína S, y necesitan para su síntesis la presencia de vitamina K.

La vía intrínseca se inicia con la fase de contacto, al ponerse en contacto el plasma con una superficie extraña, cargada negativamente, fibras de colágeno, cristal o caolín. El FXII se activa parcialmente y actúa sobre la precalicreína formando calicreína. Ésta junto al quinínógeno de alto peso molecular, intervendría amplificando la activación del FXII, el cual actuaría sobre el

FXI produciendo FXIa, éste activaría el FIX pasando a FIXa, el cual provocaría la activación del FX.

La vía extrínseca se inicia con la unión del FVIIa con el factor tisular (FT), formando el complejo FT-FVIIa, constituyendo en condiciones fisiológicas el inicio de la coagulación. Una vez formado el complejo FT-FVIIa, la cascada de la coagulación puede seguir dos caminos: uno de ellos es la activación del FIX; el otro camino es la activación directa del FX. El FXa también es capaz de activar al FIX, acelerando el proceso de formación del FIXa. En condiciones normales, el complejo FT-FVIIa es el responsable inicial de la generación de FXa, el cual proporciona suficiente trombina para inducir la agregación local de las plaquetas y activación de los cofactores FV y FVIII. Sin embargo, el FXa producido por el complejo FT-FVIIa se encuentra amortiguado por el inhibidor del factor tisular (FTI), siendo insuficiente para sostener la hemostasia y debe ser amplificado por la acción del FIXa y FVIIIa para finalizar y que persista la hemostasia.

El FXa formado por cualquiera de las dos vías mencionadas, forman a su vez un complejo con el FVa y el FII (protrombina) transformándolo a FIIa (trombina). En una última etapa, la trombina abandona la superficie celular para transformar el fibrinógeno en fibrina.

3.1.2. Fibrinolisis.

Es un proceso, el cual tanto en estado fisiológico como patológico, produce una destrucción del fibrinógeno y de la fibrina por medio de una enzima llamada plasmina produciendo los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina^{143,144}. Las enzimas del sistema fibrinolítico son serínproteasas. La plasmina es la enzima encargada de producir la lisis de la fibrina, la cual se encuentra en el plasma en forma de precursor inactivo del plasminógeno, que es activado por el activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA) y el activador del plasminógeno de tipo urinario (u-PA). La lisis del trombo se inicia cuando el t-PA es liberado por el endotelio, fijándose a la fibrina del trombo. Después el t-PA actuará sobre el plasminógeno convirtiéndolo en plasmina, que lizará la fibrina. La alfa-2-antiplasmina, inhibidor de la plasmina y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1), principal inhibidor del t-PA, juegan un papel importante en la regulación de la fibrinolisis^{145,146}.

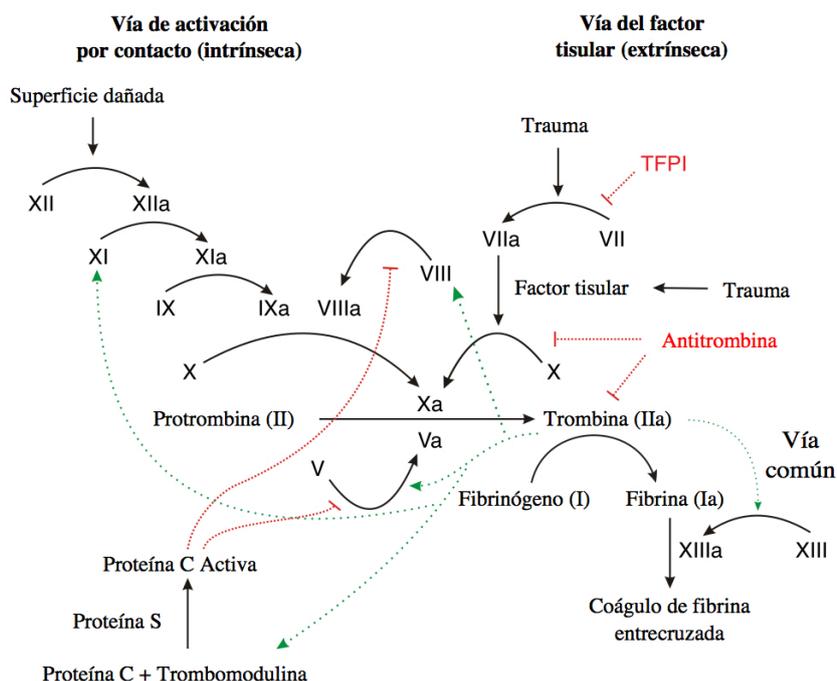


Figura 8. Fisiología de la coagulación. Se representan los principales factores y moduladores de la cascada de la coagulación. Las flechas en verde representan la actividad acelerante y en rojo la actividad inhibitoria. Abreviaturas: TFPI: *Tissue Factor Pathway Inhibitor*.

3.1.3. Inhibidores de la coagulación.

La sangre se mantiene fluida en el torrente circulatorio por un equilibrio entre moléculas procoagulantes que estimulan la coagulación y otras anticoagulantes que la inhiben. Todas las vías de activación descritas están reguladas por proteínas inhibitorias (Figura 8).

Por una parte están las serpinas (*serine protease inhibitors*) que inhiben las serínproteasas de la coagulación (antitrombina III, cofactor II de la heparina), de la fibrinólisis (antiplasmina, PAI-I) o de otros sistemas (C1-inhibidor, antitripsina) y por otra parte se encuentra el inhibidor de la proteína C activada y el FTI.

La antitrombina III (ATIII) inhibe la trombina, FXIIa, FXIa, FXa y FIXa¹⁴⁷; el Cofactor II de la heparina es un inhibidor selectivo de la trombina y al igual que la AT-III su actividad aumenta considerablemente en presencia de heparina.

En la fase inicial de la coagulación fisiológica, el principal inhibidor es el FTI, que inhibe al complejo FVIIa-FT y directamente al FXa¹⁴⁸. El FTI circula unido a lipoproteínas y las plaquetas contienen un 8 % del FTI total. La heparina aumenta los niveles de FTI, sugiriendo que una parte de su efecto anticoagulante puede ser mediado por FTI.

El sistema de la Proteína C (PC), está formado por dos proteínas plasmáticas vitamina K dependientes: PC y la Proteína S (PS) y un receptor de la trombina situado en las superficies endoteliales llamado Trombomodulina (TM)¹⁴⁹. La trombina generada en el lugar de la lesión forma un complejo con la TM activando la PC. La Proteína C activada (PCa) se une a la PS e inhiben a los cofactores FVa y FVIIIa, y al PAI-1.

3.2. Clasificación de los estados de hipercoagulabilidad.

Clásicamente se han diferenciado los estados de trombofilia en primarios (hereditarios) y secundarios (adquiridos)^{150,151}. Si bien esta clasificación es útil en categorizar las causas de trombosis y dirigir el estudio, actualmente es bastante simplista. El mejor conocimiento de la frecuencia relativa de cada una de ellas permite dar lugar a otros tipos de clasificaciones: según la “potencia trombogénica” (incidencia de trombosis en pacientes portadores de estados de hipercoagulabilidad) , si son predominantemente venosos o arteriales o ambas, o según el sitio en el cual ocurren las trombosis (extremidades o viscerales).

Según la clasificación tradicional tendríamos:

- Estados de hipercoagulabilidad primarios:
 - * Déficit Antitrombina III.
 - * Déficit Proteína C.
 - * Déficit Proteína S.
 - * Factor V de Leiden / Resistencia a la proteína C activada.
 - * Mutación gen protrombina 20210.
 - * Hiperhomocisteinemia.
- Estados de hipercoagulabilidad secundarios:
 - * Inmovilidad.
 - * Anticonceptivos orales.
 - * Síndrome antifosfolípidos.

Dentro de los trastornos de hipercoagulabilidad hereditarios las causas más comunes son el Factor V Leyden y la mutación del gen de la protrombina, que constituyen más del 50% en la raza caucásica. La deficiencia de Proteína C, Proteína S y Antitrombina III explican la mayor parte del resto de los casos. Existen otros casos raros cuya prevalencia es muy baja entre los que se encuentran las disfibrinogenemias. Entre los déficit de coagulación secundarios destacamos el síndrome antifosfolípidos.

3.3. Déficit de antitrombina III.

La antitrombina III (AT III) es un anticoagulante natural. Es una glicoproteína no vitamina K dependiente, inhibidor de la trombina y otros factores de la coagulación como el factor X activado (Xa) y factor IX activado (IXa)^{147,152}. El Gen de la ATIII se localiza en el brazo largo del cromosoma 1¹⁵³. En presencia de heparina, la trombina y el factor Xa son rápidamente inactivados por ATIII. La AT III dispone de dos sitios funcionales: el centro reactivo Arg393-Ser394 y el centro de unión con la heparina localizado cerca del amino terminal. La unión con heparina produce un cambio en la estructura molecular que favorece la unión con trombina¹⁴⁷. El déficit hereditario de ATIII fue la primera causa identificada de trombofilia hereditaria¹⁵⁴.

3.3.1. Fisiopatología.

Generalmente es un trastorno autosómico dominante con penetrancia variable que afecta a ambos sexos por igual. Se han identificado más de 125 mutaciones que suelen ocurrir en heterocigosis¹⁵⁵. La forma homocigótica del déficit ATIII tipo I no descrita en humanos se supone que es incompatible con la vida¹⁵⁶.

Han sido descritos dos tipos de déficit de ATIII:

- Tipo I: Déficit de síntesis de la molécula¹⁵⁷. En estos casos el antígeno y la actividad funcional en sangre se reducen en paralelo. En las formas heterocigóticas la reducción es del 50% aproximadamente. Normalmente se debe a microdelecciones, inserciones o sustituciones de bases que interfieren en la síntesis de la proteína¹⁵⁸.
- Tipo II: Déficit funcional de la proteína. El antígeno en sangre es normal mientras que la actividad funcional está marcadamente reducida. Se produce por un discreto defecto molecular de la proteína. Usando la determinación de ATIII en plasma, se estima que la prevalencia del déficit de ATIII es de 1 de cada 2000 a 5000 individuos¹⁵⁹. Sin embargo

cuando se utiliza la valoración de la actividad funcional en sangre la prevalencia aumenta hasta 1 de cada 500 individuos¹⁶⁰. La mayor parte de estos pacientes, que presentan un defecto tipo II, no presentan historia familiar de trombosis. Se han descrito tres fenotipos del defecto tipo II del déficit de ATIII:

- * Defecto en la unión con heparina: Generalmente son mutaciones en el extremo amino-terminal de la molécula. Los individuos presentan una actividad basal de ATIII normal, mientras que la actividad con heparina se reduce al 50%¹⁶¹.
- * Defecto en la unión con trombina: Se relacionan con mutaciones en el extremo carboxi-terminal. Está reducida la función basal y la actividad con heparina¹⁶¹.
- * Defectos pleitópicos: Se deben a mutaciones en el extremo carboxi-terminal que producen cambios en la conformación molecular lo que puede dar lugar a diferentes tipos de déficit funcionales: en la actividad basal y con heparina¹⁶².

3.3.2. Manifestaciones clínicas.

Se describen dos situaciones clínicas:

3.3.2.1. Tromboembolismo venoso.

El defecto tipo I y el defecto de unión a trombina tipo II suelen presentar fenómenos trombóticos venosos en el 55% de los casos¹⁶³. También aquellos pacientes homocigóticos para el déficit de unión a heparina del tipo II pueden presentar enfermedad trombótica grave.

La primera manifestación, que suele suceder después de la pubertad, puede ocurrir espontáneamente o en el contexto de algún desencadenante como el embarazo, el uso de anticonceptivos o una cirugía. Generalmente los fenómenos trombóticos afectan al sistema profundo venoso de las piernas, las venas ilíacas y las venas mesentéricas¹⁶³⁻¹⁶⁵. Se ha documentado algún caso de trombosis arterial pero no es común¹⁶⁶.

El riesgo de trombosis asociada al déficit de ATIII ha sido evaluada mediante el estudio de pacientes con tromboembolismo y en familias con trombofilia. En un registro español sobre 2132 pacientes con tromboembolismo, 10 pacientes (0,47%) presentaban algún déficit de ATIII¹⁶⁷. Por otro lado en el análisis de 723 familiares de 150 pacientes con trombofilia, se

dedujo que el riesgo de trombosis en pacientes con déficit de ATIII es 8,1 veces más alto que en un paciente sano¹⁶⁸.

3.3.2.2. *Resistencia al tratamiento con heparina.*

La resistencia al tratamiento con heparina consiste en la necesidad por parte del paciente de grandes dosis de ésta para mantener un TTPA en rango terapéutico. Existen múltiples procesos por los que se puede producir esta alteración, entre los que se encuentra el déficit de antitrombina III^{169,170}. Se sugiere que el control del nivel de anticoagulación en un paciente con resistencia a la heparina puede ser mejor con los niveles de factor Xa que con el TTPA¹⁷¹.

3.3.3. *Diagnóstico.*

Concentración de antitrombina III: Mediante técnicas inmunológicas se puede establecer el diagnóstico de déficit de ATIII tipo I.

Valoración funcional de antitrombina III: El déficit funcional de AT III se puede evaluar con varios métodos. El mejor es aquél que evalúa la capacidad de ATIII, en presencia de heparina, para catalizar la neutralización de factor Xa¹⁷².

La evaluación se debe realizar sin estar el paciente en tratamiento con heparina. Los anticoagulantes orales pueden elevar la concentración de ATIII, por ello el paciente debe suspenderlos dos semanas antes de realizar el análisis¹⁷³. Una prueba normal descarta el déficit de ATIII, pero unos niveles bajos requieren la repetición de la prueba un tiempo después para confirmar el diagnóstico, dado que existen situaciones adquiridas que pueden cursar con déficit transitorios de ATIII sin que supongan un mayor riesgo trombótico¹⁷⁴.

3.4. **Déficit de proteína C.**

La proteína C es una proteína vitamina K dependiente sintetizada en el hígado. Para realizar su labor anticoagulante requiere su activación (PCa), proceso que es mediado por la trombina adherida a la trombomodulina. La PCa inactiva el factor Va y el factor VIIIa de la coagulación, los cuales son necesarios para la activación del factor II y el factor X. La función de esta proteína aumenta por la proteína S¹⁷⁵. El gen de la proteína C se encuentra localizado en el cromosoma 2¹⁷⁶.

3.4.1. Fisiopatología.

El déficit de proteína C suele presentarse en heterocigosis. Es un trastorno autosómico dominante¹⁷⁷. Se establecen dos subtipos:

- Tipo I: Déficit de síntesis de la molécula. Es el déficit más común. La concentración se reduce un 50%, aproximadamente.
- Tipo II: Déficit funcional. Las concentraciones en plasma son normales¹⁷⁸.

3.4.2. Manifestaciones clínicas.

Se asocian los siguientes síndromes clínicos al déficit de esta proteína:

3.4.2.1. Tromboembolismo venoso.

El episodio inicial de trombosis suele aparecer de forma espontánea en el 70% de los casos. La media de edad en el primer episodio suele ser 30 años en caso de tener antecedentes familiares y 45 años en casos aislados¹⁷⁹. El 40% presentan tromboembolismo pulmonar y el 60% suelen presentar trombosis venosa de repetición¹⁷⁸. Se suelen afectar el sistema profundo venoso de las piernas, las venas ilíacas y las venas mesentéricas. Se ha documentado algún caso de trombosis venosa cerebral fundamentalmente cuando se asocia algún tipo de factor de riesgo adquirido como es el uso de anticonceptivos orales¹⁸⁰.

En el registro español de pacientes con tromboembolismo, sobre 2132 pacientes, 68 pacientes (3,19%) presentaban algún déficit en la proteína C¹⁶⁷. Por otro lado el análisis de 723 familiares de 150 pacientes con trombofilia determinó que el riesgo trombótico asociado al déficit de proteína C es de 7,3 veces mayor que el de una población sana¹⁶⁸. En el *Leiden Thrombophilia Study* se corroboraron estos resultados: los pacientes con déficit de proteína C tenían un riesgo 7 veces superior de presentar un evento trombótico que los pacientes sanos¹⁸¹. Se observa una gran variabilidad en la tasa de trombosis en individuos portadores de un déficit de proteína C. Esto depende, en gran parte, de la asociación con otros defectos de la coagulación. El más importante, en cuanto a la repercusión clínica, es la asociación con el factor V Leiden. El 75% de las personas portadoras de ambos defectos presentan algún episodio tromboembólico, mientras que sólo el 15% de las personas con alguno de los defectos aislados lo presentan¹⁸².

3.4.2.2. *Trombosis arterial.*

Se ha reportado algún caso de trombosis arterial en relación con el déficit de proteína C. Sin embargo, grandes estudios han descartado el déficit de proteína C como factor de riesgo de situaciones de trombosis arterial como el ictus isquémico¹⁸³.

3.4.2.3. *Púrpura neonatal fulminante.*

Es una rara afectación que produce coagulación intravascular diseminada y necrosis cutánea hemorrágica en recién nacidos. Se suele producir en individuos homocigóticos para el déficit de proteína C, o en heterocigosis con alteraciones en ambos alelos¹⁸⁴.

3.4.2.4. *Necrosis cutánea inducida por warfarina.*

La necrosis cutánea inducida por Warfarina suele ocurrir en los primeros días del tratamiento, frecuentemente al administrar la dosis de carga¹⁸⁵. Suele afectar extremidades, senos, tronco e incluso al pene. Evoluciona desde una ligera mácula eritematosa hacia el edema, púrpura central y necrosis si no se administra proteína C. Los hallazgos anatomopatológicos son similares a los de la púrpura neonatal fulminante; se observan microtrombos en la circulación subcutánea y en la dermis lo que resulta en necrosis por isquemia y extravasación de la serie roja.

Este síndrome se observa en otros trastornos hereditarios de hipercoagulabilidad como el déficit de proteína S o el factor V Leiden^{186,187}, de tal forma que sólo un tercio de los pacientes con necrosis cutánea por Warfarina presentan un déficit de proteína C¹⁸⁸. Por otro lado es un síndrome raro en pacientes heterocigóticos para el déficit de proteína C.

El tratamiento de esta situación específica consiste en suspender la anticoagulación oral, administrar vitamina K e iniciar tratamiento con heparina. Se debe valorar administrar fuentes de proteína C como el plasma fresco congelado o proteína C purificada¹⁸⁹. Fuera del episodio agudo se puede volver a administrar anticoagulantes orales, con incremento paulatino de la dosis hasta alcanzar el objetivo terapéutico, utilizando fuentes de proteína C hasta alcanzarlo¹⁹⁰.

3.4.2.5. *Infertilidad.*

Los estados de hipercoagulabilidad se asocian a trastornos de fertilidad. En el *European Prospective Cohort on Thrombophilia*, la odds ratio para la pérdida del feto más allá de las 28 semanas fue de 2,3 (IC 95%: 0,6-8,3) en pacientes con déficit de proteína C¹⁹¹.

3.4.3. *Diagnóstico.*

Concentración de proteína C: Existen diferentes técnicas inmunológicas para la detección del antígeno en plasma que detectan los déficit tipo I de proteína C. La concentración de proteína C normal en adultos es de 4µg/mL. Concentraciones inferiores al 55% sugieren un defecto genético asociado a la proteína C¹⁹². En neonatos la concentración normal es del 20-40% de la concentración normal en adultos¹⁹³.

Valoración funcional de proteína C: El estudio funcional se evalúa mediante la activación de proteína C con trombina o con el complejo trombina-trombomodulina¹⁹⁴.

Aunque se puede evaluar el déficit de proteína C en pacientes que reciben anticoagulación oral, una mejor evaluación requiere suspender el tratamiento, por lo menos durante dos semanas. Se puede realizar en presencia de heparina, que no afecta a los niveles de proteína C. La confirmación requiere estudios repetidos en el tiempo.

3.5. Déficit de proteína S.

La proteína S es una glicoproteína vitamina K dependiente. Es un cofactor de la proteína C. El 50% circula en sangre periférica unida a la fracción C4b del complemento. Sólo la fracción libre tiene actividad como cofactor de la proteína C¹⁹⁵. El gen de la proteína S se encuentra localizado en el cromosoma 3¹⁹⁶.

3.5.1. *Fisiopatología.*

El déficit de proteína S es un trastorno autosómico dominante. Los individuos son heterocigóticos, la homocigosis es prácticamente incompatible con la vida. Se establecen tres fenotipos en función de la concentración total, concentración libre y la actividad como cofactor de la proteína C activada:

- Tipo I: Reducción del 50% de la concentración total de proteína S, con reducción más importante en la fracción libre y en la actividad¹⁹⁷.
- Tipo II: Concentración total y libre de proteína S normal pero reducción en la actividad.
- Tipo III: Concentración total de proteína S normal, pero la fracción libre y la actividad de la proteína S está disminuida. Se ha propuesto que este tipo pudiera ser un déficit adquirido o una manifestación diferente de un defecto tipo I^{198,199}.

En el *Protein S Deficiency Database* se describe un defecto cuantitativo -que correspondería al trastorno tipo I o tipo III- y un defecto cualitativo -defecto tipo II-²⁰⁰.

3.5.2. Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas son similares al defecto de proteína C.

3.5.2.1. Tromboembolismo venoso.

El episodio inicial de trombosis suele aparecer de forma espontánea en el 56% de los casos. La media de edad en el primer episodio suele ser 28 años.

En el registro español de pacientes con tromboembolismo, sobre 2132 pacientes, 155 pacientes (7,27%) presentaban algún déficit en la proteína S¹⁶⁷. Por otro lado el análisis de 723 familiares de 150 pacientes con trombofilia determinó que el riesgo trombótico asociado al déficit de proteína S es de 8,5 veces mayor que el de una población sana de referencia¹⁶⁸. La asociación con otros defectos en la coagulación puede suponer una mayor tasa de episodios trombóticos. En este sentido, la asociación con el factor V Leiden, supone hasta un 75% de eventos, mientras que sólo el 10-30% en las personas con un déficit aislado¹⁸².

3.5.2.2. Infertilidad.

El riesgo de pérdida fetal tardía -después de la semana 28 de embarazo- asociado al déficit de proteína S en *European Prospective Cohort on Thrombophilia* es 3,3 (IC 95%: 1,0-11,3)¹⁹¹.

3.5.2.3. Otras manifestaciones.

Los grandes estudios han descartado el déficit de proteína S como factor de riesgo de situaciones de trombosis arterial^{201,202}.

Se han documentado casos de púrpura neonatal fulminante y necrosis cutánea inducida por warfarina¹⁸⁶, si bien son menos frecuentes.

3.5.3. Diagnóstico.

El déficit de proteína S es el más difícil de realizar con certeza. Probablemente el mejor test para realizar el *screening* sea valorar la proteína S libre, sin embargo muchos utilizan métodos para valorar la actividad funcional.

Concentración de proteína S: Se puede valorar, mediante diferentes técnicas inmunológicas, la concentración total de proteína S o la fracción libre²⁰³. Se considera que niveles de fracción libre inferiores a 60-65 UI/dL son deficientes²⁰⁴.

Valoración funcional de proteína S: Se valora la capacidad de la proteína S como cofactor de la proteína C activada²⁰⁵. Estas pruebas son sensibles a las situaciones de resistencia a la proteína C activada y por tanto pueden darse falsos positivos.

Se debe suspender la anticoagulación oral por dos semanas, ya que reducen la concentración y la actividad funcional. Se ha propuesto que la reducción del cociente: concentración de proteína S/concentración de protrombina, se pueda utilizar para el diagnóstico del defecto clásico en pacientes que reciben anticoagulación oral. Se puede realizar en presencia de heparina que no afecta a la concentración en plasma de proteína S. Los niveles normales en plasma descartan el déficit cuantitativo, sin embargo, niveles bajos requieren confirmación posterior, retirando cualquier tipo de anticoagulación.

3.6. Resistencia a la proteína C activada. Factor V Leiden.

El factor V de la circulación circula en plasma en su forma inactivada. La trombina transforma el factor V en factor V activado (factor Va) que sirve como cofactor en la transformación de protrombina en trombina, facilitando la coagulación. El factor Va es inactivado por la proteína C activada por escisión, primeramente en el punto Arg506 (arginina en posición 506) lo que favorece la exposición y la escisión en Arg306 y Arg679²⁰⁶. El factor Va escindido actúa como cofactor de la proteína C, junto con la proteína S, en la inactivación de factor VIIIa, facilitando la anticoagulación^{207,208}.

3.6.1. Fisiopatología.

En 1993 se describió, en un grupo de pacientes con tromboembolismo inexplicado, una escasa respuesta a la proteína C activada (PCa) en el TTPA. Se descartaron situaciones conocidas de resistencia a la proteína C como un déficit funcional de proteína S y se observaron similares alteraciones analíticas en familiares clínicamente afectados. La base molecular de este trastorno se encontró en una mutación en el gen que codifica el factor V; una sustitución en el nucleótido 1961 (adenina por guanina) resultaba en el cambio de arginina por glutámico en el punto 506, que no es susceptible a la escisión por PCa y, por tanto, se inactiva de forma más lenta. Este trastorno se dio a conocer como factor V Leiden²⁰⁹.

El factor V Leiden favorece la coagulación de dos maneras: por un lado esta molécula se inactiva de forma más lenta lo que favorece la formación de trombina, por otro lado retrasa la inactivación de factor VII activado por la proteína C²¹⁰. En el 90-95% de los casos el factor V Leiden se presenta en heterocigosis y la mayor parte de estudios europeos reportan una prevalencia del 5-8% en la raza caucásica²¹¹. Se han descrito otras mutaciones en el factor V, no todas suponen resistencia a la PCa, y tienen significado clínico incierto²¹²⁻²¹⁴. De la misma forma se ha señalado algún polimorfismo del gen del factor V -como el polimorfismo R2 del haplotipo HR2- que asociado al factor V Leiden en individuos heterocigóticos incrementaría el riesgo trombótico²¹⁵.

Existen situaciones adquiridas que, en ausencia de factor V Leiden, pueden producir resistencia a la PCa. Algunas de las situaciones que se han descrito son la toma de anticonceptivos orales de tercera generación²¹⁶, individuos con enfermedad cerebrovascular²¹⁷, tumores²¹⁸, enfermedades sistémicas -lupus eritematoso, síndrome antifosfolípidos-²¹⁹...

3.6.2. Manifestaciones clínicas.

3.6.2.1. Tromboembolismo venoso.

Las manifestaciones del factor V Leiden incluyen trombosis venosa profunda asociada o no al embolismo pulmonar, trombosis venosa cerebral, meséptica y portal^{220,221}.

En *The Leiden Thrombophilia Study*, un estudio de casos y controles realizado en 471 pacientes con trombosis venosa profunda y 474 controles sanos, se encontró una prevalencia de resistencia a la proteína C, en el grupo de casos de 21% y de un 5% en el grupo control. El riesgo asociado para los individuos heterocigóticos para factor V Leiden fue 7 veces superior a los individuos sanos, mientras que en el caso de individuos homocigóticos fue 80 veces superior²²². En otros estudios prospectivos el riesgo trombótico asociado al factor V Leiden es más bajo; en el estudio de 723 familiares de 150 pacientes con trombofilia el riesgo asociado a la presencia de factor V Leiden fue de 2,2 (IC 95%: 1,1-4,7). La incidencia de eventos trombóticos, en este mismo estudio, fue superior en los pacientes con déficit de proteína C, proteína S o antitrombina III¹⁶⁸.

En pacientes con trombosis venosa cerebral, se ha documentado una mayor prevalencia de factor V Leiden (10-20%). La toma de anticonceptivos orales junto con algún estado de hipercoagulabilidad (factor V Leiden o déficit en proteína C, S o antitrombina III) supone un riesgo 34 veces superior de presentar trombosis venosa cerebral¹⁸⁰.

3.6.2.2. *Trombosis arterial.*

La asociación de factor V Leiden y enfermedad arterial permanece en controversia. No se ha podido establecer una relación causal entre la presencia de factor V Leiden y la trombosis arterial -ictus o infarto de miocardio-^{223,224}. Sin embargo no está claro si la presencia del factor V de Leiden puede representar un factor de riesgo en determinadas situaciones protrombóticas²²⁵.

3.6.2.3. *Infertilidad.*

El riesgo de pérdida fetal tardía (después de la semana 28 de embarazo) asociado al factor V Leiden en el *European Prospective Cohort on Thrombophilia* es 2,0 (IC 95%: 0,5-7,7)¹⁹¹.

3.6.3. *Diagnóstico.*

Valoración de la resistencia a la proteína C activada. Los primeros test para valoración de la resistencia a la proteína C activada se realizaban utilizando TTPA en presencia y en ausencia de PCa, valorando un ratio de ambos tiempos de coagulación. La segunda generación de test para valoración de la resistencia a la proteína C utiliza diluciones de la muestra en plasma pobre en

factor V y se valora el TTPA. Son más sensibles y específicos para la detección del factor V Leiden²²⁶.

El análisis genético se realiza mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Actualmente se puede realizar el *screening* con la segunda generación de tests funcionales para la detección de resistencia a PCa, y en aquéllos con ratios bajos se practicaría un análisis genético.

3.7. Mutación gen de la protrombina.

La protrombina es el precursor de la trombina. Es una proteína vitamina K dependiente sintetizada en el hígado. Constituye el producto final de la cascada de la coagulación. El gen de la protrombina se localiza en el cromosoma 11.

3.7.1. Fisiopatología.

En 1996 se describió una mutación consistente en el cambio de una base guanina por adenina en el nucleótido 20210 de la cadena 3' del gen de la protrombina, que condicionaba en los individuos que la presentaban una mayor tendencia trombótica²²⁷. Los individuos heterocigóticos para esta mutación presentan un 30% más de concentración de protrombina²²⁷.

Hay una gran variabilidad en la prevalencia de esta mutación. En individuos de raza caucásica la prevalencia varía desde 0,7 al 6,5%^{228,229}. Esta mutación es más rara en pacientes asiáticos o afroamericanos²²⁹. Se han descrito otras mutaciones en el gen de la protrombina con significado clínico incierto²³⁰⁻²³³.

3.7.2. Manifestaciones clínicas.

3.7.2.1. Tromboembolismo venoso.

La mutación en el gen de la protrombina se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa. En *The Leiden Thrombophilia Study* la mutación se encontró en el 6,2% de los casos y en el 2,3% de los controles. En este estudio el riesgo de trombosis fue 2,8 veces más alto en los pacientes con esta mutación²²⁷. La asociación con otros factores de riesgo heredados, fundamentalmente con

factor V Leiden suponen un riesgo incrementado de trastornos trombóticos. Se ha atribuido a esta asociación un riesgo de hasta 20 veces mayor para el desarrollo de trombosis²³⁴.

Se ha relacionado la mutación en el gen de la protrombina con episodios de trombosis venosa cerebral, especialmente cuando se toman anticonceptivos orales²³⁵ u otros trastornos de hipercoagulabilidad heredados¹⁸⁰.

3.7.2.2. *Trombosis arterial.*

El análisis de dos estudios retrospectivos sugieren la asociación entre la presencia de la mutación en el gen de la protrombina y el infarto cerebral en pacientes jóvenes^{225,236}. Esta asociación no se ha observado en pacientes mayores²³⁷. También permanece en controversia la asociación de la mutación en el gen de la protrombina y el infarto de miocardio^{238,239}.

3.7.2.3. *Infertilidad.*

Se ha relacionado la presencia de la mutación con aborto precoz -menos de 13 semanas-recurrente (OR: 2,56; IC 95%: 1,04-6,29) y con muerte fetal no recurrente -después de la semana 19 de embarazo- (OR: 2,30; IC 95%: 1,09-4,87)²⁴⁰.

3.7.3. *Diagnóstico.*

El diagnóstico se establece por análisis genético mediante reacción en cadena de la polimerasa.

3.8. **Hiperhomocisteinemia.**

La homocisteína es un aminoácido intermedio resultado de la transformación de metionina en cisteína (Figura 9).

3.8.1. *Fisiopatología.*

La hiperhomocisteinemia es un trastorno caracterizado por elevación de la homocisteína en plasma que puede producir retraso en el desarrollo, osteoporosis, anomalías oculares, enfermedad tromboembólica y aterosclerosis. La elevación en plasma de la homocisteína se puede producir por defectos genéticos en proteínas del metabolismo de la homocisteína o por déficits adquiridos de vitaminas implicadas en dicho metabolismo^{241,242}. La causa genética más frecuente de hiperhomocisteinemia es una mutación en el gen de la metilén tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)²⁴³. Consiste en una mutación en la que se sustituye la base citosina por

timina en el nucleótido 677 del gen correspondiente, resultando en una variante termolábil (mutación T) de la enzima que presenta una actividad reducida²⁴⁴. El trastorno se hereda de forma autosómica recesiva. La prevalencia de los individuos homocigóticos está entre el 5 y el 14 %^{245,246}.

Por otro lado el déficit en algunas vitaminas como vitamina B12, B6 o ácido fólico puede producir hiperhomocisteinemia²⁴⁷. En particular, los niveles de vitamina B12 o de ácido fólico son fuertes determinantes de la concentración de homocisteína en sangre²⁴⁸.

Han sido descritos varios mecanismos por los que la homocisteína produce daño vascular: propiedades inflamatorias, proliferación de célula lisa muscular de la pared del vaso²⁴⁹, derivados de homocisteína que producen agregados con colesterol y son fagocitados por macrófagos de la íntima²⁵⁰, efectos protrombóticos sobre la cascada de la coagulación²⁵¹⁻²⁵⁴, favorecer el estrés oxidativo sobre el endotelio²⁵⁵...

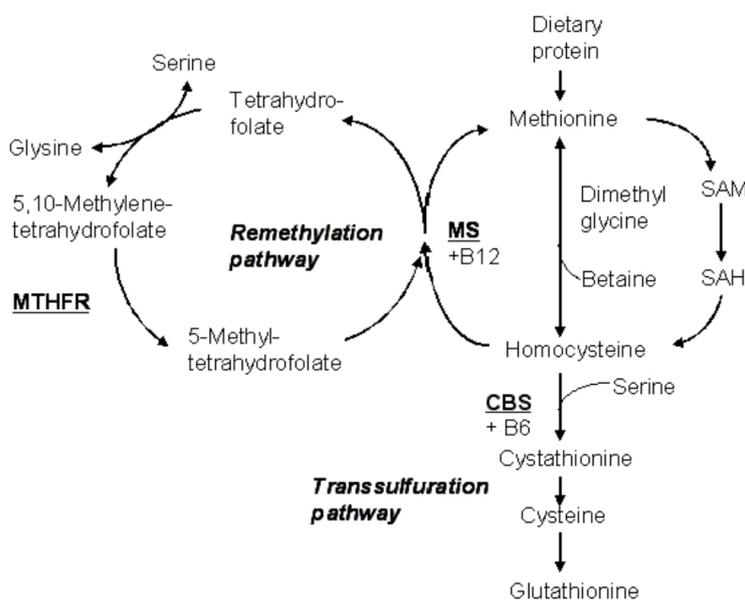


Figura 9. Metabolismo de la homocisteína. Abreviaturas: MTHFR: *Methylene TetrahydroFolate Reductase*; MS: *Methionine Synthase*; CBS: *Cystathionine Beta-Synthase*; SAH: *S-AdenosylHomocysteine*; SAM: *S-AdenosylMethionine*. Figura modificada de Fowler B. *Disorders of homocysteine metabolism*²⁵⁶.

3.8.2. Manifestaciones clínicas.

3.8.2.1. Enfermedad vascular arterial.

De esta forma la hiperhomocisteinemia se ha relacionado con los siguientes procesos vasculares: síndrome coronario agudo²⁵¹, estenosis carotídea²⁵⁷ e ictus isquémico²⁵⁸.

Destacamos un metaanálisis publicado con datos de 30 estudios observacionales que incluyeron 5073 pacientes con enfermedad isquémica y 1113 con ictus. Del análisis de los estudios prospectivos, tras ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular conocidos, se concluyó que el grupo con niveles de homocisteína por debajo del percentil 25 presentaban un riesgo más bajo de eventos coronarios (OR: 0,89; IC 95%: 0,83-0,86) y de ictus (OR: 0,81; IC 95%: 0,69-0,95)²⁵⁹. En otro metaanálisis se analizó 11162 pacientes homocigóticos para la mutación T del gen de la MTHFR y se comparó con 12758 controles sanos. Esta mutación se relacionó con mayor número de eventos coronarios (OR: 1,16; IC 95%: 1,05-1,28)²⁶⁰.

3.8.2.2. Tromboembolismo venoso.

La hiperhomocisteinemia se ha relacionado en algún estudio observacional de casos y controles con enfermedad tromboembólica²⁶¹. De la misma forma, una moderada hiperhomocisteinemia -15 a 30 $\mu\text{mol/L}$ - se ha relacionado con trombosis venosa recurrente²⁶².

3.8.3. Diagnóstico.

La concentración normal de homocisteína en plasma es de 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$. Entre 15 y 30 $\mu\text{mol/L}$ se considera elevación moderada, entre 30 y 100 $\mu\text{mol/L}$ elevación intermedia y más de 100 $\mu\text{mol/L}$ se considera una elevación grave²⁶³.

El análisis genético puede identificar a los individuos homocigóticos para la mutación T del gen de la MTHFR.

3.9. Síndrome antifosfolípidos.

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es un estado de hipercoagulabilidad adquirido que se define por la presencia de algún tipo de anticuerpo antifosfolípido (aFL) en plasma y al menos una de las siguientes características clínicas: trombosis arterial, venosa o algún tipo de enfermedad

relacionada con el embarazo como abortos espontáneos. El síndrome antifosfolípidos se produce como enfermedad primaria o en el contexto de una enfermedad subyacente, como es el lupus eritematoso sistémico.

Los AFL son anticuerpos dirigidos contra epítomos de proteínas del plasma que quedan al descubierto tras la unión de dichas proteínas con los fosfolípidos²⁶⁴. Éstos pueden ser:

- Anticoagulante lúpico (AL).
- Anticuerpos anticardiolipina (aCL).
- Anticuerpos anti- β 2-glicoproteína-I (β 2-GP-I).

Se han detectado otros anticuerpos en asociación al SAF. Se incluyen anticuerpos antitrombina, anexina V, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina. La detección de éstos no está estandarizada en la clínica; su importancia está por determinar.

3.9.1. Anticuerpos del síndrome antifosfolípidos.

3.9.1.1. Anticuerpos anticardiolipina.

Son anticuerpos que presentan reactividad frente a cardiolipina, pero también pueden tener actividad frente a β 2-GP-I, protrombina, fosfatidilserina²⁶⁵... La detección de estos anticuerpos se realiza con técnicas de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) y pueden detectarse diferentes tipos: IgG, IgM o IgA. La detección de elevadas concentraciones de IgG se ha relacionado con un mayor riesgo trombótico que la detección de las otras inmunoglobulinas²⁶⁶.

3.9.1.2. Anticoagulante lúpico.

Son anticuerpos dirigidos contra diferentes proteínas plasmáticas como la β 2-GP-I, o la protrombina²⁶⁷. La detección de estos anticuerpos se realiza mediante técnicas funcionales de coagulación; el AL bloquea, *in vitro*, la formación del complejo protrombinasa que da lugar a la prolongación de los test de coagulación como el TTPA²⁶⁴. Diferentes anticuerpos pueden tener la propiedad de ser anticoagulante lúpico como los aCL o los anticuerpos anti- β 2-GP-I. La concordancia entre la presencia de aCL y AL es del 85% aproximadamente. Sin embargo en ocasiones el AL comprende un grupo de anticuerpos diferente de los aCL²⁶⁸.

3.9.1.3. *Anticuerpos anti- β 2-glicoproteína.*

La β 2-glicoproteína-I, también conocida como apolipoproteína H, es un anticoagulante y antiagregante natural²⁶⁹; se entiende por tanto, que la presencia de anticuerpos contra esta proteína, se relacione con un estado de hipercoagulabilidad. Se detectan mediante ELISA. Se detectan en un gran porcentaje de pacientes con síndrome antifosfolípido, normalmente con otro anticuerpo aFL, pero también de forma aislada hasta en un 11% de los pacientes²⁷⁰.

3.9.2. *Manifestaciones clínicas.*

El síndrome antifosfolípidos se caracteriza por trombosis arterial, venosa o morbilidad durante el embarazo. Además se asocian otras manifestaciones clínicas que no forman parte de los criterios diagnósticos como son livedo reticularis, trombocitopenia, enfermedad valvular cardíaca, nefropatía²⁷¹...

El riesgo de trombosis está incrementado en pacientes con anticoagulante lúpico (OR: 11) o con niveles medios o altos de anticuerpos aCL (OR: 1,6)²⁷². También es mayor si presenta positividad para los tres tipos de anticuerpos aFL (AL, anticuerpos aCL y anticuerpos anti- β 2-GP-I) en tests repetidos²⁷³. La trombosis venosa es más frecuente que la arterial. Normalmente se produce en venas del sistema profundo de las piernas pero puede producirse en otras localizaciones. En cuanto a la trombosis arterial el sitio más frecuente es la afectación de los vasos cerebrales²⁷⁴.

3.9.2.1. *Tromboembolismo venoso.*

Los anticuerpos aFL se pueden detectar entre el 5% y el 21% de los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP)²⁷⁴. En un estudio retrospectivo la presencia de TVP era del 44% en pacientes con títulos altos de aCL, 29% en pacientes con títulos bajos y sólo en un 10% de pacientes sin anticuerpos²⁷⁵. Hay datos controvertidos en dos grandes estudios observacionales, prospectivos de casos y controles con más de 20000 pacientes. En el estudio de Ginsburg *et al.* 90 pacientes de 22071 presentaron TVP y/o embolismo pulmonar y se compararon los niveles de aCL en plasma obtenidos en la visita basal con 90 controles de las mismas características; se encontró que unos niveles en plasma de aCL por encima del percentil 95 se relacionó con TVP (OR: 5,3)²⁷⁶. Por otro lado en el estudio de Runchey *et al.* se comparó 317 casos de TVP con 655 controles. Los niveles de aCL -tanto IgG como IgM no se relacionaron con la TVP²⁷⁷.

3.9.2.2. *Trombosis arterial.*

El síndrome antifosfolípidos parece relacionarse con ictus isquémico, fundamentalmente en pacientes jóvenes^{183,274,278}. En varios estudios se ha documentado que en pacientes por debajo de 45-50 años con ictus, la frecuencia de anticuerpos aFL es del 20-25%. En el estudio *Stroke Prevention in Young Women* tanto la presencia de aCL como AL se relacionaron con el ictus en mujeres jóvenes (OR: 1,87; IC 05%: 1,2-2,8)²⁷⁹. Determinadas fracciones de los anticuerpos aFL parecen relacionarse con mayor fuerza con el infarto cerebral. La fracción de anticuerpos anti-β2-GP-I en presencia de aCL IgG se asoció con el ictus isquémico (OR: 2,2)²⁸⁰.

3.9.3. *Diagnóstico.*

El diagnóstico de síndrome antifosfolípidos se establece según los criterios de Sapporo modificados con al menos uno de los criterios clínicos y al menos uno de los criterios analíticos²⁸¹.

Criterios clínicos:

- Trombosis vascular arterial o venosa. Al menos un episodio de trombosis en pruebas de imagen o confirmada con datos patológicos. La trombosis venosa superficial no satisface los criterios para SAF.
- Morbilidad relacionada con el embarazo:
 - * Aborto después de la semana 10 de embarazo de un feto morfológicamente normal.
 - * Parto prematuro antes de la semana 34 de embarazo por eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria.
 - * Tres o más abortos inexplicados antes de la semana 10 de embarazo.

Criterios analíticos:

- Anticuerpos aCL, IgG y/o IgM mayor a 40 unidades GPL y/o MPL , respectivamente, o por encima del percentil 99 del valor de referencia (una unidad GPL equivale a 1μg de anticuerpo IgG).
- Anticuerpos anti-β2-GP-I, IgG y/o IgM por encima del percentil 99 del valor de referencia dado por el test de laboratorio.
- Actividad anticoagulante lúpico.

Un test positivo debe confirmarse, repitiendo la determinación pasadas 12 semanas. Si la sospecha clínica es alta pero el test de confirmación nos da un resultado negativo se puede realizar un tercer test pasadas unas semanas.

3.10. Elevación en la concentración de lipoproteína (a).

La lipoproteína (a) -Lp(a)- es una proteína plasmática cuya estructura asemeja a las lipoproteínas de baja densidad. La diferencia esencial es la presencia de una molécula adicional de apolipoproteína (a), parecida al plasminógeno, unida covalentemente a la apo B-100 por medio de enlaces disulfuro²⁸².

3.10.1. Fisiopatología.

Debido a su homología con el plasminógeno, la Lp(a) compite por los sitios de unión en la molécula y las células, por lo tanto, puede interferir con la fibrinólisis y acentuar el riesgo trombótico²⁸³. Además favorece el desarrollo de aterosclerosis por otros mecanismos proinflamatorios²⁸⁴.

3.10.2. Manifestaciones clínicas.

3.10.2.1. Enfermedad coronaria.

Una concentración sanguínea elevada de Lp(a) se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad coronaria. La mayor evidencia de la asociación proviene de un metaanálisis publicado en 2009 con 120000 pacientes de 36 estudios prospectivos. En el análisis de los 24 estudios de cohortes incluidos, tras el ajuste por múltiples factores de riesgo tradicionales, se obtuvo un RR de 1,6 (IC 95%: 1,38-1,85) entre el tercil superior y el inferior de los niveles de Lp(a)²⁸⁵. También se ha relacionado la concentración de Lp(a) con el síndrome coronario agudo, sugiriendo que pudiera tener algún papel en la ruptura de la placa o la trombosis aguda²⁸⁶.

3.10.2.2. Enfermedad cerebrovascular.

Entre los adultos ancianos, un nivel elevado de lipoproteína(a) es un factor predictivo independiente de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, relación que es más importante en hombres que en mujeres²⁸⁷. En el análisis de los estudios prospectivos del metaanálisis de Smolders *et al.* se obtiene una asociación positiva entre los niveles de Lp(a)

(RR: 1,22; IC 95%: 1,04-1,43)²⁸⁸. En el metaanálisis de 2009 el RR para el ictus isquémico fue de 1,10 (IC 95%: 1,02-1,18)²⁸⁵.

3.10.3. Diagnóstico.

La determinación de Lp(a) se realiza por técnicas de ultracentrifugación. De acuerdo al *Framingham Heart Study*, el percentil 90 es 39mg/dL en hombres y 39,5mg/dL en mujeres²⁸⁹.

3.11. Evaluación por laboratorio.

La finalidad del diagnóstico de estos estados es identificar con precisión el defecto concreto en los sujetos afectados, tanto en aquéllos que han desarrollado síntomas tromboticos, como los que permanecen asintomáticos²⁹⁰.

A diferencia de lo que sucede en el estudio de las coagulopatías congénitas que cursan con hemorragia, no existe para los estados trombofílicos heredados ninguna prueba standard y global de hemostasia que permita su identificación, siendo necesaria la realización de diversos tests analíticos, lo que obliga a una correcta selección de los pacientes. Ya que los factores de riesgo congénitos han sido recientemente descritos, no existen estudios lo suficientemente fiables que evalúen la aproximación óptima y costo-efectiva de los tests de *screening*.

La evaluación por laboratorio del estado de trombofilia comienza con exámenes generales como lo es un hemograma y pruebas de coagulación, pues pueden constituir las primeras pistas de un estado de trombofilia, por ejemplo: un hemograma sugerente de una enfermedad mieloproliferativa, o un TTPA prolongado sin uso de heparina que sugiera la presencia del anticoagulante lúpico.

Exámenes más específicos de hipercoagulabilidad no deben realizarse en el período agudo de trombosis, ya que se espera que disminuyan sus niveles por consumo, ni cuando se está bajo tratamiento anticoagulante²⁹¹. En particular, la heparina reduce los niveles de antitrombina III o mimetiza la presencia de anticoagulante lúpico y el acenocumarol disminuye los niveles de proteína C y S. Es recomendable la suspensión por varias semanas de cualquier tipo de anticoagulación antes de realizar el estudio²⁹². Si no es posible parar la terapia por el alto riesgo de recurrencia, es posible realizar algunos tests mientras continúa la terapia. Si el paciente está

ingiriendo anticoagulante oral, se pueden realizar los exámenes en búsqueda de déficit de antitrombina III, anticoagulante lúpico y anticardiolipinas. Si se va a medir proteína C y S, es necesario suspender warfarina, sustituir por heparina, teniendo en cuenta que la vida media de la warfarina es de 36 horas y requiere 1 semana para que desaparezca su efecto.

En cuanto al momento del estudio²⁹³:

- Inicio:
 - * Resistencia APC.
 - * Antifosfolípidos.
 - * Mutación protrombina.
 - * Niveles homocisteína.
 - * Factor VIII.
- Diferido del evento agudo:
 - * Actividad antitrombina III.
 - * Actividad proteína C.
 - * Actividad proteína S.

Para los pacientes que desarrollan trombosis antes de los 45-50 años y aquéllos con historia familiar de enfermedad tromboembólica, parece ser razonable realizar exámenes en busca de alguno de estos trastornos: deficiencia de antitrombina II, proteína C y S, Factor V de Leiden, mutación gen protrombina e hiperhomocisteinemia. Y para aquéllos que presentan su primer episodio de trombosis y sin antecedentes familiares, no sería necesario la búsqueda de déficit de antitrombina III, proteína C y S, dado que más del 80% de los que presentan esta deficiencia experimentan trombosis antes de los 50 años.

3.12. Tratamiento.

3.12.1. Tratamiento de la trombosis en fase aguda.

No difiere mucho con el resto de los pacientes sin trombofilia. Se comienza la terapia con heparina ajustando el TTPA entre 2,0 y 2,5 veces el control basal y de forma segura. Se añade un día después al inicio de la heparina la anticoagulación oral. En los pacientes portadores de deficiencia de proteína C y S, el riesgo de necrosis cutánea se reduce drásticamente con el

tratamiento inicial con heparina y con una fase de solapamiento de 4 a 5 días. Algunos expertos recomiendan comenzar en estos casos con bajas dosis de warfarina de carga²⁹⁴.

Para el caso específico del déficit de proteína C, están disponibles en algunos centros concentrados de dicho factor. En los que cursan con necrosis cutánea inducida por warfarina, su administración rápidamente reduce los efectos necróticos. Podría ser de utilidad también en los neonatos con púrpura fúlgidos.

3.12.2. Terapia crónica.

Después del tratamiento en la fase aguda, todos los pacientes deben continuar con anticoagulación oral al menos de 3 a 4 meses cuando existe un claro factor precipitante, mientras que el primer episodio de tromboembolismo idiopático (sin causa precipitante identificado) debiera ser tratado al menos 6 meses con el fin de reducir la tasa de recurrencia. En este grupo de pacientes la tendencia actual es considerarlo como grupo de patología crónica, ya que el riesgo acumulativo de recurrencia llega a las cifras de 25-30% tras 4 años. A excepción del síndrome antifosfolípidos, el INR ideal para los pacientes con déficit hereditario aún no está claro, aunque existe un consenso a favor de lograr un rango de INR de 2,0 a 3,0. Es difícil decidir sobre si la terapia anticoagulante debiera continuarse de forma indefinida en pacientes con deficiencia de proteína C o S, antitrombina III o resistencia a la proteína C activada que han experimentado un evento tromboembólico mayor dadas las distintas situaciones clínicas que pueden surgir. La indicación debe ser personalizada, advirtiéndole al paciente los beneficios y el riesgo eventual de sangrado mayor (aproximadamente 5-7% por año). Se deberá tomar en cuenta el número de sitios comprometidos, la severidad de trombosis, si la trombosis fue espontánea o secundaria a un factor predisponente, riesgo de trombosis del defecto en cuestión.

La recomendación de la *American Society of Hematology* es anticoagular con warfarina por un período prolongado en los casos de alto riesgo como son:

- 2 o más eventos espontáneos.
- 1 evento espontáneo con riesgo vital en portadores de más de un defecto genético.

La indicación de anticoagulación indefinida en pacientes con un defecto y un episodio de trombosis no está definida²⁹³.

INTRODUCCIÓN

4. FORAMEN OVAL PERMEABLE, HIPERCOAGULABILIDAD E ICTUS.

4.1. Foramen oval permeable e hipercoagulabilidad como factores de riesgo de ictus criptogénico.

El análisis retrospectivo en el metaanálisis de Pezzini *et al.* sugieren que la asociación del FOP y un estado de hipercoagulabilidad, como el Factor V Leiden o la mutación en el gen de la protrombina, favorecen el ictus⁵⁷. En este trabajo se recogen los principales estudios sobre estados de hipercoagulabilidad venosos²⁹⁵⁻³⁰⁰. Los resultados de la comparación del grupo con ictus con y sin FOP no mostró diferencias respecto a la presencia de Factor V Leiden (OR: 1,14; IC 95%: 0,62-2,09). Por el contrario, sí hubo diferencias en los pacientes con mutación en el gen de la protrombina (OR: 2,31; IC 95%: 1,20-4,43) y en aquéllos que presentaban cualquiera de los dos estados de hipercoagulabilidad (OR: 1,62; IC 95%: 1,03-2,57)⁵⁷.

Por otro lado la prevalencia de los estados de hipercoagulabilidad arterial, como el síndrome antifosfolípidos, es elevada en pacientes con ictus criptogénico referidos para el cierre del foramen oval³⁰¹. En un subestudio del PICSS se evaluó la asociación del síndrome antifosfolípido y foramen oval como factores de riesgo para el desarrollo de eventos vasculares. La combinación de ambas características no incrementó de forma significativa el desarrollo de eventos cardiovasculares (HR: 1,39; IC 95%: 0,75-2,59)³⁰².

4.2. Cierre percutáneo del foramen oval en pacientes con hipercoagulabilidad.

Existen pocos datos en la literatura de la eficacia del cierre percutáneo del foramen oval. Los datos más interesantes proceden del trabajo de Giardini *et al.* que evalúa la eficacia del cierre percutáneo en 72 pacientes con y sin trastorno de hipercoagulabilidad asociada³⁰³. Se halló un estado de hipercoagulabilidad en el 28% de los pacientes. El trabajo tiene dos conclusiones:

- Las recurrencias en el grupo con hipercoagulabilidad son mayores antes del cierre percutáneo, significativamente mayores a las del grupo sin trombofilia.
- La recurrencia tras el cierre percutáneo son similares en el grupo con y sin estado de hipercoagulabilidad asociada.

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La presencia de un FOP es una característica frecuente en la población sana. Esta característica, en asociación con la presencia de un ASA o determinados estados de hipercoagulabilidad, se asocia con ictus criptogénico.

El tratamiento actual para pacientes con ictus isquémico criptogénico en los que se objetiva la presencia de un FOP es la antiagregación, reservando la anticoagulación para los pacientes en los que se asocia algún estado de hipercoagulabilidad.

Sin embargo el cierre percutáneo del foramen oval se ha propuesto como una alternativa terapéutica en pacientes con ictus criptogénico para prevenir eventos isquémicos recurrentes. El análisis en conjunto de los ensayos clínicos aleatorizados publicados sugieren que el tratamiento percutáneo es superior al tratamiento médico. Sin embargo, los pacientes con hipercoagulabilidad han sido excluidos de los ensayos que han evaluado la eficacia a largo plazo del cierre percutáneo del foramen oval.

Con estas premisas se plantea la siguiente hipótesis de trabajo a desarrollar en esta tesis:

“El cierre percutáneo del foramen oval en pacientes con hipercoagulabilidad es tan seguro y eficaz como en aquellos pacientes sin estado de hipercoagulabilidad asociada”.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

OBJETIVOS

1. Conocer las características clínicas y anatómicas de una población en la que se practica el cierre percutáneo del foramen oval.
2. Conocer la frecuencia y tipos de estados de hipercoagulabilidad en una población en la que se practica el cierre percutáneo del foramen oval.
3. Evaluar el éxito, efectividad y seguridad del cierre percutáneo del foramen oval.
4. Conocer la incidencia de ictus isquémico, reintervención y mortalidad de causa neurológica tras el cierre percutáneo del foramen oval.
5. Evaluar el éxito, efectividad, seguridad y eficacia del cierre del foramen oval en pacientes con o sin estados de hipercoagulabilidad asociados.

OBJETIVOS

MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, de cohortes en el que se incluyeron pacientes consecutivos, para el cierre percutáneo del FOP en un gran centro de referencia, desde enero de 1995 hasta marzo de 2010.

2. PACIENTES.

Se incluyeron pacientes, consecutivos, entre enero de 1995 y mayo de 2010, que fueron candidatos al cierre del FOP. Los pacientes fueron incluidos en el *Knight Catheterization Laboratory, Cardiology Department* del *Massachusetts General Hospital (Boston, Massachusetts)*.

Los pacientes candidatos al cierre del foramen oval fueron evaluados y seleccionados para el cierre percutáneo por un Comité del FOP integrado por un neurólogo, un cardiólogo clínico, un cardiólogo intervencionista y un hematólogo.

Ningún paciente con estado de hipercoagulabilidad fue excluido del estudio.

Los criterios de inclusión/exclusión que se utilizaron fueron los siguientes:

2.1. Criterios de inclusión.

- Ser candidato a cierre de foramen oval permeable. Pacientes con foramen oval permeable y que han presentado ictus criptogénico, embolismo periférico de origen desconocido, migraña o síndrome platipnea-ortodesoxia.
- Ser mayor de 18 años.
- Dar la autorización para participar en un estudio observacional.

2.2. Criterios de exclusión.

- Incapacidad o no deseo de dar el consentimiento informado.
- Esperanza de vida reducida (<12 meses) por presencia de enfermedades concomitantes avanzadas o terminales.

3. VARIABLES RECOGIDAS.

3.1. Factores de riesgo cardiovascular clásicos.

3.1.1. Hipertensión arterial.

De acuerdo con *The Seventh Report of the Joint Nacional Comitee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC7) se diagnosticó hipertensión arterial a todo paciente con cifras de presión arterial sistólica por encima de 140mmHg y/o diastólica por encima de 90mmHg.

3.1.2. Dislipemia.

De acuerdo con el *Third Report of the National Cholesterol Education Program* (NCEP). *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults -Adult Treatment Panel III-* (ATP III) se diagnosticó dislipemia a todo paciente con alguna de las siguientes características:

- Cifras de colesterol total ≥ 200 mg/dl.
- Cifras de LDL (*Low Density Lipoproteins*) ≥ 130 mg/dl.
- Cifras de HDL (*High Density Lipoproteins*) ≤ 40 mg/dl.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl.

3.1.3. Hábito de fumar.

Se consideró:

- Fumadores: Aquellos pacientes que habían fumado al menos 1 cigarrillo en los 6 meses anteriores a su inclusión.
- Exfumadores: Aquellos pacientes que no habían fumado en los últimos 6 meses.
- No fumadores: Los pacientes que no habían fumado.

3.1.4. Diabetes mellitus.

De acuerdo con los criterios propuestos en la *American Diabetes Association* (ADA) se diagnosticó Diabetes mellitus a todo paciente con:

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dL en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada).

- Glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas) ≥ 126 mg/dL.
- Glucemia ≥ 200 mg/dL a las 2 horas tras sobrecarga oral con 75g de glucosa.

3.1.5. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Existencia de familiares de primer grado con enfermedad coronaria, o muerte súbita en varones menores de 55 años y en mujeres menores de 65 años.

3.2. Variables relacionadas con la trombosis venosa profunda.

3.2.1. Síndrome May-Thurner.

Es la compresión de la vena íliaca izquierda por la arteria íliaca derecha contra las vértebras lumbares³⁰⁴. Esta situación parece estar en relación con episodios de trombosis venosa profunda (Figura 10).

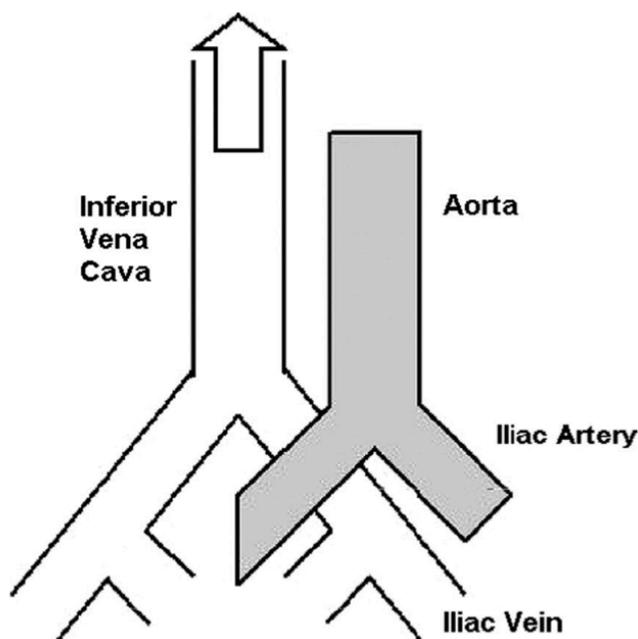


Figura 10. Esquema del síndrome May-Thurner. *Figura obtenida de Kiernan TJ et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association*³⁰⁴.

El diagnóstico, realizado con venografía por resonancia magnética, se hizo en aquellos pacientes con trombosis venosa en iliaca izquierda o estenosis de la iliaca izquierda (Figura 11).

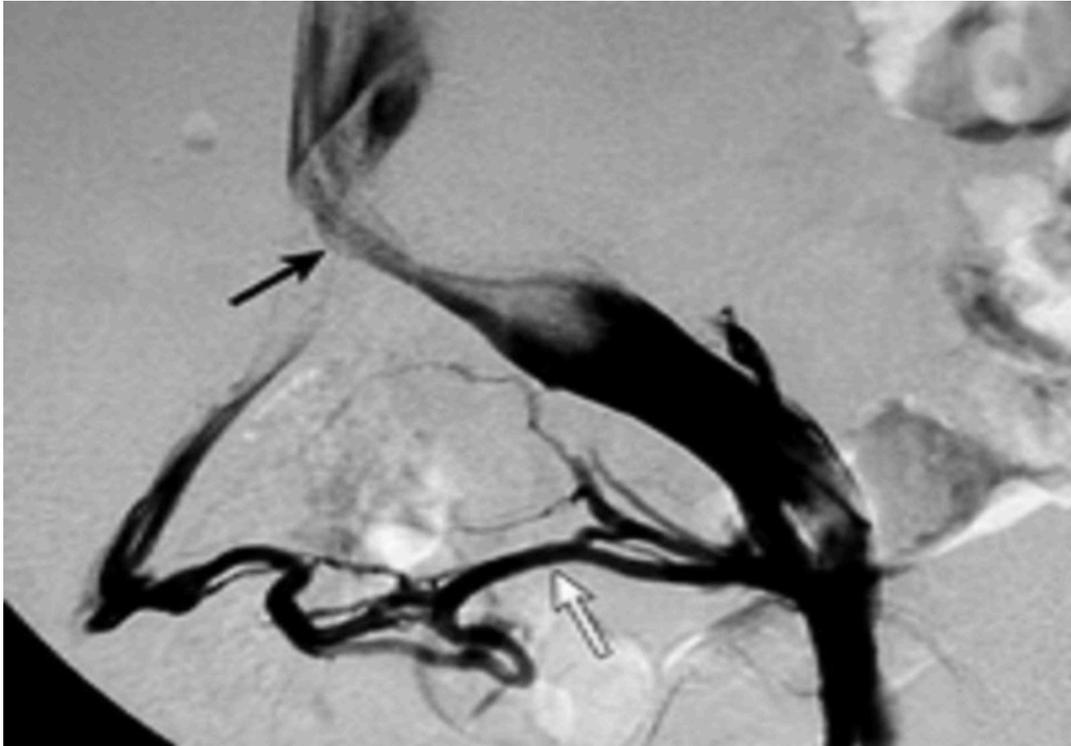


Figura 11. Venografía pélvica. La flecha negra señala la estenosis a nivel de vena iliaca izquierda, la flecha blanca señala la circulación colateral creada hacia la iliaca derecha. *Foto obtenida de Kiernan TJ et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association*³⁰⁴.

3.2.2. Trombosis venosa profunda.

El diagnóstico se realizó con ecografía y venografía clásica en los casos dudosos según criterio del médico especialista.

3.3. Indicaciones del cierre del foramen oval.

Se indicó el cierre del FOP en las siguientes situaciones clínicas:

3.3.1. Ictus isquémico.

Se incluyeron pacientes con ≥ 1 evento isquémico neurológico criptogénico (accidente isquémico transitorio o infarto cerebral) según el Comité del FOP.

3.3.2. Embolismo periférico.

Se diagnosticó de embolismo periférico de causa no filiada en cualquier órgano, excepto el cerebro, ante la sospecha clínica con la pruebas oportunas en cada caso.

3.3.3. Síndrome platipnea-ortodesoxia.

Se diagnosticó, al comprobarse la hipoxemia con el ortostatismo, mejorando con el decúbito.

3.3.4. Migraña.

De acuerdo con la *Revised International Headache Society criteria for chronic migraine* (Tabla 4) se realizó el diagnóstico de migraña crónica.

3.4. Características anatómicas del foramen oval.

3.4.1. Aneurisma del septo interauricular.

Se realizó el diagnóstico de ASA, con ecocardiografía transesofágica, cuando se objetivó el desplazamiento superior a 10mm del septo interauricular con el ciclo respiratorio.

3.4.2. Septo hipermóvil.

Se realizó por ETE, según criterio del ecocardiografista.

3.4.3. Válvula de Eustaquio y red de Chiari.

Se realizó el diagnóstico por ETE.

3.4.4. Características del shunt a través del foramen.

Se valoró la presencia de un shunt con las siguientes técnicas:

- Doppler-color.
- Test de burbujas. Realizado con la inyección de 10cc de suero salino agitado en vía venosa periférica.

Fue evaluado el sentido del shunt: desde aurícula derecha a izquierda, izquierda a derecha o en ambos sentidos. De igual forma se evaluaron los condicionantes del shunt: en reposo o con maniobra de Valsalva.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para la migraña crónica. *Tabla obtenida y traducida de Headache Classification C, Olesen J, Bousser MG, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine³⁰⁵.*

A. Cefalea (tensional y/o migrañosa) al menos 15 días al mes durante 3 meses
B. Pacientes que han tenido al menos cinco ataques de migraña sin aura
C. En más de 8 días al mes durante 3 meses ha presentado los criterios C1 y/o C2
C1. Dos de los siguientes criterios:
a. Localización unilateral
b. Pulsatilidad
c. Intensidad moderada o grave
d. Intensificación por actividades rutinarias (caminar, subir escaleras)
Uno de los siguientes:
e. Náuseas o vómitos
f. Fotofobia y/o fonofobia
C2. Mejoría de los síntomas con triptanos o ergotamina (y derivados)
D. No relacionado con el uso de medicamentos y no atribuida a otra enfermedad

3.5. Trastornos de la coagulación.

Trastorno de hipercoagulabilidad o trombofilia, indistintamente, es un estado hereditario o adquirido, de predisposición a la trombosis. Existen diferentes situaciones de

hipercoagulabilidad. En este estudio se consideró por frecuencia y no ser transitorios, los siguientes estados de hipercoagulabilidad:

- Déficit de antitrombina III.
- Déficit de proteína C.
- Déficit de proteína S.
- Factor V Leiden.
- Mutación del gen de la protrombina.
- Hiperhomocisteinemia.
- Síndrome antifosfolípidos.
- Elevación en la concentración de Lipoproteína (a).

Un hematólogo formó parte del comité creado para seleccionar los pacientes candidatos al procedimiento y supervisó todos los diagnósticos de hipercoagulabilidad.

3.5.1. Déficit de antitrombina III.

El *screening* del déficit de Antitrombina III se realiza con el test de actividad funcional, en concreto con el test colorimétrico de STA®-Stachrom® ATIII (*Diagnostica Stago, Inc.*). Utiliza trombina bovina liofilizada 12 NIH (*National Institute of Health, US*) unidades/mL.

3.5.2. Déficit de proteína C.

El *screening* del déficit de Proteína C se realiza con el test de coagulación de STA®- Staclot® Protein C (*Diagnostica Stago, Inc.*). Determina el nivel funcional de proteína C. Utiliza plasma humano liofilizado, libre de proteína C; extracto de veneno de Agkistrodon c. contortrix altamente purificado para la activación de proteína C liofilizado con un activador de proteína C específico para el test.

3.5.3. Déficit de proteína S.

El *screening* del déficit de Proteína S se realizó con el test de coagulación de STA®- Staclot® Protein S (*Diagnostica Stago, Inc.*). Determina el nivel funcional de proteína S para la inhibición de factor Va. Utiliza plasma humano liofilizado, libre de proteína S, proteína C activada humana liofilizada y factor Va bovino liofilizado.

3.5.4. Factor V Leiden.

El diagnóstico se realiza utilizando el Método Invader® (*Third Wave Technologies, Inc.*). Constituye un sistema de microtitulación que no precisa reacción en cadena de la polimerasa.

3.5.5. Mutación gen de la protrombina.

El diagnóstico se realizó utilizando el Método Invader® (*Third Wave Technologies, Inc.*). Constituye un sistema de microtitulación que no precisa reacción en cadena de la polimerasa.

3.5.6. Hiperhomocisteinemia.

La determinación de homocisteína se realizó usando reactivos de *Genzyme Corporation*. Se consideró diagnóstico cifras de homocisteína superior a 13 $\mu\text{mol/L}$.

3.5.7. Síndrome antifosfolípidos.

La determinación de anticuerpos anticardiolipina se realizó por ELISA. Los anticuerpos aCL-IgG se realizó con el test QUANTA Lite® ACA IgG III y los anticuerpos aCL-IgM con el test QUANTA Lite® ACA IgM III (*Inova Diagnostic, Inc.*). La determinación de AL se realizó utilizando el test PTT-LA (*Diagnostica Stago, Inc*) para el *screening*. Éste constituye una variante del TTPA que utiliza una pequeña cantidad de fosfolípidos. Para el diagnóstico de confirmación se utilizó el test Staclot® LA (*Diagnostica Stago, Inc.*) que utiliza el TTPA con o sin HPP (*Hexagonal Phase Phospholipids*).

3.5.8. Elevación en la concentración de lipoproteína (a).

La determinación de Lp (a) se realizó mediante tests inmunológicos. Se consideró diagnóstico cifras de Lp (a) superiores a 30 mg/dL.

3.6. Variables del procedimiento.

3.6.1. Dispositivo utilizado.

Los dispositivos utilizados, a criterio del operador, fueron:

- AMPLATZER™ Multi-Fenestrated Septal Occluder-”Cribiform” (*St. Jude Medical, Inc.*).
- AMPLATZER™ Septal Occluder (*St. Jude Medical, Inc.*).
- GORE® HELEX® Septal Occluder (*W. L. Gore and Associates, Inc.*).

- CardioSEAL® STARFlex™ Septal Occlusion System with QwikLoad™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*).
- Sideris Buttoned Device (*Custom Medical Devices, Inc.*).
- Premere™ PFO Closure System (*St. Jude Medical, Inc.*).

3.6.2. Éxito del procedimiento.

La variable éxito del procedimiento se utilizó para indicar en qué pacientes se consiguió implantar el dispositivo en el foramen (Tabla 5).

3.6.3. Cierre efectivo del foramen.

La variable cierre efectivo del dispositivo indica qué pacientes no presentaron un shunt moderado o grave, por ecocardiografía, a las 24 horas del procedimiento.

La valoración del shunt se realizó por un ecocardiografista experto independiente al estudio, mediante Doppler-color y test de burbujas para evaluar la presencia de *shunt* residual.

Por Doppler-color un flujo moderado-grave se consideró un *jet* > 3mm de diámetro.

3.6.3.1. Test de burbujas.

La presencia de shunt intracardiaco por un FOP se caracteriza por la presencia de microburbujas en la aurícula izquierda en los tres latidos siguientes de la opacificación de la aurícula derecha³⁰⁶. La severidad del shunt se establece según la siguiente escala:

- Ninguna o trivial: < 3 microburbujas en aurícula izquierda.
- Pequeña: 3-9 microburbujas en aurícula izquierda.
- Moderada: 10-30 microburbujas en aurícula izquierda.
- Grave: >30 microburbujas en aurícula izquierda.

3.6.4. Complicaciones durante el procedimiento.

Constituyen las variables de seguridad. Las complicaciones del procedimiento que se registraron fueron: derrame pericárdico, embolización del dispositivo en los primeros 30 días, ACV isquémico o AIT en los primeros 30 días y muerte durante el procedimiento (Tabla 5).

3.7. Eventos en el seguimiento.

3.7.1. *Infarto cerebral, accidente isquémico transitorio y evento isquémico neurológico.*

Se registraron los infartos cerebrales ocurridos en el seguimiento, así como los accidentes isquémicos transitorios. Se define accidente isquémico transitorio como aquel déficit focal neurológico, presumiblemente debido a isquemia, cuyos síntomas duran menos de 24 horas y que no se asocia con un nuevo, neuroanatómicamente relevante, infarto cerebral en la TC o en la RMN. Se creó una variable combinada llamada “evento isquémico neurológico” que agrupa el Infarto cerebral y el accidente isquémico neurológico (Tabla 5).

3.7.2. *Reintervención en el seguimiento.*

Se valoró la reintervención percutánea en el seguimiento por migración del dispositivo o por la presencia de shunt residual (Tabla 5).

3.7.3. *Muerte en el seguimiento.*

Se recogieron las muertes en el seguimiento y se identificaron la muertes de causa neurológica por ACV isquémico o hemorragia intracraneal.

La mortalidad neurológica constituye uno de los objetivos de eficacia (Tabla 5).

Tabla 5. Principales variables de éxito, efectividad, eficacia y seguridad analizadas.

Éxito del procedimiento
Se consigue implantar el dispositivo en el foramen
Efectividad del procedimiento
Ausencia o shunt ligero residual a las 24 horas del procedimiento
Variables de seguridad
Mortalidad en la intervención
Evento isquémico neurológico en los primeros 30 días
Taponamiento cardíaco
Embolización del dispositivo en los primeros 30 días
Eficacia del procedimiento
Fenómenos neurológicos isquémicos
Reintervención en el seguimiento
Mortalidad de causa neurológica

4. ASPECTOS ÉTICOS.

La inclusión de pacientes se llevó a cabo previo consentimiento informado, según la legislación vigente del estado de *Massachusetts (United States)*. Todas las actividades fueron aprobadas por comité de investigación del *Massachusetts General Hospital (Partners Human Research Committee)*.

MÉTODOS

5. MÉTODO.

5.1. Visita basal.

En la visita basal se comprobó que el paciente cumplía los criterios de inclusión, dando su consentimiento a participar en el estudio, y no presentaba ninguno de los criterios de exclusión.

En esta visita se recogen las variables clínicas descritas con anterioridad:

- Hipertensión arterial sistémica.
- Dislipemia.
- Hábito de fumar.
- Diabetes mellitus.
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.
- Indicación del cierre del foramen oval.

A todos los pacientes candidatos al cierre del foramen se les había practicado un ETE, el cual, fue diagnóstico de confirmación y aportó información anatómica complementaria:

- Aneurisma del septo interauricular y septo hiper móvil.
- Válvula de Eustaquio y red de Chiari.
- Características del shunt a través del foramen.

Todos los pacientes incluidos tenían un estudio de hipercoagulabilidad supervisado por un hematólogo que formaba parte del comité de selección de candidatos para el cierre del foramen. Se incluyeron estados de hipercoagulabilidad, heredados o adquiridos, permanentes en el tiempo, como ya han sido descritos:

- Déficit de antitrombina III.
- Déficit de proteína C.
- Déficit de proteína S.
- Factor V Leiden.
- Mutación del gen de la protrombina.
- Hiperhomocisteinemia.
- Síndrome antifosfolípidos.
- Elevación en la concentración de Lipoproteína (a).

En los pacientes candidatos al cierre del foramen por ictus criptogénico, se realizó además un angio-TC y/o angio-RMN, una ecografía Doppler de troncos supraaórticos y monitorización electrocardiográfica durante 24 horas (Holter).

En estos pacientes se realizó una evaluación vascular en extremidades inferiores para la detección de trombosis venosa profunda. El diagnóstico se estableció mediante Doppler y en casos determinados venografía. Además se realizó en la mayor parte de los pacientes venografía por resonancia magnética de la pelvis para la identificación del síndrome de May-Thurner.

5.2. Procedimiento.

El cierre del foramen oval se llevó a cabo utilizando dispositivos AMPLATZER™ (*St. Jude Medial, Inc.*), dispositivos GORE® HELEX® (*W. L. Gore and Associates, Inc.*), dispositivos CardioSEAL® STARFlex™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*), dispositivos Sideris Buttoned Devices (*Custom Medical Devices, Inc.*) y dispositivos Premere™ (*St. Jude Medial, Inc.*).

El dispositivo Sideris se implantó en pacientes con embolismo paradójico y foramen oval como parte de un ensayo clínico multicéntrico aprobado por la US *Food and Drug Administration* (FDA) y el *Massachusetts General Hospital Investigational Review Board*.

El dispositivo CardioSEAL fue usado tras su aprobación como dispositivo de exención humanitaria por el US FDA y tras la creación de un registro aprobado por el *Massachusetts General Hospital Investigational Review Board*.

El procedimiento se llevó a cabo con anestesia general, con ecocardiografía intracardiaca o con ecocardiografía transesofágica, guiado por fluoroscopia. Los pacientes recibieron cefazolina (1g, intravenoso) en el momento del procedimiento y cada 8 horas hasta completar tres dosis. Se utilizó vancomicina (1g, intravenoso) en el momento del procedimiento y 12 horas después en los alérgicos a Penicilina. Los pacientes fueron anticoagulados con heparina intravenosa (70 a 100 U/kg). Antes del implante del dispositivo se realizó un cateterismo diagnóstico por arteria femoral derecha y vena femoral derecha: se realizaron mediciones hemodinámicas y de saturación de oxígeno. Se utilizó un catéter Goodale Lubin (7 French) para cruzar el foramen oval. El catéter se situó en la arteria pulmonar superior derecha y se intercambió, con la ayuda

de una guía de intercambio de 0,035 pulgadas, por un catéter *pigtail* (5,5 French) con marcas radio-opacas de 1 cm. Se realizó una angiografía en oblicua anterior izquierda con craneal. A continuación se retiró el catéter *pigtail* con la ayuda de la guía y se intercambió por un balón de medir el defecto septal. Posteriormente se intercambió por la vaina de Mullins (10 u 11 French). Se eligió un dispositivo con un diámetro del doble del diámetro del foramen oval y se avanzó a través de la vaina de Mullins implantándose con guía ecocardiográfica y fluoroscópica. Un cierre eficaz del dispositivo se demostró con ecocardiografía con flujo Doppler-color y con test de burbujas. Además se realizó una angiografía con contraste en aurícula derecha en oblicua anterior izquierda craneal¹¹⁹.

5.3. Tratamiento tras la intervención.

Los pacientes recibieron AAS (81 o 325 mg diarios) y/o clopidogrel a criterio del operador. Los pacientes que requirieron anticoagulación con warfarina por otras causas, como trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar fueron tratados con heparina de bajo peso molecular hasta que los niveles de warfarina se encontraron en rango terapéutico. Los pacientes recibieron profilaxis para endocarditis infecciosa en los 6 meses posteriores a la realización del procedimiento¹¹⁹.

5.4. Estados de hipercoagulabilidad.

Los pacientes con un estado de hipercoagulabilidad, un único evento tromboembólico venoso y un factor de riesgo reversible para fenómenos trombóticos, fueron anticoagulados con warfarina por tres meses y posteriormente tratados con AAS. Aquellos pacientes con un estado de hipercoagulabilidad y dos o más eventos embólicos recibieron warfarina de forma indefinida. Los paciente con síndrome antifosfolípidos y un sólo evento tromboembólico recibieron warfarina de forma indefinida¹¹⁹.

5.5. Seguimiento.

5.5.1. Seguimiento a corto plazo.

Se realizó una radiografía de tórax, un electrocardiograma y un ETT a todos los pacientes tras el procedimiento y antes del alta hospitalaria para descartar complicaciones¹¹⁹.

5.5.2. Seguimiento a largo plazo.

Se realizó un seguimiento clínico ambulatorio a todos los pacientes a las 4-6 semanas, 6 meses y de forma anual durante 5 años tras el procedimiento. Se realizó un ETT en cada visita para evaluar la presencia de shunt residual u otras anomalías relacionadas con el dispositivo. Se practicó un test de burbujas en cada ecocardiograma.

Se realizó una evaluación neurológica por un especialista a aquellos pacientes que presentaron una recurrencia de un evento tromboembólico. Según criterios del neurólogo se practicó la apropiada prueba de imagen.

Se realizaron seguimientos telefónicos y se revisaron las historias clínicas de los pacientes que se perdieron en el seguimiento clínico para cumplir con los objetivos del presente estudio¹¹⁹.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se diseñó un formulario específico para la recogida de datos en la base informática formato *Microsoft Office Excel*, versión 2003. El análisis estadístico se practicó mediante el paquete informático SPSS, versión 20.

Las variables continuas con distribución normal se expresan con la media y la desviación estándar (DE). Se utilizó la mediana y el rango intercuartílico para aquellas variables continuas con distribución no normal.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje.

Para la comparación de variables continuas con distribución normal se utilizó el test T Student.

Para la comparación de variables cualitativas en tablas de contingencia 2x2 se utilizó el test Chi cuadrado de Pearson (X^2) y el test exacto de Fisher en las situaciones apropiadas (tabla de contingencia 2x2 en las que los valores esperados en al menos una casilla sean menores de 5).

La comparación de variables cualitativas en tablas de contingencia superiores a 2x2 se llevó a cabo con el test V Cramer (Φ_c).

El análisis de supervivencia se llevó a cabo con curvas de Kaplan Meier.

El nivel de significación establecido en todos ellos fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATÓMICAS DE LA POBLACIÓN.

1.1. Variables demográficas.

800 pacientes fueron remitidos para el cierre percutáneo del FOP. Los pacientes referidos para el cierre del foramen oval constituían una población joven, con una edad media de 49 años, balanceada respecto a la proporción de hombres y mujeres. El 93% de la población lo formaban personas de raza caucásica (Tabla 6).

1.2. Factores de riesgo cardiovascular clásicos.

En cuanto a la prevalencia de factores cardiovascular clásicos la hipertensión y la dislipemia fueron los más frecuentes afectando cada uno a un 30% de la población referida. Sólo un 6% presentaban diabetes mellitus. Respecto al tabaquismo, un 25% eran exfumadores y el 9% eran fumadores en el momento de ser incluidos. En torno al 10% presentaban algún antecedente familiar de cardiopatía isquémica de acuerdo con la definición establecida (Tabla 7).

1.3. Variables relacionadas con la trombosis venosa profunda.

La revisión de todos los casos mostró un 10% de antecedentes de trombosis venosa profunda (Tabla 8). El análisis de las venografías practicadas de acuerdo con el criterio médico reveló un 13% de prevalencia de síndrome de May-Thurner (Tabla 9).

1.4. Indicaciones del cierre del foramen oval.

En relación con las indicaciones para el cierre del foramen oval los episodios embólicos constituyeron la principal. 768 pacientes (96%) fueron referidos por ictus isquémico criptogénico o embolismo periférico. Un 70% fueron referidos por un primer infarto cerebral y un 16% lo hicieron por un primer accidente isquémico transitorio. Tan sólo el 7% de los pacientes fueron referidos tras eventos neurológicos de repetición. 12 pacientes referidos por migraña lo hicieron en el contexto de un ensayo clínico (Tabla 10).

1.5. Características anatómicas del foramen oval.

Las características anatómicas de la población obtenidas por ETE revelaron un 25% de presencia de ASA y un 17% de septo hiper móvil según criterio del ecocardiografista. La dirección del shunt era derecha - izquierda en el 87% de los casos y se detectó con la maniobra del Valsalva en el 85%. La presencia de la red de Chiari sólo se evidenció en 11 pacientes (1,4%) (Tabla 11).

1.6. Características basales de la población referida por ictus criptogénico.

Del grupo global de 800 pacientes, 749 pacientes fueron remitidos por ictus criptogénico (infarto cerebral o accidente isquémico transitorio). La mediana de edad en este grupo fue de 49 años, el 53,1% eran varones y el 93,1% de raza caucásica.

Respecto a la distribución de factores de riesgo cardiovascular el 29,8% eran varones, un 34,2% tenían dislipemia asociada, el 5,6% eran diabéticos y un 10,8% tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular asociada. Un 9,1% eran fumadores en el momento de la inclusión, el 25% eran exfumadores y un 66% nunca habían fumado.

Tan sólo un 0,9% habían presentado un episodio de trombosis venosa profunda asociada y en un 12,9% se detectó un síndrome de May-Thurner.

La prevalencia de migraña en esta subpoblación fue del 12,7%.

Las indicaciones para el cierre percutáneo fueron el infarto cerebral en un 75,3%, el accidente isquémico transitorio en un 17,5% y haber tenido repetidos episodios de ictus en un 7,2%.

En cuanto a las características ecocardiográficas basales: en el 86% la dirección del shunt era derecha - izquierda, se detectó la presencia de un ASA en un 25,8%, un septo hiper móvil en un 18% y se halló una válvula de Eustaquio prominente en un 1,3%.

Tabla 6. Variables demográficas en la población referida para el cierre de foramen oval permeable. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis salvo que sea especificado de otra manera.

800 pacientes	
Edad (mediana, rango intercuartílico)	49 (40-60)
Género masculino	418 (52,3)
Raza	
Caucásica	746 (93,3)
Afroamericana	16 (2,0)
Hispánica	29 (3,6)
Asiática	9 (1,1)

Tabla 7. Factores de riesgo cardiovascular en la población referida para el cierre de foramen oval permeable. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

800 pacientes	
Hipertensión	245 (30,6)
Dislipemia	276 (34,5)
Diabetes mellitus	48 (6,0)
Tabaquismo	
Fumadores	75 (9,4)
Exfumadores	201 (25,1)
No fumadores	524 (65,5)
Historia familiar de cardiopatía isquémica	82 (10,3)

Tabla 8. Trombosis venosa profunda en la población referida para el cierre de foramen oval permeable. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

800 pacientes	
Trombosis venosa profunda	10 (1,3)

Tabla 9. Síndrome de May-Thurner en la población referida para el cierre del foramen oval permeable. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

646 pacientes	
Síndrome May-Thurner	88 (13,6)

Tabla 10. Indicaciones para el cierre del foramen oval. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

800 pacientes	
Ictus isquémico	
Infarto cerebral*	564 (70,5)
Accidente isquémico transitorio	131 (16,4)
Eventos isquémicos cerebrales múltiples	54 (6,8)
Embolismo periférico*	22 (2,4)
Síndrome platipnea-ortodesoxia	18 (2,3)
Migraña	12 (1,5)
Otras indicaciones	2 (0,3)

*Tres pacientes presentaron infarto cerebral y embolismo periférico.

Tabla 11. Características anatómicas del foramen oval en la población referida para el cierre percutáneo. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

	800 pacientes
ASA	203 (25,4)
Septo hipermóvil	139 (17,4)
Válvula de Eustaquio y red de Chiari	11 (1,4)
Condicionantes del shunt	
En reposo	119 (14,9)
Con la maniobra de Valsalva	232 (29,0)
En ambas situaciones	449 (56,1)
Sentido del shunt	
Derecha - izquierda	694 (86,8)
Izquierda-derecha	55 (6,9)
Bidireccional	51 (6,4)

Abreviaturas: ASA: Aneurisma del Septo interAuricular.

2. FRECUENCIA Y TIPOS DE ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD.

2.1. Estados de hipercoagulabilidad.

Se identificó la presencia de un estado de hipercoagulabilidad en 239 pacientes (29,8%). El análisis de la población referida con alguno de los estados de hipercoagulabilidad previamente definidos mostró la presencia de un síndrome antifosfolípidos en 82 pacientes (32,6%), una elevación de lipoproteína (a) en 78 pacientes (34,3%) y la hiperhomocisteinemia en 23 pacientes (9,6%). Respecto a los estados de hipercoagulabilidad heredados clásicos el más frecuente fue la presencia de un déficit funcional en la proteína S que se detectó en 30 pacientes (12,6%), el factor V Leiden se detectó en 27 pacientes (11,3%), la mutación clásica en el gen de la protrombina en 22 pacientes (9,2%), el déficit funcional de antitrombina III se detectó en 17 pacientes (7,1%) y el déficit de proteína C se detectó en 7 pacientes (2,9%) (Figura 12).

2.2. Asociación de estados de hipercoagulabilidad.

La asociación de estados de hipercoagulabilidad se halló en 37 pacientes (15,5%). Un paciente (0,4%) presentó hasta 4 estados procoagulantes (hiperhomocisteinemia, mutación en el gen de la protrombina, factor V Leiden y elevación en la concentración de lipoproteína (a)). En cuatro casos (1,7%) se detectaron 3 estados de hipercoagulabilidad y en los 32 (13,4%) restantes la asociación fue de 2 situaciones procoagulantes.

La asociación más frecuente fue la presencia de síndrome antifosfolípidos con la elevación en la concentración de lipoproteína (a). Esta situación se dio hasta en 10 pacientes.

2.3. Análisis de estados de hipercoagulabilidad en la población referida por ictus criptogénico.

En 749 pacientes referidos por ictus criptogénico o embolismo periférico la presencia de un estado de hipercoagulabilidad se encontró en un 30,2%. La presencia de síndrome antifosfolípidos se encuentra en un 10%, una elevación de lipoproteína (a) en un 10,3%, el déficit de proteína S en un 3,7%, la presencia de factor V Leiden en un 3,2%, la hiperhomocisteinemia en un 3,1%, la mutación en el gen de la protrombina se halló en 2,8%, en 2,3% se encontró un déficit en la actividad de antitrombina III y en 0,9% un déficit en la actividad de proteína C.

RESULTADOS

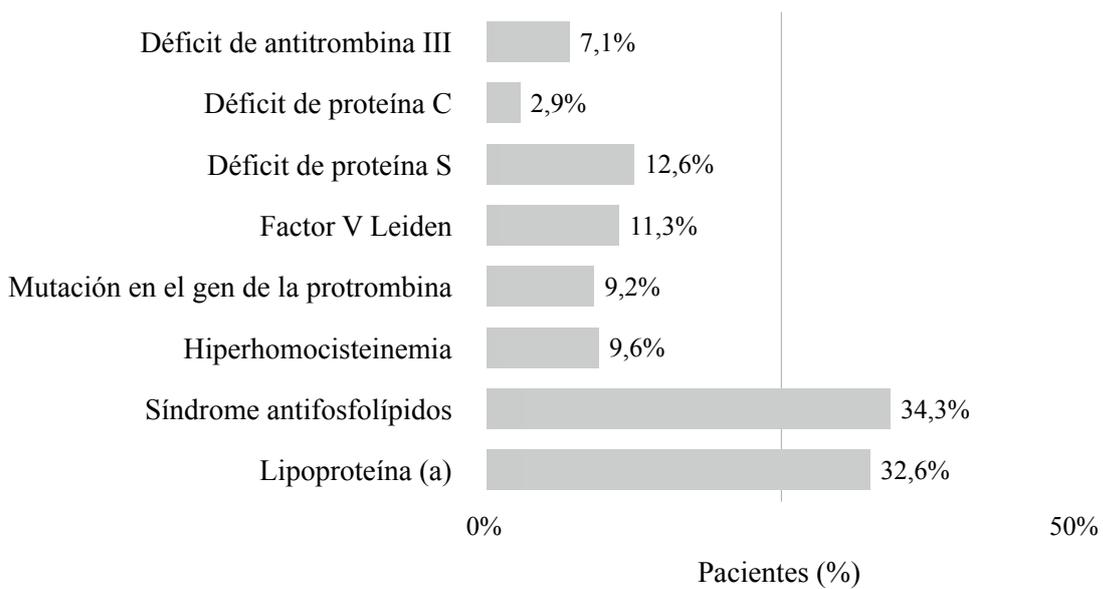


Figura 12. Frecuencia de los diferentes estados de hipercoagulabilidad. Porcentaje sobre 239 pacientes.

3. ÉXITO, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL.

3.1. Dispositivos utilizados.

El cierre percutáneo se realizó, finalmente, con un dispositivo en 793 pacientes. Un paciente precisó varios dispositivos y en seis pacientes no se implantó dispositivo alguno. En el 60% de los pacientes se implantó un dispositivo AMPLATZER™ (*St. Jude Medical, Inc.*); en 303 pacientes se utilizó el dispositivo *Multi-Fenestrated Septal Occluder- "Cribiform"* y en 178 se utilizó el dispositivo *Septal Occluder "clásico"*. En 228 pacientes se utilizó un dispositivo CardioSEAL® STARFlex™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*). El dispositivo de GORE® HELEX® (*W. L. Gore and Associates, Inc.*) se utilizó en 47 pacientes y los dispositivos Sideris Buttoned Devices (*Custom Medical Devices, Inc.*) en 35 pacientes. Tan sólo en dos ocasiones se utilizó el dispositivo Premere™ (*St. Jude Medical, Inc.*) (Figura 13).

3.2. Éxito del procedimiento.

La variable éxito del procedimiento, anteriormente definida como en qué pacientes se consiguió implantar el dispositivo en el foramen, se logró en 794 pacientes. En dos pacientes (0,3%) no se logró identificar la presencia del foramen oval durante la intervención, en tres pacientes (0,4%) las características anatómicas impidieron el despliegue seguro del dispositivo. El último paciente sufrió daño en la válvula mitral durante la retirada de un dispositivo embolizado, precisando cirugía cardíaca y sellado quirúrgico del foramen.

3.3. Efectividad del cierre percutáneo según dispositivo.

La efectividad del cierre percutáneo definida como la ausencia de shunt significativo (moderado o grave) a las 24 horas del procedimiento se logró en 737 pacientes, un 92,8% de la población en la que se consiguió implantar el dispositivo.

El análisis comparativo según el dispositivo implantado no reveló diferencia significativa en la efectividad (Tabla 12). Con los dispositivos AMPLATZER™ (*St. Jude Medical, Inc.*) la efectividad se encuentra en el 92%, con el dispositivo CardioSEAL® STARFlex™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*) la efectividad está en torno al 95% (Figura 14).

3.4. Seguridad del cierre percutáneo del foramen oval permeable. Complicaciones del procedimiento.

Se produjo una muerte durante el procedimiento por disección aórtica y taponamiento cardíaco. Se produjo taponamiento cardíaco en 6 pacientes, incluyendo el paciente que falleció y un paciente en el que no se pudo implantar el dispositivo (procedimiento no exitoso). La embolización del dispositivo se produjo en 4 pacientes, uno de los cuales precisó cirugía cardíaca para retirar el dispositivo (procedimiento no exitoso). Se produjo un accidente isquémico transitorio en un paciente (Tabla 13).

3.5. Éxito, efectividad y seguridad del cierre percutáneo del foramen oval en la población referida por ictus criptogénico.

El éxito del procedimiento se obtuvo en el 99,6% de los pacientes con ictus criptogénico remitidos para el cierre del foramen oval. En un 60% se implantó un dispositivo AMPLATZER™ (*St. Jude Medical, Inc.*), el dispositivo CarioSEAL/STARFlex (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*) se utilizó en el 29,9% de los casos. Menos frecuente fue la utilización de los dispositivos GORE® HELEX® (*W. L. Gore and Associates, Inc.*) en un 5,4% y Sideris Buttoned Devices (*Custom Medical Devices, Inc.*) en un 4,7%.

La efectividad del cierre percutáneo con los dispositivos utilizados en esta subpoblación fue del 92,3%.

No se produjo ninguna muerte durante el procedimiento, ni en los primeros 30 días. En 3 pacientes (0,4%) se produjo la embolización del dispositivo en las primeras 48 horas, en uno de estos pacientes se abortó el procedimiento. Se produjo taponamiento cardíaco en 3 pacientes (0,4%) y un paciente presentó un episodio de trombosis venosa profunda (0,1%). Se produjo un accidente isquémico transitorio en un paciente (0,1%) en los primeros 30 días del procedimiento.

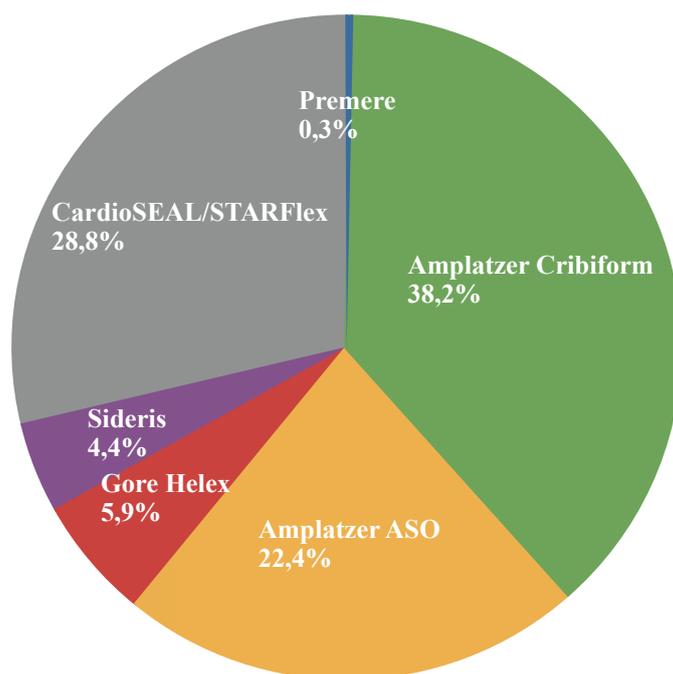


Figura 13. Diferentes dispositivos utilizados. Porcentaje sobre 793 pacientes. Abreviaturas: ASO: *Atrial Septal Occluder*.

Tabla 12. Shunt residual a las 24 horas del procedimiento según dispositivo implantado.

Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis. p: 0,167.

	Cierre efectivo				
	Total	Sin shunt	Ligero	Moderado	Grave
Total	794	678 (85,4)	59 (7,4)	27 (3,4)	30 (3,8)
Amplatzer Cribiform	303	258 (85,2)	20 (6,6)	8 (2,6)	17 (5,6)
Amplatzer ASO	178	151 (84,8)	13 (7,3)	10 (5,6)	4 (2,3)
CardioSEAL/ SATARFLEX	228	200 (87,7)	18 (7,9)	6 (2,6)	4 (1,8)
Gore Helex	47	38 (80,8)	3 (6,4)	3 (6,4)	3 (6,4)
Sideris	35	29 (82,9)	4 (11,4)	0	2(5,7)
Premere	2	1 (50)	1 (50)	0	0
Varios dispositivos	1	1 (100)	0	0	0

Abreviaturas: ASO: *Atrial Septal Occluder*.

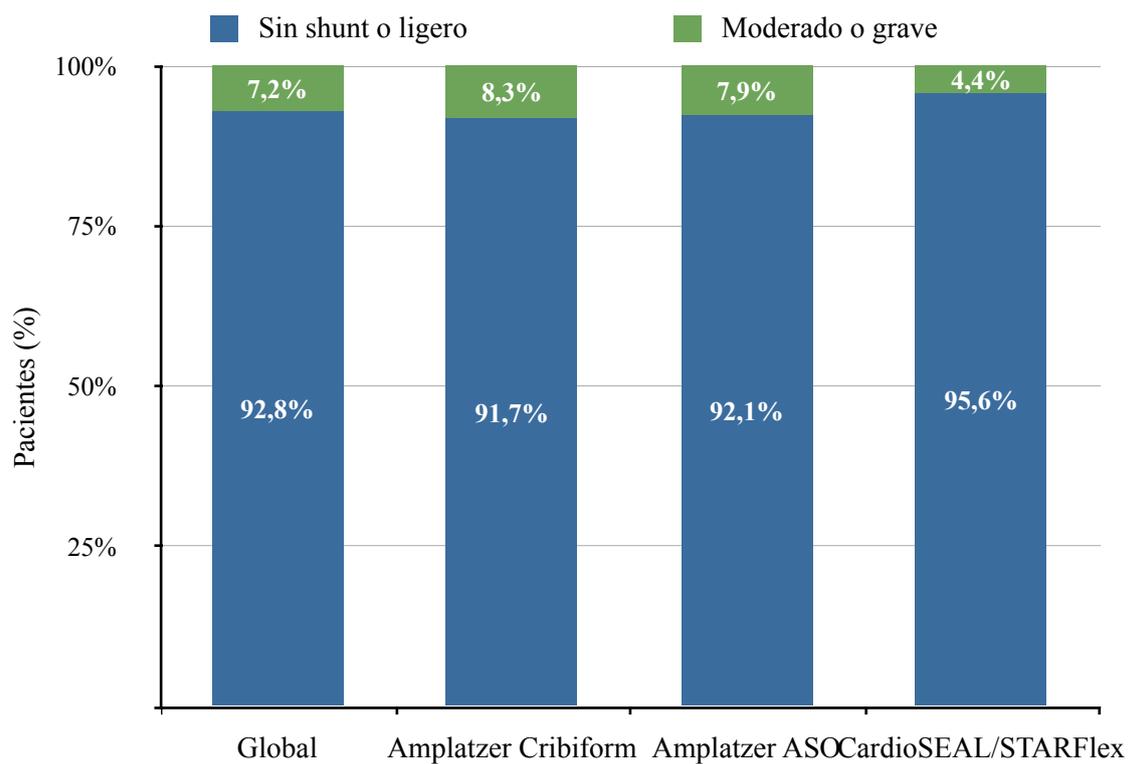


Figura 14. Eficacia global y de los principales dispositivos utilizados. Porcentaje sobre 794 pacientes en el grupo global, sobre 303 pacientes en AMPLATZER™ Cribiform (*St. Jude Medical, Inc.*), sobre 178 pacientes en AMPLATZER™ ASO (*St. Jude Medical, Inc.*) y sobre 228 pacientes en CardioSEAL® STARFlex™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*). p: 0,328. Abreviaturas: ASO: *Atrial Septal Occluder*.

Tabla 13. Complicaciones registradas en el procedimiento en la población referida para el cierre de foramen oval permeable. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

800 pacientes	
Mortalidad	1 (0,1)
Evento isquémico neurológico	
Infarto cerebral	0
Accidente isquémico transitorio	1 (0,1)
Embolización del dispositivo	4 (0,5)
Taponamiento cardíaco	6 (0,8)

4. INCIDENCIA DE ICTUS ISQUÉMICO, REINTERVENCIÓN Y MORTALIDAD NEUROLÓGICA TRAS EL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL EN EL SEGUIMIENTO.

4.1. Eventos isquémicos neurológicos.

La mediana de seguimiento fue de 37,1 meses (rango intercuartílico 15,7-59,9 meses) de los 800 pacientes. Se dispone de seguimiento en el 80,9% de los pacientes al año, 24,8% de los pacientes a 5 años y de 3,4% a 10 años.

Durante el seguimiento se produjeron 22 (2,8%) eventos neurológicos: 12 (1,5%) infartos cerebrales y 10 (1,3%) accidentes isquémicos transitorios (Tabla 14). 21 (2,6%) episodios fueron recurrencias de eventos neurológicos y un accidente isquémico transitorio (0,1%) ocurrió en un paciente de novo. El análisis de la supervivencia mostró que a 5 y 10 años el 96,8% y el 91,6% respectivamente de los pacientes se encontraba libre de eventos isquémicos neurológicos (Figura 15).

4.2. Reintervención.

4.2.1. Análisis de la indicación para reintervención percutánea.

Durante el seguimiento se realizaron 38 reintervenciones (4,8%), de las que 33 (86,8%) lo fueron por shunt residual significativo. Un 8% fueron reintervenidos por embolización del dispositivo, hecho que se produjo en las primeras 48 horas en todos los casos. El 5,3% lo fueron por la presencia concomitante de una comunicación interauricular (Tabla 15).

4.2.2. Características anatómicas basales de los pacientes remitidos para reintervención.

El análisis retrospectivo de las características anatómicas obtenidas por ecocardiografía transesofágica de los pacientes reintervenidos reveló una tasa de aneurisma de septo interauricular del 37% y de red de Chiari de 5%. Estos porcentajes son ligeramente más altos que en la población no reintervenida si bien no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 16).

4.2.3. Análisis de la supervivencia libre de reintervención.

En el período de seguimiento se observó que a 5 y 10 años, el 94,3% y el 90,8% respectivamente de los pacientes no habían tenido que ser reintervenidos (Figura 16).

4.2.4. Reintervención según dispositivo implantado.

El análisis retrospectivo de los dispositivos primariamente implantados en la población reintervenida y en la no reintervenida mostró diferencias significativas. En los pacientes reintervenidos se implantó un dispositivo GORE® HELEX® (*W. L. Gore and Associates, Inc.*) en un 16% de los casos y un dispositivo Sideris Buttoned Devices (*Custom Medical Devices, Inc.*) en un 13% (Tabla 17).

En el análisis prospectivo las curvas de supervivencia libre de reintervención de GORE® HELEX® (*W. L. Gore and Associates, Inc.*) y de los dispositivos Sideris Buttoned Devices (*Custom Medical Devices, Inc.*) se separan del resto (Figura 17).

4.3. Mortalidad de causa neurológica en el seguimiento.

El análisis de la mortalidad en el seguimiento de los 800 pacientes reveló cuatro casos de muerte relacionada con eventos neurológicos. Dos pacientes fallecieron tras un infarto cerebral. Ambos casos en el contexto de una neoplasia de pulmón. Uno de los pacientes falleció tras una hemorragia subaracnoidea y el último paciente tras un ictus hemorrágico.

El análisis en el periodo de seguimiento mostró que a 5 y 10 años el 99,4% de los pacientes no habían presentado muerte neurológica (Figura 18).

La mortalidad global para todas las causas fue de 2,75%.

4.4. Eventos isquémicos neurológicos en la población referida por ictus criptogénico.

El análisis de la recurrencia de ictus en los 749 pacientes remitidos por esta indicación mostró que el infarto cerebral fue lo más frecuente, 1,6% de los pacientes en el período de seguimiento, el accidente isquémico transitorio se identificó en 1,2% de los pacientes. En resumen, un 2,8% de los paciente presentaron recurrencia de un fenómeno isquémico neurológico.

Tabla 14. Eventos isquémicos en el seguimiento en la población global. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

800 pacientes	
Evento isquémico neurológico	
Infarto cerebral	12 (1,5)
Accidente isquémico transitorio	10 (1,3)

Tabla 15. Indicaciones para la reintervención. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

38 pacientes	
Shunt residual significativo	33 (86,8)
Embolización	3 (7,9)
Defecto septal asociado	2 (5,3)

Tabla 16. Análisis comparativo de las características anatómicas basales de la población no reintervenida frente a la población reintervenida. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

	Población no reintervenida (n=762)	Población reintervenida (n=38)	p
ASA	189 (24,8)	14 (36,8)	0,096
Septo hipermóvil	131 (17,2)	8 (21,1)	0,54
Válvula de Eustaquio y red de Chiari	9 (1,2)	2 (5,3)	0,092
Condicionantes del shunt			0,905
En reposo	113 (14,8)	6 (15,8)	
Con la maniobra de Valsalva	220 (28,9)	12 (31,6)	
En ambas situaciones	429 (56,3)	20 (52,6)	
Sentido del shunt			0,344
Derecha - izquierda	664 (87,1)	30 (78,9)	
Izquierda-derecha	51 (6,7)	4 (10,5)	
Bidireccional	47 (6,2)	4 (10,5)	

Abreviaturas: ASA: Aneurisma del Septo interAuricular.

Tabla 17. Análisis comparativo de dispositivos primariamente implantados en la población no reintervenida frente a la población reintervenida. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis. p: 0,006.

	Población no reintervenida (n=755)	Población reintervenida (n=38)
Amplatzer Cribiform	294 (38,9)	9 (23,7)
Amplatzer ASO	169 (22,4)	9 (23,7)
Gore Helex	41 (5,4)	6 (15,8)
CardioSEAL/STARFLex	219 (29,0)	9 (23,7)
Sideris	30 (4,0)	5 (13,2)
Premere	2 (0,3)	0

Abreviaturas: ASO: *Atrial Septal Occluder*.

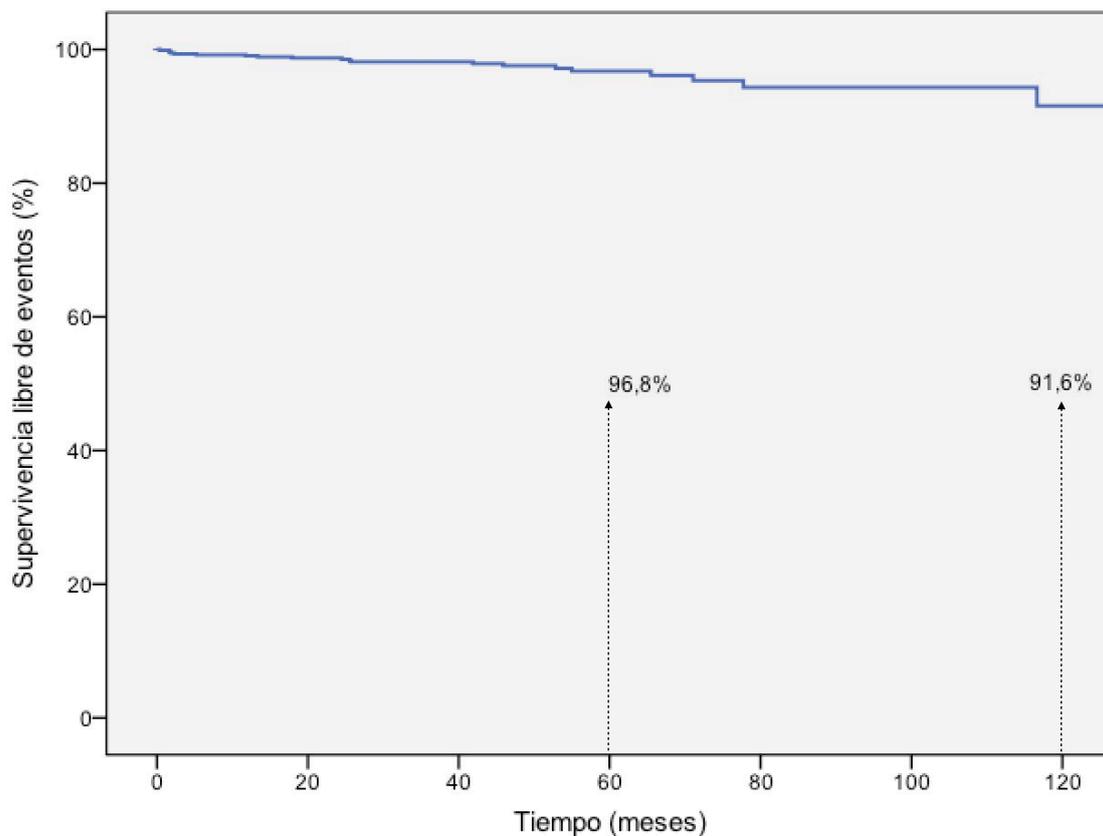


Figura 15. Supervivencia libre de eventos isquémicos neurológicos de la población referida para el cierre del foramen oval permeable. Los porcentajes representan la población libre de eventos a los 5 y a los 10 años.

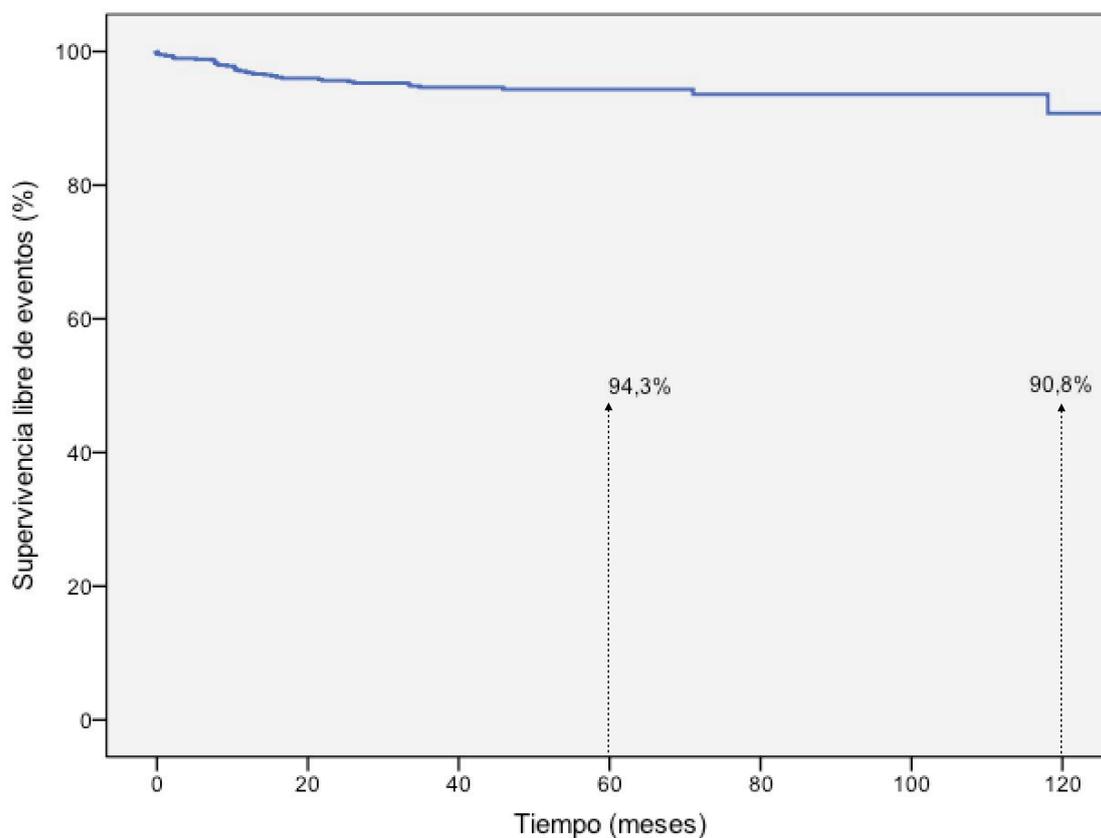


Figura 16. Supervivencia libre de reintervención de la población referida para el cierre del foramen oval permeable. Los porcentajes representan la población libre de eventos a los 5 y a los 10 años.

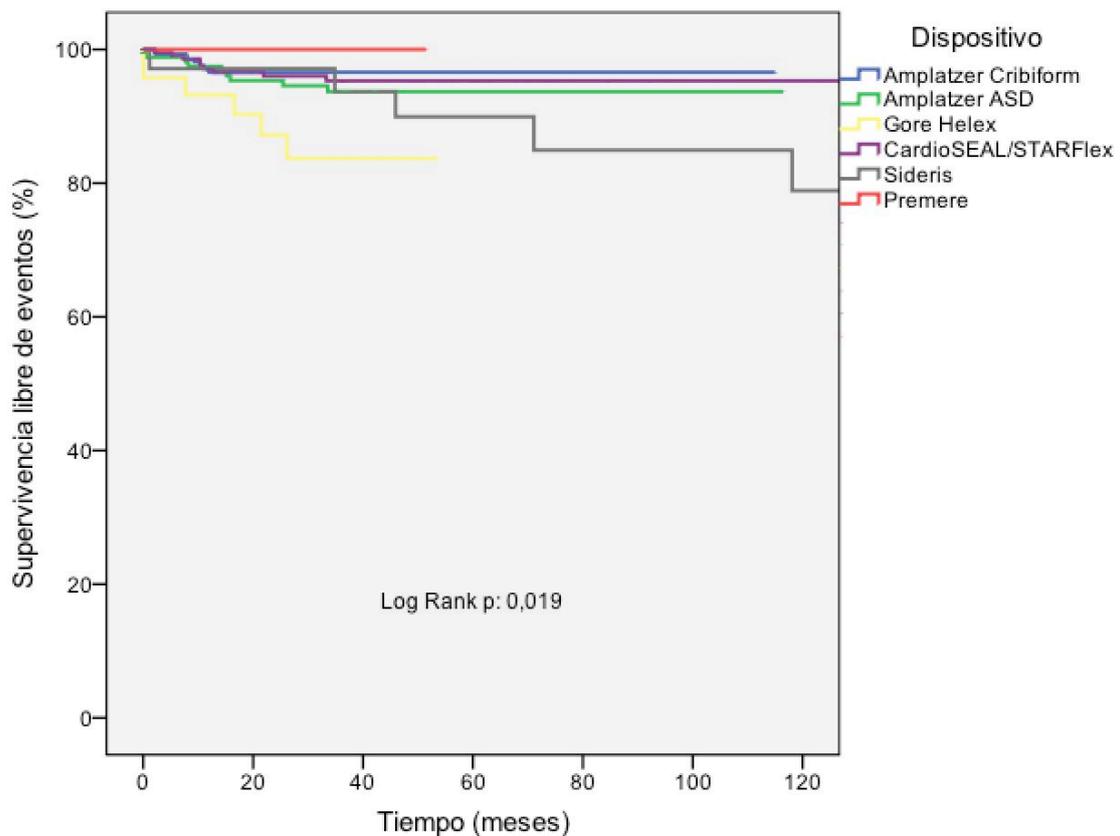


Figura 17. Supervivencia libre de reintervención en la población según dispositivo implantado.

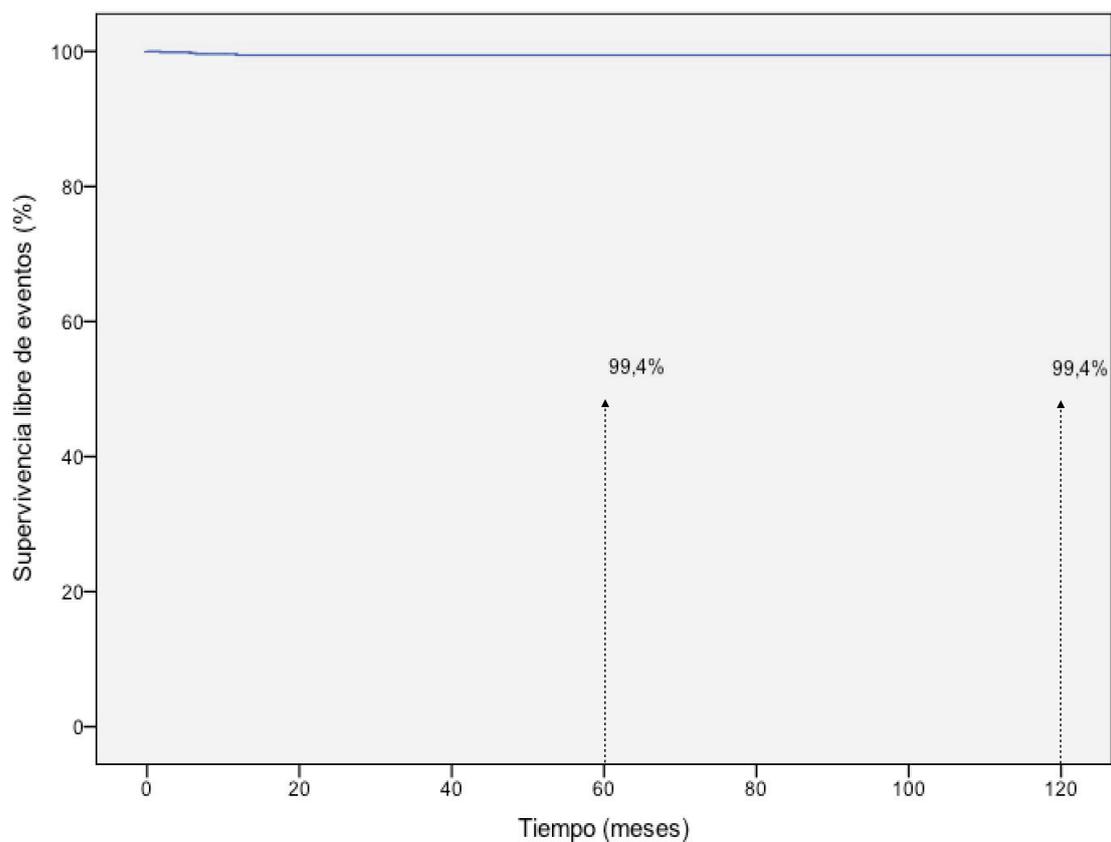


Figura 18. Supervivencia libre de mortalidad neurológica de la población referida para cierre del foramen oval permeable. Los porcentajes representan la población libre de eventos a los 5 y a los 10 años.

RESULTADOS

5. ESTUDIO COMPARATIVO DEL CIERRE DEL FORAMEN OVAL EN UNA POBLACIÓN CON Y SIN HIPERCOAGULABILIDAD.

5.1. Características basales en una población con y sin hipercoagulabilidad.

El análisis comparativo de las características en la población con estado de hipercoagulabilidad asociado y sin estado de hipercoagulabilidad no mostró diferencias significativas (Tabla 18). La media de edad en el grupo con hipercoagulabilidad fue de 49 años, el 52% de los pacientes eran varones y el 93% pertenecían a la raza caucásica.

Respecto a la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos el 32% tenía hipertensión arterial y el 38% dislipemia. La prevalencia de diabetes era del 6% y el 10% tenía un antecedente de enfermedad coronaria en la familia. El 26% eran exfumadores y 9% fumaba en el momento de ser incluido en el estudio.

Tan sólo un 2% de los pacientes presentaba un antecedente de trombosis venosa profunda y la prevalencia del síndrome de May-Thurner estaba en torno al 15%.

Las indicaciones para el cierre percutáneo fueron un primer infarto cerebral en el 70% de los casos, el 15% fue remitido tras un primer accidente isquémico transitorio. En el 10% de los casos se indicó el cierre por haber presentado más de un evento isquémico neurológico. El embolismo periférico fue indicación para el cierre en el 3% de los casos. No se encontraron diferencias significativas en el análisis comparativo con el grupo sin hipercoagulabilidad (Tabla 19).

Las características anatómicas de los grupos con alguno de los trastornos de hipercoagulabilidad reveló una prevalencia de ASA del 25%, septo hiper móvil del 18% y red de Chiari del 1%, sin diferencias significativas respecto al grupo sin trastorno de coagulación asociado. No se hallaron diferencias tampoco en el sentido del shunt, mayoritariamente derecha - izquierda ni en los condicionantes del shunt; el 71% de los casos tenía shunt espontáneo (Tabla 20).

5.2. Éxito y efectividad global del cierre percutáneo del foramen oval en una población con y sin hipercoagulabilidad.

El análisis comparativo de las variables obtenidas durante el procedimiento no reveló diferencias significativas en los dispositivos utilizados. En el grupo con algún trastorno de hipercoagulabilidad se utilizó en un 42% el dispositivo AMPLATZER™ Multi-Fenestrated Septal Occluder-”Cribiform” (*St. Jude Medical, Inc.*), el dispositivo AMPLATZER™ Septal Occluder (*St. Jude Medical, Inc.*) en un 20%, en el 30% el dispositivo CardioSEAL® STARFlex™ Septal Occlusion System with QwikLoad™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*) y con menor frecuencia el dispositivo GORE® HELEX® Septal Occluder (*W. L. Gore and Associates, Inc.*) en el 6% y el dispositivo Sideris Buttoned Device (*Custom Medical Devices, Inc.*) en el 1% (Figura 19).

La efectividad del cierre percutáneo en los pacientes con algún trastorno de hipercoagulación se situó en torno al 94%, no objetivándose diferencias significativas con los pacientes sin estado de hipercoagulabilidad (Figura 20).

5.3. Eficacia y seguridad del cierre percutáneo del foramen oval en una población con y sin hipercoagulabilidad.

El análisis comparativo de las variables objetivo del estudio no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Respecto a las variables objetivos primarios de seguridad se registró un accidente isquémico transitorio y ninguna muerte en los primeros 30 días. El análisis de las variables objetivos secundarios de seguridad identificó una embolización del dispositivo y 2 taponamientos cardíacos que precisaron pericardiocentesis en el grupo con trastornos de hipercoagulabilidad (Tabla 21).

En cuanto a las variables de eficacia, los casos con trastornos de hipercoagulabilidad presentaron una tasa de evento isquémico neurológico de 2,4%, reintervención de 5,4% y mortalidad de causa neurológica de 0,4% (Tabla 21). El análisis de la supervivencia libre de eventos isquémicos neurológicos no encontró diferencias significativas entre los grupos (Log Rank Test p: 0,349) (Figura 21). La supervivencia libre de reintervención no evidenció

diferencias significativas entre los grupos (Log Rank Test p: 0,523) (Figura 22). Se realizó un análisis de supervivencia de la variable combinada de eficacia (evento isquémico neurológico y reintervención) que no mostró diferencias significativas entre los grupos (Log Rank Test p: 0,119) (Figura 23)

Se hizo un análisis de supervivencia de variables combinadas de eficacia y seguridad, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos (eventos isquémicos neurológicos, reintervención, muerte durante el procedimiento o de causa neurológica) (Log Rank Test p: 0,122) (Figura 24).

5.4. Éxito, efectividad, eficacia y seguridad en la población referida por ictus criptogénico en una población con y sin hipercoagulabilidad.

Respecto a los 749 pacientes referidos por ictus criptogénico, se halló algún trastorno de hipercoagulabilidad en 226 pacientes (30,2%). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las características demográficas, factores de riesgo cardiovascular y características ecocardiográficas basales (Tabla 22).

El éxito, la efectividad del procedimiento y la tasa de eventos periprocedimiento fueron similares. Respecto al análisis del seguimiento a largo plazo no hubo diferencias respecto al evento isquémico neurológico, reintervención o muerte de causa neurológica (Tabla 23).

Tabla 18. Análisis comparativo de las características basales en pacientes sin y con hipercoagulabilidad. Los valores representan el porcentaje salvo que sea especificado de otra manera.

	Hipercoagulabilidad		p
	No (n=561)	Sí (239)	
Edad (media±DE)	50 (36-64)	49 (35-63)	0,239
Sexo	52,4	51,9	0,892
Raza			0,391
Caucásica	93,4	92,9	
Afroamericana	1,6	2,9	
Hispánica	3,6	3,8	
Asiática	1,4	0,4	
Hipertensión	30,1	31,8	0,638
Dislipemia	33	38,1	0,165
Diabetes	6,1	5,9	0,912
Tabaquismo			0,941
Fumadores	9,4	9,2	
Exfumadores	24,8	25,9	
No fumadores	65,8	64,9	
Historia familiar de cardiopatía isquémica	10,5	9,6	0,703
Trombosis venosa profunda	1,1	1,7	0,496
Síndrome May-Thurner (n=646)	12,9 (n=55)	15,1 (n=33)	0,443

Abreviaturas: DE: Desviación Estándar.

Tabla 19. Análisis comparativo de las indicaciones para el cierre percutáneo del foramen oval en pacientes sin y con hipercoagulabilidad. Los valores representan el porcentaje. p: 0,105.

	Hipercoagulabilidad	
	No (n=561)	Sí (n=239)
Evento cerebrovascular		
Infarto cerebral	70,8	69,9
Accidente isquémico transitorio	17,1	14,6
Eventos múltiples	5,3	10
Síndrome platipnea-ortodesoxia	2,9	0,8
Embolismo periférico	2,1	2,9
Migrañas	1,4	1,7
Otras	0,4	0

Tabla 20. Análisis comparativo de las características anatómicas de las poblaciones sin y con hipercoagulabilidad. Los valores representan el porcentaje.

	Hipercoagulabilidad		p
	No (561)	Sí (239)	
Aneurisma del septo interauricular	25,7	24,7	0,77
Septo hipermóvil	17,1	18	0,764
Válvula de Eustaquio y red de Chiari	1,6	0,8	0,602
Condicionantes del shunt			0,989
En reposo	15	14,6	
Con la maniobra de Valsalva	29,1	28,9	
En ambas situaciones	56	56,5	
Sentido del shunt			0,248
Derecha - izquierda	85,7	89,1	
Izquierda-derecha	7,8	4,6	
Bidireccional	6,4	6,3	

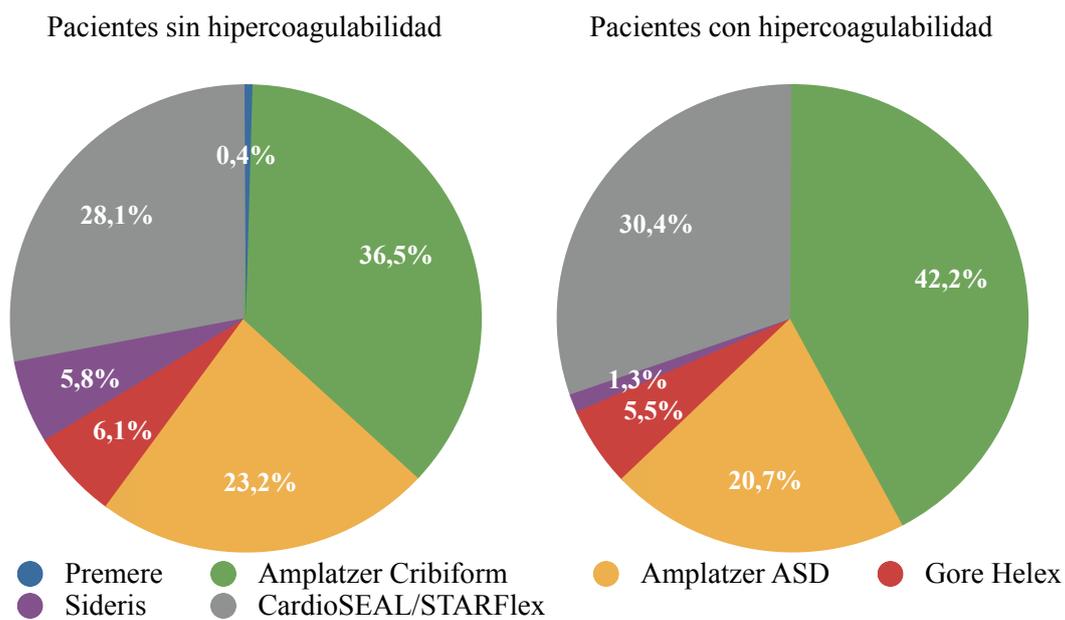


Figura 19. Análisis comparativo de los dispositivos empleados para el cierre del foramen oval en la población sin y con hipercoagulabilidad. p: 0,057.

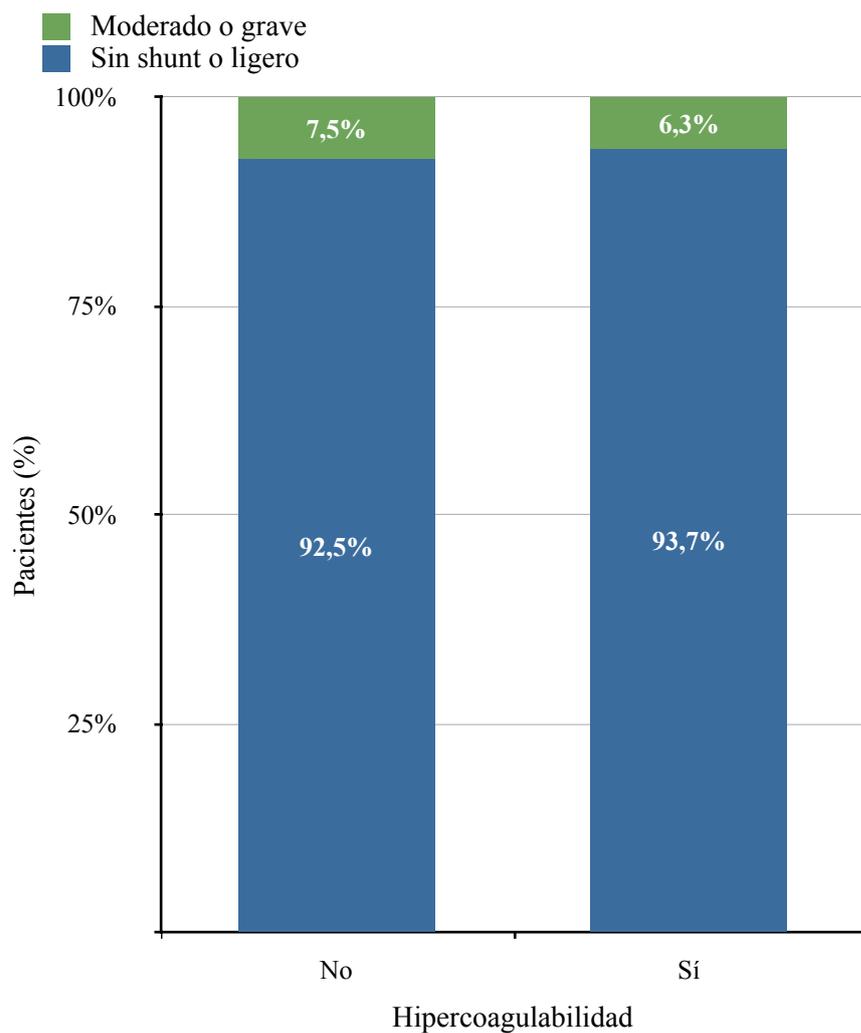


Figura 20. Análisis comparativo de la efectividad del dispositivo en los pacientes sin y con hipercoagulabilidad. p: 0,545.

Tabla 21. Análisis comparativo de las variables de seguridad y eficacia (objetivo de estudio) en pacientes sin y con hipercoagulabilidad. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis.

	Hipercoagulabilidad		p
	No (561)	Sí (239)	
En los primeros 30 días: SEGURIDAD			
Mortalidad	1 (0,2)	0	1
Infarto cerebral	0	0	
Accidente isquémico transitorio	0	1 (0,4)	0,299
Embolización del dispositivo	3 (0,5)	1 (0,4)	1
Taponamiento	4 (0,7)	2 (0,8)	1
A largo plazo: EFICACIA			
Infarto cerebral	9 (1,6)	3 (1,3)	0,957
Accidente isquémico transitorio	5 (0,9)	5 (2,1)	0,175
Reintervención	25 (4,5)	13 (5,4)	0,55
Mortalidad de causa neurológica	3 (0,5)	1 (0,4)	1

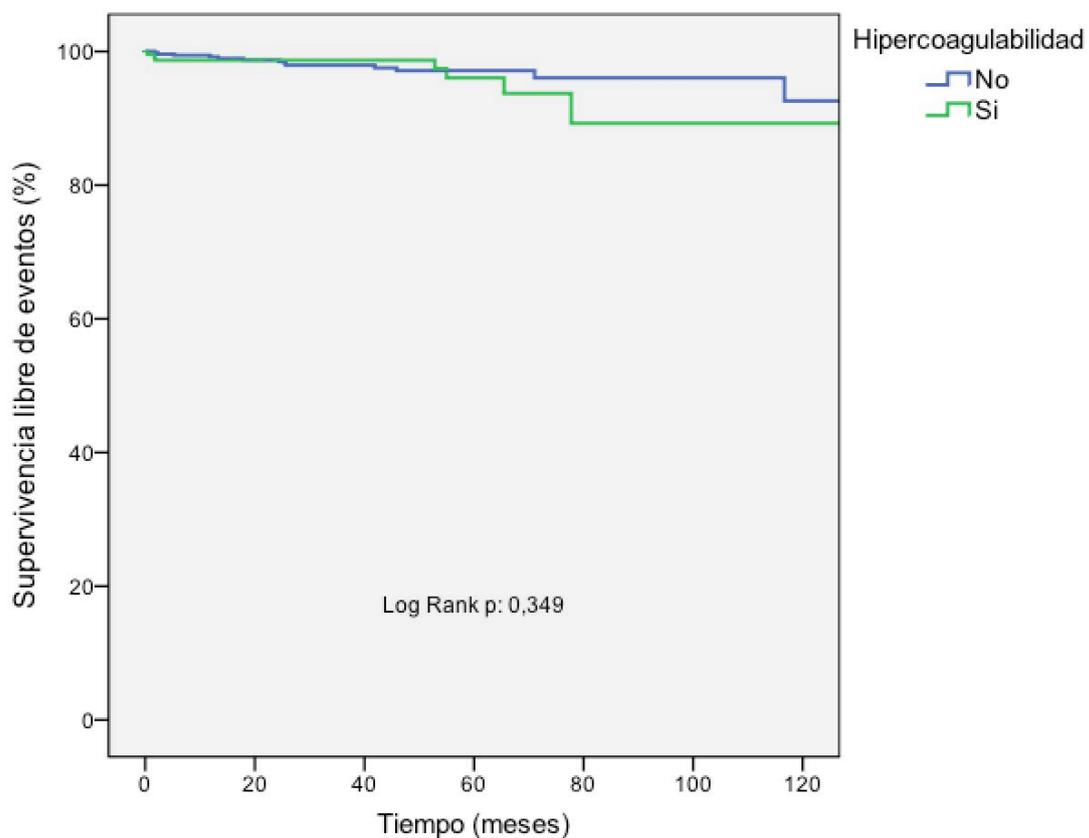


Figura 21. Análisis comparativo de la supervivencia libre de eventos isquémicos neurológicos en los pacientes sin y con estado de hipercoagulabilidad.

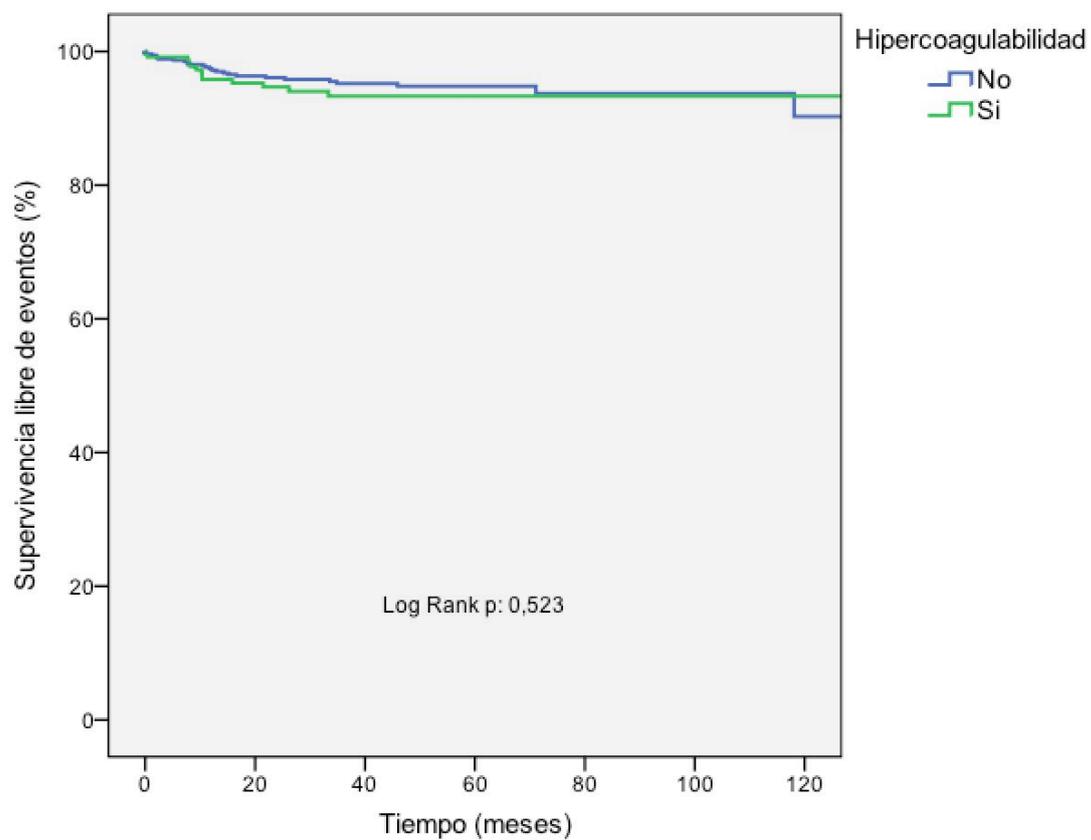


Figura 22. Análisis comparativo de la supervivencia libre de reintervención en los pacientes sin y con estado de hipercoagulabilidad.

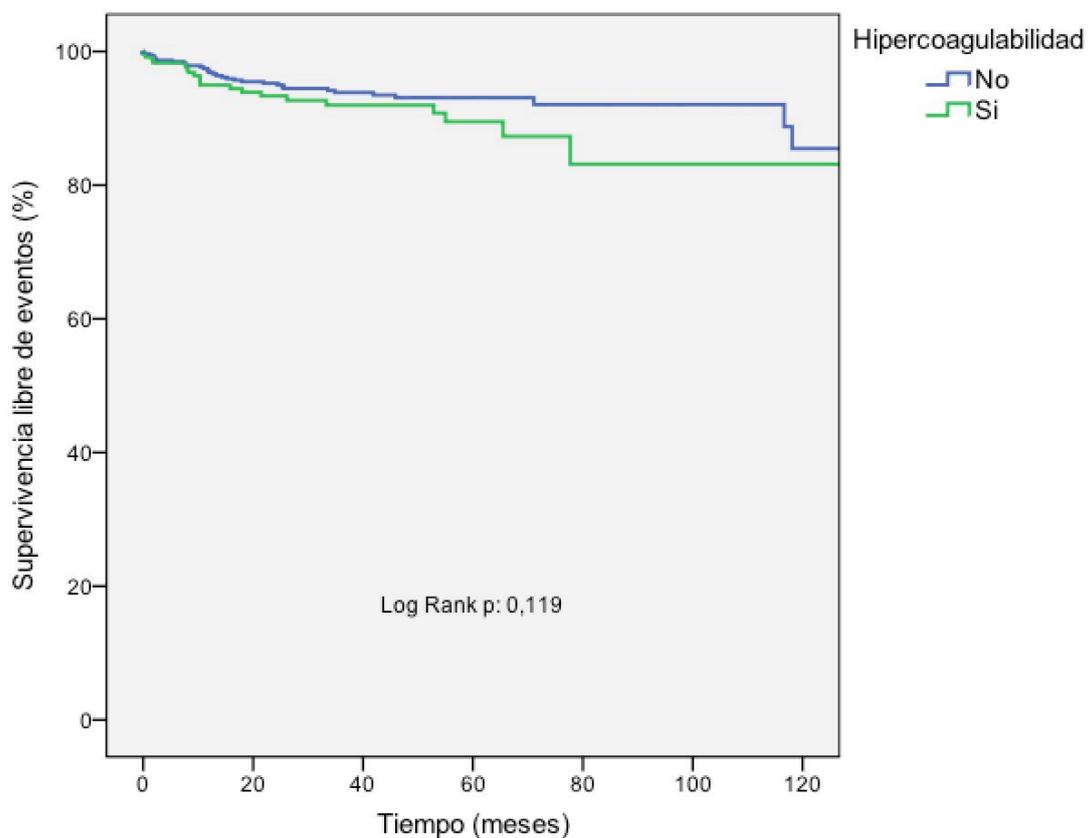


Figura 23. Análisis comparativo de la supervivencia libre de evento isquémico neurológico o reintervención, en los pacientes sin y con estado de hipercoagulabilidad.

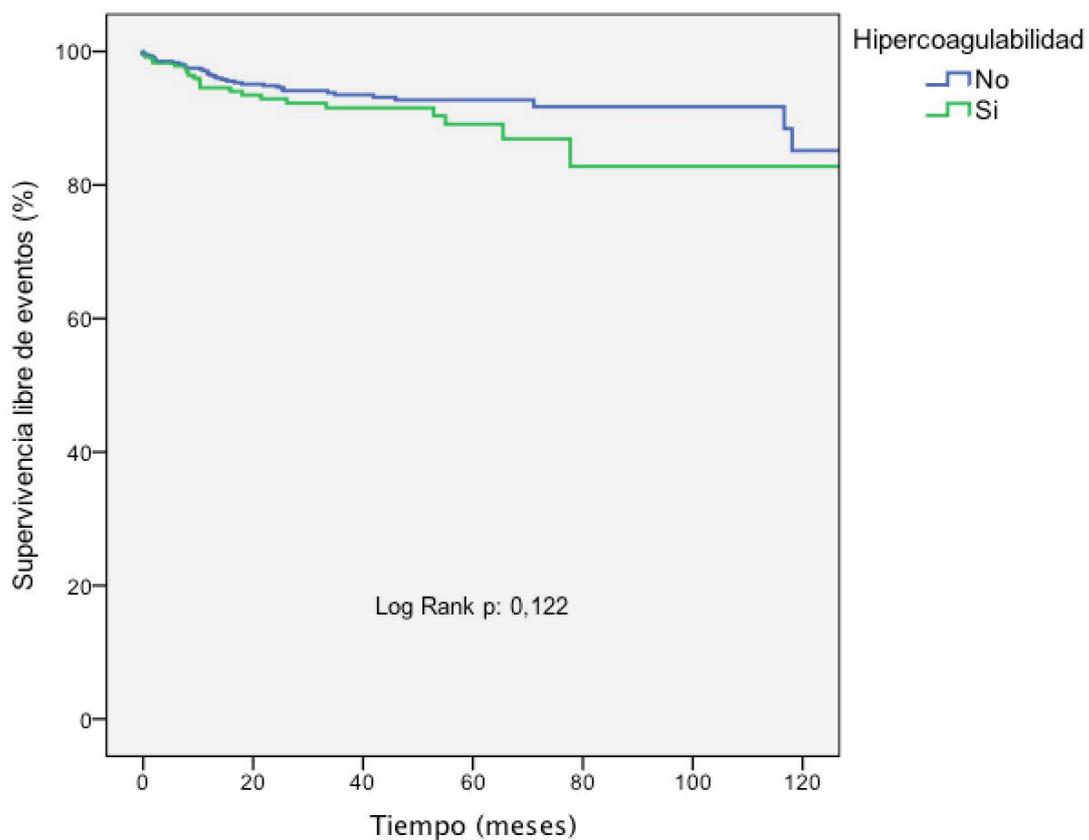


Figura 24. Análisis comparativo de la supervivencia libre de evento isquémico neurológico, reintervención, mortalidad neurológica o durante el procedimiento, en los pacientes sin y con estado de hipercoagulabilidad.

Tabla 22. Análisis comparativo de las características basales en pacientes sin y con hipercoagulabilidad remitidos por ictus criptogénico. Los valores representan porcentajes salvo que sea indicado de otra manera.

	Hipercoagulabilidad		p
	No (n=523)	Sí (n=213)	
Edad (mediana, rango intercuartílico)	49 (41-60)	47,5 (39-57,3)	0,181
Sexo (varones)	53,5	52,2	0,739
Raza (caucásica)	93,1	92,9	0,452
Hipertensión	29,1	31,4	0,518
Dislipemia	32,7	37,6	0,193
Diabetes	5,5	5,8	0,910
Fumadores	9,0	9,3	0,872
Trombosis venosa profunda	0,8	1,3	0,437
Síndrome May-Thurner (n=596)	12,3 (n=48)	14,1 (n=29)	0,540
Aneurisma del septo interauricular	26,4	24,3	0,556
Septo hipermóvil	18,2	17,7	0,879
Válvula de Eustaquio y red de Chiari	1,5	0,9	0,731
Sentido shunt: derecha a izquierda	84,9	88,5	0,230

Tabla 23. Análisis comparativo del éxito, efectividad, seguridad y eficacia en pacientes sin y con hipercoagulabilidad remitidos por ictus criptogénico. Los valores representan el número absoluto y el porcentaje entre paréntesis, salvo que sea indicado de otra manera.

	Hipercoagulabilidad		P
	No (n=523)	Sí (n=226)	
Éxito del procedimiento (%)	99,4	100	0,558
Efectividad del procedimiento (%)	92,3	93,4	0,612
En los primeros 30 días: SEGURIDAD			
Mortalidad	0	0	
Infarto cerebral	0	0	
Accidente isquémico transitorio	0	1 (0,4)	0,302
Embolización del dispositivo	3 (0,6)	0	0,558
Taponamiento	2 (0,4)	1 (0,4)	1
A largo plazo: EFICACIA			
Infarto cerebral	9 (1,7)	3 (1,3)	1
Accidente isquémico transitorio	4 (0,8)	5 (2,2)	0,138
Reintervención	24 (4,6)	12 (5,3)	0,672
Mortalidad de causa neurológica	3 (0,6)	1 (0,4)	1

RESULTADOS

DISCUSIÓN

En este trabajo se ha evaluado el éxito, efectividad, seguridad y eficacia del cierre percutáneo del foramen oval en una población con y sin trastornos de hipercoagulabilidad asociados. A continuación se detallará la interpretación por capítulos de los resultados obtenidos, las limitaciones del estudio y las sugerencias propuestas para futuras investigaciones.

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANATÓMICAS DE LA POBLACIÓN.

En nuestro trabajo los pacientes referidos para el cierre del foramen oval constituyen una población joven con una edad media de 49 años, en el que 52,3% son varones y el 93,3% pertenecen a raza caucásica. En los principales estudios aleatorizados la edad media de la población referida para el cierre percutáneo se sitúa entre 44,3 y 46,3 años^{133,136,137}. De igual forma la distribución del sexo es balanceada en estos grandes estudios; la proporción de varones está entre el 45,1% y el 46,3% de la población^{133,136,137}. En el estudio CLOSURE I un 89% de pacientes eran de raza caucásica¹³³.

En nuestro estudio un 30,6% de la población es hipertensa, un 34,5% es dislipémica, un 6% es diabética y tan sólo un 9,4% eran fumadores. En los principales estudios publicados la frecuencia de hipertensión arterial está entre 24-33%, la dislipemia entre el 24,5-47,4%^{133,136,137}, la diabetes se sitúa en torno al 5-6% y el 15-25% son fumadores en el momento de la inclusión^{136,137}.

En nuestro estudio la frecuencia de TVP como antecedente fue del 1,4%, mientras que el síndrome de May-Thurner se encontró en un 13,6% de la población estudiada. Datos similares se observan en el estudio RESPECT, donde la frecuencia de TVP fue del 4%¹³⁶. No disponemos de datos en la literatura sobre la prevalencia del síndrome de May-Thurner en una población similar.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo el 86,8% de la población referida para el cierre del foramen oval lo fue tras presentar un único ictus isquémico. De esta población el 81,2% había presentado un infarto cerebral y el 18,8% había presentado un accidente isquémico transitorio. En el estudio CLOSURE I sólo se incluyeron pacientes con ictus criptogénico; el 72,6% de los pacientes fue referido tras un infarto cerebral y el 27,4% tras un AIT¹³³. En nuestro estudio el embolismo periférico sienta la indicación del cierre del foramen oval en un 2,4% de los pacientes; datos similares -2,9%- se registran en el estudio PC Trial¹³⁷.

Respecto a las características anatómicas del foramen oval en nuestro estudio, la prevalencia de ASA es del 25,4% y un septo hiper móvil se observa en el 17,4% de los pacientes. El 71% de los casos el shunt se detectó en reposo, sin necesidad de realizar maniobra de Valsalva, lo que se relaciona con la presencia de un shunt moderado-grave. La presencia de una red de Chiari se encontró en el 1,4%. En los principales ensayos clínicos publicados la prevalencia de ASA en la población referida para el cierre está entre un 36,1% y un 37,6%^{133,136}. En el estudio CLOSURE I se detectó un shunt moderado-grave en el 55,9% y en el RESPECT se detectó un shunt grave en el 49,5%. Respecto a la presencia de una red de Chiari hay menos datos publicados. En el estudio de Schneider *et al.* la prevalencia de la red de Chiari está en torno al 4,6% en los pacientes con ictus criptogénico⁴⁴.

En conclusión podemos decir que nuestra población es similar, respecto a las características demográficas, factores de riesgo cardiovascular, indicación del cierre y características anatómicas ecocardiográficas a la de los grandes ensayos clínicos aleatorizados publicados.

2. FRECUENCIA Y TIPOS DE ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD.

En nuestra serie el 96% fue referida por un episodio isquémico arterial -ictus criptogénico o embolismo periférico-. En un 30% de estos pacientes encontramos algún estado de hipercoagulabilidad.

Se diagnosticó un síndrome antifosfolípidos en el 10% de los pacientes referidos por un episodio isquémico arterial, siendo uno de los trastornos de hipercoagulabilidad más frecuentes. Existe una gran variabilidad en la literatura respecto a la prevalencia de este trastorno en una población similar. En el estudio de Offelli *et al.* la prevalencia se sitúa en torno al 2,6% sobre 76 pacientes con ictus de origen indeterminado y foramen oval³⁰⁰. En el estudio de Belvis *et al.* sobre 17 pacientes se reportó una prevalencia del 17,6%²⁹⁷ y en el estudio de Karttunen *et al.* sobre 58 pacientes, la prevalencia se situaba en el 4%²⁹⁹.

En nuestro estudio una elevación en las cifras de lipoproteína (a) se observó en el 10% de los pacientes, de igual forma que el síndrome antifosfolípidos. No disponemos de datos de la literatura respecto a la prevalencia de este trastorno en un población similar.

La hiperhomocisteinemia se detectó en 23 pacientes (3%) de 768 referidos por ictus criptogénico o embolismo periférico. En el estudio de Pezzini *et al.* sobre 125 pacientes de una población de similares características clínicas referidas por ictus para el cierre percutáneo del foramen oval se observó una prevalencia del 21,6% del genotipo TT del gen que sintetiza la MTHFR²⁹⁵.

Respecto al déficit de proteínas inhibidoras de la coagulación, proteína C, proteína S y antitrombina III, en nuestro estudio registramos un 3,8%, un 0,9% y un 2,2% respectivamente. Existe una gran variabilidad en la prevalencia ofrecida por estudios sobre poblaciones similares. En el estudio de Ofelli *et al.* y en el estudio de Karttunen *et al.* no se documenta ningún caso de déficit de proteína C, sin embargo en el estudio de Belvis *et al.* se documenta una prevalencia de 5,9%^{297,299,300}. Respecto al déficit de proteína S la variabilidad observada va desde la ausencia de casos en el estudio de Offelli *et al.*, al 2% ofrecida en el estudio de Kartunen *et al.* y el 17,6%

DISCUSIÓN

en el estudio de Belvis^{297,299,300}. No existen datos sobre déficit de antitrombina III en poblaciones similares.

Los trastornos de la coagulación que han sido más evaluados en poblaciones de similares características a la nuestra, son el Factor V Leiden y la mutación en el gen de la protrombina. En nuestro estudio la prevalencia se sitúa en el 3,5% y en un 2,7% respectivamente. La prevalencia para la presencia del factor V Leiden en otros estudios está entre la ausencia de casos registrados en el estudio de Belvis *et al.* y el 7% en el estudio de Kartunen *et al.* La mutación en el gen de la protrombina se detectó en un 1,3% en el estudio de Ofelli *et al.* y en un 11,7% en el estudio de Belvis *et al.*²⁹⁵⁻³⁰⁰.

En conclusión podemos decir que existe una gran variabilidad en la prevalencia de los diferentes estados de hipercoagulabilidad según la serie consultada. En dichos trabajos el tamaño muestral es escaso y esto puede condicionar esta circunstancia. Nuestro trabajo aporta una gran serie de pacientes en los que se ha realizado un amplio estudio de hipercoagulabilidad y por tanto la prevalencia de los diferentes estados de hipercoagulabilidad es muy representativa.

3. ÉXITO, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL.

La variable éxito del procedimiento se definió en este trabajo como el implante del dispositivo en el FOP. El éxito se consiguió en 794 pacientes, el 99,3% de los pacientes remitidos para cierre del foramen oval. La definición de éxito del procedimiento varía ligeramente entre los tres ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta la fecha. En el estudio RESPECT sobre 464 pacientes en los que se indicó, finalmente, el cierre percutáneo se consiguió en el 99,1%, con el dispositivo AMPLATZER™ PFO Occluder (*St. Jude Medical, Inc.*)¹³⁶. En este estudio el éxito del procedimiento se definió como implante del dispositivo en ausencia de complicaciones mayores y fue del 96,5%¹³⁶. En el estudio PC Trial, con el dispositivo AMPLATZER™, el éxito del procedimiento fue definido como implante del dispositivo en ausencia de cualquier complicación y fue del 95,9%, si bien las complicaciones reportadas fueron complicaciones menores¹³⁷. En el estudio CLOSURE I el éxito del procedimiento, implante en ausencia de cualquier complicación, con el dispositivo STARFlex™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*) fue del 89,4%¹³³. Si atendemos a las complicaciones registradas en este trabajo (muerte, accidente cerebrovascular, embolización del dispositivo, taponamiento cardíaco) el éxito del procedimiento sin complicaciones se logró en 783 pacientes, el 97,8% de los pacientes incluidos. Datos similares a los de los estudios RESPECT y PC Trial.

La efectividad del cierre percutáneo se consideró en el presente estudio como la ausencia de shunt significativo (moderado o grave) evaluado por ecocardiograma a las 24 horas del procedimiento. En los ensayos clínicos publicados la efectividad del cierre fue evaluada al sexto mes del procedimiento por ETE^{133,136,137}. Esto puede constituir una limitación en el presente estudio, sin embargo, los datos de otros trabajos publicados en relación con esta población sugieren que la detección de un shunt significativo en las primeras 24 horas constituye un predictor de la presencia de un shunt significativo a los 6 meses³⁰⁷. En nuestro trabajo la efectividad global del procedimiento se sitúa en el 92,8%. Con el dispositivo AMPLATZER™ la efectividad se sitúa en torno al 92% y con el dispositivo CardioSEAL® STARFlex™ es del 95,6%. En el estudio RESPECT y PC Trial con el dispositivo AMPLATZER™ la efectividad del cierre es del 93,5% y 95,9% respectivamente^{136,137}. En el estudio CLOSURE I, con el dispositivo STARFlex™ la efectividad del cierre es del 89,4%¹³³. Este último dato, que difiere

DISCUSIÓN

sustancialmente con el resultado en nuestro trabajo, ha sido utilizado como crítica del estudio CLOSURE I¹³⁴.

Respecto a la seguridad del implante percutáneo en nuestro estudio sobre 800 procedimientos se produjo un fallecimiento directamente relacionado con el procedimiento, un accidente isquémico transitorio, cuatro embolizaciones del dispositivo y 5 pacientes presentaron taponamiento cardíaco. En el estudio PC Trial no se registraron complicaciones graves relacionadas con el procedimiento¹³⁷, En el estudio RESPECT sobre 464 pacientes se produjeron dos episodios de taponamiento cardíaco¹³⁶. No se recogen en nuestro trabajo datos sobre la incidencia de fibrilación auricular tras el implante, dato que ha sido puesto en relevancia en los últimos metaanálisis publicados¹⁴⁰.

4. INCIDENCIA DE ICTUS ISQUÉMICO, REINTERVENCIÓN Y MORTALIDAD NEUROLÓGICA TRAS EL CIERRE PERCUTÁNEO DEL FORAMEN OVAL EN EL SEGUIMIENTO.

La mediana de seguimiento en este trabajo es de 37,1 meses -3,1 años- sobre 800 pacientes. En la mayor parte de trabajos publicados la mediana de seguimiento se sitúa alrededor de los dos años^{133,136}.

El porcentaje de infarto cerebral en nuestra población es del 1,5% (12 eventos) y el de accidente isquémico transitorio es del 1,3% (10 eventos). El análisis de la supervivencia reveló que a 2 años el porcentaje de infarto cerebral isquémico fue del 0,5% y el de accidente isquémico transitorio 0,8%, y a 4 años la proporción de infarto y AIT transitorio fue del 1,3% y 1,1%, respectivamente. En el estudio CLOSURE I a dos años el porcentaje de infarto cerebral fue del 2,9% y el de AIT fue del 3,1%¹³³. En el estudio RESPECT a dos años, sobre los 474 pacientes que finalmente fueron asignados al grupo de intervención percutánea, el porcentaje de infarto cerebral fue de 1,1%¹³⁶. En este último estudio no se registró la proporción de accidentes isquémicos transitorios. El estudio PC Trial, sobre 204 pacientes y una mediana de seguimiento de 4,1 años, tiene una proporción de infarto cerebral del 0,5% y de AIT del 2,5%¹³⁷. En conclusión podemos decir que tanto en nuestro trabajo como en los ensayos clínicos aleatorizados publicados el porcentaje de eventos isquémicos neurológicos es bajo en el seguimiento a largo plazo.

Un 4,8% de los pacientes en nuestro trabajo fueron reintervenidos, un 4,1% por shunt significativo, un 0,4% por embolización del dispositivo y un 0,3% por la presencia de un defecto septal asociado. El análisis retrospectivo de la población reintervenida no mostró diferencias significativas en la características anatómicas basales, pero sí se hallaron diferencias en los dispositivos utilizados en una y otra población. No disponemos de datos en los grandes trabajos publicados sobre la necesidad de reintervención del foramen oval. La principal publicación está realizada sobre una muestra de la población de este trabajo³⁰⁷.

DISCUSIÓN

La mortalidad registrada fue del 2,8% y la mortalidad neurológica fue del 0,5% en el período de seguimiento. La mortalidad a 30 días fue del 0,2%. Los grandes trabajos publicados no refieren ningún fallecimiento en los primeros 30 días, ni ninguna muerte de causa neurológica en el seguimiento realizado^{133,136,137}. Tan sólo el ensayo PC Trial reportó un porcentaje de mortalidad global, en los 4 años de mediana de seguimiento, del 1%¹³⁷.

5. ESTUDIO COMPARATIVO DEL CIERRE DEL FORAMEN OVAL EN UNA POBLACIÓN CON Y SIN HIPERCOAGULABILIDAD.

En el presente trabajo concluimos que el cierre percutáneo del FOP en pacientes con trastorno de hipercoagulabilidad es efectivo y seguro, con una baja tasa de eventos neurológicos a largo plazo, sin diferencias significativas con la población sin hipercoagulabilidad asociada.

Son pocos los estudios y con escaso número de pacientes los que han sido publicados en este campo. El trabajo más representativo es el trabajo de Giardini *et al.* que cuenta con 72 pacientes, encontrando un 28% de hipercoagulabilidad³⁰³. En este interesante estudio aunque limitado por el escaso número de pacientes, se hace un análisis de la eficacia del cierre percutáneo del FOP en paciente con y sin hipercoagulabilidad asociada.

En el trabajo de Giardini *et al.* no se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto a la edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular o características anatómicas ecocardiográficas. Cabría destacar una prevalencia de ASA del 55% y que se objetivaron diferencias significativas respecto al porcentaje de eventos múltiples que habían tenido los pacientes referidos para cierre del foramen; el 40% de los pacientes en el grupo con hipercoagulabilidad había presentado más de dos eventos isquémicos neurológicos³⁰³. En nuestro trabajo la prevalencia de ASA en los dos grupos se sitúa en torno al 25%, y aunque en el grupo con hipercoagulabilidad sí encontramos un porcentaje superior de eventos isquémicos neurológicos múltiples (10% versus 5,3%), esta diferencia no fue significativa.

El éxito y efectividad del cierre en el trabajo de Giardini *et al.* fue del 99% y 92%, respectivamente. Respecto a la seguridad es interesante destacar que en este trabajo no se objetivó trombosis del dispositivo en el seguimiento³⁰³. La trombosis del dispositivo, que suele aparecer de media al 5º mes, se ha relacionado con estados de hipercoagulabilidad³⁰⁸ y parece ser más frecuente con el dispositivo CardioSEAL® STARFlex™ (*Nitinol Medical Technologies, Inc.*) que con el dispositivo AMPLATZER™ (*St. Jude Medical, Inc.*)^{127,128}. Se desconoce la incidencia de esta complicación y lo que sería más importante, su traducción clínica; podría deducirse una mayor incidencia de fenómenos cardioembólicos en pacientes con

DISCUSIÓN

trombosis del dispositivo. En nuestro trabajo no encontramos trombosis en el dispositivo, aunque no fue una de las variables objetivo ni pre-especificadas.

El seguimiento medio en el trabajo de Giardini *et al.* es de 1,8 años. En el seguimiento 3 pacientes presentaron un evento isquémico neurológico (4,1%). No se encontraron diferencias significativas en el grupo con y sin hipercoagulabilidad asociada³⁰³, al igual que en nuestro trabajo.

En conclusión podemos decir que el cierre percutáneo del FOP en pacientes con hipercoagulabilidad es seguro y eficaz. No se objetiva trombosis en el dispositivo y no hay diferencias en la frecuencia de infarto cerebral o AIT en el seguimiento a largo plazo.

Los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia del cierre percutáneo del FOP han excluido de forma total los pacientes con hipercoagulabilidad como el estudio CLOSURE I¹³³ o de forma parcial los pacientes con hipercoagulabilidad arterial como el estudio RESPECT¹³⁶. Dados los resultados obtenidos en nuestro trabajo, creemos que los pacientes con estados de hipercoagulabilidad asociados no deben ser excluidos de los ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia del cierre percutáneo.

Una gran parte de los pacientes con hipercoagulabilidad deben recibir tratamiento con anticoagulación oral. La pregunta que puede surgir es si el cierre percutáneo del foramen oval en estos pacientes puede mejorar su pronóstico. Nosotros, con los datos que disponemos no podemos responder esta pregunta. Giardini *et al.*, en este sentido, realizan un análisis de la recurrencia de eventos isquémicos neurológicos en pacientes con hipercoagulabilidad antes y después del cierre percutáneo; se concluye que el cierre percutáneo del FOP redujo el riesgo de eventos neurológicos isquémicos recurrentes más que el tratamiento con warfarina aislada³⁰³. No obstante, son datos de un único trabajo y por tanto sería necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados para aclarar esta cuestión.

6. LIMITACIONES.

La mayor limitación de nuestro trabajo es que se trata de un estudio observacional no aleatorizado.

Además se trata de un estudio llevado a cabo en su totalidad en un único centro y las características basales de la población, anatomía del foramen oval y distribución de trastornos de hipercoagulabilidad pueden no ser reproducible en otras poblaciones.

Por otro lado, el número de eventos en el seguimiento es escaso, aunque similar a la de otros trabajos, y ello puede condicionar falta de potencia estadística para encontrar diferencias en los grupos.

CONCLUSIONES

1. El cierre percutáneo del foramen oval permeable es una técnica segura, con baja tasa de complicaciones.
2. El cierre percutáneo del foramen oval permeable es una técnica efectiva para ocluir el foramen oval.
3. El cierre percutáneo del foramen oval es una técnica eficaz en la prevención de episodios embólicos recurrentes.
4. En los pacientes con estados de hipercoagulabilidad asociada, el cierre percutáneo del foramen oval es una técnica tan segura, efectiva y eficaz, como en aquellos sin hipercoagulabilidad asociada.

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

1. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-90.
2. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999;30:2513-6.
3. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003;34:2050-9.
4. Schneider AT, Kissela B, Woo D, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites. *Stroke* 2004;35:1552-6.
5. Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:145-51.
6. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, et al. The pilot Stroke Data Bank: definition, design, and data. *Stroke* 1984;15:740-6.
7. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988;19:547-54.
8. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
9. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-40.
10. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
11. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. *Stroke* 2002;33:2789-93.
12. Woo D, Gebel J, Miller R, et al. Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study. *Stroke* 1999;30:2517-22.

13. Kizer JR, Silvestry FE, Kimmel SE, et al. Racial differences in the prevalence of cardiac sources of embolism in subjects with unexplained stroke or transient ischemic attack evaluated by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2002;90:395-400.
14. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008;71:1696-701.
15. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology* 2010;74:1666-70.
16. Sposato LA, Klein FR, Jauregui A, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation after acute ischemic stroke and transient ischemic attack: importance of immediate and prolonged continuous cardiac monitoring. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:210-6.
17. Bhatt A, Majid A, Razak A, Kassab M, Hussain S, Safdar A. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring. *Stroke Res Treat* 2011;2011:172074.
18. Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;43:2689-94.
19. Wallmann D, Tuller D, Wustmann K, et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke* 2007;38:2292-4.
20. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
21. Harloff A, Simon J, Brendecke S, et al. Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke* 2010;41:1145-50.
22. Levine SR. Hypercoagulable states and stroke: a selective review. *CNS Spectr* 2005;10:567-78.
23. Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol* 2003;54:227-34.
24. 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. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002;33:706-11.
25. Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci* 2002;22:449-54.

26. Yahia AM, Shaukat AB, Kirmani JF, Xavier A, Manalio NG, Qureshi AI. Treatable potential cardiac sources of embolism in patients with cerebral ischemic events: a selective transesophageal echocardiographic study. *South Med J* 2004;97:1055-9.
27. Cerrato P, Imperiale D, Priano L, et al. Transoesophageal echocardiography in patients without arterial and major cardiac sources of embolism: difference between stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:174-83.
28. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31:1062-8.
29. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-7.
30. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569-73.
31. Moroney JT, Bagiella E, Paik MC, Sacco RL, Desmond DW. Risk factors for early recurrence after ischemic stroke: the role of stroke syndrome and subtype. *Stroke* 1998;29:2118-24.
32. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
33. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 1991;22:155-61.
34. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011;42:227-76.
35. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e601S-36S.
36. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.

BIBLIOGRAFÍA

37. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community*. Mayo Clin Proc 1999;74:862-9.
38. Sadler TW. Tabicamiento de la aurícula común. *Embriología médica: Editorial Médica Panamericana*; 1995:182.
39. Cruz-Gonzalez I, Solis J, Inglessis-Azuaje I, Palacios IF. [Patent foramen ovale: current state of the art]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:738-51.
40. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-9.
41. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99:1942-4.
42. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J* 2001;22:261-8.
43. Mugge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995;91:2785-92.
44. Schneider 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;26:203-10.
45. Werner JA, Cheitlin MD, Gross BW, Speck SM, Ivey TD. Echocardiographic appearance of the Chiari network: differentiation from right-heart pathology. *Circulation* 1981;63:1104-9.
46. Powell ED, Mullaney JM. The Chiari network and the valve of the inferior vena cava. *Br Heart J* 1960;22:579-84.
47. Rigatelli G, Dell'avvocata F, Braggion G, Giordan M, Chinaglia M, Cardaioli P. Persistent venous valves correlate with increased shunt and multiple preceding cryptogenic embolic events in patients with patent foramen ovale: an intracardiac echocardiographic study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:973-6.
48. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
49. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52.

50. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625-31.
51. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008;39:3131-6.
52. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
53. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-5.
54. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006;81:602-8.
55. 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;31:398-403.
56. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-73.
57. Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, et al. Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101:813-7.
58. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-8.
59. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Archives of internal medicine* 2004;164:950-6.
60. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000;109:456-62.
61. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994;25:582-6.

62. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-13.
63. Stone DA, Godard J, Corretti MC, et al. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996;131:158-61.
64. Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke* 1994;25:782-6.
65. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
66. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 2008;118:1419-24.
67. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008;28:531-40.
68. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology* 1999;52:1622-5.
69. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003;107:5-9.
70. Barratt DM, Harch PG, Van Meter K. Decompression illness in divers: a review of the literature. *Neurologist* 2002;8:186-202.
71. Bove AA. Risk of decompression sickness with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med* 1998;25:175-8.
72. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:613-23.
73. Cartoni D, De Castro S, Valente G, et al. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol* 2004;94:270-3.
74. Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2004;25:1014-20.
75. Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA. Patent foramen ovale and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989;1:513-4.

76. Gendreau MA, DeJohn C. Responding to medical events during commercial airline flights. *N Engl J Med* 2002;346:1067-73.
77. Freiburger JJ, Denoble PJ, Pieper CF, Ugucioni DM, Pollock NW, Vann RD. The relative risk of decompression sickness during and after air travel following diving. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:980-4.
78. Sheffield PJ. Flying after diving guidelines: a review. *Aviat Space Environ Med* 1990;61:1130-8.
79. Seward JB, Hayes DL, Smith HC, et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic workup, management, and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59:221-31.
80. Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:64-6.
81. Cheng TO. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia: what causes water to flow uphill? *Circulation* 2002;105:e47.
82. Cheng CY, Wu SC, Hsin LW, Tam SW. Selective reversible and irreversible ligands for the kappa opioid receptor. *J Med Chem* 1992;35:2243-7.
83. Agostoni P, Gasparini G, Destro G. Acute myocardial infarction probably caused by paradoxical embolus in a pregnant woman. *Heart* 2004;90:e12.
84. Diaz Castro O, Bueno H, Nebreda LA. Acute myocardial infarction caused by paradoxical tumorous embolism as a manifestation of hepatocarcinoma. *Heart* 2004;90:e29.
85. Carey HB, Boltax R, Dickey KW, Finkelstein FO. Bilateral renal infarction secondary to paradoxical embolism. *Am J Kidney Dis* 1999;34:752-5.
86. Pinto FJ. When and how to diagnose patent foramen ovale. *Heart* 2005;91:438-40.
87. 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.
88. 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;24:1020-4.
89. Di Tullio MR. Patent foramen ovale: echocardiographic detection and clinical relevance in stroke. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:144-55; quiz 220.

90. 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;77:1202-9.
91. Woods TD, Patel A. A critical review of patent foramen ovale detection using saline contrast echocardiography: when bubbles lie. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:215-22.
92. Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter? *Eur J Echocardiogr* 2009;10:513-8.
93. Zukotynski K, Chan RP, Chow CM, Cohen JH, Faughnan ME. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. *Chest* 2007;132:18-23.
94. Konstantinides S, Kasper W, Geibel A, Hofmann T, Koster W, Just H. Detection of left-to-right shunt in atrial septal defect by negative contrast echocardiography: a comparison of transthoracic and transesophageal approach. *Am Heart J* 1993;126:909-17.
95. Rahmouni HW, Keane MG, Silvestry FE, et al. Failure of digital echocardiography to accurately diagnose intracardiac shunts. *Am Heart J* 2008;155:161-5.
96. Daniels 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 Echocardiogr* 2004;5:449-52.
97. Thanigaraj S, Valika A, Zajarias A, Lasala JM, Perez JE. Comparison of transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of right-to-left atrial shunting using agitated saline contrast. *Am J Cardiol* 2005;96:1007-10.
98. Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994;74:381-4.
99. Nemeč JJ, Marwick 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;68:1498-502.
100. Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991;22:740-5.
101. Blersch WK, Draganski BM, Holmer SR, et al. Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002;225:693-9.

102. 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;33:2211-6.
103. Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, Wittich I, Babikian VL, Klingelhofer J. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1999;30:1234-9.
104. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1468-81.
105. Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T, et al. Right-to-left-shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:191-6.
106. Cheng TO. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a definitive treatment for platypnea-orthodeoxia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;51:120.
107. Medina A, de Lezo JS, Caballero E, Ortega JR. Platypnea-orthodeoxia due to aortic elongation. *Circulation* 2001;104:741.
108. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation* 2008;117:1397-404.
109. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356:1648-51.
110. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology* 2004;62:1399-401.
111. Post MC, Thijs V, Herroelen L, Budts WI. Closure of a patent foramen ovale is associated with a decrease in prevalence of migraine. *Neurology* 2004;62:1439-40.
112. Cujec B, Mainra R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol* 1999;15:57-64.
113. Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:347-50.

114. 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;28:2376-81.
115. 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:II171-5.
116. 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;47:1162-6.
117. 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;11:824-7.
118. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Abu Dabrh AM, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence. *Stroke* 2012;43:422-31.
119. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002;106:1121-6.
120. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart* 2005;91:444-8.
121. 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;101:893-8.
122. Wahl A, Krumsdorf U, Meier B, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-80.
123. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139:753-60.
124. Braun M, Gliuch V, Boscheri A, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J* 2004;25:424-30.

125. Post MC, Van Deyk K, Budts W. Percutaneous closure of a patent foramen ovale: single-centre experience using different types of devices and mid-term outcome. *Acta Cardiol* 2005;60:515-9.
126. Slavin L, Tobis JM, Rangarajan K, Dao C, Krivokapich J, Liebeskind DS. Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2007;99:1316-20.
127. Krumdordf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:302-9.
128. Anzai H, Child J, Natterson B, et al. Incidence of thrombus formation on the CardioSEAL and the Amplatzer interatrial closure devices. *Am J Cardiol* 2004;93:426-31.
129. Drighil A, El Mosalami H, Elbadaoui N, Chraibi S, Bennis A. Patent foramen ovale: a new disease? *Int J Cardiol* 2007;122:1-9.
130. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-54.
131. Shishehbor MH, Christofferson RD, Tuzcu EM, Kapadia SR. Long-term results after PFO closure. *Heart* 2008;94:100; author reply -1.
132. Schwerzmann M, Windecker S, Wahl A, et al. Implantation of a second closure device in patients with residual shunt after percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:490-5.
133. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-9.
134. Cruz-Gonzalez I, Inglessis-Azuaje I, Palacios IF. Device closure for stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:2322-3; author reply 3-4.
135. Johnston SC. Patent foramen ovale closure--closing the door except for trials. *N Engl J Med* 2012;366:1048-50.
136. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092-100.

137. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-91.
138. Khan AR, Bin Abdulhak AA, Sheikh MA, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular interventions* 2013.
139. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2013;34:3342-52.
140. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, et al. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013.
141. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood* 2005;106:2605-12.
142. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938-49.
143. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *The Journal of biological chemistry* 1982;257:2912-9.
144. Kolev K, Machovich R. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2003;89:610-21.
145. Edelberg JM, Pizzo SV. Lipoprotein (a) promotes plasmin inhibition by alpha 2-antiplasmin. *The Biochemical journal* 1992;286 (Pt 1):79-84.
146. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69:381-7.
147. Perry DJ. Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood reviews* 1994;8:37-55.
148. Bajaj MS, Birktoft JJ, Steer SA, Bajaj SP. Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2001;86:959-72.
149. Walker FJ. Regulation of activated protein C by protein S. The role of phospholipid in factor Va inactivation. *The Journal of biological chemistry* 1981;256:11128-31.
150. Barger AP, Hurley R. Evaluation of the hypercoagulable state. Whom to screen, how to test and treat. *Postgraduate medicine* 2000;108:59-66; quiz 17.
151. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31.

152. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *American journal of hematology* 2010;85:947-50.
153. Bock SC, Harris JF, Balazs I, Trent JM. Assignment of the human antithrombin III structural gene to chromosome 1q23-25. *Cytogenetics and cell genetics* 1985;39:67-9.
154. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica* 1965;13:516-30.
155. Antithrombin mutation database, available at: www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin. (Accessed June 05, 2007).
156. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008;112:19-27.
157. Ambruso DR, Leonard BD, Bies RD, Jacobson L, Hathaway WE, Reeve EB. Antithrombin III deficiency: decreased synthesis of a biochemically normal molecule. *Blood* 1982;60:78-83.
158. Fitches AC, Appleby R, Lane DA, De Stefano V, Leone G, Olds RJ. Impaired cotranslational processing as a mechanism for type I antithrombin deficiency. *Blood* 1998;92:4671-6.
159. Odegard OR, Abildgaard U. Antithrombin III: critical review of assay methods. Significance of variations in health and disease. *Haemostasis* 1978;7:127-34.
160. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *British journal of haematology* 1994;87:106-12.
161. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-62.
162. Hultin MB, McKay J, Abildgaard U. Antithrombin Oslo: type Ib classification of the first reported antithrombin-deficient family, with a review of hereditary antithrombin variants. *Thromb Haemost* 1988;59:468-73.
163. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116:754-61.
164. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. In: Prentice CR, ed. *Clinics in Haematology*. London: Saunders; 1981:369.
165. Wilson C, Walker ID, Davidson JF, Imrie CW. Mesenteric venous thrombosis and antithrombin III deficiency. *Journal of clinical pathology* 1987;40:906-8.

166. Candrina R, Goppini A, Salvi A, Zuccato F, Giustina G. Arterial thrombosis in antithrombin III deficiency. *Clinical and laboratory haematology* 1986;8:267-8.
167. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997;77:444-51.
168. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998;92:2353-8.
169. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141S-59S.
170. Uprichard J, Manning RA, Laffan MA. Monitoring heparin anticoagulation in the acute phase response. *British journal of haematology* 2010;149:613-9.
171. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Archives of internal medicine* 1994;154:49-56.
172. Demers C, Henderson P, Blajchman MA, et al. An antithrombin III assay based on factor Xa inhibition provides a more reliable test to identify congenital antithrombin III deficiency than an assay based on thrombin inhibition. *Thromb Haemost* 1993;69:231-5.
173. Marciniak E, Farley CH, DeSimone PA. Familial thrombosis due to antithrombin 3 deficiency. *Blood* 1974;43:219-31.
174. Buller HR, ten Cate JW. Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med* 1989;87:44S-8S.
175. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986;314:1298-304.
176. Plutzky J, Hoskins JA, Long GL, Crabtree GR. Evolution and organization of the human protein C gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1986;83:546-50.
177. Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease. *Thromb Haemost* 1997;78:344-50.

178. Broekmans AW, Bertina RM. Protein C. In: Poller L, ed. *Recent Advances in Blood Coagulation*. New York: Churchill Livingstone; 1985:117.
179. Lensen RP, Rosendaal FR, Koster T, et al. Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients. *Blood* 1996;88:4205-8.
180. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *Bmj* 1998;316:589-92.
181. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995;85:2756-61.
182. Mustafa S, Mannhalter C, Rintelen C, et al. Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with factor V Leiden. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 1998;9:85-9.
183. Munts AG, van Genderen PJ, Dippel DW, van Kooten F, Koudstaal PJ. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. *Journal of neurology* 1998;245:21-5.
184. Price VE, Ledingham DL, Krumpel A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2011;16:318-22.
185. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann Intern Med* 1984;101:59-60.
186. Sallah S, Abdallah JM, Gagnon GA. Recurrent warfarin-induced skin necrosis in kindreds with protein S deficiency. *Haemostasis* 1998;28:25-30.
187. Makris M, Bardhan G, Preston FE. Warfarin induced skin necrosis associated with activated protein C resistance. *Thromb Haemost* 1996;75:523-4.
188. Broekmans AW, Teepe RG, van der Meer FJ. Protein C (PC) and coumarin-induced skin necrosis. *Thrombosis Research* 1986;41:137.
189. Schramm W, Spannagl M, Bauer KA, et al. Treatment of coumarin-induced skin necrosis with a monoclonal antibody purified protein C concentrate. *Archives of dermatology* 1993;129:753-6.

190. De Stefano V, Mastrangelo S, Schwarz HP, et al. Replacement therapy with a purified protein C concentrate during initiation of oral anticoagulation in severe protein C congenital deficiency. *Thromb Haemost* 1993;70:247-9.
191. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.
192. Miletich J, Sherman L, Broze G, Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317:991-6.
193. Polack B, Pouzol P, Amiral J, Kolodie L. Protein C level at birth. *Thromb Haemost* 1984;52:188-91.
194. Comp PC, Nixon RR, Esmon CT. Determination of functional levels of protein C, an antithrombotic protein, using thrombin-thrombomodulin complex. *Blood* 1984;63:15-21.
195. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood* 2004;103:1192-201.
196. Ploos van Amstel JK, van der Zanden AL, Bakker E, Reitsma PH, Bertina RM. Two genes homologous with human protein S cDNA are located on chromosome 3. *Thromb Haemost* 1987;58:982-7.
197. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984;64:1297-300.
198. Zoller B, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood* 1995;85:3524-31.
199. Brouwer JL, Veeger NJ, van der Schaaf W, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. Difference in absolute risk of venous and arterial thrombosis between familial protein S deficiency type I and type III. Results from a family cohort study to assess the clinical impact of a laboratory test-based classification. *British journal of haematology* 2005;128:703-10.
200. Gandrille S, Borgel D, Sala N, et al. Protein S deficiency: a database of mutations--summary of the first update. *Thromb Haemost* 2000;84:918.
201. Allaart CF, Aronson DC, Ruys T, et al. Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haemost* 1990;64:206-10.

202. Douay X, Lucas C, Caron C, Goudemand J, Leys D. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta neurologica Scandinavica* 1998;98:124-7.
203. Giri TK, Hillarp A, Hardig Y, Zoller B, Dahlback B. A new direct, fast and quantitative enzyme-linked ligandsorbent assay for measurement of free protein S antigen. *Thromb Haemost* 1998;79:767-72.
204. Lijfering WM, Mulder R, ten Kate MK, Veeger NJ, Mulder AB, van der Meer J. Clinical relevance of decreased free protein S levels: results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. *Blood* 2009;113:1225-30.
205. Preda L, Tripodi A, Valsecchi C, Lombardi A, Finotto E, Mannucci PM. A prothrombin time-based functional assay of protein S. *Thromb Res* 1990;60:19-32.
206. Kalafatis M, Bertina RM, Rand MD, Mann KG. Characterization of the molecular defect in factor VR506Q. *The Journal of biological chemistry* 1995;270:4053-7.
207. Thorelli E, Kaufman RJ, Dahlback B. Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood* 1999;93:2552-8.
208. Cramer TJ, Gale AJ. The anticoagulant function of coagulation factor V. *Thromb Haemost* 2012;107:15-21.
209. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
210. Nicolaes GA, Dahlback B. Factor V and thrombotic disease: description of a janus-faced protein. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2002;22:530-8.
211. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-4.
212. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306-->Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998;91:1140-4.
213. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood* 1998;91:1135-9.
214. Steen M, Norstrom EA, Tholander AL, et al. Functional characterization of factor V-Ile359Thr: a novel mutation associated with thrombosis. *Blood* 2004;103:3381-7.

215. Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E, et al. A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood* 1997;90:1552-7.
216. Post MS, Rosing J, Van Der Mooren MJ, et al. Increased resistance to activated protein C after short-term oral hormone replacement therapy in healthy post-menopausal women. *British journal of haematology* 2002;119:1017-23.
217. Fisher M, Fernandez JA, Ameriso SF, et al. Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginine506-->glutamine mutation. *Stroke* 1996;27:1163-6.
218. Haim N, Lanir N, Hoffman R, Haim A, Tsalik M, Brenner B. Acquired activated protein C resistance is common in cancer patients and is associated with venous thromboembolism. *Am J Med* 2001;110:91-6.
219. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, et al. Acquired activated protein C resistance is associated with the co-existence of anti-prothrombin antibodies and lupus anticoagulant activity in patients with systemic lupus erythematosus. *British journal of haematology* 2002;118:577-83.
220. Stolz E, Kemkes-Matthes B, Potzsch B, et al. Screening for thrombophilic risk factors among 25 German patients with cerebral venous thrombosis. *Acta neurologica Scandinavica* 2000;102:31-6.
221. El-Karakasy H, El-Koofy N, El-Hawary M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. *Annals of hematology* 2004;83:712-5.
222. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-8.
223. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995;332:912-7.
224. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002;100:3-10.
225. Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke* 2005;36:1405-9.

226. Le DT, Griffin JH, Greengard JS, Mujumdar V, Rapaport SI. Use of a generally applicable tissue factor--dependent factor V assay to detect activated protein C-resistant factor Va in patients receiving warfarin and in patients with a lupus anticoagulant. *Blood* 1995;85:1704-11.
227. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
228. Souto JC, Coll I, Llobet D, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998;80:366-9.
229. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79:706-8.
230. Warshawsky I, Makkar V, Rimmerman C, Kottke-Marchant K. Prothrombin 20209C>T: 16 new cases, association with the 19911A>G polymorphism, and literature review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2009;7:1585-7.
231. Hooper WC, Roberts S, Dowling N, Austin H, Lally C, Whitsett C. The prevalence of the prothrombin gene variant C20209T in African-Americans and Caucasians and lack of association with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2006;118:767-8.
232. von Ahsen N, Oellerich M. The intronic prothrombin 19911A>G polymorphism influences splicing efficiency and modulates effects of the 20210G>A polymorphism on mRNA amount and expression in a stable reporter gene assay system. *Blood* 2004;103:586-93.
233. Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, et al. Thrombosis from a prothrombin mutation conveying antithrombin resistance. *N Engl J Med* 2012;366:2390-6.
234. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:809-16.
235. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-7.
236. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562-5.

237. Smiles AM, Jenny NS, Tang Z, Arnold A, Cushman M, Tracy RP. No association of plasma prothrombin concentration or the G20210A mutation with incident cardiovascular disease: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 2002;87:614-21.
238. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998;97:1037-41.
239. Eikelboom JW, Baker RI, Parsons R, Taylor RR, van Bockxmeer FM. No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998;80:878-80.
240. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
241. Gaustadnes M, Rudiger N, Rasmussen K, Ingerslev J. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants. *Thromb Haemost* 2000;83:554-8.
242. D'Angelo A, Coppola A, Madonna P, et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. A case-control study of patients with early-onset thrombotic events. *Thromb Haemost* 2000;83:563-70.
243. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *American journal of human genetics* 1991;48:536-45.
244. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature genetics* 1995;10:111-3.
245. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, et al. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia ($>$ or $=$ 40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *The Journal of clinical investigation* 1996;98:2174-83.
246. Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, et al. Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996;94:2154-8.
247. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-22.

248. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *The American journal of clinical nutrition* 1993;57:47-53.
249. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1997;17:2074-81.
250. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nature medicine* 1996;2:386-9.
251. Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, et al. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:372-7.
252. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *The Journal of clinical investigation* 1993;91:2873-9.
253. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *The Journal of clinical investigation* 1986;77:1909-16.
254. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *The Journal of clinical investigation* 1991;88:1906-14.
255. Mansoor MA, Bergmark C, Svardal AM, Lonning PE, Ueland PM. Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. *Homocysteine and peripheral vascular disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1995;15:232-40.
256. Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:270-85.
257. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. *The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). Circulation* 1999;99:2383-8.
258. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, et al. Homocysteine, MTHFR 677C-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002;59:529-36.
259. Homocysteine Studies C. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002;288:2015-22.
260. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002;288:2023-31.

261. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Archives of internal medicine* 1998;158:2101-6.
262. Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566-9.
263. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annual review of nutrition* 1992;12:279-98.
264. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis and rheumatism* 1996;39:1444-54.
265. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;2:1211-4.
266. Sammaritano LR, Ng S, Sobel R, et al. Anticardiolipin IgG subclasses: association of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis and rheumatism* 1997;40:1998-2006.
267. Rauch J. Lupus anticoagulant antibodies: recognition of phospholipid-binding protein complexes. *Lupus* 1998;7 Suppl 2:S29-31.
268. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA. The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1988;259:550-4.
269. Harris EN, Gharavi A, Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies--middle aged but robust. *The Journal of rheumatology* 1994;21:978-81.
270. Day HM, Thiagarajan P, Ahn C, Reveille JD, Tinker KF, Arnett FC. Autoantibodies to beta2-glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid antibody syndrome: clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests. *The Journal of rheumatology* 1998;25:667-74.
271. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis and rheumatism* 2002;46:1019-27.
272. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827-32.
273. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010;8:237-42.

274. Gromnica-Ihle E, Schossler W. Antiphospholipid syndrome. *International archives of allergy and immunology* 2000;123:67-76.
275. Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GR. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Archives of internal medicine* 1986;146:2153-6.
276. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992;117:997-1002.
277. Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY, Cushman M, McGovern PD. Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. *British journal of haematology* 2002;119:1005-10.
278. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: integrating molecular and clinical lessons. *Current rheumatology reports* 2008;10:67-73.
279. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002;33:2396-400.
280. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, et al. beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program. *Stroke* 2001;32:1701-6.
281. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2006;4:295-306.
282. Steyrer E, Durovic S, Frank S, et al. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase for lipoprotein (a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *The Journal of clinical investigation* 1994;94:2330-40.
283. Deb A, Caplice NM. Lipoprotein(a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clinical cardiology* 2004;27:258-64.
284. Dangas G, Mehran R, Harpel PC, et al. Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2035-42.
285. Emerging Risk Factors C, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009;302:412-23.

286. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19:1355-64.
287. Ariyo AA, Thach C, Tracy R, Cardiovascular Health Study I. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med* 2003;349:2108-15.
288. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;38:1959-66.
289. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:1688-95.
290. Paramo JA, Lopez Y, Munoz C, Rodriguez-Calvillo M, Panizo C. [Diagnosis of hypercoagulable states]. *Sangre* 1997;42:493-502.
291. Van Cott EM, Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Hematology/oncology clinics of North America* 1998;12:1141-66, v.
292. Laffan M, Tuddenham E. Science, medicine, and the future: assessing thrombotic risk. *Bmj* 1998;317:520-3.
293. Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:127-35.
294. Brigden ML. The hypercoagulable state. Who, how, and when to test and treat. *Postgraduate medicine* 1997;101:249-52, 54-6, 59-62 passim.
295. 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.
296. Lichy C, Reuner KH, Buggle F, et al. Prothrombin G20210A mutation, but not factor V Leiden, is a risk factor in patients with persistent foramen ovale and otherwise unexplained cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:83-7.
297. Belvis R, Santamaria A, Marti-Fabregas J, et al. Patent foramen ovale and prothrombotic markers in young stroke patients. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2007;18:537-42.
298. Botto N, Spadoni I, Giusti S, Ait-Ali L, Sicari R, Andreassi MG. Prothrombotic mutations as risk factors for cryptogenic ischemic cerebrovascular events in young subjects with patent foramen ovale. *Stroke* 2007;38:2070-3.

299. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2003;14:261-8.
300. Offelli P, Zanchetta M, Pedon L, et al. Thrombophilia in young patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale (PFO). *Thromb Haemost* 2007;98:906-7.
301. Dodge SM, Hassell K, Anderson CA, Keller J, Groves B, Carroll JD. Antiphospholipid antibodies are common in patients referred for percutaneous patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:123-7.
302. Rajamani K, Chaturvedi S, Jin Z, et al. Patent foramen ovale, cardiac valve thickening, and antiphospholipid antibodies as risk factors for subsequent vascular events: the PICSS-APASS study. *Stroke* 2009;40:2337-42.
303. Giardini A, Donti A, Formigari R, 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;94:1012-6.
304. Kiernan TJ, Yan BP, Cubeddu RJ, et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke* 2009;40:1502-4.
305. Headache Classification C, Olesen J, Boussier MG, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-6.
306. 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;35:1311-6.
307. Diaz T, Cubeddu RJ, Rengifo-Moreno PA, et al. Management of residual shunts after initial percutaneous patent foramen ovale closure: a single center experience with immediate and long-term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:145-50.
308. Sherman JM, Hagler DJ, Cetta F. Thrombosis after septal closure device placement: a review of the current literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:486-9.

BIBLIOGRAFÍA

DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

- Eficacia a largo plazo del cierre percutáneo del foramen oval permeable. Jesús Herrero Garibi, Ignacio Cruz González, Sammy Elmariah, Pablo A. Rengifo Moreno, María Sánchez Ledesma, Francisco Martín Herrero, Patricia Parejo Díaz, Igor F. Palacios. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66 Supl1: 794.
- Eficacia y seguridad del cierre percutáneo del foramen oval permeable en pacientes con hipercoagulabilidad. Jesús Herrero Garibi, Ignacio Cruz González, Pablo A. Rengifo Moreno, Ferdinando S. Bounanno, Zareh N. Demirjian, María Sánchez Ledesma, Francisco Martín Herrero, Igor F. Palacios. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66 Supl1: 141.
- Efficacy and safety of percutaneous patent foramen ovale in patients with a hyper coagulable disorder. Jesús Herrero-Garibi, Ignacio Cruz-González, Pablo Rengifo, Ferdinando Bounanno, María Sánchez-Ledesma, Francisco Martín-Herrero, Igor Palacios. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: B27.
- Seguridad y eficacia del cierre percutáneo del foramen oval permeable en pacientes con infarto cerebral criptogénico y estados de hipercoagulabilidad. J. Herrero-Garibi, I. Cruz-González, P. Rengifo-Moreno, R. Cubeddu, P. Parejo, M. Sánchez-Ledesma, C. Martín-Luengo, I. Palacios. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62 Sup 3: 55.
- Cierre percutáneo del foramen oval permeable en pacientes con infarto cerebral criptogénico mayores a 55 años: Seguridad y eficacia a largo plazo. I. Cruz-González, R. Cubeddu, P. Rengifo-Moreno, Tullio Díaz, M. Sánchez-Ledesma, J. Herrero-Garibi, I. Inglessis, C. Martín-Luengo, I. Palacios. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62 Sup 3: 94.

