

11233  
1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
MANUEL VELASCO SUAREZ

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EVC EN  
JOVEN CON FORAMEN OVAL PERMEABLE

**EJEMPLAR UNICO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. YOLANDA LABURTO MURRIETA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a difundir en formato electrónico e impresa  
el contenido de mi trabajo recepcional  
NOMBRE: Yolanda Laburto Murrieta

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2003

FECHA:

19 de febrero 2003

FIRMA:

[Firma manuscrita]



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1.A



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIROGÍA  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. FERNANDO FERMEÑO POHLS  
SUBDIRECTOR DE NEUROLOGÍA

DR. ANTONIO ARAUZ GONGORA  
TUTOR DE TESIS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio representa la finalización de un largo trabajo de preparación en especialización en neurología, en el lugar máspreciado para mi formación, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. Agradeciendo a maestros y amigos; al Dr. Antonio Arauz Góngora y Dr. Luis Murillo por el apoyo para la realización de esta tesis.

El agradecimiento muy especialmente a mi familia, especialmente a mi hija María Fernanda por permitirme estar lejos de ella, a mi madre por todo el apoyo incondicional que siempre me ha brindado, a mi hermana por estar siempre conmigo, a mi padre que aunque no se encuentre en este mundo terrenal, estará siempre en mi corazón y en mi mente. Así también a Juan Luis compañero y amigo en mi vida.

Gracias por todo su apoyo, amor y confianza.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

*María Fernanda Gómez Aburto*

*Mi hijo in utero*

*Yolanda Murrieta Reyes*

*Guadencio Aburto Martínez*

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**FALTA**

**PAGINA**

**4**

## INDICE

<b>PRESENTACIÓN</b>	<b>1</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>3</b>
<b>DEDICATORIA</b>	<b>4</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>6</b>
<b>CLASIFICACION DEL INFARTO CEREBRAL</b>	<b>7</b>
<b>INFARTO CEREBRAL EN JOVEN</b>	<b>9</b>
<b>EVC CRIPTOGENICO</b>	<b>12</b>
<b>EVC Y FOP</b>	<b>12</b>
<b>-Embolismo paradójico</b>	<b>12</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>15</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS Y METAS</b>	<b>16</b>
<b>METODOLOGIA</b>	<b>17</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>17</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>18</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	<b>18</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>20</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>27</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>31</b>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## ANTECEDENTES

Se conoce como enfermedad vascular cerebral a todos los trastornos en los cuales se daña un área del cerebro en forma permanente o transitoria a causa de isquemia cerebral o hemorragia y en los cuales uno o más vasos sanguíneos cerebrales presentan una alteración primaria por algún proceso patológico.

La isquemia proviene de la disminución del aporte sanguíneo cerebral en forma total o parcial. El daño puede ser funcional; esto es que solo se altera el metabolismo neuronal sin llegar a destrucción, como los eventos isquémicos transitorios, pero lo más frecuente es que la lesión tisular llegue al infarto cerebral. Del total de los eventos cerebro vasculares, 80 a 90% son infartos cerebrales y 10 al 15% son casos de hemorragia cerebral.<sup>1</sup>

En general la enfermedad vascular cerebral (EVC) constituye una de las principales causas de muerte y la principal causa de incapacidad en sujetos mayores de 60 años. En nuestro país constituye la 5ª causa de muerte después de la cardiopatía isquémica y del cáncer y representa la primera causa de incapacidad en individuos mayores de 40 años.<sup>2</sup>

A diferencia de países desarrollados, en los que el control de los factores de riesgo, especialmente hipertensión arterial, ha influido en la disminución en la tasa de morbi-mortalidad por EVC; en nuestro país, de acuerdo con los registros de la SSA; de entre 1990 y 1998, la mortalidad por EVC ascendió en 27.8%.<sup>3</sup>

En estos mismos registros, entre 1996 y 1997 se identificaron 9,705 nuevos casos de EVC, de los cuales 57% correspondió a infarto cerebral (IC), 14% a hemorragia cerebral, 21% a EVC indeterminado, 6% a isquemia cerebral transitoria, y 2% a Hemorragia subaracnoidea (HSA).

La población afectada va de 45 a más de 85 años, con un porcentaje de aproximadamente 28% de afección a población económicamente activa; es decir sujetos de entre 45 y 54 años de edad.

En nuestra Institución, según el registro de vascular cerebral; se ha atendido 2,870 casos de EVC, de los cuales 56% corresponden a infarto cerebral, con un porcentaje importante de casos con edad menor de 54 años. Lo cual, sugiere que en nuestra

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

población la frecuencia de infarto cerebral en el joven es mayor a la reportada en otras series.

## CLASIFICACIÓN DEL INFARTO CEREBRAL

La categorización de subtipos de isquemia cerebral ha tenido considerables estudios. Anteriormente, clasificaciones han sido basadas primariamente en factores de riesgo, características clínicas y datos de imagen cerebral por TC o IRM. \*Aún así las características clínicas y de imagen no son específicas para algún subtipo en particular de isquemia cerebral.

Bramford et al. reportaron que el EVC recurrente difería marcadamente por el subtipo del EVC, grandes infartos hemisféricos, usualmente secundarios de la oclusión de la arteria carótida interna o de la porción proximal de la arteria cerebral media, tenían peor pronóstico. Estos investigadores clasificaron los EVC basándose en características clínicas, en el tamaño y en el sitio de la lesión isquémica, sin considerar la etiología.<sup>5</sup> Así mismo la recurrencia<sup>6, 7</sup> es más común entre pacientes con EVC cardioembólico que entre paciente con EVC de otras causas.

En 1993 se estableció un sistema de clasificación **TOAST** de EVC isquémico que incluye cinco categorías:

- 1) Aterosclerosis de grandes arterias
- 2) Cardioembolismo
- 3) Oclusión de pequeñas arterias (lacunar)
- 4) EVC de otra etiología determinada
- 5) EVC de etiología no determinada.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El diagnóstico se basa en características clínicas y datos reunidos de estudios de imagen, ecocardiografía, doppler de arterias extracraneales, arteriografía y evaluación de laboratorio para estado protrombótico

En lo que se refiere a cardioembolismo, esta categoría incluye pacientes con oclusiones arteriales secundarias a un émbolo proveniente del corazón. Las fuentes cardíacas potencialmente embolígenas se dividen, de acuerdo con su riesgo de embolismo, en alto y mediano riesgo.

Las fuentes con **riesgo alto** son; presencia de prótesis valvular mecánica, estenosis mitral con fibrilación auricular, fibrilación auricular no valvular, síndrome del seno enfermo, infarto al miocardio de menos de 4 semanas de evolución; trombo ventricular izquierdo, cardiomiopatía dilatada, segmento ventricular izquierdo acinético, mixoma auricular y endocarditis infecciosa.

Mientras que las patologías cardíacas con **riesgo moderado** de embolismo son; prolapso de la válvula mitral, calcificación del anillo mitral, estenosis mitral sin fibrilación auricular, turbulencia de auricular izquierda (fenómeno de smoke), aneurisma septal auricular, foramen oval permeable, flutter auricular, doble prótesis biológica, endocarditis no bacteriana trombótica, falla cardíaca congestiva, segmento ventricular izquierdo hipocinético e infarto al miocardio de más de 4 semanas de evolución.

Los criterios utilizados actualmente para la identificación de mecanismo de producción cardioembólico, son los propuestos por TOAST, de acuerdo con los cuales se requiere de al menos identificar una fuente cardíaca por ecocardiografía, para establecer el diagnóstico de EVC cardioembólico. En los casos de pacientes con fuente cardíaca con riesgo de embolismo intermedio y sin otra causa de EVC, se clasifica como EVC cardioembólico posible. Lo cual sucede en un gran número de casos de sujetos menores de 45 años y con foramen oval permeable.<sup>8</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INFARTO CEREBRAL EN JOVEN

La presentación de infarto cerebral en sujetos menores de 45 años, se ha denominado como EVC en joven, lo cual resulta de importancia ya que las causas difieren con respecto a los sujetos con EVC mayores de 60 años y con factores de riesgo identificados para la enfermedad. Aunque algunas causas pueden ser similares a las del paciente no joven, muchas más patologías necesitan ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

El EVC isquémico en adultos jóvenes ha sido considerado un evento relativamente raro, con una frecuencia del 5%, <sup>9</sup>de todos los infartos isquémicos que se presentan en menores de 45 años de edad, aunque más del 10% han sido reportados. <sup>10</sup> Las causas de isquemia entre adultos jóvenes son más diversas que en los no jóvenes y requiere un trabajo diagnóstico extenso. Avances en tecnología, incluyendo ecocardiografía transesofágica y pruebas bioquímicas consideradas como nuevas, han introducido nuevas causas de isquemia cerebral.

Se ha determinado mediante varios estudios la epidemiología y las causas de isquemia cerebral en el joven, describiéndose variaciones por grupos de poblaciones pero estableciéndose como principales causas disecciones arteriales, casos cardioembólicos y arteriosclerosis prematura.

La topografía de los infartos cerebrales en adultos jóvenes con isquemia cerebral ha sido ya detallada. La proporción de involucro de territorio vertebrobasilar ha variado del 25% al 34%<sup>11</sup>. La relativa alta proporción de involucro de territorio vertebrobasilar en otros estudios hasta el 41%, podría ser al menos parcialmente debido al uso extenso de IRM.

Los criterios para enfermedad aterosclerótica han variado considerablemente en varios estudios incluyen casos definidos solo por la coexistencia de factores de riesgo para aterosclerosis, lo cual podría explicar porque la aterosclerosis ha sido considerada ser la causa de isquemia del 5% al 50%<sup>12, 13</sup>

Usando la clasificación de TOAST, se ha determinado como principales causas de isquemia cerebral en el joven: vasculopatía aterosclerótica, disección arteria cervicocerebral, disección vertebrobasilar.

La prevalencia de foramen oval permeable y aneurisma del septo auricular se ha incrementado en adultos jóvenes con isquemia particularmente en aquellos pacientes con isquemia no explicada<sup>14,15</sup>.

El mecanismo de eventos tromboembólicos en pacientes con alteraciones del septum interauricular, no es bien conocido.<sup>16</sup> La deficiencia de anticoagulantes naturales como proteína S, proteína C, deficiencia de antitrombina III ha sido rara vez encontrada<sup>17</sup> Por otro lado existen dos recientes estudios prospectivos grandes en el cual la relevancia de anticardiolipinas (aCL) no acontece una proporción significativa como causa de isquemia cerebral en el joven en poblaciones no seleccionadas por lo que ha sido cuestionada.<sup>18, 19</sup>.

Sin embargo, respecto a otras causas hematológicas de isquemia, es posible que el Factor V de Leiden, podría ser de interés, aunque si la resistencia a la proteína C activada secundaria a esta mutación causa alteración vascular arterial es todavía controversial.<sup>20,21</sup>

En resumen las principales etiologías de isquemia cerebral en joven de acuerdo con diferentes series son<sup>22</sup>:

1. Enfermedad aterosclerótica de grandes arterias: 21-48%.
2. Arteriopatía no aterosclerótica de grandes arterias (disección arterial espontánea): 10-20%
3. Cardioembolismo: 10-35%
4. Enfermedad de arterias penetrantes: 3-18%
5. Estado protrombóticos: 8-15%
6. Causas mixtas: 4-15%<sup>23</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## EVC CRIPTOGÉNICO

Aproximadamente el 40% de los infartos cerebrales en el joven no tienen una causa determinada por lo que son clasificados como criptogénicos. A pesar de este elevado porcentaje, la importancia de realizar un estudio completo en el sujeto joven con infarto cerebral, radica en el hecho de que los infartos catalogados como criptogénicos, tienen un riesgo bajo de recurrencia.

Estos infartos curiosamente comparten características clínicas y por imagen de infartos embólicos, por lo que se ha sospechado que pueden ser causados por estados hipercoagulables no identificados aún o fuentes cardiacas embolígenas, que no logran identificarse por métodos convencionales.

En los pacientes con EVC criptogénico, el foramen oval permeable (PFO) puede ser detectado en más del 30 al 50%, este amplio rango de diferencia se debe a que la detección de FOP puede variar de acuerdo a si el estudio ecocardiográfico se realiza en reposo o mediante maniobras de Valsalva.

De acuerdo con los mismos criterios de TOAST, se cataloga como EVC de etiología no determinada cuando existe alguna de las tres condiciones siguientes:

1. Dos o más causas identificadas
2. Evaluación negativa
3. Evaluación incompleta

## EVC Y FORAMEN OVAL PERMEABLE

En la población en general, sin infarto cerebral, la prevalencia de FOP, de acuerdo a estudios realizados a partir de 1988 es de entre 10-15%.<sup>24</sup> En estudios de autopsia se ha demostrado que la incidencia de FOP, declina conforme a la edad y el tamaño del mismo se incrementa conforme a la edad; de tal manera que su incidencia en las primeras tres décadas de la vida es del 34.3 % y disminuye al 25.4% de la cuarta a la octava década. El tamaño promedio encontrado fue de 3.4 mm en la primera década de la vida, que ascendió a 5.8 mm en la 10ª década de la vida.<sup>25</sup>

Es evidente de acuerdo con estos datos, que el FOP es un fenómeno relativamente frecuente en población general. Sin embargo, el porque algunos individuos con esta anomalía desarrollan infarto cerebral, no está del todo claro. Se ha postulado embolismo paradójico, que puede aplicarse solo un número reducido de casos, en los que existen asociados trombosisis venosa periférica, pero en la gran mayoría de casos de infarto cerebral y FOP es difícil explicar el mecanismo que produce el infarto cerebral, tomando como único hallazgo positivo, la presencia de FOP.<sup>26,27,28</sup>

### EMBOLISMO PARADÓJICO.

El estudio clásico de embolismo paradójico fue basado en estudios postmortem en 1930 por Thompson y Evans, en el cual se sugirió que el diagnóstico clínico presuntivo de embolismo cerebral paradójico debe ser considerado cuando un paciente tiene uno o más de las siguientes:

- 1) Evidencia de una fuente para trombosisis venosa
- 2) Una lesión pulmonar que produce incremento en la presión de la aurícula derecha, tal como embolo pulmonar.
- 3) Un embolo arterial sin una fuente aparente izquierda y

- 4) Defecto intra cardíaco, que permite un corto circuito de derecha a izquierda o una fistula arteriovenosa pulmonar.

Los criterios actuales para el diagnóstico clínico de embolismo paradójico son los siguientes:

1. Embolismo arterial: cerebro y/o sistémico sin evidencia de fuente circulatoria de lado izquierdo.
2. Aumento de la presión de la aurícula derecha aguda: Embolo pulmonar y maniobra del Valsalva.
3. Trombosis venosa, especialmente en adultos jóvenes con causa predisponente: obesidad, reposo prolongado en cama, anaovulatorios y procesos malignos.
4. Corto circulatorio potencial de derecha a izquierda. Cardíaca: Foramen oval permeable y defecto septal auricular. Pulmonar: Fistula AV.<sup>29</sup>

Sin embargo, debido a evidencia directa para embolismo paradójica es rara en la situación clínica individual, el papel del PFO es aún materia de debate. Esto es debido a que se han realizado diversos estudios en los cuales se ha debatido si el PFO implica ser un factor de riesgo de acuerdo a las características clínicas y de imagen de EVC criptogénico con y sin foramen oval permeable<sup>30</sup>

Otros estudios no soportan la hipótesis que el embolismo paradójico es el mecanismo primario de EVC en pacientes con foramen oval permeable, aunque la prevalencia de PFO es alta en pacientes con EVC en joven, reportada hasta del 50% y que el EVC en PFO no está asociado con causas definitivas para EVC; lo cual sugiere que el embolismo paradójico podría no ser el mecanismo primario de EVC en pacientes con PFO.

Así como otros estudios han demostrado que el foramen oval permeable con aneurismas del septum auricular, prolapso de la válvula mitral y ausencia de corto circuito identificable de derecha a izquierda o trombo venoso no se presenta como mecanismo de embolismo paradójico por lo que otro mecanismo podría estar involucrado.

Aunque los pacientes con EVC criptogénico tienen una prevalencia más alta de foramen oval que en paciente con EVC de causa determinada en todos los grupos de



edad aun después de corregir la presencia de factores de riesgo reconocidos<sup>31</sup>. Así mismo la asociación entre PFO e isquemia cerebral podría parcialmente ser explicado por otras anomalías cardíacas o vasculares asociadas a PFO. <sup>32</sup>

Con base en lo anterior, se han estudiado la presencia de otros cofactores, tales como el tamaño del PFO, lo cual podría incrementar la probabilidad de embolismo cerebral paradójico. El volumen del PFO podría ser un factor determinante de la formación de trombo local y tal vez podría afectar el porcentaje de embolismo. Esto podría ser que factores endoteliales cardíacos locales en relación al tamaño del PFO, así como factores hemostáticos locales, particularmente factores hemostáticos local en la superficie del endocardio, influyen en la propensión a formar un trombo inestable y tal vez afectando así el riesgo de EVC embólico. <sup>34</sup>

Por tanto se ha establecido que el diámetro promedio de un PFO mayor de 4 mm lleva a un OR de 12 para isquemia cerebral. <sup>35</sup> El diámetro de PFO ha sido fuertemente asociado con el riesgo de tener evidencia de dos o más EVC, sugiriendo que un defecto grande podría facilitar el cruce de material trombótico a la circulación sistémica y cerebral.

La edad es un factor de riesgo para trombosis y el tamaño del foramen oval tiende a incrementar con la edad como previamente ya se citó. Tal vez el riesgo de un infarto cerebral embólico podría incrementar sustancialmente con la edad y en asociación con un foramen permeable grande. <sup>36</sup>

La coexistencia de aneurisma del septum auricular parece incrementar también, el riesgo de infartos cerebrales. La prevalencia de aneurisma septal auricular es aproximadamente de 1% en la población general y del 8 al 38% en los pacientes con EVC criptogénico, dependiendo de cómo el aneurisma es definido. <sup>37,38</sup> Pacientes con PFO y aneurisma septal auricular quienes han tenido un EVC constituyen un subgrupo de riesgo substancial para EVC recurrente.

Por otro lado, otros factores de riesgo venoso relevantes para tromboembolismo como son resistencia a la proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de AIII, factor V de Leiden, como condición subclínica trombotica no se han evaluado en coexistencia

al foramen oval permeable y otras anomalías cardíacas en pacientes con EVC en joven criptogénico.

En la detección del FOP el ecocardiograma transesofágico (ETE) es la prueba más sensible para detectar anomalías en el septo auricular, principalmente PFO. <sup>39,40</sup> El ETE detecta PFO no determinado por ecocardiografía transtorácica, <sup>41</sup> puede además determinar el tamaño funcional, dirección del corto circuito y cuantificar el corto circuito interauricular.

Otros métodos útiles para la detección de FOP son, aunque con menor sensibilidad, el ecocardiograma transtorácico y el Doppler transcraneal (DTC), que es capaz de detectar aire o microburbujas de contraste que pasan a través de arterias intracraneales. <sup>42-48</sup>

Así mismo se ha estudiado cuando es el momento ideal para la inyección del material de contraste, y se ha determinado antes de la maniobra de Valsalva o tos para determinar las microburbujas a través del PFO y subsecuentemente en las arterias cerebrales medias, ACMS. <sup>49</sup>

## JUSTIFICACIÓN

No se ha establecido al momento la asociación de foramen oval permeable, aneurisma septal y otras anomalías cardíacas, así como estado trombotico subclínico en conjunto. La detección de los factores de riesgo asociados que incrementen la incidencia de isquemia cerebral en este grupo de pacientes, se determinará para reducir la recurrencia de EVC isquémico en este grupo de pacientes.

Por lo cual el presente estudio es diseñado para evaluar la frecuencia de otros factores de riesgo que estén significativamente asociados a foramen oval permeable en isquemia cerebral.

## HIPÓTESIS

H1. La presencia de alteraciones hematológicas e inmunológicas (estado trombofílico) asociado a FOP incrementa el riesgo de infarto cerebral.

H2. La presencia de alteraciones cardíacas morfológicas (ASA, red de Chiari, fenómeno de smoke, etc.) asociado a FOP incrementa el riesgo de infarto cerebral.

H0. La presencia de alteraciones hematológicas, inmunológicas, así como otras alteraciones morfológicas cardíacas asociadas al FOP no incrementan el riesgo de infarto cerebral.

## OBJETIVOS Y METAS.

1. Determinar la prevalencia de foramen oval permeable en sujetos menores o igual a ≤ con IC.
2. Determinar la prevalencia de otras anomalías cardíacas (especialmente ASA) asociadas a FOP en pacientes menores ≤ 45 años con IC
3. Identificar factores hematológicos e inmunológicos como estado trombofílico asociado en pacientes con infarto cerebral y FOP, ≤ a 45 años de edad.
4. Identificar los factores que incrementan el riesgo de recurrencia en pacientes ≤ a 45 años, con IC y FOP
5. Identificar a los pacientes ≤ a 45 años, con IC y FOP con mayor riesgo de recurrencia

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## METODOLOGÍA

Estudio de casos y controles en el INNN MVS que finalizará en diciembre del 2002. Los pacientes incluidos fueron aquellos estudiados en nuestra institución, con edad menor o igual a 45 años y con infarto cerebral confirmado, de acuerdo con los criterios clínicos y de imagen establecidos por el TOAST y sin evidencia clínica o paraclínica de enfermedad de grandes o pequeño vaso.

A todos los pacientes se les solicitó que acudieran al Instituto Nacional de Cardiología (INC) "Ignacio Chávez" para la realización de ETT y ETE, el INC proporcionó el estudio ecocardiográfico transesofágico a todos los pacientes identificados previamente con eco cardiografía transtorácica y foramen oval permeable.

Se identificaron además, la presencia de otras anomalías tales con el ASA, fenómeno de smoke, red de Chiari, y se realizó determinación de procoagulantes, de acuerdo al protocolo establecido para el estudio de infarto cerebral en joven.

Se definieron a los Casos como aquellos sujetos con isquemia cerebral y foramen oval permeable demostrado por medio de ETT y ETE. Mientras que se tomaron como controles a los pacientes con isquemia cerebral y sin foramen oval permeable.

Así mismo se evaluó el estado trombofílico subclínico tanto en casos como en controles, mediante la determinación sérica de proteína C, proteína S, Antitrombina III, factor V Leiden, resistencia a la proteína C activada, anticuerpos antifosfolípidos y anti B2 glicoproteína 1.

Se realizó seguimiento de los casos y controles tratando de terminar la frecuencia de recurrencia, la evolución clínica final, determinada por medio de la escala de Rankin modificada.

## DISEÑO DEL ESTUDIO



1. ETE: Se determinará foramen oval permeable y otras anomalías cardíacas asociadas.
2. Pruebas hematológicas: Determinación sérica de proteína S, proteína C, antitrombina III, resistencia a la proteína C activada.
3. Determinación mediante serología de síndrome antifosfolípido primario y/o secundario como fuente de estado protrombótico

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Sujetos menores de 45 años de edad con enfermedad vascular cerebral isquémica no atribuida a enfermedad vascular de pequeño o/ grandes vasos.
2. Confirmación de IC de acuerdo con criterios clínicos y de imagen
3. Aceptación para participar en el estudio

### Definiciones operacionales:

- Infarto cerebral: Déficit neurológico mayor a 24 hrs., sin recuperación y con evidencia con imagen TC de cráneo o IRM de cráneo de lesión isquémica.
- Síndrome antifosfolípidos: serología positiva, por determinación de IgG, IgM, o anti  $\beta$  2 glicoproteína 1:

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Sujetos con factores de riesgo vascular tradicionales (HTAS, DM, dislipidemia, etc) y evidencia de enfermedad aterosclerosa de grandes o pequeños vasos.
2. Otras causas de isquemia cerebral tales como disección arterial, o secundario a abuso de sustancias, uso de medicamentos o vasculopatía no aterosclerosa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Se incluyeron 76 pacientes con diagnóstico de EVC y FOP, los cuales fueron comparados con 48 pacientes con diagnóstico de EVC y Estenosis mitral (EM) y 46 pacientes con EVC y otras anomalías cardíacas (OT). En la tabla 1 se enumeran las anomalías cardíacas encontradas en el grupo de pacientes incluidos en otras anomalías cardíacas.

TABLA 1: Otras anomalías cardíacas

<b>Anormalidad</b>	<b>N (%)</b>
Válvula mecánica	3 (6.5)
FA no aislada	1 (2.2)
Trombo auricular	1 (2.2)
Cardiomiopatía dilatada	3 (6.5)
Mixoma auricular	5 (10.9)
Endocarditis infecciosa	1 (2.2)
Prolapso mitral	8 (17.4)
Prolapso plurivalvular	1 (2.2)
ASIA	2 (4.3)
Flutter	1 (2.2)
Hipocinecia VI	3 (6.5)
Valvulopatía aórtica	1 (2.2)
Cardiomiopatía indeterminada	1 (2.2)
CIA	2 (4.3)
CIV	2 (4.3)
Anomalia Ebstein	1 (2.2)
Insuficiencia mitral	4 (8.7)
Engrosamiento valvular	6 (13.0)

En la comparación de estos grupos se realizó como prueba estadística ANOVA, teniendo como resultados estadísticamente significativos los antecedentes personales de trombosis venosa y síndrome antifosfolípido en el grupo de EVC + FOP contra EVC + EM, sin diferencia significativa en el grupo de EVC +FOP contra EVC+OT.

En el antecedente de trombosis venosa periférica se obtuvo una significancia estadística con resultado de  $p= 0.028$  para el grupo de FOP vs EM con un OR de 5.04 (IC95%0.76-33.30) sin diferencia significativa en el grupo comparado de EVC FOP contra

EVC OT. Con el antecedente personal de síndrome antifosfolípido hubo significancia estadística en el grupo de EVC FOP contra EVC EM con  $p=0.030$  con un OR de 8.21 con (IC95% 1.11-60.77), sin significancia estadística en el grupo de FOP contra otras anomalías cardíacas.

En cuanto a la localización del infarto hubo diferencia significativa en cuanto a la circulación anterior, en el grupo de FOP contra EM con  $p=0.011$  con un OR de 0.32 (IC95% 0.13-0.79); sin diferencia significativa en el grupo de FOP contra otras anomalías cardíacas.

El Rankin también compartió significancia estadística en el grupo de FOP y EM con una  $p= <0.001$  un OR de 0.22 (IC95%0.10-0.48) en contra de FOP y OT  $p=0.035$  OR 0.44 (IC95% 0.21-0.95)

Ver Tabla 2.

En un segundo grupo de análisis se incluyeron pacientes solo con foramen oval permeable FOP sin factor de riesgo asociado con un número de 40 pacientes y un grupo de FOP con factor de riesgo asociado con un número de 36 pacientes.

Los factores de riesgo incluyeron: aneurisma septal, síndrome antifosfolípido, resistencia a la proteína C activada, Deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anti B2 glicoproteína 1. Sin encontrar diferencias significativas en todas las variables.

Ver tabla no. 3



**TABLA 2 Características demográficas de los 3 grupos**

<b>Variable</b>	<b>Foramen Oval n= 76 (%)</b>	<b>Estenosis Mitral n= 48 (%)</b>	<b>OT. n= 46 (%)</b>	<b>Sig.</b>
<b>Edad</b>	32 6 ± 8 1	35 3 ± 6 8	31 8 ± 8 0	0 700
<b>Género</b>				
<b>Masculino</b>	36 (47.4)	13 (27 1)	22 (47.8)	0.052
<b>Ant Familiares</b>				
<b>EVC isquémico</b>	8 (10 5)	7 (14 6)	4 (8 7)	0 644
<b>Card Isquémica</b>	6 (7 9)	4 (8.3)	7 (15.2)	0 384
<b>Ant Personales</b>				
<b>HAS</b>	6 (7 9)	6 (12.5)	4 (8 7)	0 681
<b>DM</b>	4 (5 3)	2 (4 2)	1 (2.2)	0 707
<b>Tab Actual</b>	23 (30 3)	14 (29 2)	11 (23 9)	0 741
<b>Tab Previo</b>	16 (21 1)	9 (18 8)	6 (13 0)	0 537
<b>Cardio Isquémí</b>	0	0	2 (4.3)	0 065
<b>Dislipidemia</b>	9 (11 8)	3 (6.3)	5 (10 9)	0 584
<b>Alcoholismo</b>	17 (22 4)	8 (16 7)	3 (6 5)	0 073
<b>Vasc Periférica</b>	4 (5 3)	0	0	0 079
<b>Obesidad</b>	7 (9 2)	1 (2 1)	4 (8 7)	0 281
<b>Migraña</b>	4 (5 3)	4 (8 3)	0	0 155
<b>Tromb Ven Per+</b>	11 (14 5)	1 (2 1)	2 (4 3)	<b>0.027 *</b>
<b>Sx Antifosfolip++</b>	13 (17 1)	1 (2 1)	8 (17 4)	<b>0.030 *</b>
<b>Estado Protrombót</b>				
<b>Estudio realizado</b>	37 (48.7)	1 (2.1)	9 (19.6)	
<i>(Solo grupo FOP)</i>				
<i>Resultado anormal</i>				
<b>SAF</b>				
<b>RPCu</b>				
<b>DPC</b>				
<b>DPS</b>				
<b>Anti B2 Glico</b>				
<b>Localización Infarto</b>				
<b>Circ Anterior</b>	47 (61 8)	40 (83 3)	35 (76.1)	0 026 **
<b>Circ Posterior</b>	29 (38.2)	8 (16 7)	11 (23 9)	
<b>Número de Infartos</b>				
<b>Unico</b>	63 (82 9)	34 (70 8)	33 (71 7)	0 206
<b>Múltiples</b>	13 (17 1)	14 (29 2)	13 (28 3)	
<b>Recurrencias</b>	12 (15 8)	12 (25)	10 (21 7)	0 432
<b>Rankin a 6 meses #</b>				
<b>Rankin 0,&lt;2</b>	54 (71 1)	17 (35 4)	24 (52 2)	<b>&lt; 0.001&amp;</b>
<b>Rankin &gt;2</b>	22 (28 9)	31 (64 6)	22 (47 8)	
<b>Seguimiento</b>				
<b>10 meses (3 - 168)</b>				

- ANOVA
- FOP vs EM [OR 5.04 (IC95% 0.76 – 33.30) (p= 0.028)]
- FOP vs OT [NS]
- FOP vs EM [OR 8.21 (IC95% 1.11 – 60.77) (p= 0.010)]
- FOP vs OT [NS]
- \*\* FOP vs EM [OR 0.32 (IC95% 0.13 – 0.79) (p= 0.011)]
- \*\*FOP vs OT [NS]
- &FOP vs EM [OR 0.22 (IC95% 0.10 – 0.48) (p< 0.001)]
- &FOP vs OT [OR 0.44 (IC95% 0.21 – 0.95) (p= 0.035)]

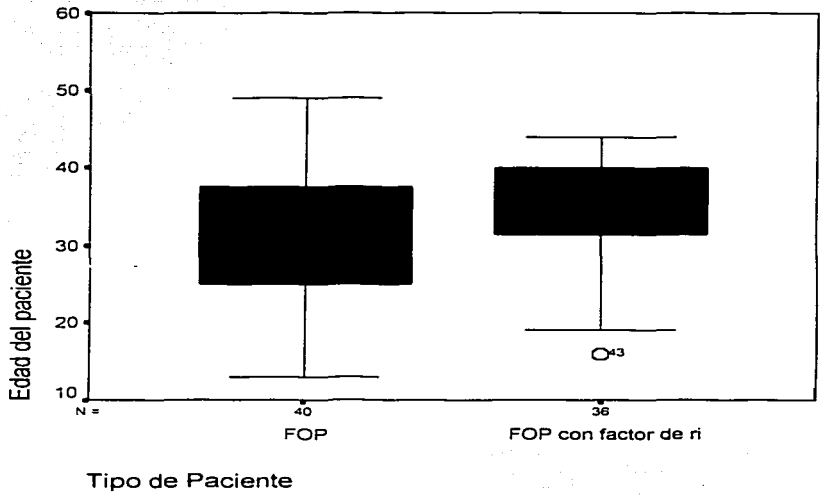
Otro análisis incluyó EVC con FOP con n= 76 y EVC criptogénico n= 101, encontrando con diferencia estadísticamente significativa nuevamente el antecedente de síndrome antifosfolípido para el grupo de EVC y FOP con una p= 0.018 con OR 3.27 (IC 95% 1.18-9.05)

Ver tabla no. 4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 3. Análisis bivariado entre los grupos de FOP aislado y FOP más otros factores de riesgo**

Variable	FOP n= 40 (%)	FOP + F. Riesgo n= 36 (%)	OR (IC 95%)	Sig.
<b>Edad</b>	30.6 ± 8.4	34.8 ± 7.2		0.020
<b>Género</b>				
Masculino	21 (52.5)	15 (41.7)	1.55 (0.62 – 3.84)	0.345
Femenino	19 (47.5)	21 (58.3)		
<b>Ant Familiares</b>				
EVC isquémico	2 (5.0)	6 (16.7)	3.80 (0.72 – 20.19)	0.140
Card Isquémica	1 (2.5)	5 (13.9)	6.29 (0.70 – 56.67)	0.095
<b>Ant Personales</b>				
HAS	1 (2.5)	5 (13.9)	6.29 (0.70 – 56.67)	0.095
DM	1 (2.5)	3 (8.3)	3.55 (0.35 – 35.72)	0.340
Tab Actual	13 (32.5)	10 (27.8)	0.80 (0.30 – 2.14)	0.655
Tab Previ	8 (20.0)	8 (22.2)	1.14 (0.40 – 3.45)	0.812
Dislipidemia	1 (2.5)	8 (22.2)	11.14 (1.32 – 94.22)	0.011
Alcoholismo	11 (27.5)	6 (16.7)	0.53 (0.17 – 1.61)	0.258
Vasc Periférica	2 (5.0)	2 (5.6)	1.12 (0.15 – 8.37)	1.000
Obesidad	3 (7.5)	4 (11.1)	1.54 (0.32 – 7.41)	0.702
Migraña	1 (2.5)	3 (8.3)	3.55 (0.35 – 35.72)	0.340
Tromb Ven Per	5 (12.5)	6 (16.7)	1.40 (0.39 – 5.05)	0.606
Anovulatorios (f)	4/19	2/21	0.40 (0.06 – 2.45)	0.398
<b>Factor de Riesgo</b>				
2 factores de riesgo		10 (27.8)		
Aneurisma Septal		16 (44.4)		
SAF		9 (25.0)		
RPCa		9 (25.0)		
DPC		2 (5.6)		
DPS		2 (5.6)		
Anti B2 Glico		9 (25.0)		
<b>Localización Infarto</b>				
Circ Anterior	26 (65.0)	21 (58.3)	1.33 (0.52 – 3.36)	0.550
Circ Posterior	14 (35.0)	15 (41.7)		
<b>Número de Infartos</b>				
Unico	35 (87.5)	28 (77.8)	2.00 (0.59 – 6.79)	0.261
Múltiples	5 (12.5)	8 (22.2)		
<b>Recurrencia</b>	6 (15.0)	6 (16.7)	1.13 (0.33 – 3.89)	0.842
<b>Rankin a 6 meses</b>				
Buena recuperación	29 (72.5)	25 (69.4)	1.16 (0.43 – 3.13)	0.769
Mala recuperación	11 (27.5)	11 (30.6)		
<b>Seguimiento</b>				
17.5 meses (3 – 168)				



Distribución por edad (t student's)  
 Regresión logística método enter

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**TABLA 4. Análisis bivariado de los grupos de FOP vs infarto cerebral criptogénico**

Variable	FOP n= 76 (%)	Criptogénico n= 101 (%)	OR (IC 95%)	Sig.
Edad	32.5 ± 8.0	31.3 ± 8.7		0.346
Género				
Masculino	36 (47.4)	49 (48.5)	1.05 (0.58 – 1.90)	0.880
Femenino	40 (52.6)	52 (51.5)		
Ant Familiares				
EVC isquémico	8 (10.5)	14 (13.9)	0.73 (0.29 – 1.84)	0.506
Card Isquémica	6 (7.9)	8 (7.9)	1.00 (0.33 – 3.00)	0.995
Ant Personales				
HAS	6 (7.9)	13 (12.9)	0.58 (0.21 – 1.60)	0.290
DM	4 (5.3)	3 (3.0)	1.82 (0.39 – 8.36)	0.465
Tab Actual	22 (28.9)	26 (25.7)	1.18 (0.60 – 2.29)	0.635
Tab Previo	16 (21.1)	14 (13.9)	1.66 (0.75 – 3.65)	0.207
Cardio Isquémí	0	1 (1.0)	0.99 (0.97 – 1.01)	1.000
Dislipidemia	9 (11.8)	13 (12.9)	0.91 (0.37 – 2.25)	0.837
Alcoholismo	16 (21.1)	15 (14.9)	1.53 (0.70 – 3.33)	0.283
Obesidad	7 (9.2)	10 (9.9)	0.92 (0.33 – 2.55)	0.877
Migraña	4 (5.3)	7 (6.9)	0.75 (0.21 – 2.65)	0.760
Tromb Ven Per	11 (14.5)	6 (5.9)	2.68 (0.94 – 7.61)	0.057
Sx. Antifosfolipidos	13 (17.1)	6 (5.9)	3.27 (1.18 – 9.05)	0.018
Aneurisma Septal Protrombótico	23 (30.3)	6/33 (18.2)	1.95 (0.71 – 5.37)	0.190
ACL				
RPCa				
DPC				
DPS				
Anti B2 Glico				
Localización del infarto				
Cortical	52 (68.4)	71 (70.3)		0.446
Profundo	5 (6.6)	12 (11.9)		
Tallo	11 (14.5)	12 (11.9)		
Cerebelo	8 (10.5)	6 (5.9)		
Circulación				
Circ Anterior	47 (61.8)	71 (70.3)	1.46 (0.78 – 2.74)	0.238
Circ Posterior	29 (38.2)	30 (29.7)		
Número de infartos				
Unico	63 (82.9)	81 (80.2)	0.84 (0.39 – 1.80)	0.648
Múltiples	13 (17.1)	20 (19.8)		
Recurrencias	12 (15.8)	6 (5.9)	2.97 (1.06 – 8.32)	0.032
Rankin a 6 meses				
Buena recuperación	55 (72.4)	61 (60.4)	1.72 (0.90 – 3.26)	0.097
Mala recuperación	21 (27.6)	40 (39.6)		
Seguimiento				
31.8 ± 8.4 meses				

## DISCUSION

En la población en general, sin infarto cerebral, la prevalencia de FOP es del 10-15%.<sup>23</sup> La prevalencia de PFO es alta en pacientes con EVC en joven, reportada hasta del 50%.

Es evidente de acuerdo con estos datos, que el FOP es un fenómeno relativamente frecuente en población general. Han sido muy debatidos los factores asociados que podrían incrementar el riesgo en estos pacientes de desarrollar isquemia cerebral. Ya que como mecanismo; el embolismo paradójico, solo se aplica en un número reducido de casos, en los que existen asociados trombosis venosa periférica, pero en la gran mayoría de casos de infarto cerebral y FOP es difícil explicar el mecanismo que produce el infarto cerebral, tomando como único hallazgo positivo, la presencia de FOP.<sup>25 27</sup> Sin embargo en nuestro estudio el antecedente de trombosis venosa fue significativamente mayor en pacientes con EVC y FOP en comparación con EVC y Estenosis mitral y EVC con otras anomalías cardíacas con una  $p= 0,027$ . Lo que podría implicar la participación como mecanismo el embolismo paradójico.

Sin embargo otros factores no se han podido determinar, por lo cual nuestro estudio fue llevado a cabo para tratar de explicar algunos otros factores de riesgo asociados con FOP, como mecanismo trombofílico asociado a deficiencia de anticoagulantes naturales como: deficiencia de proteína S (DPS), proteína C (DPC), resistencia a la proteína C (RPCa), deficiencia de antitrombina III (ATIII), así como mecanismos inmunológicos que indujeran un mecanismo protrombótico como el síndrome antifosfolípido (SAF).

De los 76 pacientes con EVC y FOP, 36 presentaron factor de riesgo asociado, como fue aneurisma septal y mecanismo trombofílico asociado .

En cuanto a la coincidencia de aneurisma del septum auricular parece incrementar también, el riesgo de infartos cerebrales. La prevalencia de aneurisma septal auricular es aproximadamente de 1% en la población general y del 8 al 38% en los pacientes con EVC criptogénico, dependiendo de cómo el aneurisma es definido.<sup>37,38</sup> y también se han

definido otras anomalías septal en pacientes con EVC criptogénico con rangos del 31 al 77% para pacientes con FOP y del 4-25% para aneurisma septal auricular.<sup>5 0</sup>

Así mismo otras alteraciones cardíacas asociadas, particularmente aneurisma septal (AS) estuvieron presentes en forma importante en el 44.4% de los 36 pacientes con EVC con FOP y otro factor de riesgo. De nuestros 76 pacientes con FOP y EVC, 36 presentaron FOP y otro factor de riesgo (tabla no. 3) que incluyeron el 44.4% aneurisma septal, 25 % SAF, 25% RPCa, 5.6% DPC, 5.6% DPS.

Concluyendo con este análisis que aunque no es significativo es un fenómeno relativamente frecuente que es necesario investigar en aquellos pacientes con EVC isquémico en joven asociado con FOP, al fin de determinar mecanismo trombotico asociado.

Por otra parte en cuanto a los grupos de FOP con y sin factores de riesgo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la localización ni a la recurrencia, sin embargo hubo predominio en circulación anterior para ambos grupos, así como la presentación de infartos fueron únicos, sin diferencia tampoco en recurrencia.

En nuestra serie 16 de 76 pacientes presentaron aneurisma septal y foramen oval permeable constituyendo el 21%, cifra menor a la previamente citada para la asociación de ambas anomalías cardíacas, explicada probablemente por el número pequeño de pacientes incluidos y porque el grupo de pacientes incluidos en el estudio eran pacientes con el antecedente de EVC criptogénico y en el nuevo evento se determinaron estas anomalías cardíacas.

Pacientes con PFO y aneurisma septal auricular quienes han tenido un EVC constituyen un subgrupo de riesgo substancial para EVC recurrente, con un porcentaje anual de recurrencia del 4.4%<sup>51</sup> Estos datos generando implicaciones pronosticas y terapéuticas potenciales, pacientes jóvenes quienes ha tenido un evento isquémico podrían ser examinados para ambos desordenes septales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La recurrencia en el grupo de FOP sin otro factor de riesgo fue del 15% y en el grupo de FOP más otro factor de riesgo fue del 16.7%, aunque mayor el porcentaje no hubo diferencia significativa con una  $p=0.842$  con OR 1.32 (IC 95% 0.33-3.89).

La localización del infarto fue más frecuente en territorio anterior para el grupo de FOP, sin embargo no hubo diferencias significativas en el grupo de FOP sin otro factor de riesgo con 65% contra 58.3% para el grupo de FOP y otro factor de riesgo asociado con una  $p=0.550$  OR 1.33 (IC 95% 0.52-3.36), datos no comparable en otras series por no ser evaluadas.

En cuanto a la recuperación evaluada por la Escala de Rankin a 6 meses, los pacientes con EVC y FOP tienen buena recuperación en contra de los pacientes con EVC y Estenosis Mitral y EVC y otras anomalías cardíacas con una  $p$  significativa de  $<0.001$ , sin embargo no hubo diferencia significativa en la recuperación en los grupos de EVC y FOP sin factor de riesgo asociado y el grupo de EVC y FOP con factor de riesgo asociada con una  $p:0.550$ .

En cuanto al número de infartos, si estos fueron únicos o múltiples tampoco se presentaron diferencias significativas en ninguno de los 4 grupos.

ESTA TESIS NO SE  
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## CONCLUSIONES

1. El antecedente de trombosis venosa periférica y síndrome antifosfolípido fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con EVC y FOP, lo que sugiere embolismo paradójico como mecanismo de producción.
2. La circulación cerebral principalmente afectada fue la anterior.
3. Los pacientes con EVC y FOP tuvieron una buena recuperación, evaluada mediante la escala de Rankin.
4. El 47.36% de los pacientes con EVC y FOP tuvieron algún factor de riesgo asociado.
5. No hubo diferencias significativas entre los grupos de EVC y FOP con y sin factor de riesgo asociado para la circulación afectada, número de infartos, recurrencias ni recuperación evaluada por la escala de Rankin.
6. El tratamiento con anticoagulantes, antiagregantes o cierre quirúrgico del defecto anatómico, no ha sido evaluado y dado a que no se presentan diferencias significativas en ambos grupos de EVC y FOP con y sin factores de riesgo asociado, aun es materia de debate. Se requieren de estudios prospectivos con grupo control de sujetos sanos y FOP.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS-

- <sup>1</sup> F. Barinagarrementeria, C. Cantú. Enfermedad vascular cerebral. McGraw Hill Interamericana
- <sup>2</sup> López-Pousa S, Sánchez E, Canela J. Introducción a la neuroepidemiología. Barcelona: G Enar SA 1992
- <sup>3</sup> Whisnant JP. Changing incidence and mortality rates for stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1992; 2:42-44.
- <sup>4</sup> Weisberg LA. Diagnostic classification of stroke, specially lacunes. *Stroke* 1988; 19:1071-1073
- <sup>5</sup> Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-1526.
- <sup>6</sup> Koller RL. Recurrent embolic cerebral infarction and anticoagulation. *Neurology* 1982; 32:283-285
- <sup>7</sup> Sage JL, van Uiter RL. Risk of recurrent stroke in atrial fibrillation and nonvalvular heart disease. *Stroke* 1983; 14:668-676
- <sup>8</sup> Harold P, Adams Jr., Birgitte H, Bendixen, PhD, L Jaap Kappelle, José Biller, Betsy B love, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1993; 24:35-41.
- <sup>9</sup> Hart R, Sherman D, Miller V, Easton JD. Diagnosis and management of ischemic stroke: selected controversies. *Curr Probl Cardiol.* 1983; 8:43-53.
- <sup>10</sup> Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Register: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke.* 1988; 19:1083-1092
- <sup>11</sup> Barinagarrementeria F, Figueroa T, Huebe J, Cantu C. Cerebral infarction in people under 40 years: etiologic analysis of 300 cases prospectively evaluated. *Cerebrovasc Dis.* 1996; 6:75-79.
- <sup>12</sup> Adams H Jr, Butler M, Biller J, Gilbert J. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol.* 1986; 43:793-796
- <sup>13</sup> Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke.* 1983; 14:110-114
- <sup>14</sup> Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guérin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. *Stroke.* 1993; 24:1865-1873
- <sup>15</sup> Webster MWI, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM. Patent foramen ovale. *Lancet.* 1988; 2:11-12
- <sup>16</sup> Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, Chedru F, Guérin F, Bousser MG, de Recondo J. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. *Stroke.* 1993; 24:1865-1873

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- <sup>17</sup> Adams HP Jr, Kapelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, Heffner RN. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Arch Neurol.* 1995;52:491-495
- <sup>18</sup> Muir KW, Squire IB, Alwan W, Lees KR. Anticardiolipin antibodies in an unselected stroke population. *Lancet.* 1994;344:452-456
- <sup>19</sup> Montalban J, Rio J, Khamastha M, Davalos A, Codina M, Swana GT, Calcagnotto ME, Sumalla J, Mederer S, Gil A, Hughes GRV, Codina A. Value of immunologic testing in stroke patients: a prospective multicenter study. *Stroke.* 1994;25:2412-2415
- <sup>20</sup> Markus HS, Zhang Y, Jeffery S. Screening for the factor-V arg 506 Gln mutation in patients with TIA and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1996;6:360-362.
- <sup>21</sup> van der Bom JG, Bots M, Haverkate F, Slagboom E, Meijer P, de Jong P, Hofman A, Grobbee D, Kluit C. Reduced response to activated protein C is associated with increased risk for cerebrovascular disease. *Ann Intern Med.* 1996;125:265-269
- <sup>22</sup> Barinagarrementeria, Cantú-Brito, De La Peña, Izaguirre. Prothrombotic States in Young People With Idiopathic Stroke. A Prospective Study. *Stroke.* 25.2,February 1994, 287-290.
- <sup>23</sup> Marc I. Chiowitz. Ischemic Stroke in young . Primer on Cerebrovascular Disease. 1997 Academic Press.
- <sup>24</sup> Jean-Louis Mas,MD, Caroline Arquizan, Catherine Lamy, Mathieu Zuber, Laure Cabanes. *N Engl J Med.* Vol.345 No.24, December 13, 2001.
- <sup>25</sup> Philip t. Hagen, Scholz, William. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: Am aip'su sidu pf 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 59:17-20,1984.
- <sup>26</sup> Ph.Lechat, Mas, G.Lascault,Loron, Tirad, Klimczag,Drobinski,Thomas, Grosogeat. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*1988;318:1148-52.
- <sup>27</sup> Webster. Smith, Sharpe, Chancellor, Swift, Bass. Patent foramen ovale in young stroke patients. *The Lancet* July 2, 1988.
- <sup>28</sup> InfhM dw, Paradoxical embolism.*Am J Med Sci* 196:201-207.1938
- <sup>29</sup> Royden Jones,CaplanLR, Swinton , Breslin: Cerebral emboli of paradoxical origen. *Ann Neurol* 13:314-319,1983.
- <sup>30</sup> C-Lamy, Giannesini, Arquizan, Meder, Trystram, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Sstroke*,2002;33:706-711.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

<sup>23</sup> Jean-Louis Mas,MD, Caroline Arquizan, Catherine Lamy, Mathieu Zuber, Laure Cabanes. *N Engl J Med.* Vol.345 No.24, December 13, 2001.