GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Ictus de causa indeterminada



Madrid, 16 de Noviembre de 2017

SÉPTIMAS JORNADAS CIENTÍFICAS DEL

CEIPC

Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular



Antonio Gil Núñez

MD, PhD, FESC

IIS G-M
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

Universidad Complutense Madrid

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
SaludMadrid
S. Neurología Vascular- Unidad de Ictus
Comunidad de Madrid

CONFLICTO DE INTERESES

Antonio Gil Núñez



Ensayos de prevención:

TACIP
MATCH
PRoFESS
PERFORM
TRAºP-TIMI 50
RESPECT-ESUS
NAVIGATE-ESUS

Ponencias/asesoramientos financiados por:

AGA Medical Corporation
Almirall
Amgen
Astra Zéneca
Bayer
Boehringer
Bristol-Myers Squibb
Daiichi-Sankyo
Esteve
Ferrer
MSD
Novartis
Pfizer
St. Jude Medical
Sanofi-Aventis
Servier
Solvay
Uriach

ÍNDICE

- ✓ Clasificación etiológica del Ictus isquémico
  - ✓ Algoritmos diagnósticos
- ✓ Ictus origen indeterminado
- ✓ Ictus criptogénico:
  - ✓ ESUS criterios y algoritmos diagnósticos
  - ✓ Riesgo
  - ✓ Detección de FA oculta
  - ✓ Foramen oval permeable
- ✓ Puntos clave



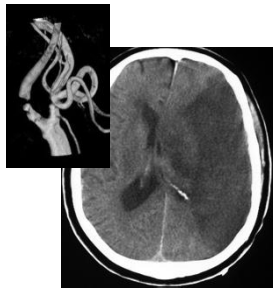
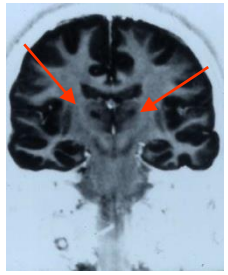
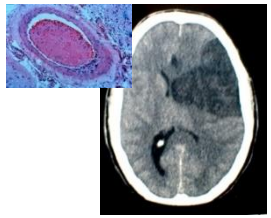


Clasificación TOAST

Ictus isquémico* — 85%

*AIT misma etiología

- **20%** — I aterotrombótico
- **20%** — I pequeño vaso (lacunar)
- **25%** — I cardioembólico:
  - -FA
  - -Prótesis, E mitral
  - -Trombo ventricular
  - -otras fuente mayor
- **30%** — I Indeterminado:
  - - Varias etiologías.
  - - Estudio negativo: Criptogénico:
    - ESUS
  - -Estudio incompleto
- **5%** — Otras etiologías (inhabitual):
  - -Coagulopatías
  - -Disección arterial
  - -Vasculitis, vasculopatías
  - -Migraña/vasoespasmo
  - -Abuso drogas
  - - Genéticas, Otras




Causas inhabituales y genéticas

Antonio Gil Núñez

Vasculopatías

Disección arterial
Displasia FM
Post radioterápica
E Moyamoya
S Sneddon
otras





Vasculitis

Asociadas a enfermedades infecciosas
- Borrelia
- Lúes
- VIH
- Neurocisticercosis
- Vasculitis postherpética
- Micosis cerebrales

Sistémicas necrotizantes
- Poliarteritis nodosa
- Granulomatosis de Wegener
- Angeitis granulomatosa alérgica (Churg-Strauss)
- Síndrome de solapamiento
- Granulomatosis linfomatoide

Asociadas a enfermedades del colágeno
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Esclerodermia
- Síndrome de Sjögren

Asociadas con otras enfermedades sistémicas
- Enfermedad de Beçhet
- Colitis ulcerosa
- Sarcoidosis
- Policondritis recidivante

Enfermedad de Kohlmeier-Degos

Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu
- Arteritis de la temporal

Vasculitis por hipersensibilidad
- Púrpura de Schölein-Henoch
- Vasculitis inducida por drogas
- Vasculitis químicas
- Crioglobbulinemia mixta esencial

Miscelánea
- Vasculitis asociada con neoplasias
- Vasculitis asociada con irradiación
- Síndrome de Cogan
- Síndrome de Eales
- Dermatomiositis-polimiositis
- Síndrome linfoproliferativo ligado a X
- Tromboangeitis obliterante (Enf. de Buerger)
- Síndrome mucocutáneo linfonodular (Enf. de Kawasaki)
- Microangiopatía del cerebro retina y oído (Susac)
- Vasculitis primaria del SNC

Infección SNC

Coagulopatía

ESTADOS PROTROMBÓTICOS PRIMARIOS
- Déficit de antitrombina III
- Déficit de proteína C
- Déficit de proteína S
- Resistencia a la APC
- Déficit del cofactor II de la heparina
- Alteraciones del sistema fibrinolítico:
  - Déficit del plasminógeno (hipoplasminogenemia)
  - Plasminógeno anormal congénitamente (displasminogenemia)
  - Déficit en la liberación del t-PA
  - Déficit del FcXII/prekalicreina
  - Disfibrinogenemia
  - Síndrome antifosfolípido primario
  - Homocistinuria

Otras

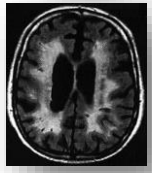
ESTADOS PROTROMBÓTICOS SECUNDARIOS
- Cáncer:
  - Síndrome de Trosseau
  - Endocarditis trombótica no bacteriana (marántica)
  - Asociado a quimioterapia
- Embarazo-eclampsia/puerperio
- Anticonceptivos orales
- Síndrome de hiperestimulación ovárica
- Otros tratamientos hormonales
- Coagulación Intravascular diseminada
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Síndrome nefrótico
- Infusión de concentrados de complejos protrombina
- Síndromes mieloproliferativos

Policitemia vera



Genéticas/ metabólicas

- Trombocitemia esencial
- Leucemia mieloide crónica
- Metaplasia mieloide agnogénica (mielofibrosis idiopática)
- Macroglobulinemia de Waldeström
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Hiperlipidemia
- Hiperglicemia severa
- Trombocitopenia inducida por heparina
- Picaduras de serpientes
- Picaduras de escorpión
- Superficies artificiales
- Vasculitis
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Elevación de los niveles de Fc VII
- Elevación del fibrinógeno



Algoritmo diagnóstico: Infarto cerebral/AIT

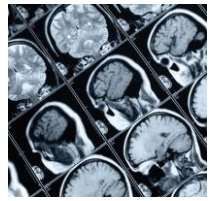
Antonio Gil Núñez



Imagen cerebral

- TC/RM

Evidenciar infarto territorial o lacunar



Estudio cardiaco

- ECG
- ETT
- Monitorización cardiaca > 24 h

Buscar fuente cardioembólica mayor

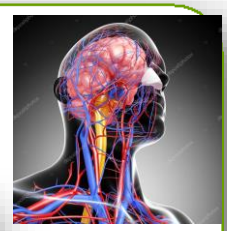


Imagen arterial

intra y extra

- DTSA y DTC o angioTC/angioRM, o angiografía

Buscar estenosis arterial concordante > 50%



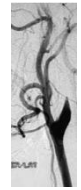
Infarto cerebral/AIT: otros estudios si procede

Antonio Gil Núñez

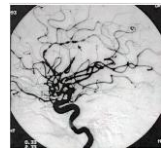


Causas inhabituales

- Imagen arterial, angiografía
- Test diátesis trombótica, dìmero D, serologías, drogas e inmunológicos

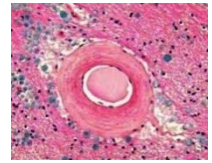


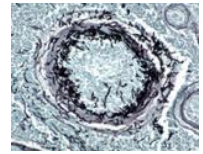
Buscar disección arterial, estados protrombóticos, vasculitis, abuso de drogas, migraña, otros



Evaluación especializada

- Test genéticos
- LCR
- Biopsia cerebral





Enf. mitocondrial, CADASIL, Fabry, enf. Infecciosas, otras

Clasificación TOAST



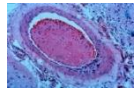
I origen indeterminado

12-39%

Varias etiologías



I Criptogénico:

9-25% ESUS 

Otros



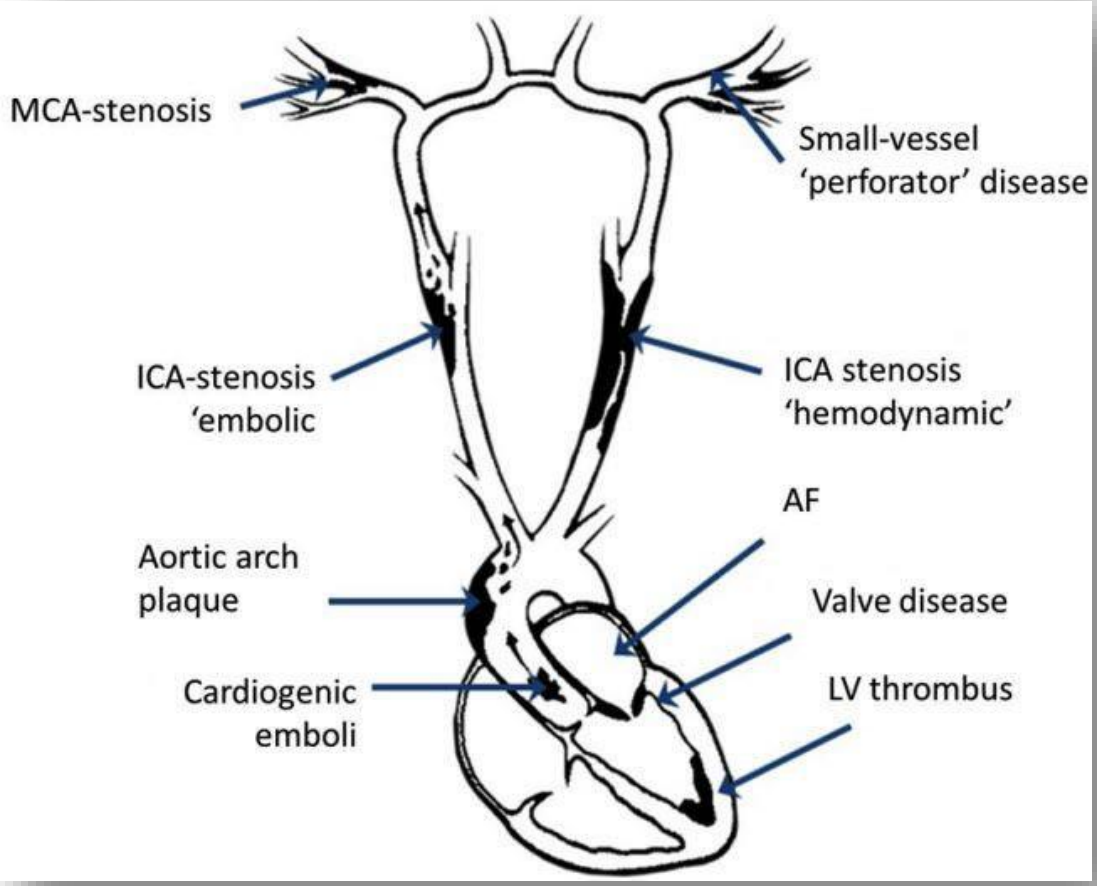
Estudio incompleto



Ictus criptogénico

Antonio Gil Núñez

Ictus criptogénico (o ictus de origen indeterminado) se define como un ictus isquémico que no es atribuible a una fuente de cardioembolismo definitiva, aterosclerosis de arteria grande, o enfermedad de arteria pequeña, a pesar de una evaluación amplia vascular, cardiaca y serológica.



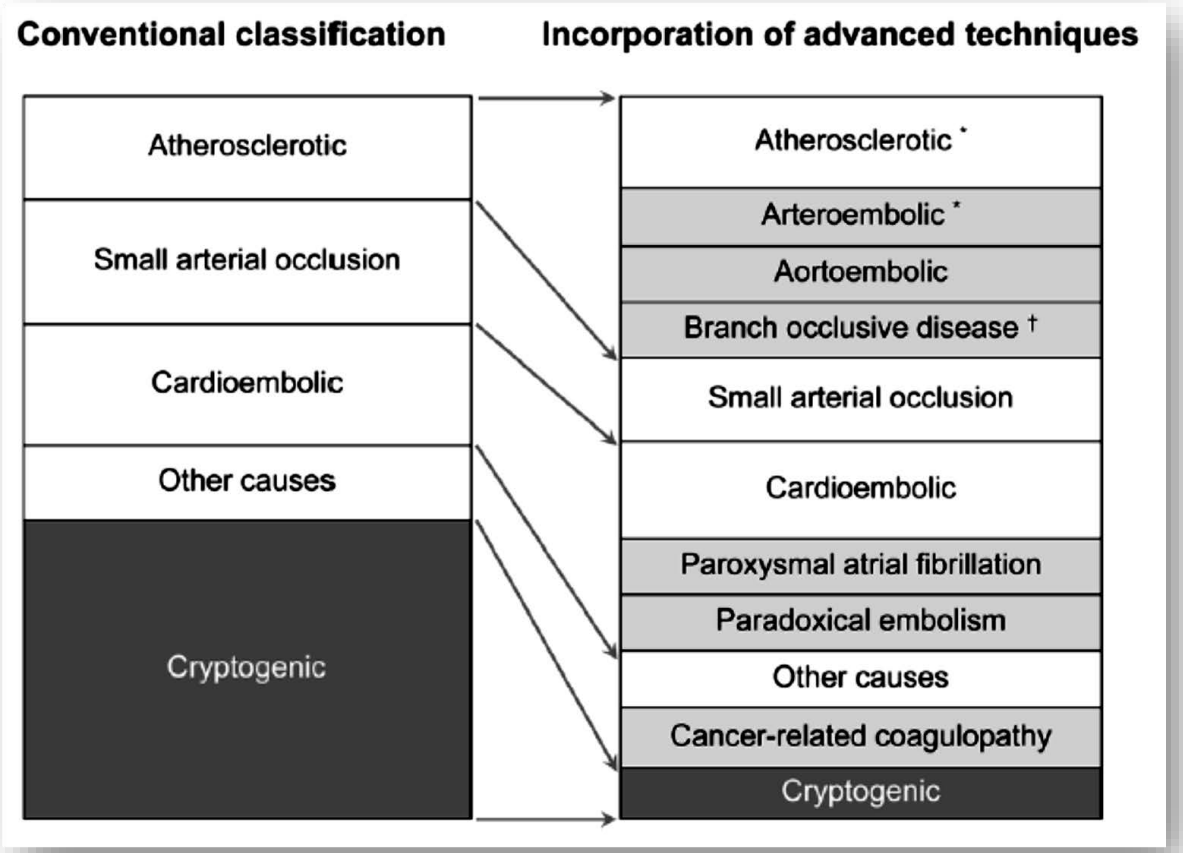
Clasificaciones etiológicas:

- ✓TOAST
- ✓LAUSANNE STROKE REGISTRE
- ✓GEECV-SEN
- ✓ASCO
- ✓Otras

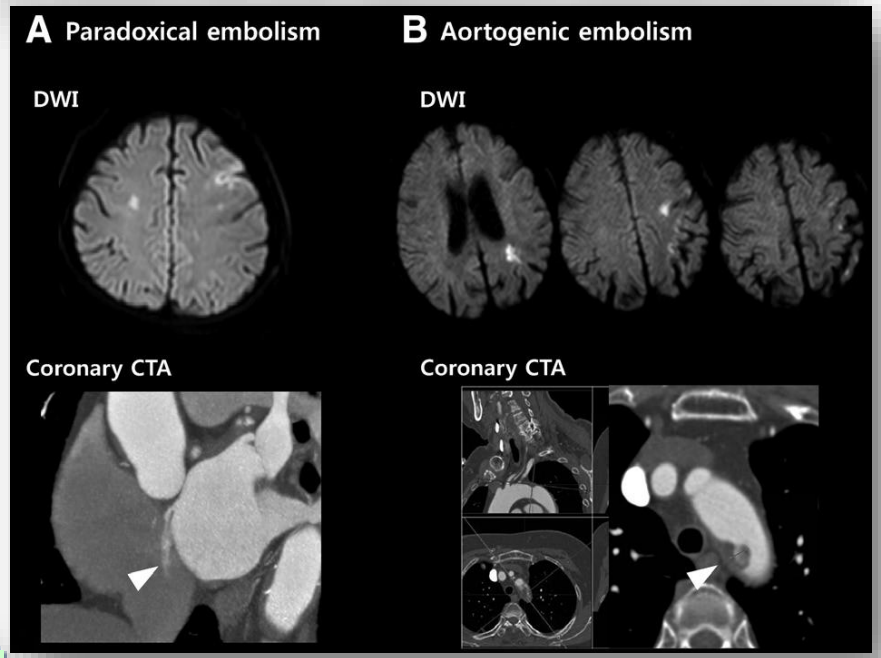


Adams HR Stroke 1993; 24:35–41.

Incorporación técnicas avanzadas diagnosticas



- ✓ETE
- ✓Test burbujas/microembolias
- ✓Inmunología
- ✓Serologías
- ✓Diátesis trombótica/ dimero D
- ✓Otras: tóxicos, genética, biopsia, etc.



FOP

Placa arco aórtico

Causa



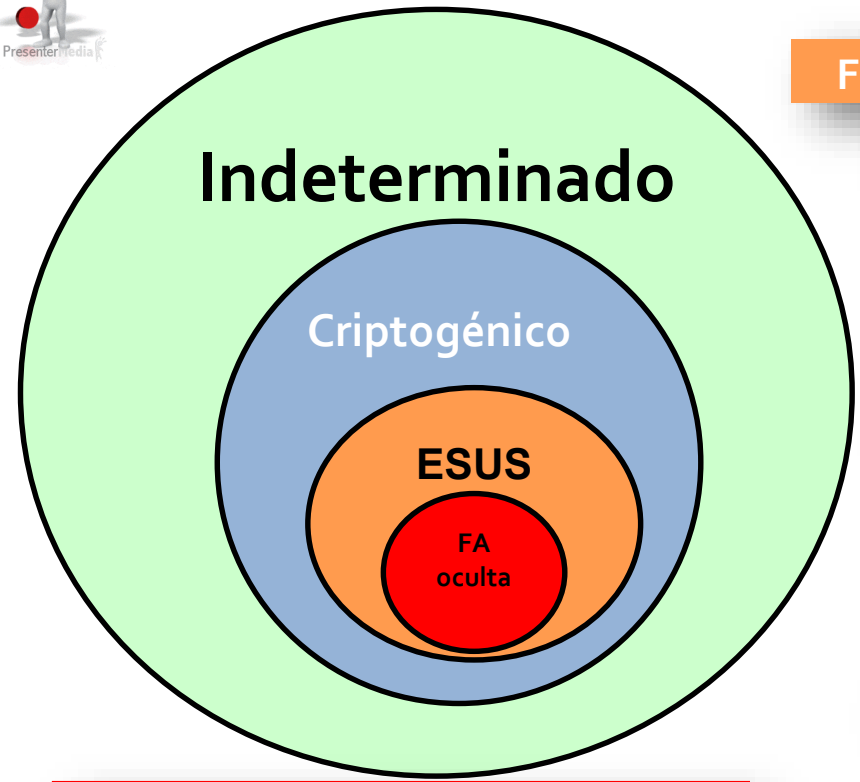
Mejor evaluación diagnóstica menos ictus criptogénicos

Stroke. 2014;45:1186-1194

Embolic Strokes of Undetermined Source (ESUS)

Antonio Gil Núñez





Causas de ictus embólico de fuente indeterminada (IEFI)

- Asociado a cáncer (endocarditis, embolo tumoral).
- Embolo arterial (placa AT Aº, placa no estenótica ulcerada)

Fuentes cardiacas riesgo menor

- VALVULAR
  - PMV mixomatosa, calcificación anillo mitral o aórtico, E Aº.
- ARRITMIA NO FA o ESTASIS
  - E seno auricular, asistolia auricular, episodios alta-frecuencia.
  - Estasis orejuela, humo auricular.
- ANOMALIAS ESTRUCTURALES AURICULARES
  - Aneurisma septo auricular, red Chiari.
- VENTRICULO IZQUIERDO
  - Disfunción ventricular sistólica o diastólica moderada (global o regional), no compactación ventricular, fibrosis endomiocardica.
- EMBOLISMO PARADÓJICO (venoso)
  - FOP, defecto septo auricular, fistula AV pulmonar.
- **FA oculta**



Criterios diagnósticos ESUS

1. Evidencia por imagen (TC o RM) de infarto cerebral no lacunar.
2. Sin evidencia de estenosis >50% de vasos intra ó extracraneales en el área de isquemia.
3. Sin evidencia de fuente cardioembólica mayor.*
4. Sin otras etiologías demostrables (Vasculitis, disección, migraña/vasoespasmo, drogas.)

*FA sostenida ó paroxística, flutter, trombo cardiaco, protesis valvular, mixoma, estenosis Mitral, IM < 4 sem, endocarditis

Modificado de Hart. Lancet Neurol 2014

Algoritmo diagnostico ESUS

Antonio Gil Núñez

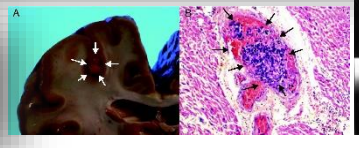
ESUS

Excluido aterotrombótico, cardioembólico, lacunar e inhabitual

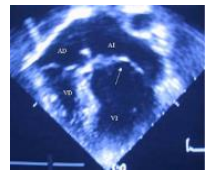
- Búsqueda cáncer oculto, ETE, Test burbujas
- Microembolias, monitorización prolongada



- Asociado a cáncer (endocarditis, embolo tumoral).
- Embolo arterial (placa aórtica, placa no estenótica ulcerada).



- VALVULAR
  - PMV mixomatosa, calcificación anillo mitral o aórtico, E Aº.



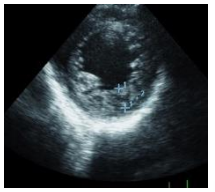
- ARRITMIA NO FA o ESTASIS
  - E seno auricular, asistolia auricular, episodios alta-frecuencia.
  - Estasis orejuela, humo auricular.



- ANOMALIAS ESTRUCTURALES AURICULARES
  - Aneurisma septo auricular, red Chiari.



- VENTRICULO IZQUIERDO
  - Disfunción ventricular sistólica o diastólica moderada (global o regional), no compactación ventricular, fibrosis endomiocardica.



- EMBOLISMO PARADÓJICO (venoso)
  - FOP, defecto septo auricular, fistula AV pulmonar.



- FAP oculta



Algoritmo diagnóstico cardiogénico

Antonio Gil Núñez

Básico

- ECG, ETT, Monitorización UI, Holter > 24h

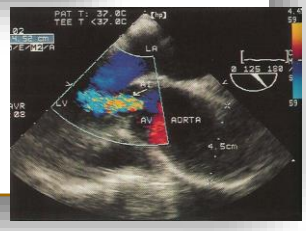


Evidenciar fuente cardioembólica mayor

Criptogénico ESUS

Evidenciar f. cardioembólica menor, Placa aórtica, FA oculta

- ETE
- Monitorización cardiaca 30 días



Estudio negativo Avanzada

- Dispositivo insertable (2-3 años)
- TC/RM cardiaca



Evidenciar FA oculta y alteraciones estructurales

ESUS pruebas a valorar

Monitorización prolongada

- FA oculta



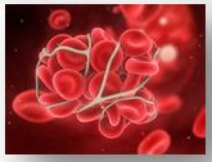
ETE

- Placa ateroma aórtica, FOP, Defecto septo atrial, otros



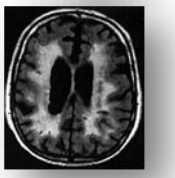
Coagulopatia

- Dímero D, trombosis venosa, profunda y pélvica
  - Diátesis trombótica Joven
  - Malignidad Adulto



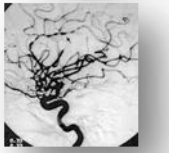
Test genéticos/ metabolicos

- E Fabry y mitocondriales
  - (MELAS)
  - CADASIL
  - CARASIL
  - RVCL
  - COL4A1
  - otras



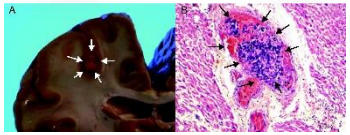
Punción lumbar

- Infecciones vasculitis



Imagen

- TC toraco abdominal, pélvico PET
  - Malignidad Adulto
- Angiografía cerebral
  - Vasculitis vasculopatía



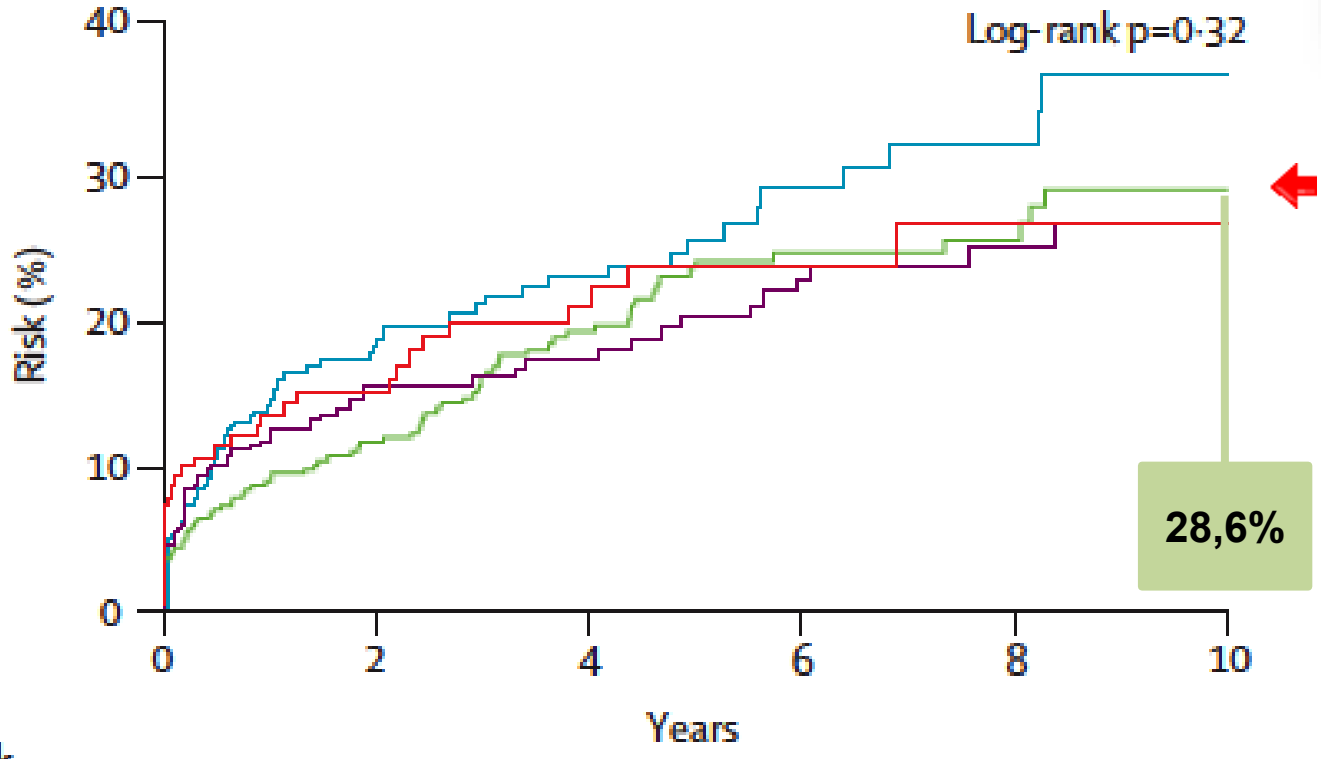


Ictus criptogénico: recurrencia a 10 años

Antonio Gil Núñez



Ictus isquémico recurrente





Number at risk						
Cryptogenic	392	283	193	118	71	35
Cardioembolic	472	181	110	55	33	12
Large artery disease	158	98	64	35	20	7
Small vessel disease	220	168	121	90	51	27

Li L y col. Lancet Neurol 2015; 14: 903–13

ICTUS CRIPTOGÉNICO UNIDAD DE ICTUS 2010

Antonio Gil Núñez

Clasificación TOAST



I origen indeterminado

45%



El 87% de los infartos criptogénicos son ESUS

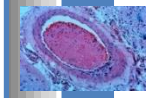
n= 549
IC con infarto 318
AT 11,6%
CE 22,6%
PV 17,3%
Otros 2,8%

18%

Varias etiologías

22%

I Criptogénico:
ESUS (19,5%)
Otros



5%

Estudio incompleto



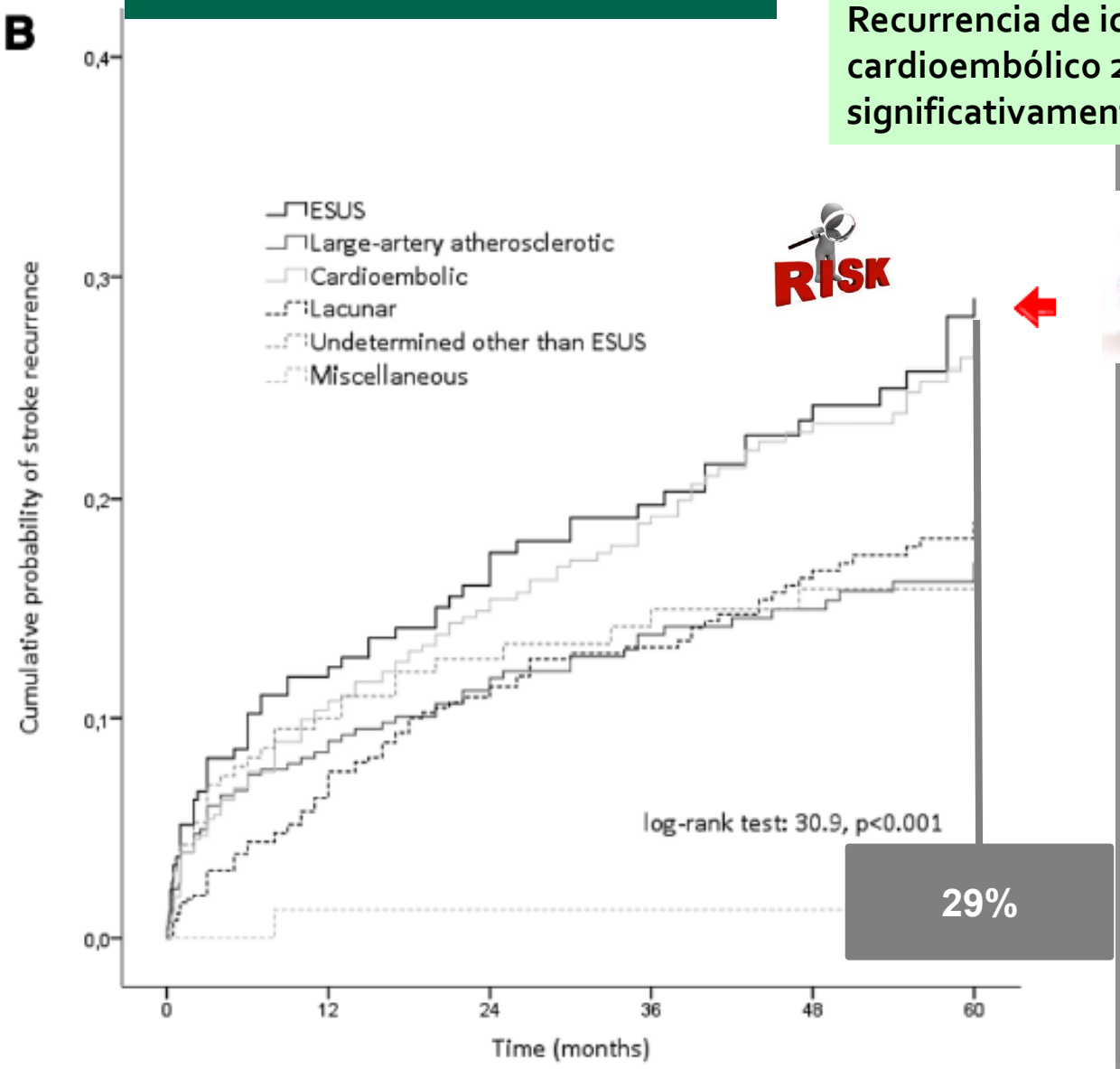




ESUS: no es benigno

Antonio Gil Núñez

Recurrencia ictus a 5 años



Recurrencia de ictus 29,0% (22,3%-35,7%), similar a ictus cardioembólico 26,8% (22,1%-31.5%), significativamente mayor que ictus no cardioembólico



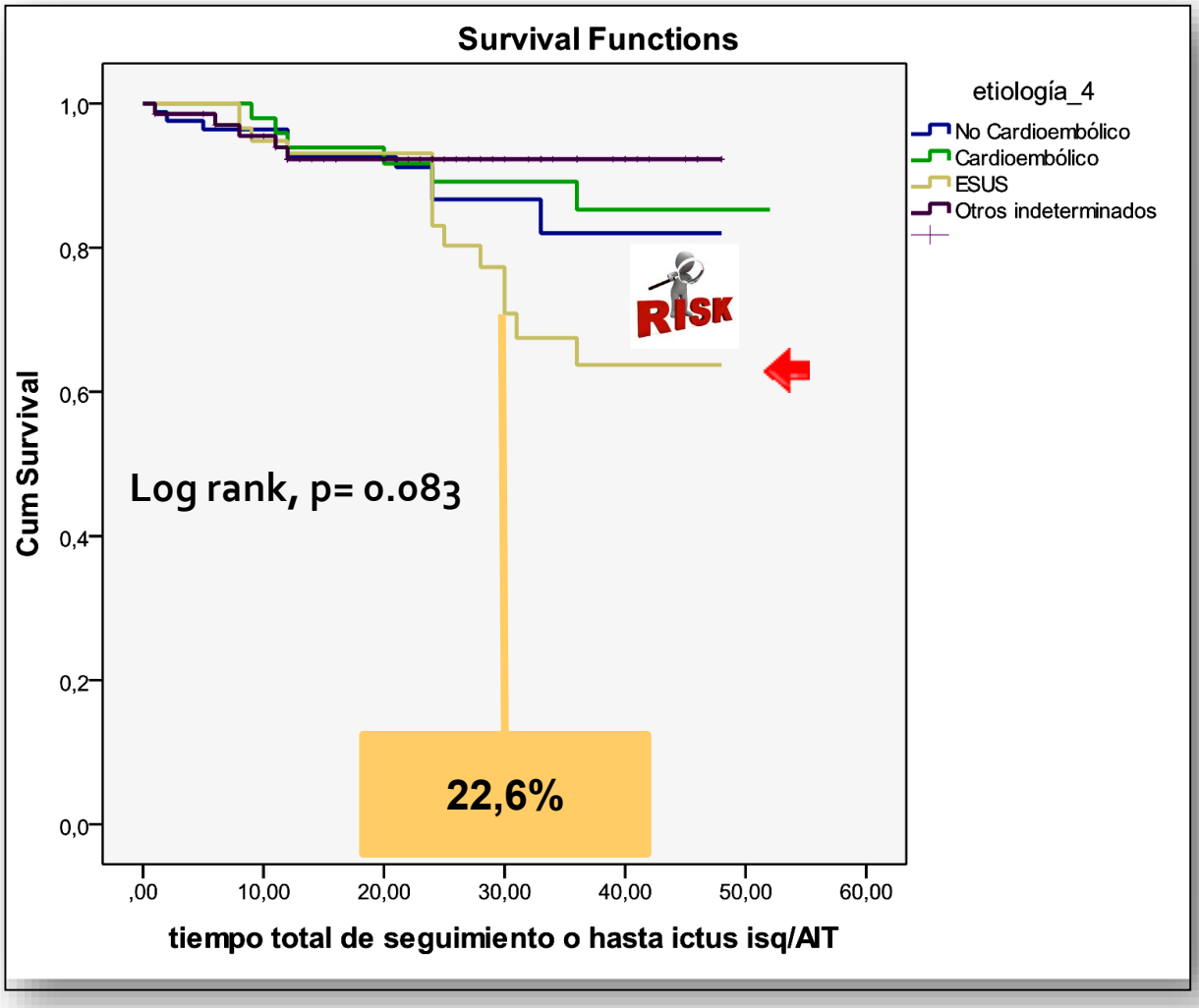


Ntaios et al. Stroke 2015; 46:2087-93

Tasa recurrencia ictus isquémico/AIT: ESUS vs otros

Antonio Gil Núñez

Curva de supervivencia Kaplan-Meier





ESUS [illegible] riesgo

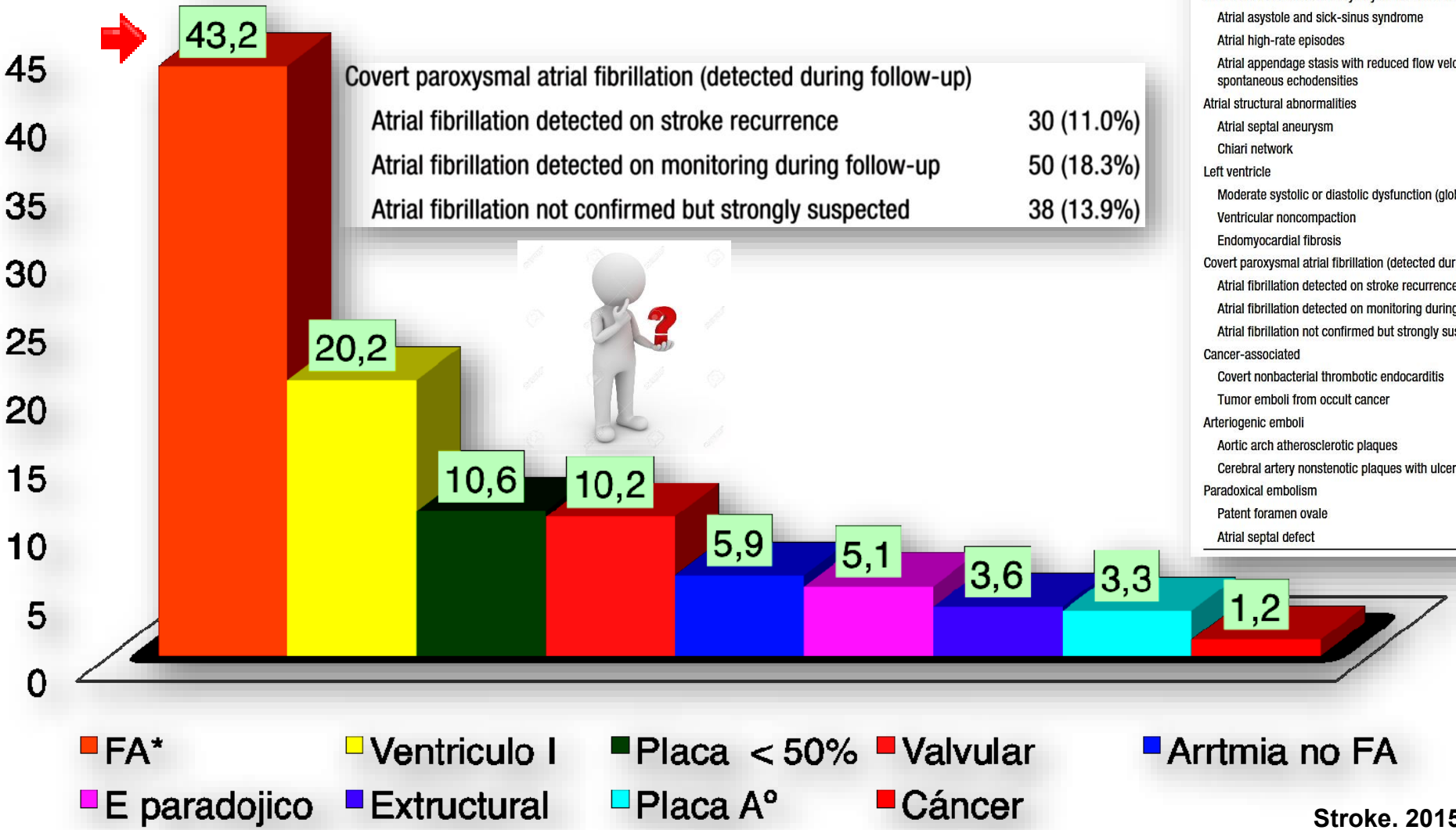
Seguimiento Mediana 30 meses	Nº episodios/tasa
No cardioembólico n=101	12/11,6%
Cardioembólico n=72	6/8,3%
ESUS n=62	14/22,6%
Otros indeterminados n=83	5/6%

J Neurol Sci. 2016;15:367:32-33

Athens Stroke Registry

El 43,2% de los infartos criptogémicos ESUS se achacan a FA oculta

Causa % ESUS



Covert paroxysmal atrial fibrillation (detected during follow-up)	
Atrial fibrillation detected on stroke recurrence	30 (11.0%)
Atrial fibrillation detected on monitoring during follow-up	50 (18.3%)
Atrial fibrillation not confirmed but strongly suspected	38 (13.9%)

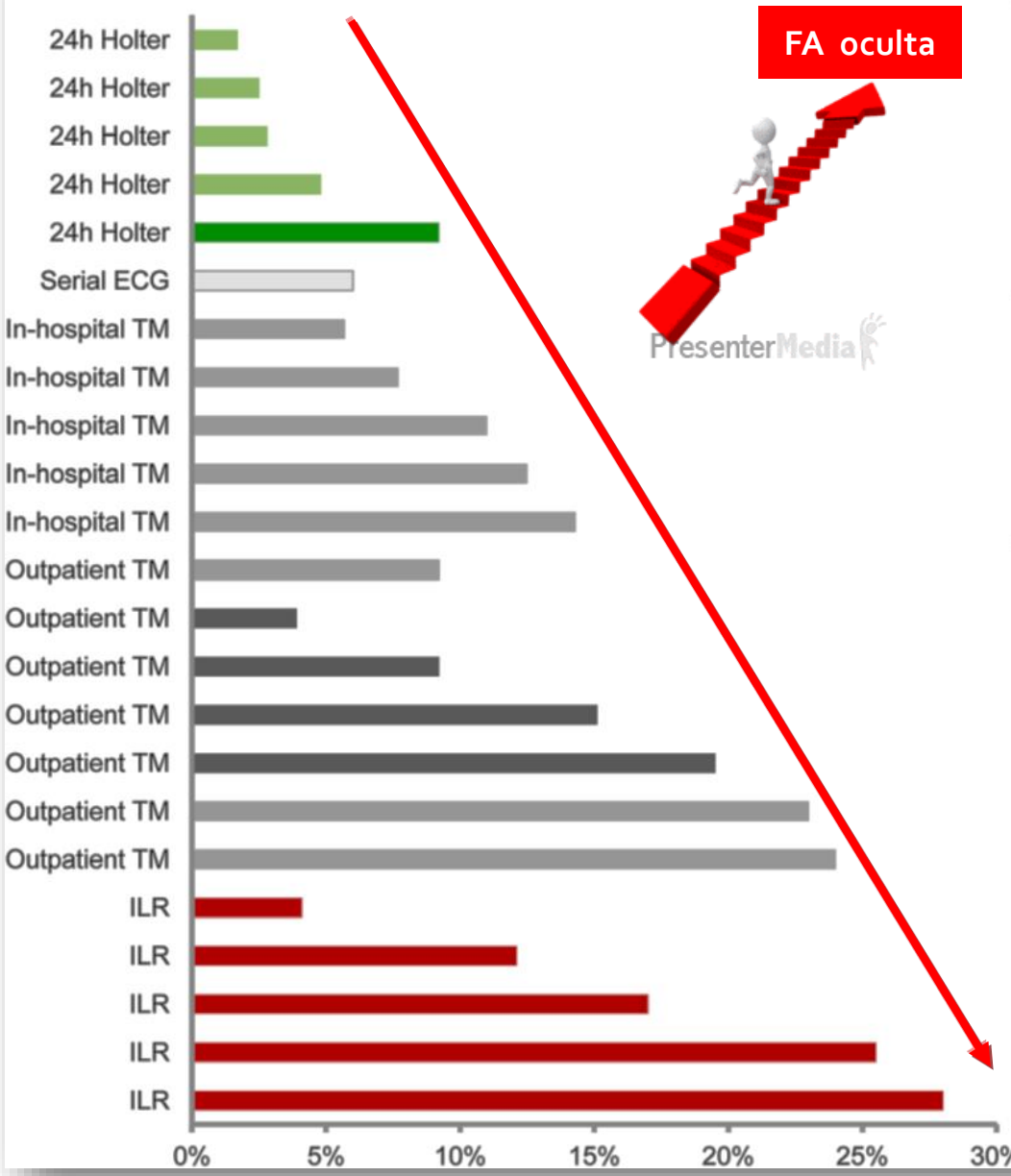
Table 2. Potential Causes of ESUS

Minor-Risk Potential Cardioembolic Sources	
Mitral valve	
Myxomatous valvulopathy with prolapse	5 (1.8%)
Mitral annular calcification	8 (2.9%)
Aortic valve	
Aortic valve stenosis	3 (1.1%)
Calcific aortic valve	12 (4.4%)
Non-atrial fibrillation atrial dysrhythmias and stasis	
Atrial asystole and sick-sinus syndrome	3 (1.1%)
Atrial high-rate episodes	7 (2.6%)
Atrial appendage stasis with reduced flow velocities or spontaneous echodensities	6 (2.2%)
Atrial structural abnormalities	
Atrial septal aneurysm	10 (3.6%)
Chiari network	0
Left ventricle	
Moderate systolic or diastolic dysfunction (global or regional)	42 15.4%)
Ventricular noncompaction	12 (4.4%)
Endomyocardial fibrosis	1 (0.4%)
Covert paroxysmal atrial fibrillation (detected during follow-up)	
Atrial fibrillation detected on stroke recurrence	30 (11.0%)
Atrial fibrillation detected on monitoring during follow-up	50 (18.3%)
Atrial fibrillation not confirmed but strongly suspected	38 (13.9%)
Cancer-associated	
Covert nonbacterial thrombotic endocarditis	1 (0.4%)
Tumor emboli from occult cancer	2 (0.8%)
Arteriogenic emboli	
Aortic arch atherosclerotic plaques	9 (3.3%)
Cerebral artery nonstenotic plaques with ulceration	29 (10.6%)
Paradoxical embolism	
Patent foramen ovale	11 (4.0%)
Atrial septal defect	3 (1.1%)

Stroke. 2015;46:176-181

Diferentes técnicas: más monitorización más detección de FA

Antonio Gil Núñez



Stroke/TIA	Age	Monitoring duration	AF definition	Reference	No. case
Cryptogenic	63	1 day	>30 sec	Ritter	60
Any	65	1 day	>30 sec	Alhadramy	413
Non-CE	69	1 day	>30 sec	Rizos	496
Non-CE	70	1 day	>30 sec	Stahrenberg	281
Any	65	1 day	**<30 and >30 sec**	Alhadramy	413
Any	72			Douen	133
Non-CE, holter(-)	67	7 days	>30 sec	Jabaudon	149
Non-CE	69	7 days	>30 sec	Rizos	496
Non-CE	72	3.1 days	>30 sec	Kallmunzer	245
Non-CE, holter(-)	70	2.7 days	>30 sec	Stahrenberg	224
Cryptogenic	64	2.9 days	>30 sec	Barthelemy	28
Non-CE, holter(-)	63	24 days	>30 sec	Gaillard	98
Cryptogenic	69	**2 days**	<30 and >30 sec	Miler	156
Cryptogenic	69	**7 days**	<30 and >30 sec	Miler	156
Cryptogenic	69	**14 days**	<30 and >30 sec	Miler	156
Cryptogenic	69	**21 days**	<30 and >30 sec	Miler	156
Cryptogenic	66	21 days	<30 and >30 sec	Tayal	56
Cryptogenic	61	21 days	>30 sec	Bhatt	62
Cryptogenic	49	430 days	<30 and >30 sec	Dion	24
Cryptogenic	65	30 days	>5 sec	Flint	239
Cryptogenic	63	13 days	>30 sec	Ritter	60
Cryptogenic	52	48 days	>2 min	Cotter	51
Non-CE	73	400 days	>5 min	Ziegler	319

IRL: Holter implantable; TM: telemonitorización.

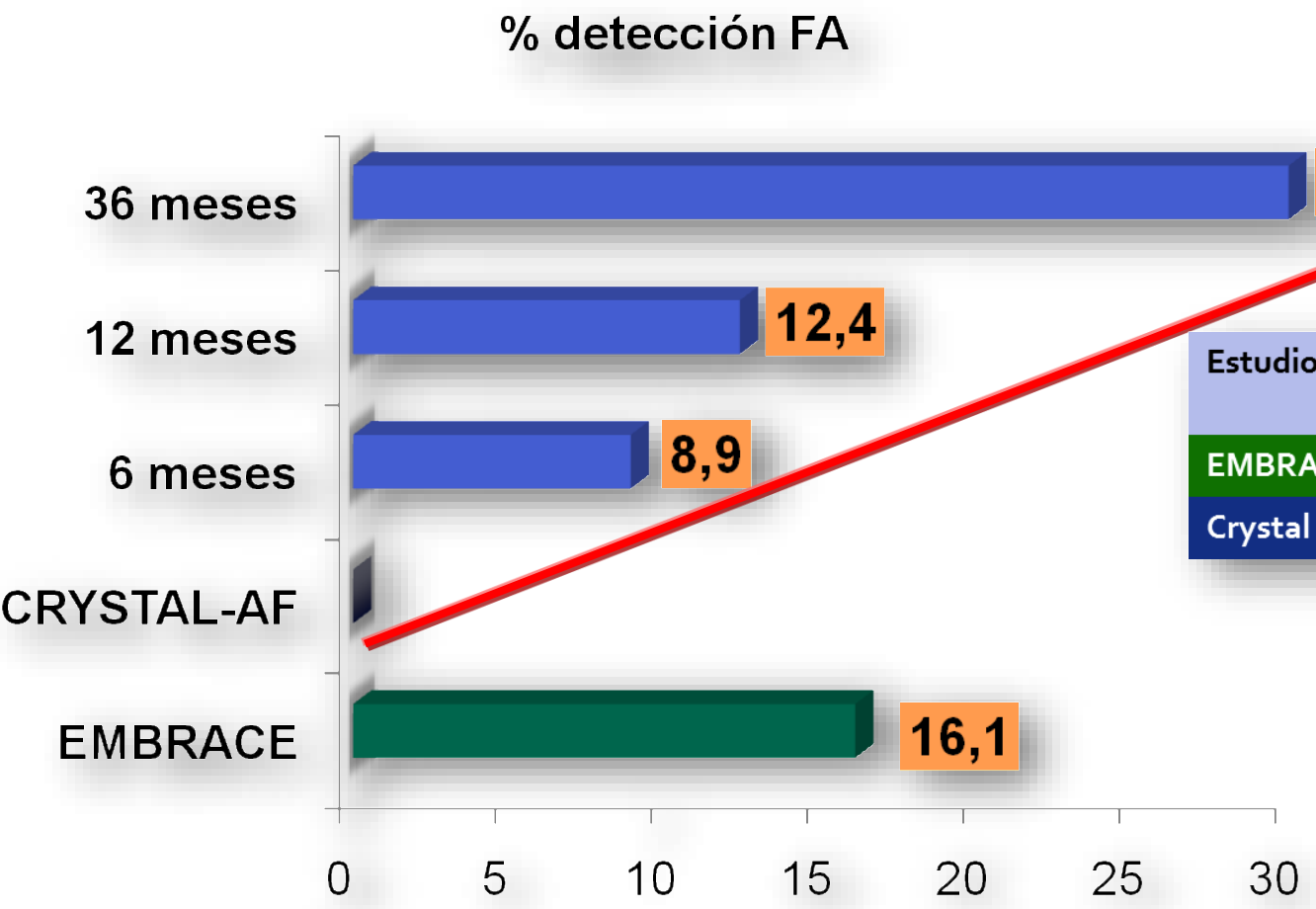
Stroke. 2014;45:1186-1194

Mayor tasa de detección de FA mejor prevención

Antonio Gil Núñez

Estudios dispositivos insertables y externos





Estudio	n/ edad media	Definición FA	Duración monitorización
EMBRACE	572/72,5	> 30"	30 días
Crystal AF	441/61,5	> 30"	6 m/12 m/36 m

Azul dispositivo insertable
Verde dispositivo externo

Reveal AF % FA

Meses	Frecuencia (%)
1	6,2
6	20,4
12	27,1
18	29,3
24	33,6

HRS 2017

Detección de FA según método

Antonio Gil Núñez



AHA/ASA Guideline

Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association



For patients who have experienced an acute ischemic stroke or TIA with no other apparent cause, prolonged rhythm monitoring (≈30 days) for AF is reasonable within 6 months of the index event *(Class IIa; Level of Evidence C)*. (New recommendation)

Si, conlleva un tratamiento prevención adecuado



Estudio	Anticoagulación activo	Anticoagulación control	p
EMBRACE	18,6%	11,1%	0,01
CRYSTAL	14,7%	6%	0,007
CRYSTAL **36 meses**	38,5%	8,3%	0,02



PresenterMedia

Estudio	Anticoagulación al alta	Anticoagulación seguimiento	P
HGUGM ESUS	12,9%	33,9%	0,01





Isquemia origen indeterminado



Estudio incompleto → Completar estudio

Varias causas → Tratar las causas

I Criptogénico:



- **Estudio negativo:**
  - **-pequeño vaso**
  - **- ESUS: otras causas**

  → Antiagregación

- **ESUS:**
  - **-FAP oculta**

  → Anticoagulación

Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)

Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico

B. Fuentes[a,*], J. Gállego[b], A. Gil-Nuñez[c], A. Morales[d], F. Purroy[e], J. Roquer[f], T. Segura[g], J. Tejada[h], A. Lago[i] y E. Díez-Tejedor[a], en representación del Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología[◊]



¿Será precisa la búsqueda de FA o anticoagulación ?

Antonio Gil Núñez

RE-SPECT ESUS™
Study of secondary stroke prevention



Randomized Evaluation in Secondary stroke PrEvention Comparing the Thrombin inhibitor dabigatran etexilate versus acetylsalicylic acid in Embolic Stroke of Undetermined Source

NAVIGATE ESUS



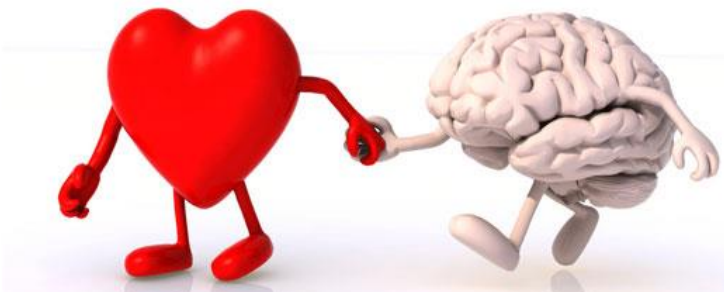
Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source

Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source (ATTICUS)



- **Sin diferencia significativa**
  para anticoagular se precisa detectar FA. Otros mecanismos más relevantes
- **A favor aspirina**
  más importante mecanismos no cardioembolico. Relevante aterosclerosis
- **A favor NACO**
  mayor peso de FAP oculta y fuentes cardioembólicas menores

RESUMEN





- ✓ **Es obligado buscar adecuadamente la etiología del ictus.**
- ✓ **La monitorización prolongada es necesaria en el ictus criptogénico ESUS y tenemos que conseguirla.**
- ✓ **La detección de FA oculta conlleva una prevención adecuada, la anticoagulación, con menos recurrencias.**



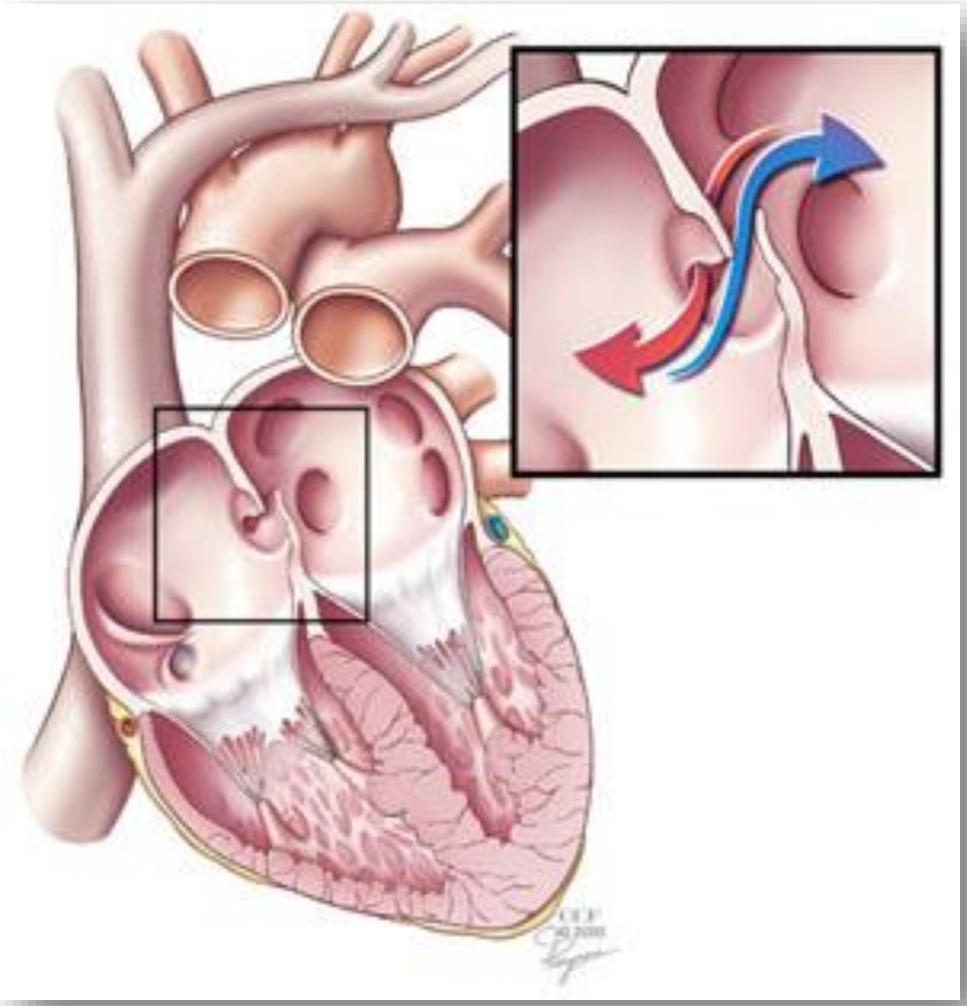


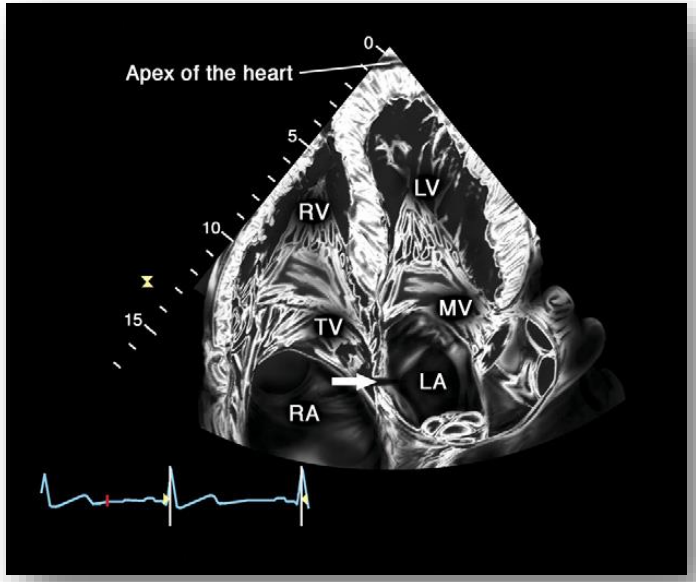


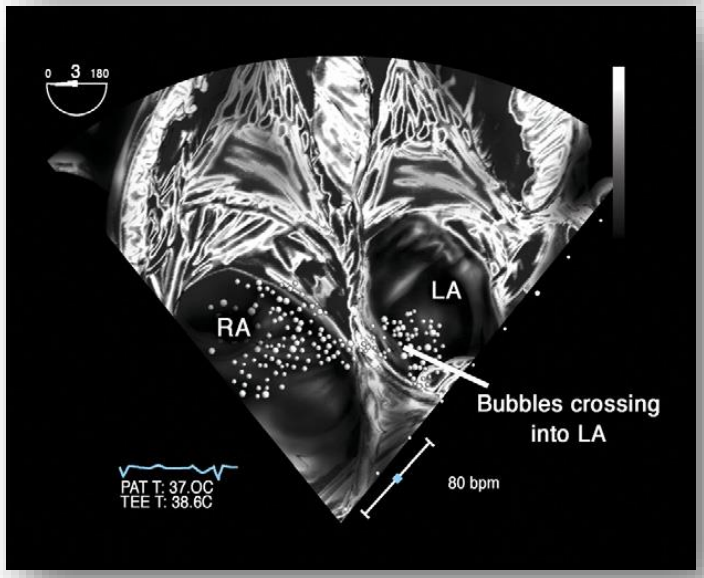
Evitemos la dependencia con una monitorización adecuada en cada centro

FORAMEN OVAL PERMEABLE

Antonio Gil Núñez







Variante anatómica normal, salvo cuando se asocia a ictus u otras enfermedades

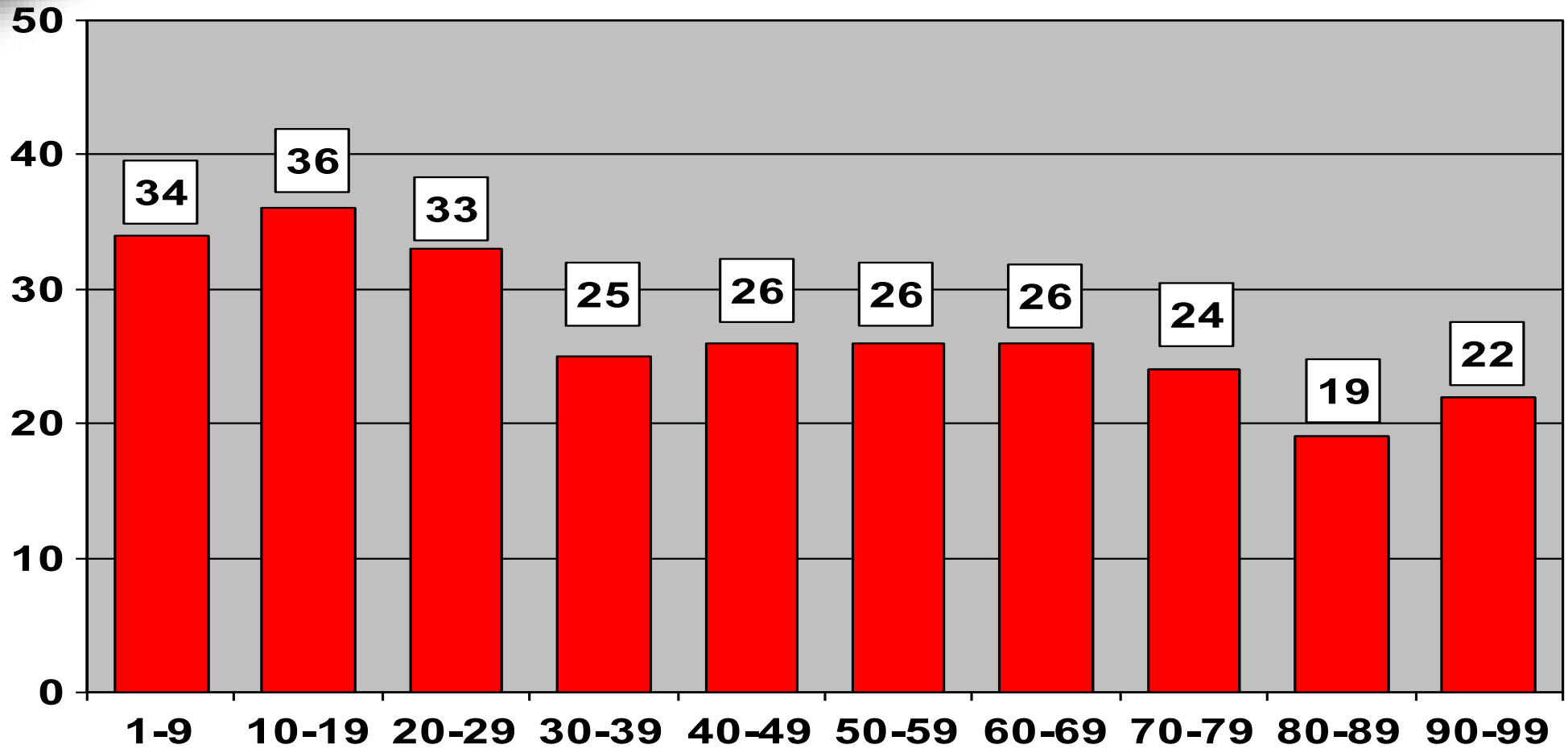
FOP: Prevalencia

Antonio Gil Núñez

1 de 4 sanos



Global: 27,3%, mayor en primeras decadas de la vida



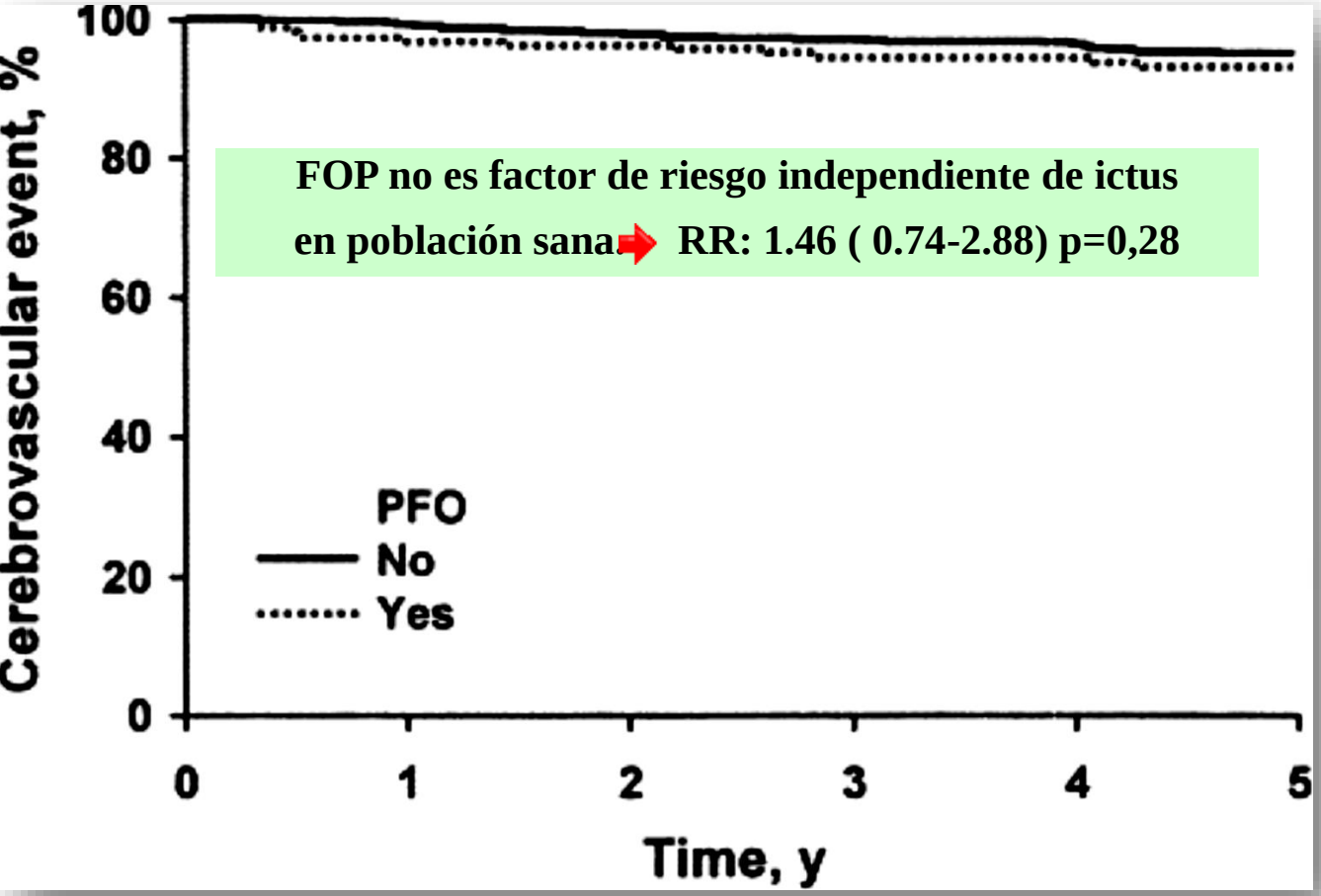
Autopsias de 965 corazones sanos

Hagen PT et al. Mayo Clin Proc 1984:54;17-20.

Cohorte SPARC: Riesgo de ictus con FOP en sanos

Antonio Gil Núñez

Ictus/AIT/muerte



FOP no es factor de riesgo independiente de ictus en población sana ➡ **RR: 1.46 (0.74-2.88) p=0,28**

n= 585. Seguimiento: 5 a.

FOP + : 24 % (140 FOP) . FOP -: 76%

ASA más frecuente en FOP + vs FOP- (4,3% vs 1,1)

Prevención primaria NO necesaria



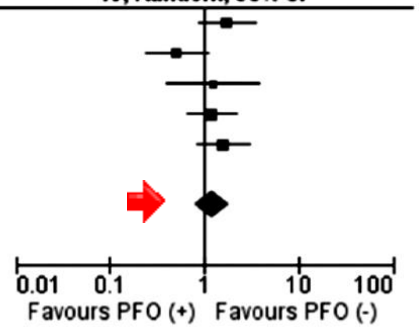
- Pero es una ruta posible de transito de émbolos (agregados plaquetarios, trombos, burbujas de gas u otras partículas) desde la circulación venosa al cerebro, en pacientes con FR o comorbilidades.

Meissner y col. JACC 2006; 47:440

Ictus o AIT

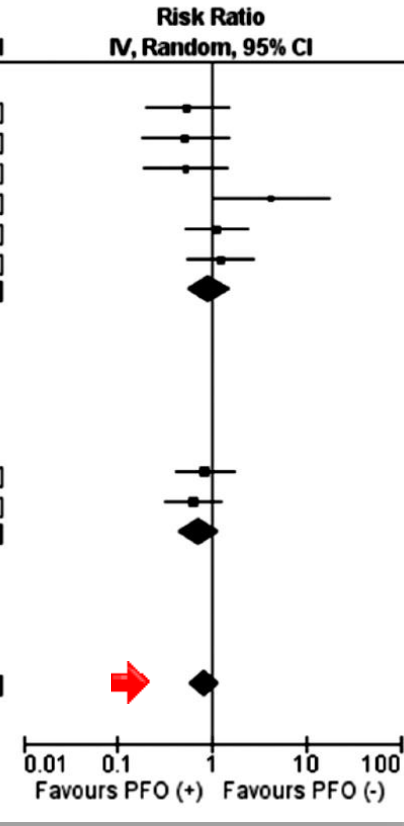
Study or Subgroup	patients with PFO Events	Total	patients without PFO Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Cujec et al, 1999	19	52	8	38	21.0%	1.74 [0.85, 3.54]
De Castro et al, 2000	8	74	18	86	18.9%	0.52 [0.24, 1.12]
Di Legge et al, 2011	5	48	6	72	10.8%	1.25 [0.40, 3.87]
Homma et al, 2004	16	98	21	152	25.6%	1.18 [0.65, 2.15]
PFO-ASA study group, 2001	21	267	15	304	23.7%	1.59 [0.84, 3.03]
Total (95% CI)		**539**		**652**	**100.0%**	**1.18 [0.78, 1.79]**
Total events	69		68			

Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 6.36, df = 4 (P = 0.17); I² = 37%
Test for overall effect: Z = 0.79 (P = 0.43)



Ictus

Study or Subgroup	Patients with PFO Events	Total	Patients without PFO Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
2.1.1 TEE studies						
Arauz et al, 2012	5	85	11	101	10.2%	0.54 [0.20, 1.49]
Cujec et al, 1999	5	52	7	38	9.4%	0.52 [0.18, 1.52]
De Castro et al, 2000	5	74	11	86	10.3%	0.53 [0.19, 1.45]
Fukuoka et al, 2012	9	24	2	23	5.8%	4.31 [1.04, 17.87]
Homma et al, 2004	10	98	14	152	15.4%	1.11 [0.51, 2.39]
PFO-ASA study group, 2001	12	267	11	304	14.6%	1.24 [0.56, 2.77]
Subtotal (95% CI)		**600**		**704**	**65.7%**	**0.92 [0.54, 1.55]**
Total events	46		56			
Heterogeneity: Tau² = 0.18; Chi² = 8.59, df = 5 (P = 0.13); I² = 42%						
Test for overall effect: Z = 0.32 (P = 0.75)						
2.1.2 TCD studies						
CODICIA, 2008	16	297	12	189	16.7%	0.85 [0.41, 1.75]
Feurer et al, 2010	10	254	32	509	17.7%	0.63 [0.31, 1.25]
Subtotal (95% CI)		**551**		**698**	**34.3%**	**0.72 [0.44, 1.20]**
Total events	26		44			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.55); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.26 (P = 0.21)						
Total (95% CI)		**1151**		**1402**	**100.0%**	**0.85 [0.59, 1.22]**
Total events	72		100			
Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 9.48, df = 7 (P = 0.22); I² = 26%						
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.42, df = 1 (P = 0.52), I² = 0%						



Ictus Criptogénico
FOP vs no FOP
n= 4235

Igual riesgo



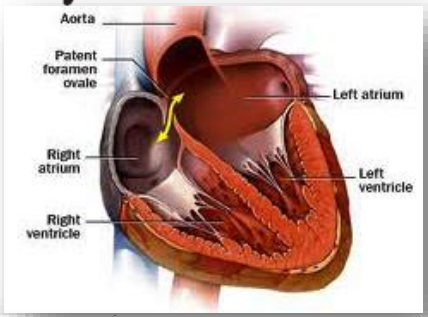
Stroke. 2014;45:3352-9

Recurrencia en tratamiento

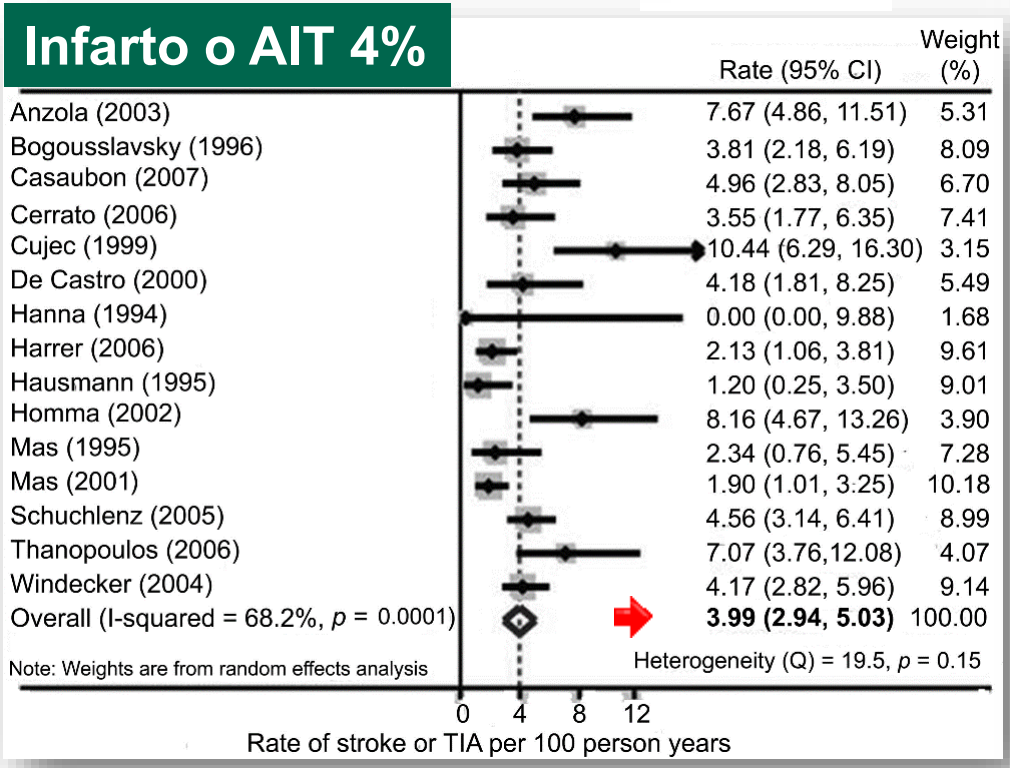
Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale

A meta-analysis

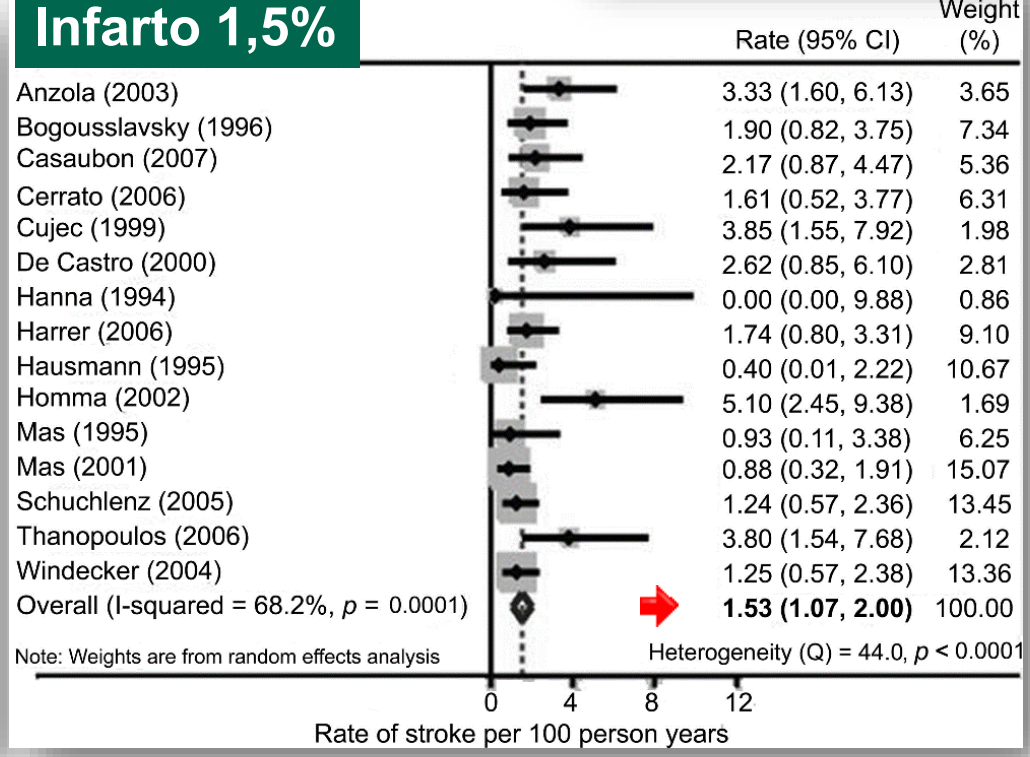




Infarto o AIT 4%



Infarto 1,5%



M.A. Almekhlafi y col. *Neurology*® 2009;73:89–97

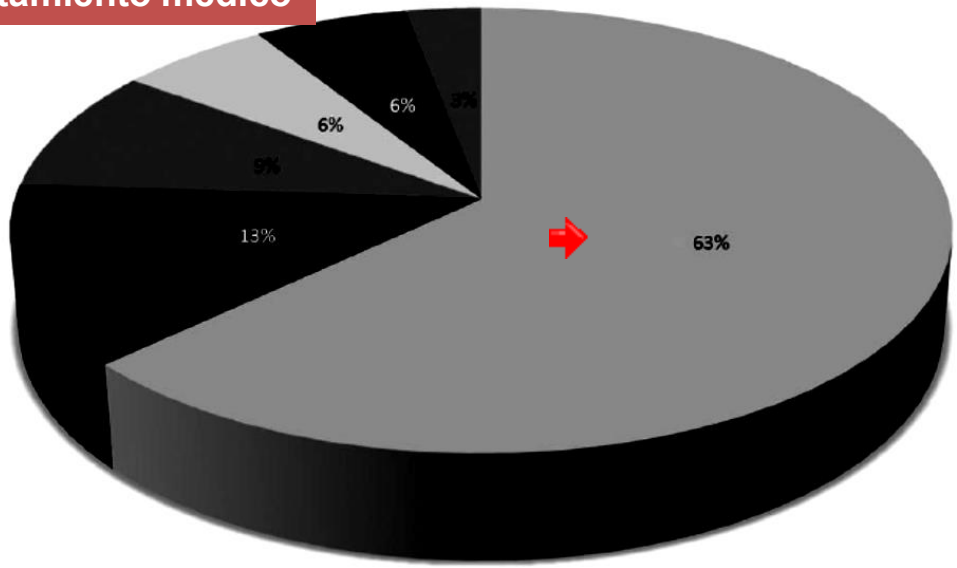
Infarto/AIT criptogénico + FOP: etiología de las recurrencias

Antonio Gil Núñez

n= 308

NO todas las recurrencias son por FOP

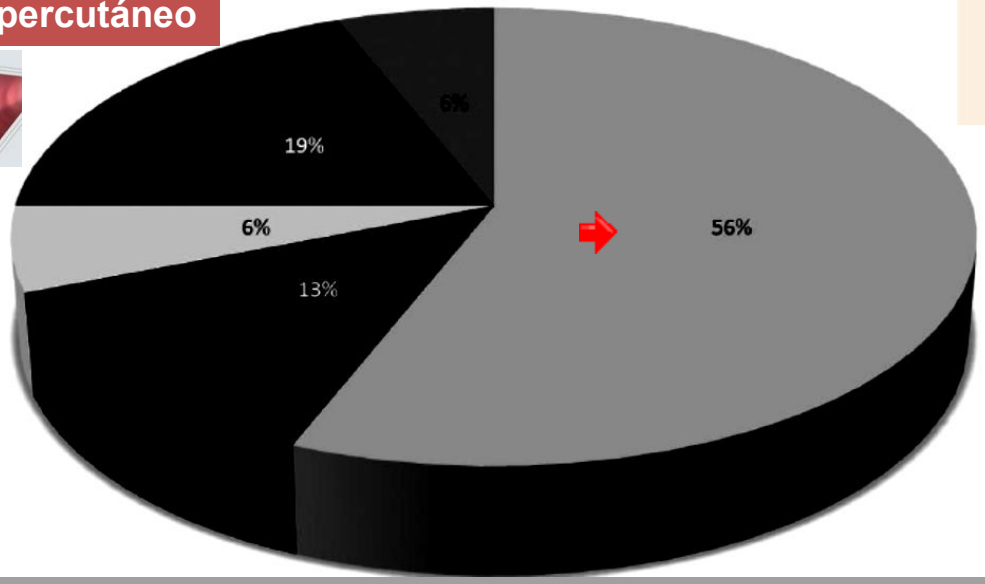
tratamiento médico



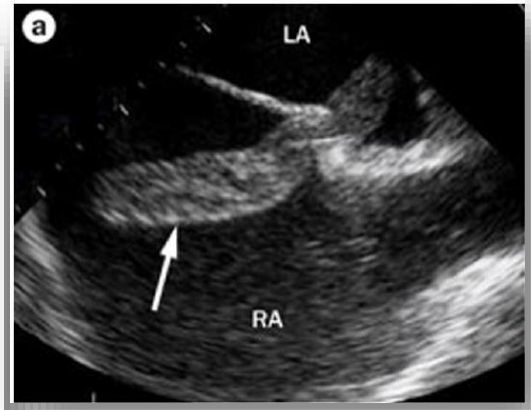
- Cryptogenic
- Atrial fibrillation
- Large artery disease
- Small artery disease
- Antiphospholipid antibody syndrome
- Cerebral vasculitis

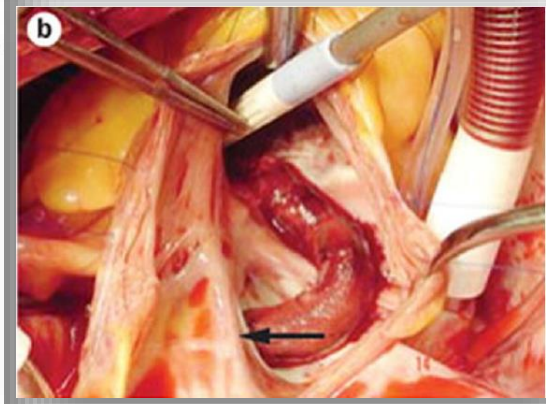
cierre percutáneo





- Cryptogenic
- Atrial fibrillation
- Large artery disease
- Small artery disease
- Thrombophilic disorder









PresenterMedia

Stroke. 2011;42:2891-95

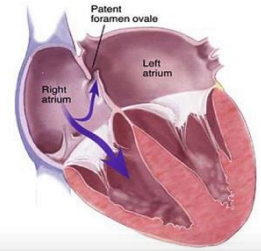
Kent *et al. Trials* 2011, **12**:185
http://www.trialsjournal.com/content/12/1/185

TRIALS

STUDY PROTOCOL Open Access

The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: Developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke

David M Kent[1*] and David E Thaler[2], for RoPE Study Investigators[1]



Incidental o patogenético



“alto riesgo”

- **Infarto/AIT criptogénico asociado a FOP**
- **Edad ≤ 55 años ó > 55 sin FR vascular**
- **Clínica inicial asociada a:**
  - **Maniobra Valsalva (buceo, avión, tos, estornudo, etc.)**
  - **Relación sexual**
- **Enfermedades asociadas:**
  - **Trombosis venosa profunda (e. paradójico)**
  - **Trombofilia hereditaria/ estado protrombótico**
  - **Ictus de viajero**
  - **Hipertensión pulmonar (EPOC,SAOS)**
  - **Enfermedad descompresiva**
  - **Platipnea-Ortodeoxia**
  - **Migraña con aura / anticonceptivos**
- **Características FOP**
  - **Aneurisma septo auricular asociado o válvula Eustaquio prominente,o red Chiari**
  - **Shunt importante**



AHA/ASA Guidelines[12]	ESO Guidelines[13]	Suggested guidelines
Without DVT → data do not support PFO closure (class III, level A)	With high-risk PFO (ASA, EV, and CN) → PFO closure is considered (class IV)	PFO closure is recommended, even in the presence of other potential causes of stroke.
With DVT → PFO closure might be considered	In patients with more than one stroke → PFO closure is considered (class IV)	In patients with contraindication to PFO closure, oral anticoagulation is recommended
		PFO closure for primary prevention can be considered in patients at high risk for paradoxical embolism due to tendency for venous thrombosis, vocational or recreational activities fostering right to left shunts, or aggravating PFO attributes (ASA, EV, CN, etc.), or those who can expect a collateral benefit (e.g. patients suffering from migraine)
		For PFO closure, Amplatzer(-like) devices should be preferably used



TIA, transient ischaemic attack; ASA, atrial septal aneurysm; CN, Chiari network; DVT, deep venous thrombus; EV, Eustachian valve; PFO, patent foramen ovale.

European Heart Journal 2016; 37:2023–28

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

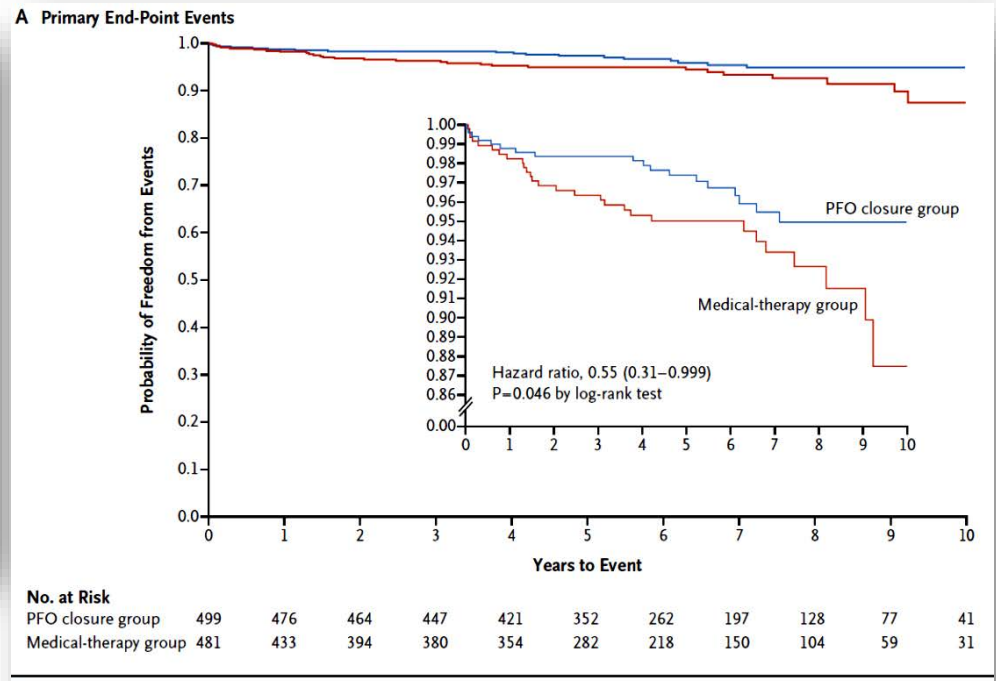
Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke

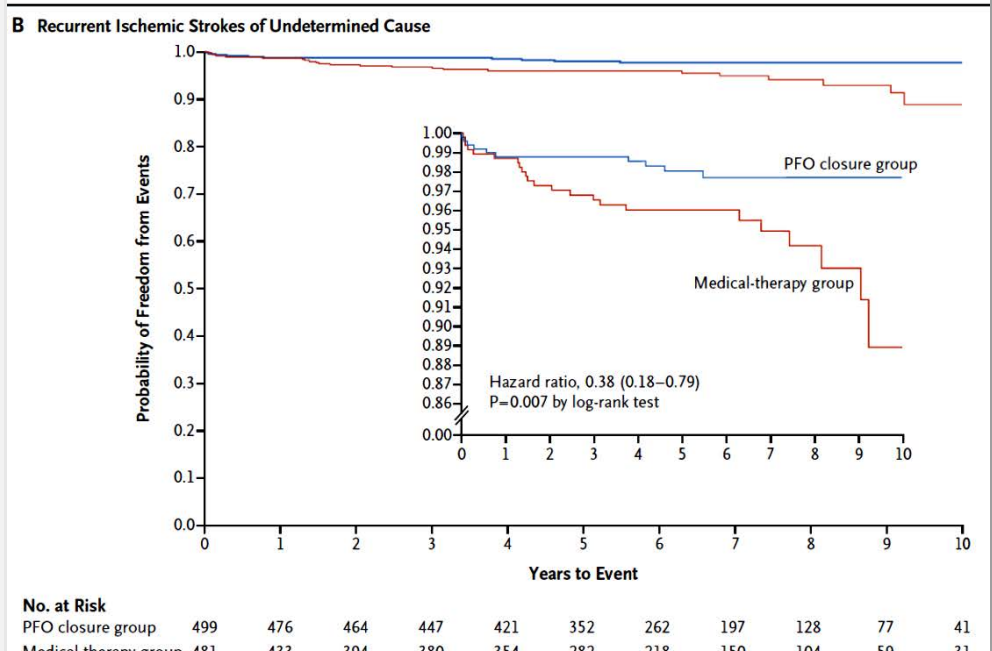
Jeffrey L. Saver, M.D., John D. Carroll, M.D., David E. Thaler, M.D., Ph.D., Richard W. Smalling, M.D., Ph.D., Lee A. MacDonald, M.D., David S. Marks, M.D., and David L. Tirschwell, M.D., for the RESPECT Investigators*



NNT a 5 años: 42

Cierre FOP vs AAO ACO
n=980, 18-60 años, criptogénico
Seguimiento: 5,9 años, ictus 3,6% vs 5,8%.
BENEFICIO: RRA 2,2%. 0,55(0,31-0,99), p=0,046.





Cierre FOP: Estudio CLOSE

Antonio Gil Núñez

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

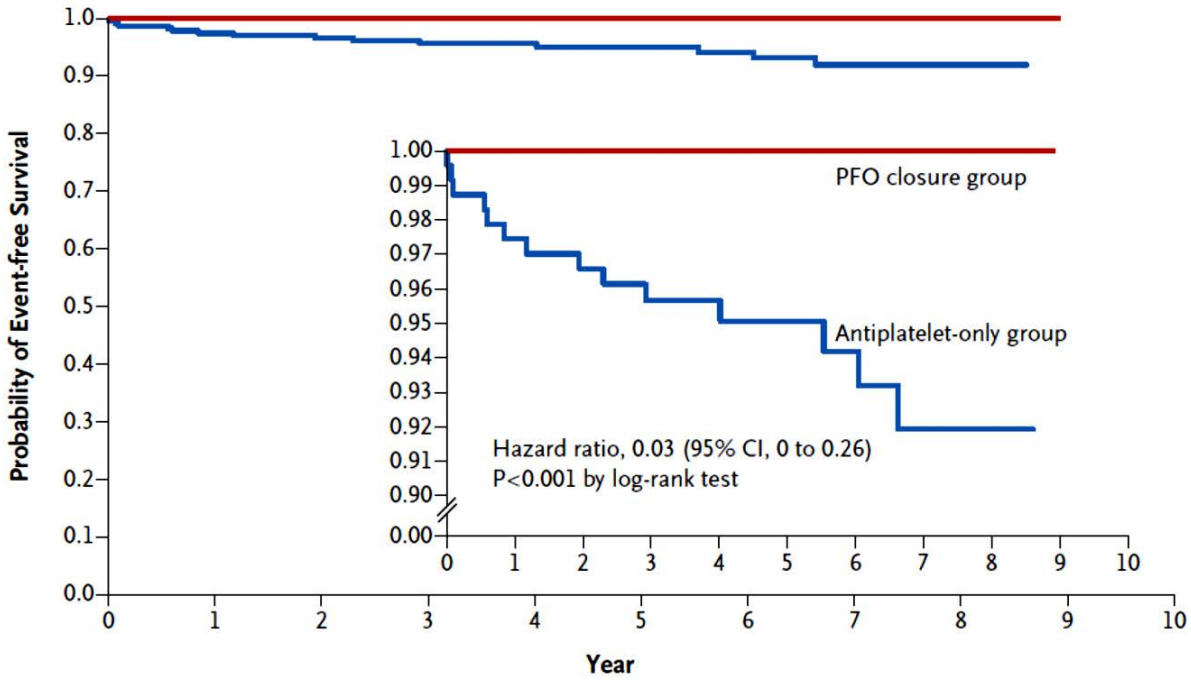
ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 14, 2017 VOL. 377 NO. 11

Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke

J.-L. Mas, G. Derumeaux, B. Guillon, E. Massardier, H. Hosseini, L. Mechtouff, C. Arquizan, Y. Béjot, F. Vuillier, O. Detante, C. Guidoux, S. Canaple, C. Vaduva, N. Dequatre-Ponchelle, I. Sibon, P. Garnier, A. Ferrier, S. Timsit, E. Robinet-Borgomano, D. Sablot, J.-C. Lacour, M. Zuber, P. Favrole, J.-F. Pinel, M. Apoil, P. Reiner, C. Lefebvre, P. Guérin, C. Piot, R. Rossi, J.-L. Dubois-Randé, J.-C. Eicher, N. Meneveau, J.-R. Lusson, B. Bertrand, J.-M. Schleich, F. Godart, J.-B. Thambo, L. Leborgne, P. Michel, L. Pierard, G. Turc, M. Barthelet, A. Charles-Nelson, C. Weimar, T. Moulin, J.-M. Juliard, and G. Chatellier, for the CLOSE Investigators*

NNT a 5 años: 20





No. at Risk

PFO closure group	238	238	232	200	179	141	99	64	20	0	0
Antiplatelet-only group	235	229	223	198	160	130	96	55	19	0	0

Cierre FOP vs AAo ACO
n=663, 18-60 años, criptogénico con ASA o shunt grande
Seguimiento: 5,3 años, ictus 0% vs 6,2%.
BENEFICIO: RRA 4,9%. 0,03 (0-0,26), p<0,001.

SEGURIDAD

FA 4,6% vs 0,9%; p 0,02

Complicaciones mayores 5,9%

FA 9 Flutter 1 TSV 2 E aéreo 1 hipertemia 1

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

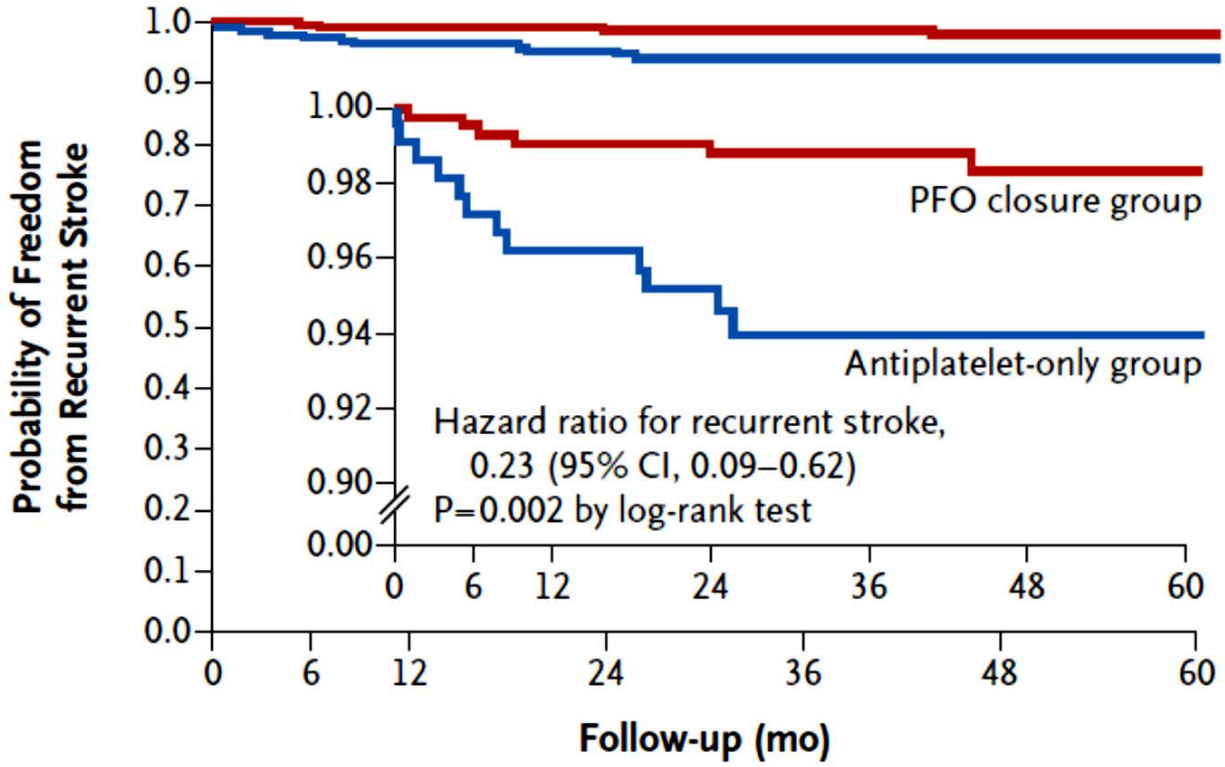
ORIGINAL ARTICLE

Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke

Lars Søndergaard, M.D., Scott E. Kasner, M.D., John F. Rhodes, M.D., Grethe Andersen, M.D., D.M.Sc., Helle K. Iversen, M.D., D.M.Sc., Jens E. Nielsen-Kudsk, M.D., D.M.Sc., Magnus Settergren, M.D., Ph.D., Christina Sjöstrand, M.D., Ph.D., Risto O. Roine, M.D., David Hildick-Smith, M.D., J. David Spence, M.D., and Lars Thomassen, M.D., for the Gore REDUCE Clinical Study Investigators*

NNT a 2 años: 28





No. at Risk

PFO closure group	441	422	417	398	278	182	102
Antiplatelet-only group	223	202	194	173	116	78	30

SEGURIDAD

FA 6,6% vs 0,4%; p <0,0001

Complicaciones mayores

3 descolocaciones, 2 trombosis, 1 disección Aº

Cierre FOP vs AA o ACO

n=663, 18-60 años, criptogénico con ASA o shunt grande

Seguimiento: 5,3 años, ictus 0% vs 6,2%.

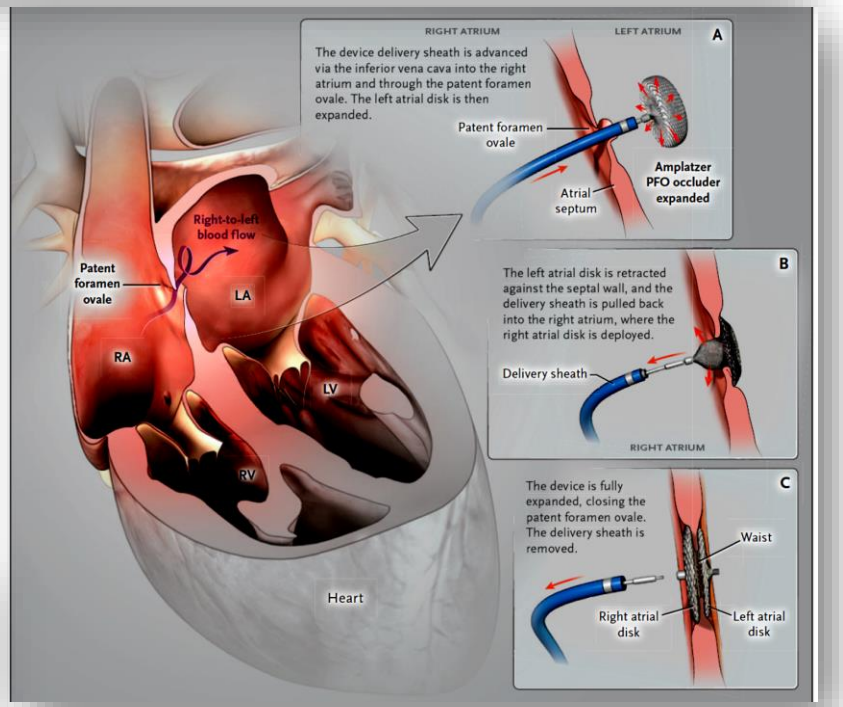
BENEFICIO: RRA 4,9%. 0,03 (0-0,26), p<0,001.

Cierre FOP: Estudios recientes

Antonio Gil Núñez

Trial Name (Year of Publication)	No. of Patients	Mean or Median No. of Years of Follow-up	Comparator	Primary Outcome	Hazard Ratio†	P Value†
Gore REDUCE (2017)[5]	664	3.2	Antiplatelet therapy	Ischemic stroke and new brain infarction on imaging	0.23	0.002
CLOSE (2017)[6]	663	5.3	Antiplatelet therapy or anticoagulation‡	Stroke	0.03	<0.001
RESPECT extended follow-up (2017)[7]	980	5.9	Antiplatelet therapy or warfarin	Composite of recurrent non-fatal ischemic stroke, fatal ischemic stroke, or early death after randomization	0.55	0.046





◆ **Mejor cierre que tratamiento médico si FOP asocia ASA o shunt moderado-grande en ≤ 60 años.**

Lo cierto de lo incierto: FOP e ICTUS CRIPTOGÉNICO







- Alta prevalencia del FOP en población sana (1/4)
- Clara asociación del FOP con ictus criptogénico (50%)
- Recurrencia anual I criptogénico (6-8%)
- Recurrencia anual en tratamiento ictus criptogénico + FOP (2-4%)
- Mejor cierre si asocia ASA, shunt moderado-grande(≤ 60 años), alto riesgo o recurrencia
- Tratamiento médico (> 60 años, shunt pequeño) incierto mejor AA que ACO; ACO en alto riesgo trombótico
- Decisión multidisciplinar

Sumario de estudios en marcha

Antonio Gil Núñez

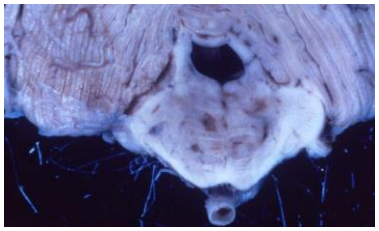


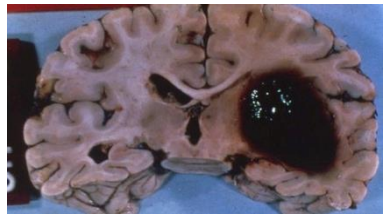
Study	Patients	Intervention	Anticipated completion
Management of patent foramen ovale in ischaemic stroke			
CLOSE	ESUS	Device closure vs. medication	2016
Gore REDUCE	ESUS	Device closure vs. medication	2017
DEFENCE-PFO	ESUS	Device closure vs. medication	2017
Secondary prevention of ESUS with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants			
RE-SPECT ESUS	ESUS	Dabigatran vs. aspirin	2017
NAVIGATE ESUS	ESUS	Rivaroxaban vs. aspirin	2018
ATTICUS	ESUS	Apixaban vs. aspirin	2018
Silent atrial fibrillation			
SAFFO	Ischaemic stroke	ILR vs. standard monitoring	2016
PERDIEM	Ischaemic stroke	ILR vs. ELR	2017
MonDAFIS	Ischaemic stroke	Prolonged ECG vs. standard monitoring	2017
STROKE AF	Ischaemic stroke	ILR vs. standard monitoring	2018
Serial ECG vs. Holter to detect AF in elderly	Ischaemic stroke	5-day ECG vs. 24-h Holter	2018
MOBILE AF	ESUS	Smartphone ECG vs. 7-day Holter	2019
ARTESiA	CIED-detected SAF	Apixaban vs. aspirin	2019
NOAH	CIED-detected SAF	Edoxaban vs. aspirin	2019

Eur Heart J. 2016 Nov 10. pii: ehw414

Fracaso en la prevención

Antonio Gil Núñez



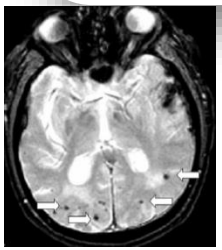


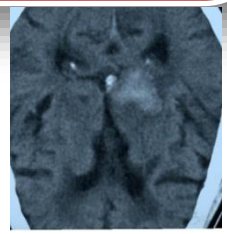


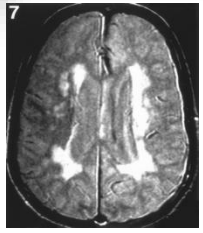


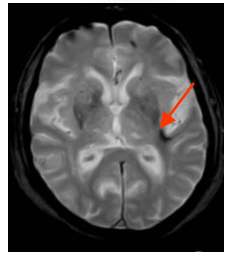
CAUSAS

- **Prevención reduce 80%**









ICTUS RECURRENTE 30.000 anuales



- **Inercia médica –implementar guías**



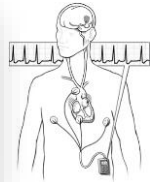
- **Adherencia pacientes : - Cumplimentación - Persistencia**
- **Fallo antitrombóticos, AAS en FA**



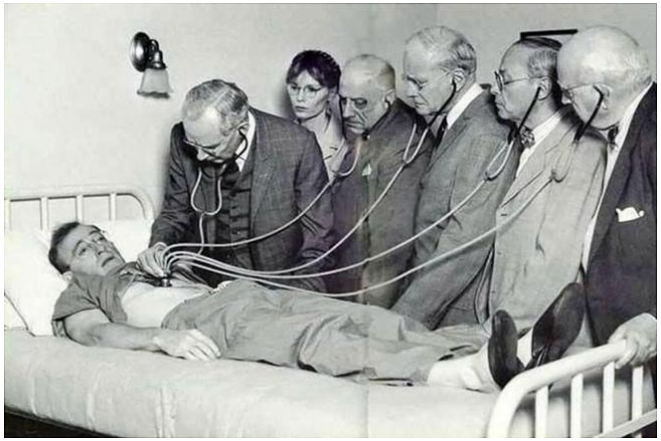
- **Fallo control FR y estilos de vida, FR emergentes**



- **Estudio etiológico incompleto. no monitorización FA no cierre FOP**

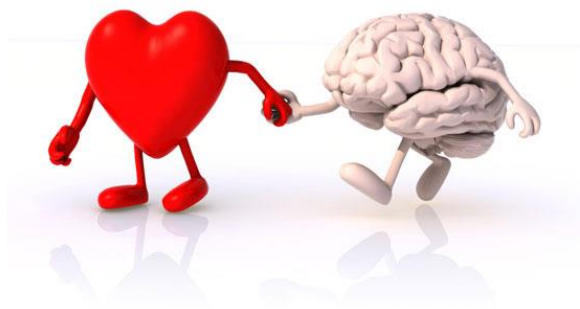










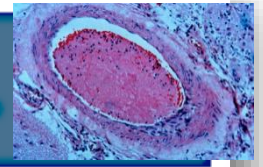


Necesario proporcionar al paciente la mejor oportunidad:

- ✓ La mayor catástrofe de la prevención es el ictus, que es previsible y prevenible.
- ✓ Es obligado buscar adecuadamente la etiología del ictus.
- ✓ La monitorización prolongada es necesaria en el ictus criptogénico perfil ESUS y tenemos que conseguirla.
- ✓ En el ictus criptogénico con FOP, el cierre está indicado en pacientes que asocian ASA, shunt moderado-grande (≤ 60 a) o alto riesgo, pero con decisión en equipo.


Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Tabla I. Fuentes cardioembólicas reconocidas comúnmente.



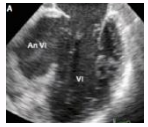
Fuentes mayores (riesgo alto)

Fibrilación auricular  

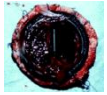
Infarto agudo de miocardio

Trombo ventricular izquierdo 

Aquinesia ventricular/aneurisma

Cardiomiopatía dilatada 

Estenosis mitral 

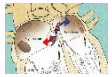
Válvulas protésicas 

Endocarditis infecciosa

Endocarditis marántica 

Mixoma auricular 

Fuentes menores (riesgo bajo/incierto)

Foramen oval permeable 

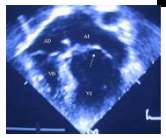
Aneurisma del septo auricular 

Contraste (humo) auricular 

Defectos del septo auricular o ventricular

Estenosis aórtica calcificada

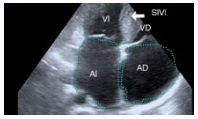
Calcificación del anillo mitral 

Prolapso válvula mitral 

Fibroelastoma 

Excrecencias gigantes de Lambl 

Aquinesia/disquinesia ventricular segmentaria

Cardiomiopatía hipertrófica subaórtica 

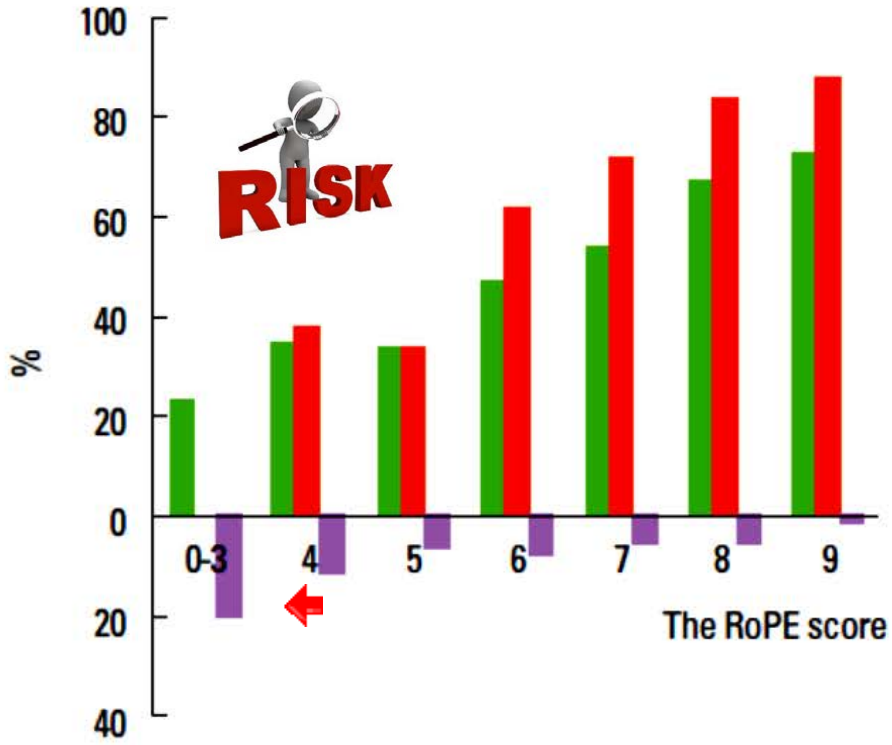
Insuficiencia cardiaca congestiva

Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) y riesgo recurrencia ictus

Antonio Gil Núñez



Characteristics	Points
No history of hypertension	1
No history of diabetes	1
No history of stroke or TIA	1
Nonsmoker	1
Cortical infarct on imaging	1
Age (year)	
18-29	5
30-39	4
40-49	3
50-59	2
60-69	1
≥ 70	0
Maximum score	10



Journal of Stroke 2015;17:229-37

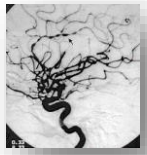
Causas inhabituales y genéticas

Antonio Gil Núñez



Vasculopatías

Disección arterial
Displasia FM
Post radioterápica
E Moyamoya
S Sneddon
otras



Vasculitis

Asociadas a enfermedades infecciosas
- Borrelia
- Lúes
- VIH
- Neurocisticercosis
- Vasculitis postherpética
- Micosis cerebrales

Sistémicas necrotizantes
- Poliarteritis nodosa
- Granulomatosis de Wegener
- Angeitis granulomatosa alérgica (Churg-Strauss)
- Síndrome de solapamiento
- Granulomatosis linfomatoide

Asociadas a enfermedades del colágeno
- Lupus eritematoso sistémico
- Arteritis reumatoide
- Esclerodermia
- Síndrome de Sjögren

Asociadas con otras enfermedades sistémicas
- Enfermedad de Beçhet
- Colitis ulcerosa
- Sarcoidosis
- Policondritis recidivante

Enfermedad de Kohlmeier-Degos

Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu
- Arteritis de la temporal

Vasculitis por hipersensibilidad
- Púrpura de Schölein-Henoch
- Vasculitis inducida por drogas
- Vasculitis químicas
- Crioglobbulinemia mixta esencial

Miscelánea
- Vasculitis asociada con neoplasias
- Vasculitis asociada con irradiación
- Síndrome de Cogan
- Síndrome de Eales
- Dermatomiositis-polimiositis
- Síndrome linfoproliferativo ligado a X
- Tromboangeitis obliterante (Enf. de Buerger)
- Síndrome mucocutáneo linfonodular (Enf. de Kawasaki)
- Microangiopatía del cerebro retina y oído (Susac)
- Vasculitis primaria del SNC

Infección SNC



Coagulopatía

ESTADOS PROTROMBÓTICOS PRIMARIOS
- Déficit de antitrombina III
- Déficit de proteína C
- Déficit de proteína S
- Resistencia a la APC
- Déficit del cofactor II de la heparina
- Alteraciones del sistema fibrinolítico:
  - Déficit del plasminógeno (hipoplasminogenemia)
  - Plasminógeno anormal congénitamente (displasminogenemia)
  - Déficit en la liberación del t-PA
  - Déficit del FcXII/prekalicreina
  - Disfibrinogenemia
  - Síndrome antifosfolípido primario
  - Homocistinuria

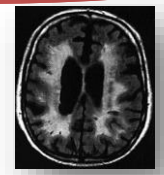


Otras

ESTADOS PROTROMBÓTICOS SECUNDARIOS
- Cáncer:
  - Síndrome de Trosseau
  - Endocarditis trombótica no bacteriana (marántica)
  - Asociado a quimioterapia
- Embarazo-eclampsia/puerperio
- Anticonceptivos orales
- Síndrome de hiperestimulación ovárica
- Otros tratamientos hormonales
- Coagulación Intravascular diseminada
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Síndrome nefrótico
- Infusión de concentrados de complejos protrombina
- Síndromes mieloproliferativos

Policitemia vera
- Trombocitemia esencial
- Leucemia mieloide crónica
- Metaplasia mieloide agnogénica (mielofibrosis idiopática)
- Macroglobulinemia de Waldeström
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Hiperlipidemia
- Hiperglicemia severa
- Trombocitopenia inducida por heparina
- Picaduras de serpientes
- Picaduras de escorpión
- Superficies artificiales
- Vasculitis
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Elevación de los niveles de Fc VII
- Elevación del fibrinógeno





Genéticas/ metabólicas

ESUS pruebas a valorar



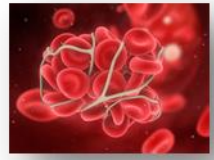
Monitorización prolongada

- FA oculta



ETE

- Placa ateroma aórtica, FOP, Defecto septo atrial, otros



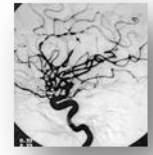
Coagulopatia

- Dímero D, trombosis venosa, profunda y pélvica
  - Diátesis trombótica Joven
  - Malignidad Adulto



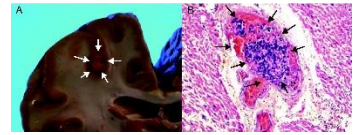
Test genéticos/ metabolicos

- E Fabry y mitocondriales (MELAS)
  CADASIL
  CARASIL
  RVCL
  COL4A1
  otras



Punción lumbar

- Infecciones vasculitis



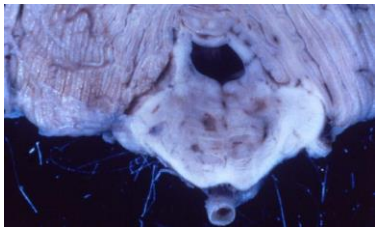
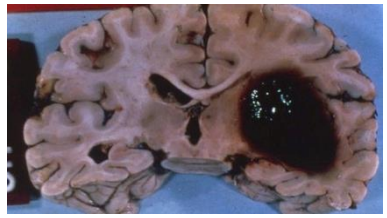
Imagen

- TC toraco abdominal, pélvico PET
  - Malignidad Adulto
- Angiografía cerebral
  - Vasculitis vasculopatía



Fracaso en la prevención

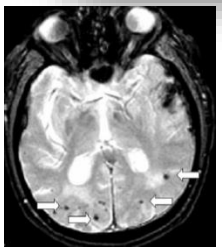
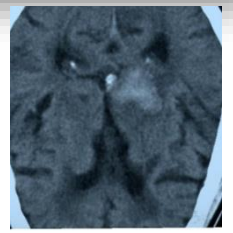
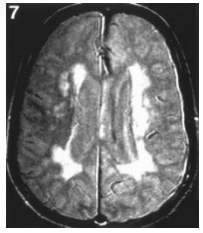
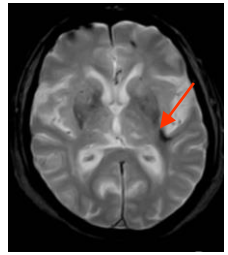
Antonio Gil Núñez


CAUSAS



- **Prevención reduce 80%**

ICTUS RECURRENTE 30.000 anuales



- **Inercia médica –implementar guías**
- **Adherencia pacientes : - Cumplimentación - Persistencia**



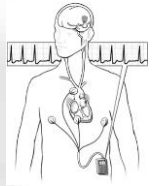
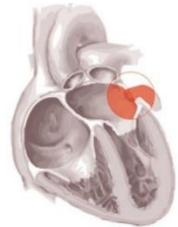
- **Fallo antitrombóticos, AAS en FA**



- **Fallo control FR y estilos de vida, FR emergentes**



- **Estudio etiológico incompleto. no monitorización FA no CPO en FA**

Estudios CLOSE

Antonio Gil Núñez

ESOC 2017 — 3rd European Stroke Organisation Conference
16-18 May, 2017 | Prague, Czech Republic

Objective

To assess whether (1) PFO closure with device plus (chronic) antiplatelet therapy on one hand, and (2) oral anticoagulants on the other hand, are superior to antiplatelet therapy, to prevent stroke recurrence in patients 16 to 60 years old with cryptogenic stroke and PFO with atrial septal aneurysm or PFO with large shunt.



n= 663 ictus criptogénico, seguimiento 5,3 a cierre vs AA o ACO

BENEFICIO: RRA 4,9%; NNT 5 años:20

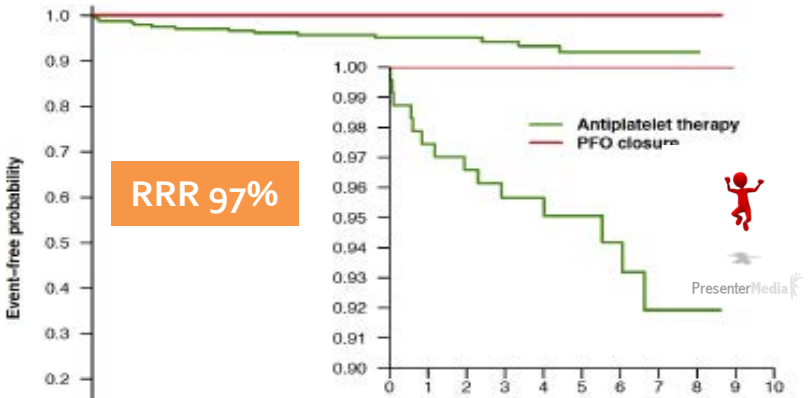
SEGURIDAD

FA 4,6% vs 0,9%; p 0,02

Complicaciones mayores 5,9%

FA 9 Flutter 1 TSV 2 E aéreo 1 hipertemia 1

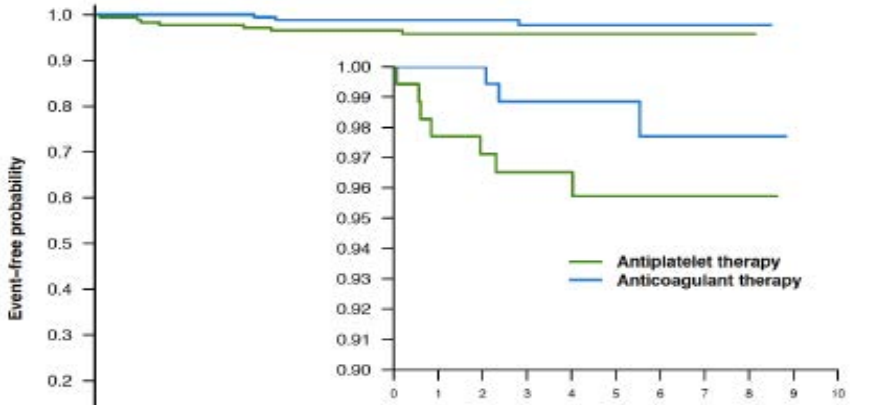
PFO closure vs. Antiplatelet therapy



Antiplatelet therapy	235	229	223	198	160	130	96	55	19	0	0
PFO closure	238	238	232	200	179	141	99	64	20	0	0

No significativo

Oral anticoagulants vs. Antiplatelet therapy



Antiplatelet therapy	174	170	167	151	121	99	73	45	15	0	0
Oral anticoagulants	187	187	183	154	139	110	78	49	22	0	0

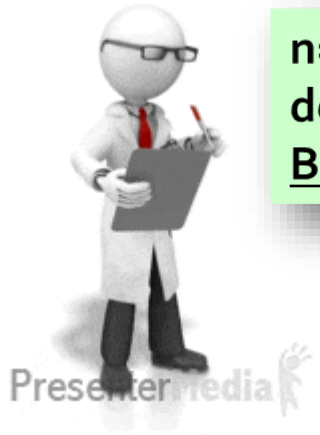
Estudio Gore-REDUCE

Antonio Gil Núñez

- Aim: establish superiority of PFO closure in conjunction with antiplatelet therapy over antiplatelet therapy alone in reducing the risk of recurrent clinical ischemic stroke or new brain infarct

ESOC 2017 — 3rd European Stroke Organisation Conference — 16-18 May, 2017 | Prague, Czech Republic

Gore *Helex* or Gore *Cardioform* septal occluders vs antiplatelet therapy alone (2:1)



n= 664 18-60 años ictus criptogénico con diferentes rangos de shunt (80% moderados a grandes), seguimiento 3,4 a

BENEFICIO: RRA 5,6% ; NNT 2 años: 28

SEGURIDAD

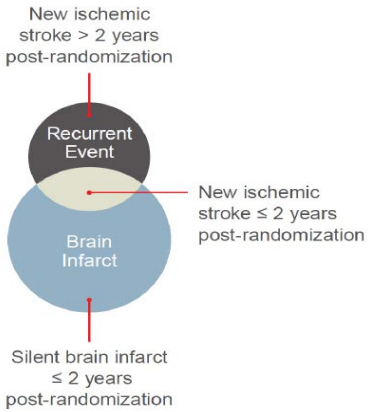
FA 6,6% vs 0,4%; p <0,0001

Complicaciones mayores

3 descolocaciones, 2 trombosis, 1 disección Aº



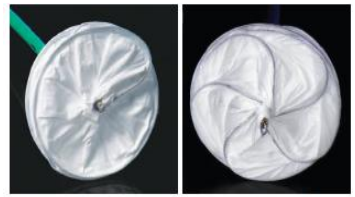
REDUCE CLINICAL STUDY



Endpoint	Closure Group (n = 441)	Medical Group (n = 223)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Annualized recurrent stroke rate (per 100 person-years)	0.39	1.70	0.23 (0.09 - 0.62)	.001
Brain infarct present, n (%)	22 (5.7)	20 (11.3)	0.51 (0.29 - 0.91)	.024

RRR 77%

RRR 49%



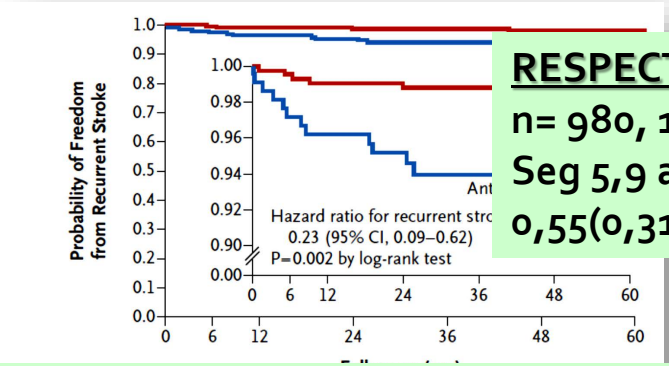
GORE® HELEX® (left) and GORE® CARDIOFORM (right) Septal Occluders

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke

Lars Søndergaard, M.D., Scott E. Kasner, M.D., John F. Rhodes, M.D., Grethe Andersen, M.D., D.M.Sc., Helle K. Iversen, M.D., D.M.Sc., Jens E. Nielsen-Kudsk, M.D., D.M.Sc., Magnus Settergren, M.D., Ph.D., Christina Sjöstrand, M.D., Ph.D., Risto O. Roine, M.D., David Hildick-Smith, M.D., J. David Spence, M.D., and Lars Thomassen, M.D., for the Gore REDUCE Clinical Study Investigators*



RESPECT CFOP vs AA o ACO

n= 980, 18-60 a i criptogénico

Seg 5,9 a, ictus 3,6% vs 5,8%. BENEFICIO: RRA 2,2%, 0,55(0,31-0,99), p=0,046. NNT 5 a..: 42

Gore REDUCE CFOP vs AA

n= 664, 45,2 a i criptogénico shunt (80% moderado-grande)

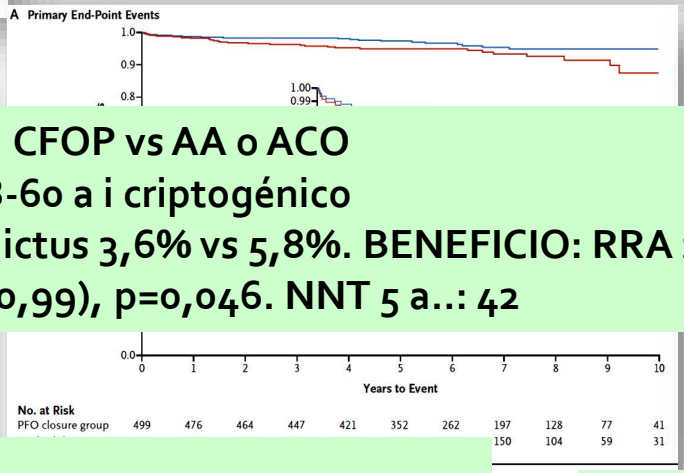
Seg 3,2 a, ictus 1,4% vs 5,4%. BENEFICIO: RRA 4%, NNT 2 a.: 28, 0,23(0,09-0,62), p=0,002. FA 6,6%

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 14, 2017 VOL. 377 NO. 11

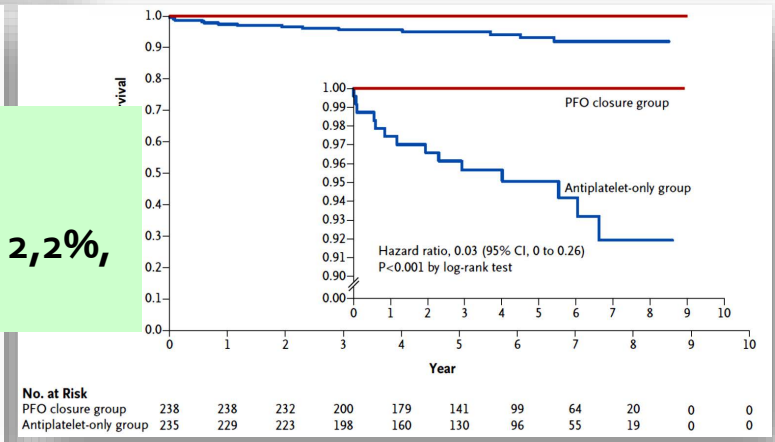
Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke

Jeffrey L. Saver, M.D., John D. Carroll, M.D., David E. Thaler, M.D., Ph.D., Richard W. Smalling, M.D., Ph.D., Lee A. MacDonald, M.D., David S. Marks, M.D., and David L. Tirschwell, M.D., for the RESPECT Investigators*



Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke

J.-L. Mas, G. Derumeaux, B. Guillon, E. Massardier, H. Hosseini, L. Mechtouff, C. Arquizan, Y. Béjot, F. Vuillier, O. Detante, C. Guidoux, S. Canaple, C. Vaduva, N. Dequatre-Ponchelle, I. Sibon, P. Garnier, A. Ferrier, S. Timsit, E. Robinet-Borgomano, D. Sablot, J.-C. Lacour, M. Zuber, P. Favrole, J.-F. Pinel, M. Apoil, P. Reiner, C. Lefebvre, P. Guérin, C. Piot, R. Rossi, J.-L. Dubois-Randé, J.-C. Eicher, N. Meneveau, J.-R. Lusson, B. Bertrand, J.-M. Schleich, F. Godart, J.-B. Thambo, L. Leborgne, P. Michel, L. Pierard, G. Turc, M. Barthelet, A. Charles-Nelson, C. Weimar, T. Moulin, J.-M. Juliard, and G. Chatellier, for the CLOSE Investigators*



CLOSE CFOP vs AA o ACO

n= 663, 18-60 a i criptogénico con ASA o shunt

Seg 5,3 a, ictus 0% vs 6,2%. BENEFICIO: RRA 4, 0,03(0-0,26), p< 0,001. NNT 5 a.: 20. FA 4,6%

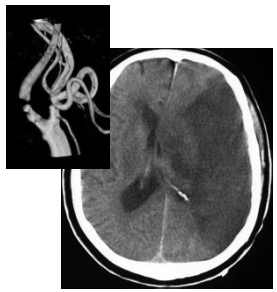
Antonio Gil Núñez

Clasificación TOAST

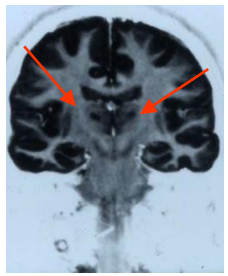
Ictus isquémico* — 85%

*AIT misma etiología

25% — I aterotrombótico

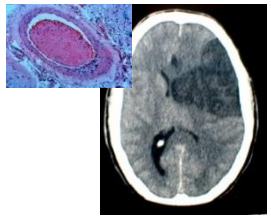


25% — I pequeño vaso (lacunar)



20% — I cardioembólico:

- -FA
- -Prótesis, E mitral
- -Trombo ventricular
- -otras fuente mayor



25% — I Indeterminado:

- - Varias etiologías.
- - Estudio negativo: Criptogénico:
  - ESUS
- -Estudio incompleto



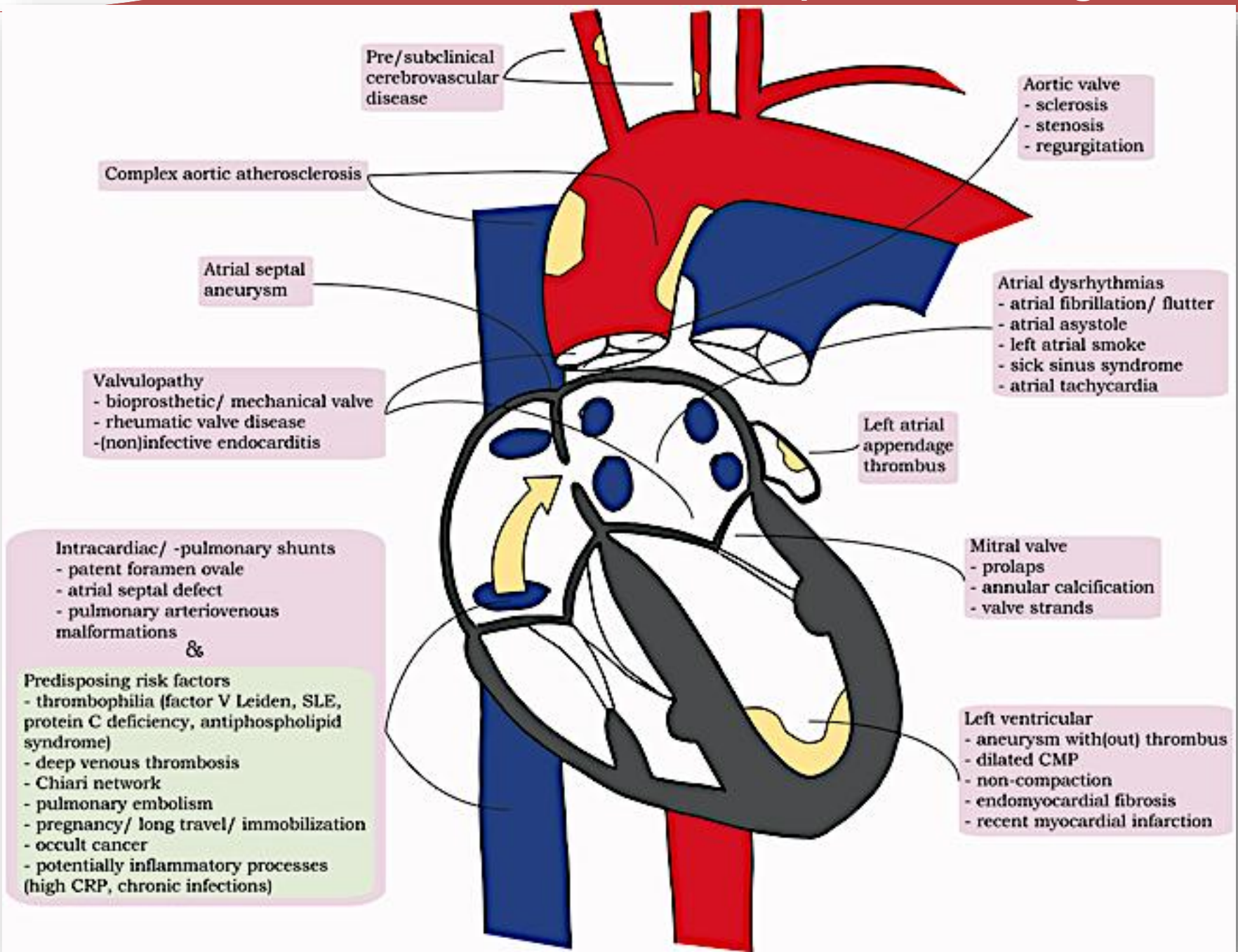
5% — Otras etiologías (inhabitual):

- -Coagulopatías
- -Disección arterial
- -Vasculitis, vasculopatías
- -Migraña/vasoespasmo
- -Abuso drogas
- - Genéticas, Otras



Ictus Cardioembolico y ESUS: etiologia

Antonio Gil Núñez



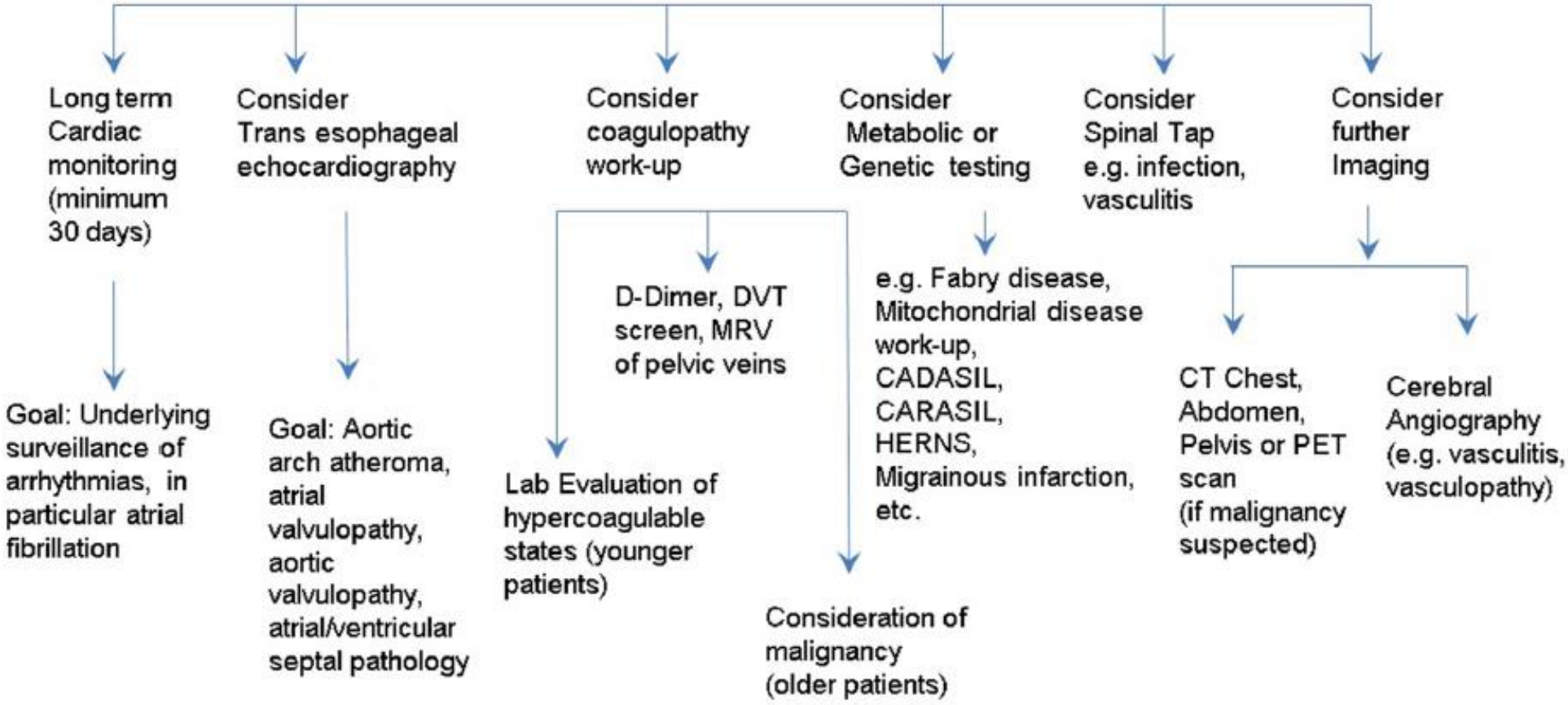


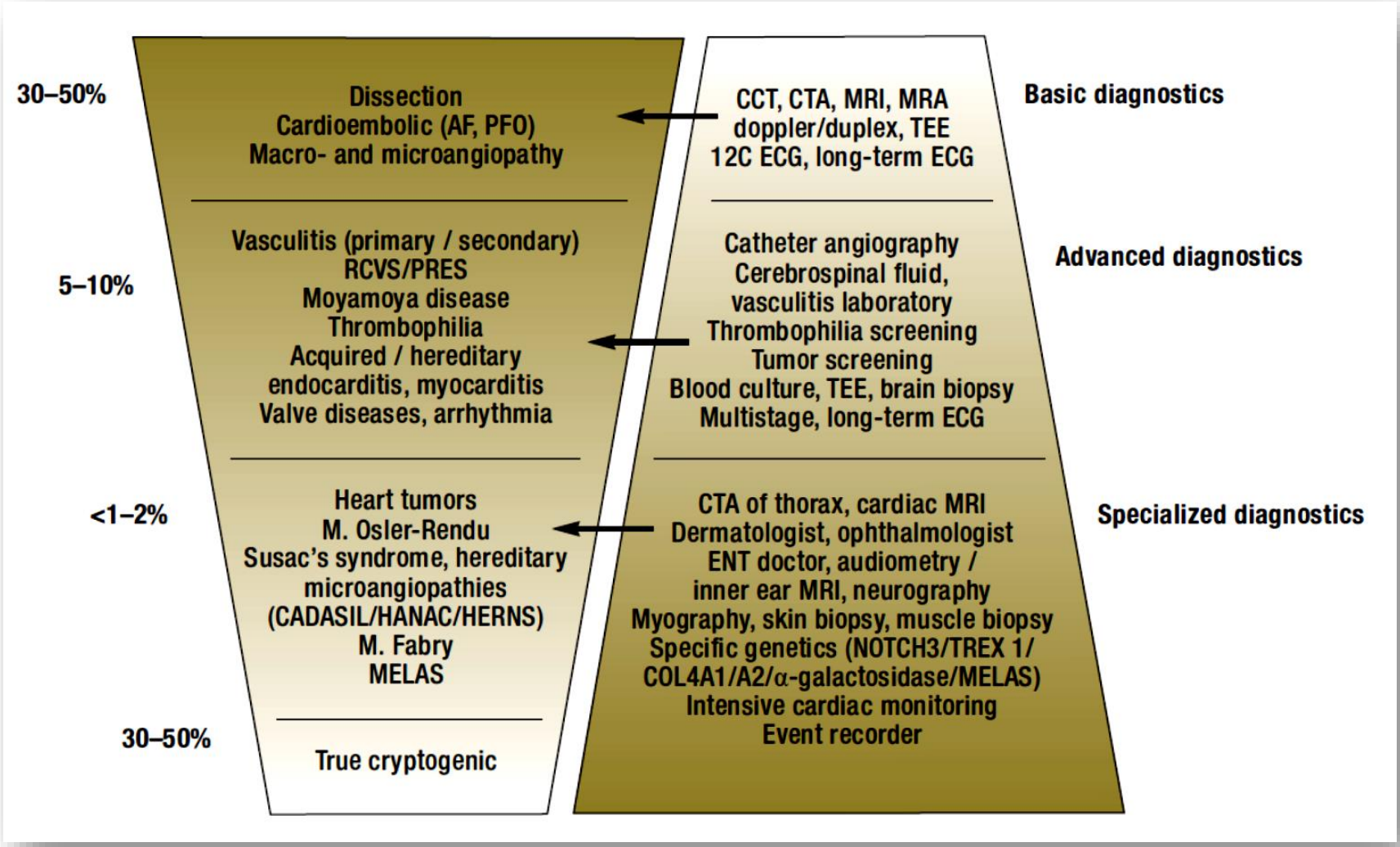
Eur Heart J. 2016 Nov 10. pii: ehw414

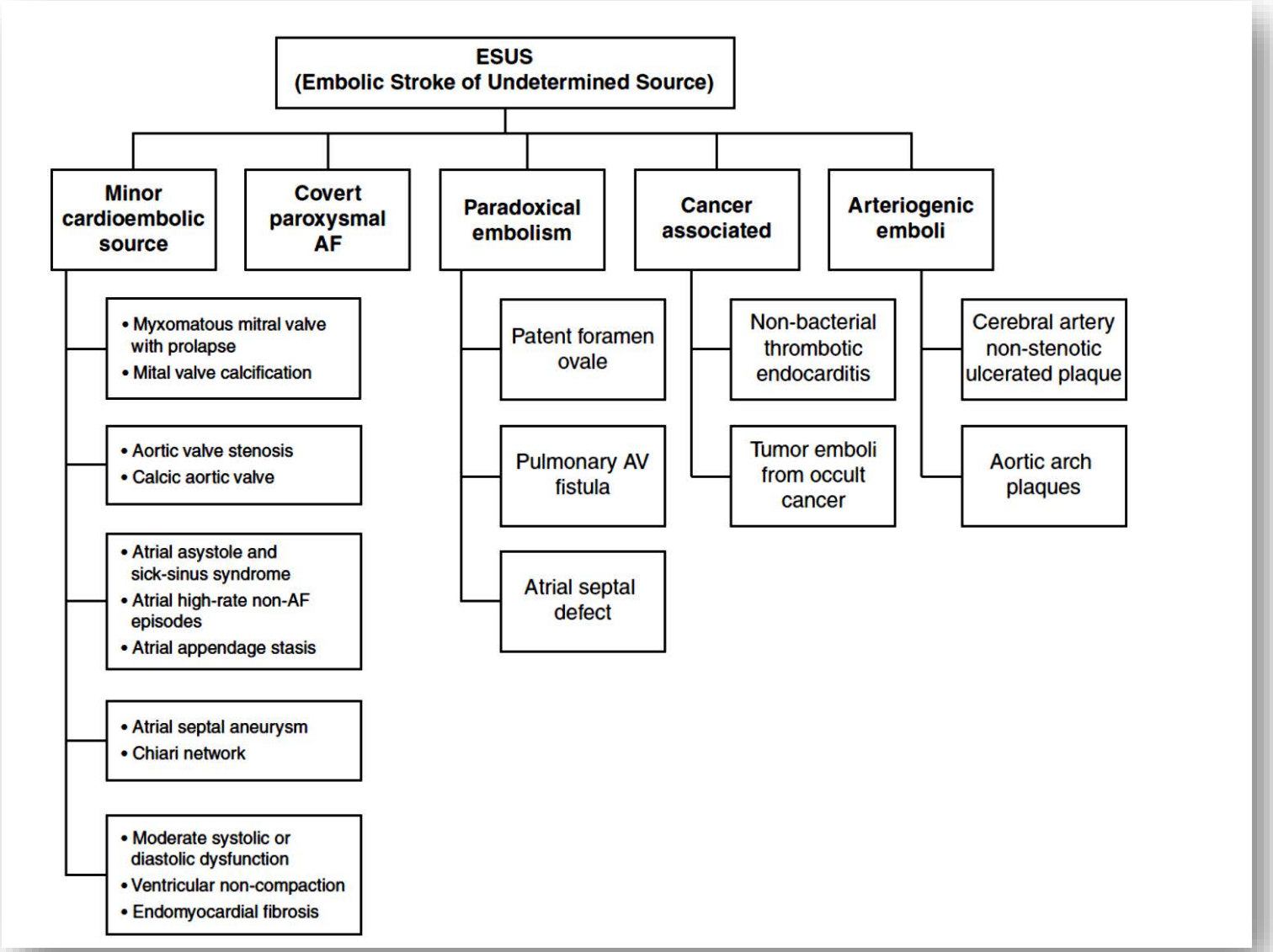
Trial Name (Year of Publication)	No. of Patients	Mean or Median No. of Years of Follow-up	Comparator	Primary Outcome	Hazard Ratio†	P Value†
Gore REDUCE (2017)[5]	664	3.2	Antiplatelet therapy	Ischemic stroke and new brain infarction on imaging	0.23	0.002
CLOSE (2017)[6]	663	5.3	Antiplatelet therapy or anticoagulation‡	Stroke	0.03	<0.001
RESPECT extended follow-up (2017)[7]	980	5.9	Antiplatelet therapy or warfarin	Composite of recurrent non-fatal ischemic stroke, fatal ischemic stroke, or early death after randomization	0.55	0.046

- **Primarily Ischemic Stroke**
  - Genetic causes
    - Fabry disease[a]
    - Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)[a]
    - Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)[a]
    - Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy[a]
    - *COL4A1*-related cerebral small vessel disease[a]
  - Cervical and intracranial arterial dissection
  - Hypercoagulability (acquired and genetic)
  - Vasculopathy
    - Fibromuscular dysplasia
    - Radiation-induced vasculopathy
  - Cardioembolic
    - Endocarditis
    - Autoimmune valvular disease
  - Central nervous system infection
    - HIV
    - Varicella-zoster virus
    - Bacterial meningitis
    - Others
  - Migrainous infarction
- **Intracerebral Hemorrhage**
  - Cerebral amyloid angiopathy[a]
  - Cerebral cavernous malformations (genetic and sporadic)
  - Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch type and Icelandic type)
- **Both Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage (Either or Mixed)**
  - Moyamoya (disease and syndrome)[a]
  - Sickle cell anemia
  - Hereditary hemorrhagic telangiectasia
  - Vasculitis and inflammatory conditions
  - Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)
  - Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS)
  - Cerebral venous sinus thrombosis (CVST)
  - Pregnancy (preeclampsia/eclampsia, hypercoagulability, CVST, RCVS, PRES)[a]
  - Recreational drug use

ESUS


Long term Cardiac monitoring (minimum 30 days)
Goal: Underlying surveillance of arrhythmias, in particular atrial fibrillation
Consider Trans esophageal echocardiography
Goal: Aortic arch atheroma, atrial valvulopathy, aortic valvulopathy, atrial/ventricular septal pathology
Consider coagulopathy work-up
D-Dimer, DVT screen, MRV of pelvic veins
Lab Evaluation of hypercoagulable states (younger patients)
Consideration of malignancy (older patients)
Consider Metabolic or Genetic testing
e.g. Fabry disease, Mitochondrial disease work-up, CADASIL, CARASIL, HERNS, Migrainous infarction, etc.
Consider Spinal Tap e.g. infection, vasculitis
Consider further Imaging
CT Chest, Abdomen, Pelvis or PET scan (if malignancy suspected)
Cerebral Angiography (e.g. vasculitis, vasculopathy)


30–50%
Dissection
Cardioembolic (AF, PFO)
Macro- and microangiopathy
CCT, CTA, MRI, MRA
doppler/duplex, TEE
12C ECG, long-term ECG
Basic diagnostics
5–10%
Vasculitis (primary / secondary)
RCVS/PRES
Moyamoya disease
Thrombophilia
Acquired / hereditary
endocarditis, myocarditis
Valve diseases, arrhythmia
Catheter angiography
Cerebrospinal fluid,
vasculitis laboratory
Thrombophilia screening
Tumor screening
Blood culture, TEE, brain biopsy
Multistage, long-term ECG
Advanced diagnostics
<1–2%
Heart tumors
M. Osler-Rendu
Susac's syndrome, hereditary
microangiopathies
(CADASIL/HANAC/HERNS)
M. Fabry
MELAS
CTA of thorax, cardiac MRI
Dermatologist, ophthalmologist
ENT doctor, audiometry /
inner ear MRI, neurography
Myography, skin biopsy, muscle biopsy
Specific genetics (NOTCH3/TREX 1/
COL4A1/A2/α-galactosidase/MELAS)
Intensive cardiac monitoring
Event recorder
Specialized diagnostics
30–50%
True cryptogenic


ESUS
(Embolic Stroke of Undetermined Source)
Minor cardioembolic source
Covert paroxysmal AF
Paradoxical embolism
Cancer associated
Arteriogenic emboli
• Myxomatous mitral valve with prolapse
• Mital valve calcification
• Aortic valve stenosis
• Calcic aortic valve
• Atrial asystole and sick-sinus syndrome
• Atrial high-rate non-AF episodes
• Atrial appendage stasis
• Atrial septal aneurysm
• Chiari network
• Moderate systolic or diastolic dysfunction
• Ventricular non-compaction
• Endomyocardial fibrosis
Patent foramen ovale
Pulmonary AV fistula
Atrial septal defect
Non-bacterial thrombotic endocarditis
Tumor emboli from occult cancer
Cerebral artery non-stenotic ulcerated plaque
Aortic arch plaques

NUEVAS MEDIDAS IMPLANTADAS. LA EVOLUCION del PROCESO.

2014 → Enero 2017

MONITORIZACION DE LOS TIEMPOS DE ACTUACION

Solicitar datos personales del paciente (nombre y DNI)

- Solicitud de pruebas (analitica y TC)
- Revisión de AP y Medicación previa

- No repetir ECG si previamente hecho.
- Coagucheck si en tratamiento con AVK

-Limitar angioTC a:

1. Contraindicación TIV
2. Fuera de ventana
3. Sospecha Trombosis A Basilar
4. Diagnóstico dudoso

- No esperar a resultado de coagulación*
-Evitar demoras en obtención de CI.

BOLO EN TC

Preaviso SUMMA → Llegada a urgencias → Neuroimagen → TIV

* En pacientes sin AP de diatesis hemorragica, toma de anticoagulantes o enfermedad sistémica que pueda afectar a coagulación→coaguchek.

Causas inhabituales y genéticas

Vasculopatías

- Disección arterial
- Displasia FM
- Post radioterápica
- E Moyamoya
- S Sneddon
- otras

Vasculitis

- Sistémicas necrotizantes (PAN…)
- Asociadas e colágeno (LES…)
- Asociada e sistémicas (Bechet…)
- Arteritis c gigantes (Temporal, Takayasu)
- Por hipersensibilidad (Scholein Henoch …)
- Aislada SNC
- Miscelánea



Infección SNC

- HIV,
- V zoster,
- bacterianas
- , otras

Coagulopatía

- Genética y adquirida

Otras

- Migraña
- Drogas
- S Encefalopatia reversible posterior
- S Vasoconstriccion cerebral reversible
- Trombosis venosa cerebral
- Eclampsia

Genéticos/ metabólicos

- E Fabry y mitocondriales (MELAS)
- CADASIL
- CARASIL
- RVCL
- COL4A1
- Homocistinuria
- Anemia falciforme
- Defectos del colageno
- Telangiectasia hemorragica familiar

Disección arterial (espontánea o traumática)

Displasia fibromuscular

Hipoplasia o agenesia arterial

Enfermedad de Moyamoya

Dolicomegaarterias

Síndrome de Sneddon

Angiopatía amiloide familiar

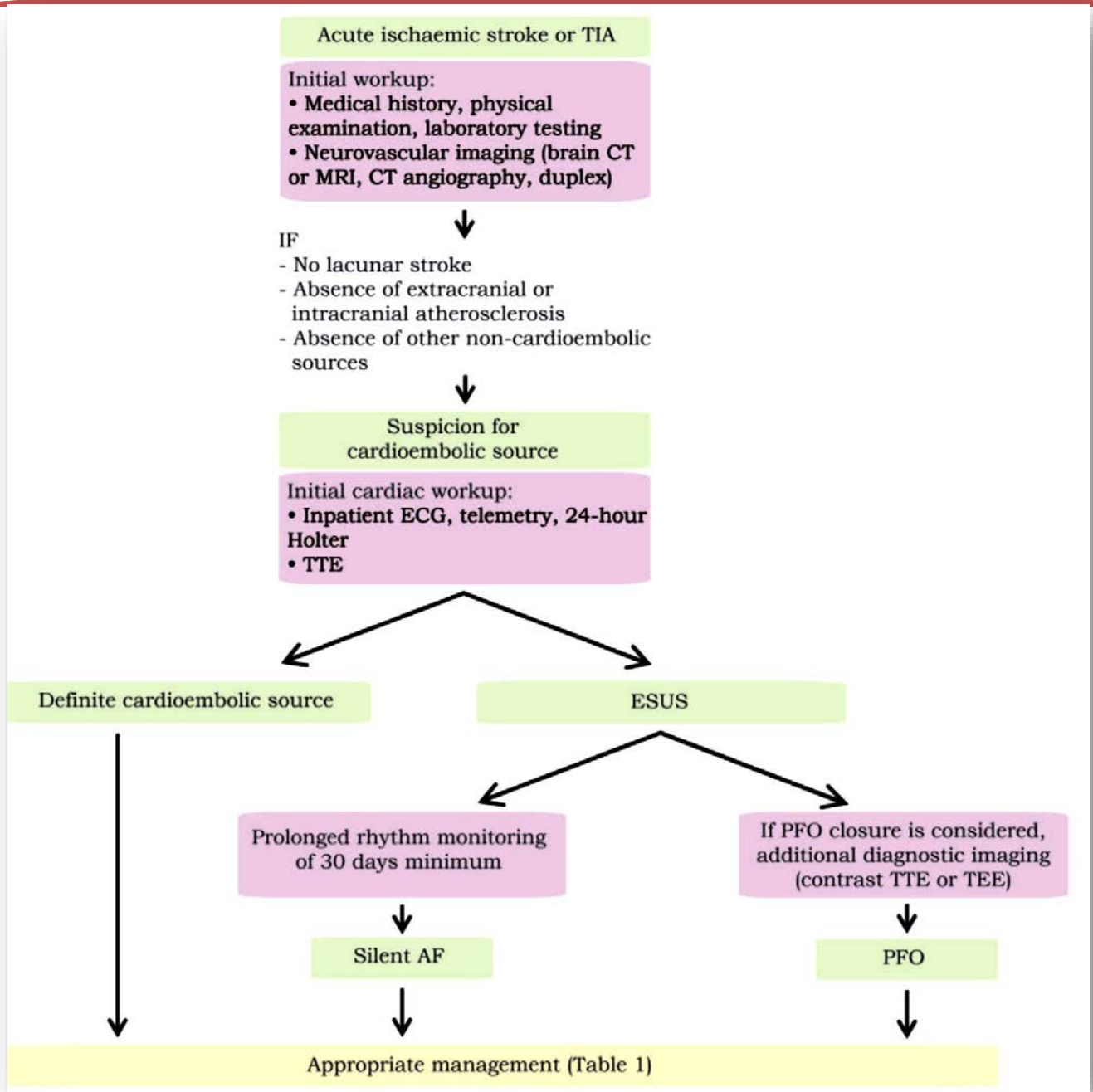
Arteriopatía postradioterapia

Arteriopatía en pacientes con Neurofibromatosis tipo I

Defectos del colágeno (Sd Marfan, Ehlers-Danlos tipo V)

Asociadas a enfermedades infecciosas	**Arteritis de células gigantes**
Borrelia	Arteritis de Takayasu
Lúes	Arteritis de la temporal
VIH	**Vasculitis por hipersensibilidad**
Neurocisticercosis	Púrpura de Schölein-Henoch
Vasculitis postherpética	Vasculitis inducida por drogas
Micosis cerebrales	Vasculitis químicas
Sistémicas necrotizantes	Crioglobbulinemia mixta esencial
Poliarteritis nodosa	**Miscelánea**
Granulomatosis de Wegener	Vasculitis asociada con neoplasias
Angeitis granulomatosa alérgica (Churg-Strauss)	Vasculitis asociada con irradiación
Síndrome de solapamiento	Síndrome de Cogan
Granulomatosis linfomatoide	Síndrome de Eales
Asociadas a enfermedades del colágeno	Dermatomiositis-polimiositis
Lupus eritematoso sistémico	Síndrome linfoproliferativo ligado a X
Arteritis reumatoide	Tromboangeitis obliterante (Enf. de Buerger)
Esclerodermia	Síndrome mucocutáneo linfonodular (Enf. de Kawasaki)
Síndrome de Sjögren	Microangiopatía del cerebro retina y oído (Susac)
Asociadas con otras enfermedades sistémicas	Vasculitis primaria del SNC
Enfermedad de Beçhet	
Colitis ulcerosa	
Sarcoidosis	
Policondritis recidivante	
Enfermedad de Kohlmeier-Degos	

ESTADOS PROTROMBÓTICOS PRIMARIOS	ESTADOS PROTROMBÓTICOS SECUNDARIOS	
Déficit de antitrombina III	Cáncer:	Trombocitemia esencial
Déficit de proteína C	Síndrome de Trosseau	Leucemia mieloide crónica
Déficit de proteína S	Endocarditis trombótica no bacteriana (marántica)	Metaplasia mieloide agnogénica (mielofibrosis idiopática)
Resistencia a la APC	Asociado a quimioterapia	Macroglobulinemia de Waldeström
Déficit del cofactor II de la heparina	Embarazo-eclampsia/puerperio	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Alteraciones del sistema fibrinolítico:	Anticonceptivos orales	Hiperlipidemia
Déficit del plasminógeno (hipoplasminogenemia)	Síndrome de hiperestimulación ovárica	Hiperglicemia severa
Plasminógeno anormal congénitamente (displasminogenemia)	Otros tratamientos hormonales	Trombocitopenia inducida por heparina
Déficit en la liberación del t-PA	Coagulación Intravascular diseminada	Picaduras de serpientes
Déficit del FcXII/prekalicreina	Púrpura trombótica trombocitopénica	Picaduras de escorpión
Disfibrinogenemia	Síndrome nefrótico	Superficies artificiales
Síndrome antifosfolípido primario	Infusión de concentrados de complejos protrombina	Vasculitis
Homocistinuria	Síndromes mieloproliferativos	Púrpura trombótica trombocitopénica
	Policitemia vera	Elevación de los niveles de Fc VII
		Elevación del fibrinógeno



Eur Heart J. 2016 Nov 10. pii: ehw414

ÍNDICE

Antonio Gil Núñez



- Etiología del Ictus:
  - Algoritmos diagnósticos
  - Ictus criptogénico:
    - ESUS criterios y algoritmo diagnóstico
    - Algoritmo diagnóstico cardiogénico
    - Riesgo
- Rol del cardiólogo.Abordaje diagnóstico terapéutico:
  - Detección de FA oculta
  - Foramen oval permeable
  - Cierre percutáneo de orejuela
- Rol de cardiólogo: Puntos clave



ÍNDICE

- ✓ Clasificación etiológica del Ictus isquémico
  - ✓ Algoritmos diagnósticos
- ✓ Ictus origen indeterminado
  - ✓ Ictus criptogénico:
    - ✓ ESUS criterios y algoritmos diagnósticos
    - ✓ Riesgo
    - ✓ Detección de FA oculta
    - ✓ Foramen oval permeable
- ✓ Puntos clave



