



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

### Cierre del foramen oval permeable (FOP) en pacientes con ictus criptogénico

**Alumna: Inmaculada Díaz Jiménez**

**Tutor: Jorge Peris García**

Curso 2017/2018. Convocatoria julio

Fdo. Inmaculada Díaz Jiménez

Fdo. Jorge Peris García

## **Resumen**

*Introducción e hipótesis:* El ictus isquémico representa una de las causas más frecuentes de muerte y la primera de incapacidad funcional en los países occidentales. A pesar de realizar un estudio exhaustivo de la etiología del ictus, hasta en un 25-30% son clasificados como criptogénicos, una proporción que alcanza hasta el 50% en el subgrupo de pacientes jóvenes. En los últimos años, la detección de foramen oval permeable (FOP) se está convirtiendo en una de las causas potenciales, detectada con mayor frecuencia en pacientes con ictus criptogénico.

Este estudio busca responder a la siguiente pregunta: ¿En los pacientes que sufren un ictus isquémico agudo y durante el estudio diagnóstico se objetiva FOP, el cierre percutáneo de este FOP frente al tratamiento conservador (antiagregación) podría reducir la recurrencia de ictus?

*Diseño del estudio:* Estudio de cohortes prospectivo. Seleccionamos pacientes con ictus y foramen oval permeable y los dividimos en dos grupos según el tratamiento recibido. Por un lado tendremos al grupo de pacientes con cierre percutáneo del FOP y, por otro lado, al grupo de pacientes con tratamiento antiagregante. Se hará un seguimiento para evaluar el objetivo general y los objetivos específicos.

*Resultados del estudio:* Se evaluará la efectividad del tratamiento en función de la recurrencia de ictus isquémico en cada uno de los grupos.

**Palabras clave:** ictus criptogénico, foramen oval permeable, cierre percutáneo, antiagregación, ecografía dúplex transcraneal, ecocardiograma transtorácico.

## **Abstract:**

*Background and hypothesis:* the ischemic stroke is one of the most frequent causes of death and the leading cause of functional disability in western countries. Despite a comprehensive study of the etiology of stroke, patients are classified by up to 25-30 % as cryptogenic, amount that reach the 50 % in the subgroup of young patients. In recent years, the detection of patent foramen ovale (PFO) is becoming one of the potential causes, most frequently detected in patients with cryptogenic stroke.

Our study search for the following question: in patients with an acute ischemic stroke, could percutaneous closure of patent foramen ovale instead of conservative treatment

(antiplatelet therapy) reduce the recurrence of stroke if during the diagnostic study PFO is showed?

*Study design:* prospective cohort study. We select patients with ictus and PFO and divide them into two groups depending on the treatment received. On one hand, we will have one group of patients with percutaneous closure of PFO and, on the other hand, we will have the other group with antiplatelet treatment. There will be a tracking to evaluate the overall and specific objectives.

*Study outcome:* the effectiveness of the treatment will be assessed according to the recurrence of ischemic stroke in each group.

**Keywords:** cryptogenic stroke, patent foramen ovale, percutaneous closure, antiplatelet therapy, doppler ultrasonography, transthoracic echocardiography.



## **Índice**

- 1. Introducción**
- 2. Hipótesis**
- 3. Objetivos**
  - 3.1. General**
  - 3.2. Específicos**
- 4. Metodología**
  - 4.1. Diseño**
  - 4.2. Lugar**
  - 4.3. Sujetos**
  - 4.4. Valoraciones necesarias**
  - 4.5. Variables a estudio**
  - 4.6. Recogida de variables**
  - 4.7. Análisis de datos**
  - 4.8. Dificultades y limitaciones**
- 5. Plan de trabajo**
  - 5.1. Etapas del desarrollo del proyecto**
  - 5.2. Final del proyecto**
  - 5.3. Distribución de las tareas**
  - 5.4. Diagrama de flujo**
  - 5.5. Experiencia del equipo investigador**
- 6. Aspectos éticos**
- 7. Aplicabilidad y utilidad práctica**
- 8. Presupuesto**
- 9. Bibliografía**
- 10. Anexo**

## 1. Introducción

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una patología de gran relevancia para el sistema sanitario debido a su elevada incidencia, morbimortalidad y gasto económico. Según los datos del I.N.E para 2016 (1), la ECV constituye la segunda causa de muerte en nuestro país, siendo la primera en mujeres y la tercera en varones. Además, supone la principal causa de discapacidad a largo plazo en el adulto (2, 3), lo que conlleva un impacto social importante tanto en los pacientes como en los familiares. Por ello, es necesario definir en la medida de lo posible la etiología del ictus una vez ocurrido, para poder realizar una prevención secundaria que nos asegure la menor recurrencia posible con unos efectos secundarios mínimos.

A pesar de realizar un estudio exhaustivo de la etiología del ictus, hasta un 25-30% son clasificados como criptogénicos (4, 5) (siguiendo criterios etiológicos aceptados internacionalmente), una proporción que alcanza el 50% en el subgrupo de pacientes jóvenes. Hart *et al* determinan que un ictus es criptogénico cuando “es un infarto cerebral no lacunar, sin estenosis arterial proximal o fuentes cardioembólicas” (6). Tras estudios realizados en necropsias, se ha demostrado la evidencia de la asociación existente entre el ictus criptogénico y la existencia de FOP.

El FOP es una comunicación interauricular que existe de forma normal durante la vida fetal y que persiste tras el nacimiento en aproximadamente un 25% de la población sana. Su prevalencia es igual entre hombres y mujeres aunque puede haber diferencias raciales y étnicas (4). En estos individuos la circulación venosa del lado derecho pasa hacia la circulación arterial del lado izquierdo sin necesidad de derivación previa a la circulación pulmonar, denominándose shunt derecha-izquierda (shunt D-I). Suele ser un hallazgo incidental y la mayoría de los pacientes con FOP permanecen asintomáticos.

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es la modalidad de diagnóstico habitual para el FOP (7, 8) aunque en Neurología se utiliza el dúplex transcraneal (DTC) como aproximación diagnóstica inicial. El DTC tiene sus limitaciones ya que presenta una baja especificidad debido a la existencia de cortocircuitos extracardíacos (por ejemplo, fístula aorto-pulmonar) que dan lugar a una prueba positiva para shunt D-I sin que exista una comunicación interauricular (FOP), es decir, falsos positivos. Por tanto, ante un DTC positivo para shunt D-I, se requerirá una ETT para confirmación del diagnóstico. La ecocardiografía transesofágica (ETE) se reserva en caso de duda, de mala calidad de

imagen o cuando se plantee el cierre del FOP para hacer una adecuada valoración morfológica del tabique interauricular.

Su presencia en sí misma no aumenta el riesgo de ictus isquémico (5), sin embargo, se ha encontrado que la presencia de FOP es más alta en pacientes con ictus criptogénico lo que sugiere que puede haber un subgrupo de pacientes con FOP que están realmente en riesgo de presentar dicha patología.

La asociación entre ictus isquémico y FOP no es un fenómeno moderno, fue descrito por primera vez en 1877 por Julius Cohnheim, profesor de Patología y Anatomía Patológica en las Universidades de Leipzig y Bresla (9). En sus informes se describían casos de pacientes que tenían la siguiente tríada: trombosis venosa profunda, FOP y embolismo sistémico. A raíz de este hallazgo estableció la hipótesis de que el FOP permitía que un paciente con trombosis venosa profunda embolizara de forma paradójica hacia la circulación arterial sistémica.

Algunos estudios sugieren que el desarrollo de ictus en pacientes con FOP es probablemente multifactorial (4), donde también intervienen la presencia de aneurisma del septo interauricular (SIA) que se encuentran aproximadamente en el 60% de los pacientes con ictus criptogénico, la red de Chiari, una válvula de Eustaquio prominente o un estado de hipercoagulabilidad (la mutación de protrombina G20210A y el Factor V de Leiden se han relacionado más fuertemente con el desarrollo de ictus criptogénico en el contexto de FOP).

En el estudio Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) (10) se propone un índice para estratificar a los pacientes con ictus criptogénico y FOP, valorando la probabilidad de que el ictus esté relacionado verdaderamente con su FOP. Los resultados determinaron que aunque es más probable que los pacientes con una puntuación más alta en la “*RoPE score calculator*” (pacientes jóvenes, infarto cortical y ausencia de factores de riesgo cardiovasculares) sufran un ictus relacionado con el FOP, las tasas de recurrencia en estos pacientes son relativamente bajas. No obstante también es necesario tener en cuenta que la mayoría de estos pacientes son jóvenes y sanos, por lo que una recurrencia de ictus supondría un gran impacto, de ahí la importancia de equilibrar los posibles beneficios y los riesgos de la intervención. Estos datos subrayan el desafío que supone la selección de pacientes para cierre percutáneo.

En 2012 se publicó el estudio CLOSURE I y en 2013 se publicaron simultáneamente el PC-trial y el RESPECT (8). Estos estudios comparaban el tratamiento médico (diferente en cada estudio: antiagregación y/o anticoagulación) frente al cierre percutáneo (con variación también del dispositivo utilizado). Ninguno de ellos consiguió demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos (5, 10), aunque a raíz de ellos se consideraron algunas situaciones clínicas específicas en las que el cierre percutáneo del FOP podría estar justificado: ictus criptogénico recurrente en paciente joven (< 55 años) con evidencia de trombosis venosa o anatomías de alto riesgo (shunt D-I severo, aneurisma del septo interauricular (SIA) o válvula de Eustaquio).

Según las últimas guías publicadas en 2014 por la American Stroke Association (8, 12), cuando nos encontramos ante un paciente con ictus isquémico y es diagnosticado de FOP, el tratamiento depende de la presencia o no de trombosis venosa profunda (TVP). Si se confirma la TVP está indicado iniciar tratamiento anticoagulante durante al menos tres meses y se podrá valorar la opción de cierre percutáneo del FOP individualizando en cada caso. No obstante, si se descarta la existencia TVP el tratamiento sería conservador con antiagregación. Vemos por tanto que no estaría recomendado el cierre del FOP para la prevención secundaria del ictus fuera de los ensayos clínicos.

Las recomendaciones actuales sobre el manejo de estos pacientes están basadas en la publicación de nuevos ensayos clínicos en 2017: RESPECT extended follow-up, CLOSE y Gore REDUCE (13-15). Sugieren que el cierre percutáneo del FOP podría ofrecerse a pacientes con alto riesgo de recurrencia de ictus isquémico: SIA, shunt D-I moderado o severo, válvula de Eustaquio, red de Chiari y estado de hipercoagulabilidad. Estos estudios han demostrado que el cierre percutáneo reduce el riesgo de recurrencia de ictus, con diferencias estadísticamente significativas

Existen en el mercado diversos dispositivos disponibles para el cierre percutáneo del FOP, de los cuales el dispositivo Amplatzer fue aprobado en 2016 por la FDA (*Food and Drug Administration*) (5) y está indicado para el cierre percutáneo del FOP en pacientes con ictus criptogénico para reducir el riesgo de recurrencia ictus isquémico.

Debido a la alta prevalencia de FOP en la población, la clave para el uso apropiado del dispositivo Amplatzer es la evaluación clínica integral realizada por un neurólogo y un cardiólogo para confirmar el diagnóstico de ictus criptogénico con exclusión de otras posibles causas (5).

Por último, es importante nombrar un estudio de cohortes retrospectivo publicado en 2017 (16) donde se buscaba evaluar la seguridad que ofrecía el cierre percutáneo del FOP. Se objetivó que las tasas de eventos adversos variaron según la edad, el tipo de ECV (accidente isquémico transitorio vs ictus isquémico) y la comorbilidad. De esta forma, aquellos pacientes mayores de 60 años, con ictus isquémico y mayor número de comorbilidades tenían más probabilidad de sufrir un evento adverso relacionado con el cierre del FOP y, por tanto, podrían ayudar a definir criterios de selección para un recibir un tratamiento u otro (cierre percutáneo vs antiagregación).

## **2. Hipótesis**

Dado que los pacientes que han sufrido un ictus isquémico criptogénico con presencia de FOP tienen mayor riesgo de recurrencia de ictus que la población general, consideramos que el cierre percutáneo del FOP es más efectivo como método de prevención secundaria (en términos de recurrencia de evento isquémico) que el tratamiento con antiagregación, lo cual influirá en el pronóstico clínico a medio y largo plazo.

## **3. Objetivos**

### **3.1. Objetivo general**

Determinar si el cierre percutáneo del FOP reduce la recurrencia de ictus isquémico en los pacientes con ictus criptogénico y foramen oval permeable demostrado en pruebas complementarias (ecocardiografía transtorácica ± estudio neurosonológico).

### **3.2. Objetivos específicos**

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes con ictus criptogénico (edad, sexo y comorbilidad).
- Describir las características del FOP mediante DTC (detección de shunt D-I en condiciones basales y su magnitud) que podrían ser de riesgo para presentar ictus.

- Describir las características del FOP mediante ETT (tamaño, coexistencia de SIA, persistencia de una red de Chiari o una válvula de Eustaquio prominente) que podrían ser de riesgo para presentar ictus.
- Describir los eventos adversos relacionados con el cierre del FOP.
- Determinar la concordancia entre el estudio neurosonológico y la ETT en la detección del FOP.

## **4. Metodología**

### **4.1. Diseño**

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo. Seleccionamos pacientes con ictus isquémico criptogénico y foramen oval permeable demostrado en las pruebas complementarias (DTC y ETT) y los dividimos en dos grupos según el tratamiento recibido. Por un lado tendremos al grupo de pacientes con cierre percutáneo del FOP y, por otro lado, al grupo de pacientes con tratamiento antiagregante. Se hará un seguimiento posterior de dos años desde el inicio del tratamiento en cada uno de los pacientes, para evaluar la recurrencia de ictus isquémico y los eventos adversos acontecidos.

### **4.2. Lugar**

El estudio será llevado a cabo en el Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL), hospital de segundo nivel perteneciente al Sistema Murciano de Salud con 667 camas que atiende al área de salud II de la Región de Murcia y tiene una población asignada de 279.000 habitantes (datos de 2017). Cuenta con neurólogo de guardia presencial 24 horas, Unidad de Ictus, Unidad de Neurosonología y Unidad de ecocardiografía.

### **4.3. Sujetos**

- *Población:*

Se incluirán pacientes de entre 18 y 60 años (población joven) con ictus isquémico criptogénico y foramen oval permeable demostrado en pruebas complementarias (ecocardiografía transtorácica ± estudio neurosonológico) pertenecientes al área

de salud II de la Región de Murcia y atendidos en los servicios de Neurología y Cardiología del HUSL.

- *Tamaño de la muestra:*

Debemos seleccionar una muestra que represente de manera adecuada la población accesible. La selección de pacientes se llevará a cabo mediante un muestreo no probabilístico ya que al tratarse de un estudio donde valoramos causa-efecto la población diana puede no ser tan amplia como en otros estudios.

Para el cálculo del tamaño muestral utilizamos el programa Epidat 4.2 con el fin de alcanzar un nivel de confianza del 95% y una potencia de la prueba del 80%. Basándonos en los últimos estudios publicados, obtenemos una estimación del riesgo de recurrencia de ictus isquémico en pacientes sometidos a cierre percutáneo de FOP y en pacientes en tratamiento antiagregante, lo que da lugar a un tamaño muestral necesario de 652 pacientes. Asumiendo unas pérdidas del 10%, deberemos alcanzar una muestra total de 717 pacientes para mantener la potencia del test.

- *Criterios de inclusión y exclusión (tablas 1 y 2)*

#### **4.4. Valoraciones necesarias**

Los pacientes que cumplan los criterios de selección serán incluidos en el estudio una vez finalice el proceso diagnóstico y se instaure el tratamiento preciso. Para ello pueden seguir dos circuitos:

- a) Realización de resonancia (RM) cerebral donde se confirma la existencia de ictus isquémico. A continuación DTC con valoración de shunt D-I. Si la valoración de dicho shunt resulta positiva, se procederá a ETT para confirmación de FOP. En caso de diferente resultado en ambas pruebas complementarias, se considerará la que obtenga el resultado con mayor severidad en la magnitud del shunt.
- b) Realización de resonancia (RM) cerebral donde se confirma la existencia de ictus isquémico. Estudio mediante ETT que confirma FOP, sin necesidad de estudio neurosonológico.

| <b>Tabla 1. Criterios de inclusión</b>   |
|--|
| Edad entre 18-60 años  |
| Ictus criptogénico   |
| Foramen oval permeable con shunt derecha-izquierda moderado o severo detectado mediante estudio neurosonológico y/o ecocardiograma transtorácico |

| <b>Tabla 2. Criterios de exclusión</b>                      |
|---|
| ≥ 2 Factores de riesgo cardiovascular                       |
| Accidente isquémico transitorio (AIT)                       |
| Ictus de etiología aterotrombótica (incluido ictus lacunar) |
| Cardiopatía embolígena previa                               |
| No obtención de consentimiento informado                    |

- *Evaluación neurosonológica*

Para el estudio mediante dúplex transcraneal se utilizará un ecógrafo doppler color SIEMENS Acuson X300 Premium Edition. El paciente será colocado en decúbito supino con el cabecero a 15-30° de inclinación y, con un transductor lineal de 4 Hz para la adquisición de imágenes, se utilizará la ventana transtemporal para insonar la arteria cerebral media de forma continua.

Se utiliza contraste salino, obtenido con la mezcla de 9ml de suero salino isotónico estéril y 1ml de aire; y la suspensión de microburbujas de aire obtenida tras la mezcla se inyecta a través de una vía venosa de 18G conectada a una llave de tres pasos y situada en una vena antecubital del brazo derecho. Este proceso se repite tres veces con el paciente en reposo y tres veces durante la realización de maniobra de Valsalva y, si existe shunt D-I, se registra su magnitud contando el número de burbujas detectadas en la arteria cerebral media (ACM) hasta un máximo de 25s desde el inicio de la perfusión de contraste salino.

La clasificación del shunt D-I se clasificará atendiendo al máximo número de señales detectadas en cualquiera de las tres perfusiones realizadas con maniobra de Valsalva:

- Shunt ausente: 0 señales.
- Shunt pequeño: < 10 señales.
- Shunt moderado: de 10 a 25 señales.
- Patrón ducha: > 25 señales.
- Patrón cortina: borramiento del espectro Doppler, siendo imposible contabilizar el número de burbujas.

En caso de que se obtengan resultados diferentes entre las pruebas repetidas o en la monitorización de ambos hemisferios, se elige aquella infusión en la que se detecte un mayor número de señales.

- *Evaluación ecocardiográfica*

Para la valoración de FOP se utilizará el mismo modelo de ecógrafo que para el dúplex transcraneal. El paciente será colocado en decúbito supino con el cabecero a 15-30° de inclinación y se insonará a través de la ventana transapical de cuatro cámaras.

Antes de la administración del contraste salino se realizará un estudio ETT completo evaluando: tamaño de la aurícula izquierda (AI), orejuela auricular, presencia de trombos,

aneurisma septal, defectos del tabique interauricular, morfología de las válvulas aórtica y mitral, contractilidad del ventrículo izquierdo y anomalías de movilidad de su pared así como la presencia de trombos o tumores intraventriculares.

El contraste salino se prepara y administra de la misma forma en el estudio neurosonológico y se registra la magnitud del shunt derecha-izquierda con la detección de microburbujas en AI en los tres primeros latidos cardíacos tras su detección en la aurícula derecha. Se realizan tres infusiones en basal y tres infusiones durante la maniobra de Valsalva. Se clasificará la magnitud del shunt D-I de la siguiente forma:

- Pequeño: < 10 microburbujas.
- Moderado: incontables burbujas en AI.
- Severo: la ecogenicidad provocada por el paso de microburbujas en la AI alcanza la misma intensidad que la provocada en la aurícula derecha.

Será preciso recoger la calidad de la maniobra de Valsalva:

- Buena: maniobra efectiva durante > 5 s.
- Insuficiente: maniobra efectiva durante < 5 s.
- Ausente: maniobra inefectiva.

Además, se describirá la coexistencia de SIA, la persistencia de una red de Chiari o una válvula de Eustaquio prominente, que son factores asociados a FOP que podrían aumentar el riesgo de ictus. El SIA se define como una excursión de la membrana del septo interauricular > 10 mm desde el plano septal.

En caso de duda diagnóstica o mala calidad de imagen, se realizará ETE para confirmación.

- *Evaluación previa a la inclusión en el estudio*

Cuando el proceso de diagnóstico etiológico finaliza en cada uno de los pacientes y se confirma la existencia de ictus criptogénico y FOP, será evaluado de forma conjunta por los servicios de Neurología y de Cardiología para decidir el tratamiento más adecuado: cierre percutáneo o antiagregación.

La decisión se tomará teniendo en cuenta siempre la opinión del paciente, la evidencia científica publicada hasta el momento, las características epidemiológicas del paciente (edad, ausencia o presencia de factores de riesgo cardiovascular), las características del ictus criptogénico (un infarto cortical sugiere mayor asociación del ictus con el FOP) y las características del FOP que le hacen tener mayor riesgo de recurrencia (magnitud del shunt, presencia de SIA, red de Chiari o válvula de Eustaquio prominente).

- *Evaluación al inicio del seguimiento*

Una vez que el paciente es aceptado para inclusión en el estudio, será valorado en la consulta de Neurología donde se realizará un examen neurológico para obtención de una puntuación en la escala NIHSS (Anexo 1) y en la escala de Rankin modificada (Anexo 2). Además se recogerán los datos sociodemográficos del paciente y los factores de riesgo cardiovascular a través de un cuestionario (Anexo 3), el tipo de ictus y su localización, eventos adversos periprocedimiento en el cierre percutáneo y si el paciente recibía tratamiento antiagregante o anticoagulante previo al evento isquémico.

- *Evaluación durante el seguimiento*

Cada paciente recibirá en el primer mes tras el inicio de tratamiento una charla de educación sanitaria organizada en el HUSL por parte del personal sanitario donde se hará hincapié en la importancia de la detección de síntomas neurológicos y la consulta precoz en Urgencias para valoración por el Neurólogo de guardia.

Durante el seguimiento se evaluará la recurrencia de ictus isquémico (que se confirmará mediante RM cerebral) así como la aparición de efectos adversos:

- En caso de cierre de FOP: eventos adversos relacionados con el dispositivo.
- Eventos adversos generales en ambos grupos: muerte, fibrilación auricular, hemorragia mayor, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda.

Para ello, cada paciente será evaluado en consulta de Neurología a los 2, 6, 12, 18 y 24 meses tras el inicio del tratamiento, para control de estos eventos adversos y realización de electrocardiograma (para detección de fibrilación auricular).

- *Evaluación final*

Una vez finalizado el periodo de seguimiento (dos años en cada paciente), en aquellos pacientes donde no se haya documentado la recurrencia de ictus isquémico será citado para realización de RM cerebral como método de detección de ictus silente.

#### **4.5. Variables a estudio**

- *Variable resultado o dependiente*

Recurrencia de ictus isquémico, definida por lesión isquémica aguda demostrada en RM cerebral.

- *Variables explicativas o independientes:*

- Magnitud del shunt D-I en el DTC (monitorizando a través de la ventana transtemporal el flujo de la arteria cerebral media).
- Magnitud del shunt D-I y la coexistencia de anomalías cardíacas que podrían aumentar el riesgo de recurrencia de ictus en la ETT (utilizando la ventana transapical de cuatro cámaras).

- *Covariables:*

- NIHSS y escala de Rankin modificada al inicio del seguimiento.
- Datos sociodemográficos:
  - Edad: de 18 a 60 años.
  - Sexo: mujer/hombre
  - Nivel socioeconómico (clase baja, media o alta)
  - Nivel educativo (sin estudios, enseñanza primaria, enseñanza secundaria, formación profesional, formación universitaria).
- Factores de riesgo cardiovascular, entidades o patologías que han demostrado aumentar el riesgo de padecer un ictus:
  - Diabetes mellitus
  - Hipertensión arterial

- Dislipemia
- Tabaquismo
- Hábito enólico
- Enfermedades cardiovasculares concomitantes (cardiopatía isquémica crónica, arteriopatía periférica, eventos cerebrovasculares previos).
- En caso de cierre de FOP: eventos adversos relacionados con el dispositivo o periprocedimiento (reacción alérgica, fibrilación o flutter auricular, perforación cardíaca, trombo cardíaco intracavitario, taponamiento cardíaco, neumotórax, hemotórax, embolismo pulmonar, sepsis, hemorragia mayor o muerte).
- Eventos adversos generales en ambos grupos:
  - Fibrilación auricular
  - Hemorragia mayor
  - Embolismo pulmonar
  - Trombosis venosa profunda
  - Muerte
- Datos sobre la enfermedad en ambos grupos:
  - Tipo de ictus y su localización
  - Pronóstico clínico si sucede recurrencia de ictus (mediante la escala funcional Rankin modificado a los tres meses)
  - Tiempo desde el inicio de tratamiento hasta que ocurre un evento adverso
- Tratamientos previos: se indicará si el paciente se encontraba antes de padecer el ictus bajo tratamiento con algún fármaco antiagregante y/o anticoagulante.

#### **4.6. Recogida de variables**

El neurólogo se encargará de recoger la información clínica del paciente, de la cumplimentación del cuestionario de datos sociodemográficos y de obtener el consentimiento informado.

Todos los estudios neurosonológicos serán revisados por un neurólogo especializado en patología vascular.

Todos los ecocardiogramas transtorácicos serán revisados por dos cardiólogos especialistas en ecografía cardíaca. Cuando los hallazgos no coincidan, se solicitará la opinión de un tercer cardiólogo, también especialista en ecografía cardíaca.

Un cardiólogo se encargará de la recogida de los efectos adversos asociados al cierre percutáneo del FOP (tanto periprocedimiento como asociados al dispositivo).

Un neurólogo especialista en patología vascular se encargará de la recogida de los efectos adversos (no relacionados con el procedimiento) desde el inicio del tratamiento en ambos grupos de pacientes.

El análisis estadístico de los datos será realizado por un bioestadístico externo y la relevancia clínica de los resultados será evaluada por los investigadores principales.

#### **4.7. Análisis de datos**

Las variables cuantitativas con una distribución normal se expresarán como media  $\pm$  desviación estándar y aquellas que tengan una distribución no normal se expresarán como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se expresarán en porcentajes.

Teniendo en cuenta que no serán incluidos en el estudio aquellos shunt D-I pequeños, la variable de magnitud del shunt en el estudio neurosonológico se dicotomizará en moderado (de 10 a 25 señales) o severo (patrón ducha y cortina) y será equivalente a la magnitud moderado y severo, respectivamente, en el estudio por ETT. La variable edad se transformará en variable cuantitativa de intervalo para poder analizar los resultados comparando por grupos de edad: 18 – 44 años y 45 – 60 años.

Se realizará un análisis bivariable. Para la comparación de dos variables cuantitativas utilizaremos la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney y para las variables cualitativas utilizaremos la prueba de  $\chi^2$ .

La asociación entre la presencia de recurrencia de ictus (variable dependiente) y todas las variables independientes consideradas se evaluará, en caso de variables cuantitativas con la prueba t de Student o con su equivalente no paramétrico (U de Mann-Whitney). En caso de variables cualitativas se evaluarán las diferencias con la prueba  $\chi^2$ .

En todos los casos se realizará análisis de la población por intención de tratar, que incluirán a todos los pacientes del estudio, independientemente de si se pierden precozmente a lo largo del seguimiento o no. En caso de pérdidas, se utilizarán los datos obtenidos hasta el momento de la pérdida.

Al tratarse de un estudio de cohorte variable, donde los sujetos entran al estudio en tiempos distintos, emplearemos la técnica de análisis de supervivencia y para el análisis de los datos utilizaremos el método de Kaplan-Meier. Compararemos la curva de supervivencia de cada grupo mediante el test de Log-Rank. La significancia estadística será fijada en  $p < 0,05$ .

#### **4.8. Dificultades y limitaciones**

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, donde la selección de pacientes depende de que suceda el factor estudiado. Por tanto, una de las principales limitaciones será alcanzar el tamaño muestral definido, que requerirá un tiempo de estudio prolongado.

Además, el seguimiento de dos años tras el inicio de tratamiento que se realizará en todos los pacientes es largo, haciendo al estudio susceptible de pérdidas (por abandono voluntario, por fallecimiento o por razones ajenas al estudio) que pueden influir sobre los resultados.

Así mismo, es importante mencionar la posibilidad de sesgos en este tipo de estudios. Sesgo de selección al construir la población a estudio o sesgo de información si se cometen errores durante el proceso de recolección de información durante el seguimiento.

Se tendrán en consideración posibles factores de confusión que suceden cuando la asociación observada entre la exposición (FOP) y la enfermedad (ictus) se pueda explicar por otro factor que está relacionado con la exposición y la enfermedad bajo estudio. Se estudiará si la aparición de fibrilación auricular durante el seguimiento actúa como factor de confusión puesto que estos pacientes tendrán riesgo sobreañadido de ictus isquémico.

También tendremos que tener en cuenta que el estudio estará expuesto a posibles modificaciones tanto en los criterios diagnósticos de FOP como en las indicaciones de tratamiento.

## **5. Plan de trabajo**

### **5.1. Etapas del desarrollo del proyecto**

- a. Reunión con el Servicio de Neurología y el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Santa Lucía y con el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca para poner en conocimiento el estudio propuesto y obtener la aceptación y compromiso de todos ellos.
- b. Solicitud de aprobación por el Comité ético del Hospital Universitario Santa Lucía.
- c. Elaboración del consentimiento informado para la inclusión en el estudio así como obtención de compromiso por parte del paciente y familiares para el seguimiento posterior al tratamiento.
- d. Programa de formación para neurólogos y cardiólogos para la realización de pruebas complementarias (dúplex transcraneal y ETT), decisión de tratamiento (cierre percutáneo o antiagregación) y finalmente inclusión o no de los pacientes en función de los criterios establecidos.
- e. Inicio del reclutamiento de pacientes.
- f. Recogida prospectiva de las variables seleccionadas e informatización de las mismas.
- g. Análisis estadístico. Se evaluarán las diferencias en cuanto al objetivo general y objetivos específicos.

### **5.2. Final del proyecto**

El proyecto finalizará una vez que se haya realizado el seguimiento durante dos años de cada uno de los sujetos de nuestra muestra. Tras el análisis estadístico se harán públicos los resultados y habrá compromiso por parte de todos los investigadores de la veracidad de los mismos.

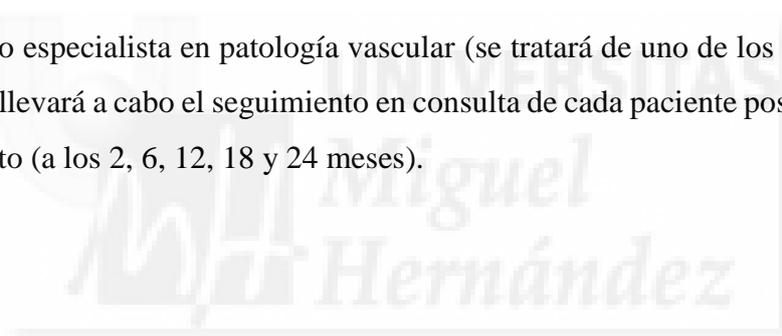
Los resultados de este estudio junto con los ensayos clínicos publicados recientemente y la experiencia clínica, podrán suponer un cambio en la decisión terapéutica de estos pacientes y modificar las indicaciones de tratamiento en nuestro centro.

### **5.3. Distribución de las tareas**

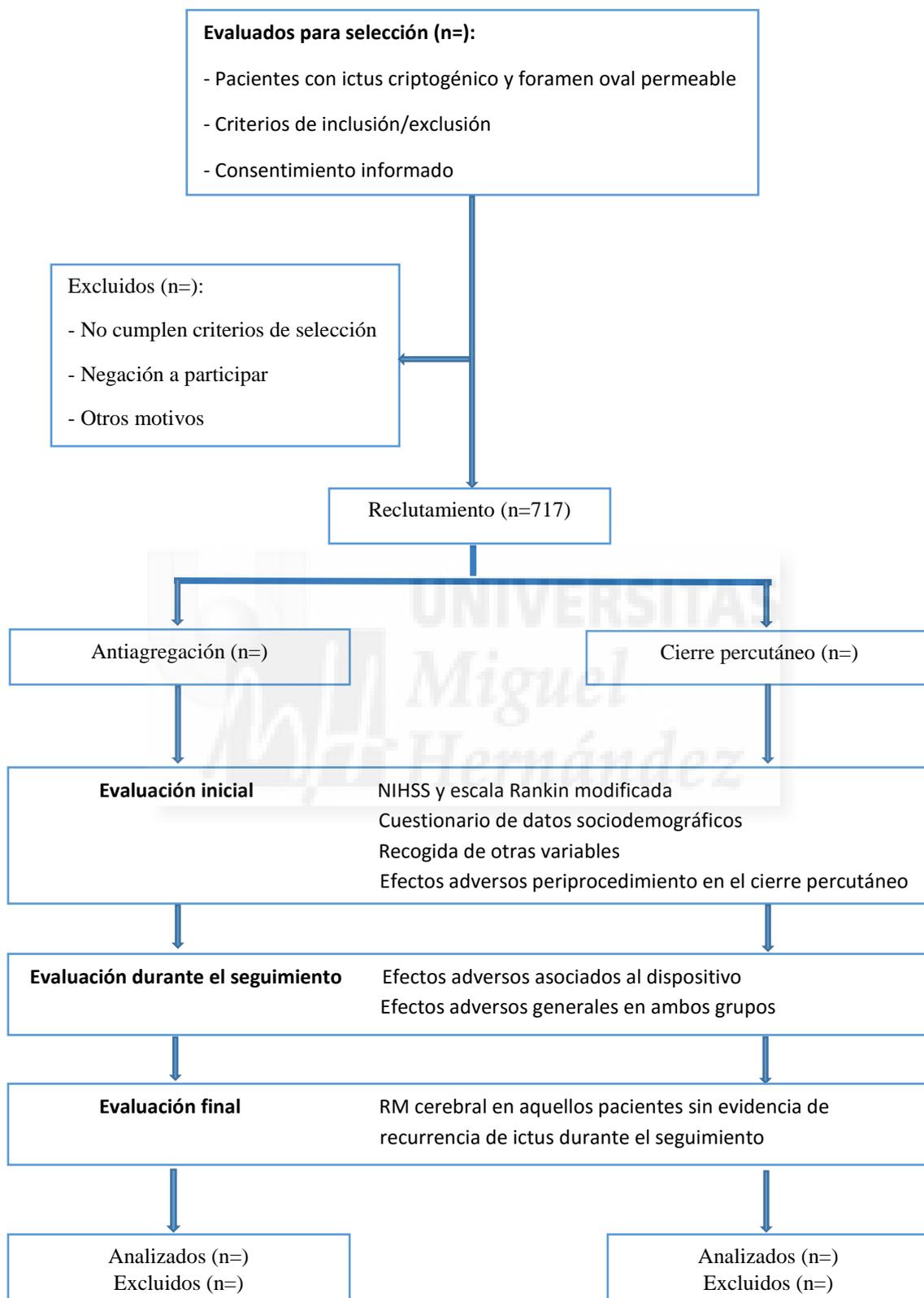
El investigador principal será el responsable de la coordinación y correcta recogida de los datos obtenidos previos a la inclusión del paciente en el estudio y la recogida de variables en el seguimiento posterior al inicio del tratamiento. Será el organizador de las reuniones con el Servicio de Neurología, Servicio de Cardiología y Servicio de Cirugía Cardiovascular y coordinará el programa de formación previo al inicio del estudio. Además, solicitará la aprobación por el comité ético del centro.

Los investigadores secundarios serán los encargados de elaborar el cuestionario de datos sociodemográficos y llevar a cabo la entrevista con el paciente tras su inclusión en el estudio así como de organizar las charlas ofrecidas a los pacientes en el primer mes tras el inicio de tratamiento. Colaborarán también en la recogida de las variables junto con el investigador principal. Además, se encargarán de seleccionar a los pacientes sin recurrencia de ictus isquémico para citación de RM cerebral.

Un Neurólogo especialista en patología vascular (se tratará de uno de los investigadores secundarios) llevará a cabo el seguimiento en consulta de cada paciente posterior al inicio del tratamiento (a los 2, 6, 12, 18 y 24 meses).



## 5.4. Diagrama de flujo



**Figura 1.** Diagrama de flujo del estudio del tratamiento del foramen oval permeable en pacientes con ictus criptogénico.

### **5.5. Experiencia del equipo investigador**

La investigadora principal es Licenciada en Medicina por la Universidad de Murcia y desempeña su actividad profesional en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Santa Lucía. Es la primera vez que dirige un proyecto, no obstante, ha participado como colaboradora en otros proyectos de investigación llevados a cabo en su centro de trabajo. Ha realizado un máster en Investigación en Medicina clínica en la Universidad Miguel Hernández. Es miembro en formación de la Sociedad Murciana de Neurología y de la Sociedad Española de Neurología.

Los investigadores secundarios son Licenciados en Medicina y desempeñan su actividad profesional en el Servicio de Neurología y Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Santa Lucía. Han participado todos ellos en proyectos de investigación, tanto en el cargo de director(a) del proyecto de investigación como de colaborador(a).

### **6. Aspectos éticos**

Los procedimientos del estudio se han llevado a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki.

El estudio será expuesto y aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Santa Lucía. Además se ha elaborado un consentimiento informado (Anexo 4) que se ofrecerá a todos los pacientes propuestos para ser incluidos en el estudio y tendrá que ser firmado, como requisito indispensable, por el paciente o por su representante legal.

Los datos personales de los pacientes serán recopilados respetando la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal. Sólo los investigadores tendrán acceso a los datos de los sujetos participantes, y a cada paciente se le identificará con un número que será la única identificación que figurará en la información ligada al estudio para garantizar la confidencialidad.

No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

## **7. Aplicabilidad y utilidad práctica**

Se trata de un estudio ambicioso que trata de recoger un amplio número de pacientes con el fin de observar lo que sucede en la práctica clínica en la vida real, sin intervención por parte de los investigadores, presentando por ello un gran interés científico.

El desarrollo de un tratamiento efectivo y seguro en el ictus criptogénico asociado a FOP para evitar recurrencias, es decir, como prevención secundaria, es crucial para disminuir la morbimortalidad en estos pacientes, el impacto social y, por supuesto, el gasto económico que supone el alto porcentaje de discapacidad en esta población.

En este estudio se pretende valorar la efectividad del cierre percutáneo del FOP para conseguir disminuir la recurrencia de ictus isquémico en estos pacientes y, además, determinar si realmente se trata de una opción terapéutica segura.

También hay que tener en cuenta que la selección de pacientes beneficiarios de cierre percutáneo resulta un desafío, ya que a pesar de que los pacientes jóvenes, con infarto cortical y ausencia de factores de riesgo cardiovascular tienen mayor probabilidad de que el ictus de deba a la presencia de FOP, también es este grupo de pacientes el que tiene un menor riesgo de recurrencia.

Por ello, este estudio recogerá qué factores están asociados a una mayor recurrencia de ictus isquémico para así poder determinar unos criterios que describan qué pacientes son subsidiarios de tratamiento invasivo (cierre percutáneo) valorando el equilibrio entre beneficio y riesgo.

## **8. Presupuesto**

La investigadora principal y los investigadores colaboradores realizarán este estudio de forma voluntaria, sin recibir ninguna remuneración.

La valoración inicial del paciente en planta de hospitalización así como las pruebas complementarias necesarias para el estudio etiológico (estudio neurosonológico y ETT) y el tratamiento administrado (cierre percutáneo del FOP o antiagregación) forman parte del proceso diagnóstico y terapéutico rutinario, por lo que no supone un gasto adicional. Señalar que en nuestro estudio se recluta al paciente una vez que ha pasado por este proceso.

Se precisará de la impresión del cuestionario de datos sociodemográficos (dos copias por paciente) y del consentimiento informado (dos copias por paciente), con un total de aproximadamente 2900 copias, lo que supone un gasto de 260 euros.

Las resonancias cerebrales que se realizarán a los pacientes sin recurrencia de ictus durante el periodo de seguimiento para valoración ictus silente suponen un coste adicional que no puede ser calculado a priori. Cada resonancia cerebral tendrá un precio establecido de 135 euros.

Por último, para el estudio analítico se contará con un bioestadístico externo que supondrá un coste de 550 euros.



## 9. Bibliografía

1. INE 2017. Defunción según la Causa de Muerte. Año 2016. Madrid. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: [http://www.ine.es/prensa/edcm\\_2016.pdf](http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf)
2. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Invest Arterioscl* 2013;25(5):211-7.
3. Murie-Fernández M, Irimia P, Martínez-Vila E, Meyer MJ, Teasell R. Neurorehabilitación tras el ictus. *Neurología* 2010;25(3):189-196
4. Sun YP, Homma S, Circ J. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circulation Journal* 2016; 80(8):1665-73.
5. Coughlan JJ, Daly A, Arnous S and Kiernan TJ. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: contemporary evidence and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16(1):27-37
6. Farb A., Ibrahim NG. and Zuckerman BD. Patent Foramen Ovale after Cryptogenic Stroke. Assessing the Evidence for Closure. *N Engl J Med* 2017;377:1006-1009.
7. Allan H. Ropper. Tipping Point for Patent Foramen Ovale Closure. *N Engl J Med* 2017;377:1093-1095.
8. González-Alujas, T.; Evangelista, A.; Santamarina, E.; Rubiera, M.; Gómez-Bosch, Z.; Rodríguez-Palomares, et al. Diagnóstico y cuantificación del foramen oval permeable. ¿Cuál es la técnica de referencia? Estudio simultáneo con Doppler transcraneal, ecocardiografía transtorácica y transesofágica. *Rev. esp. Cardiol* 2011;64(2):133-139.
9. Hernández-Enríquez M, Freixa X. Indicaciones actuales de cierre percutáneo del foramen oval permeable. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(8):603–607.
10. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas J, Serena J et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81(7):619-25.
11. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Dose of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(8):907-17.
12. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack 2014;48(9).
13. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1033-1042.
14. Mas, J-L; Derumeaux, G; Guillon, B; Massardier, E; Hosseini, H; et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *The New England Journal of Medicine* 2017;377(11):1011-1021.
15. Saver, J.L; Carroll, J.D; Thaler, D.E; Smalling, R.W; MacDonald, L.A; et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *The New England Journal of Medicine* 2017;377(11):1022-1032.

16. Merkler AE, Gialdini G, Yaghi S, Okin PM, Iadecola C, et al. Safety Outcomes After Percutaneous Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale. *Stroke* 2017;48(11):3073-3077
17. Von Klemperer K, Kempny A, Pavitt CW, Janssen JC, Uebing A, Nicol E. Device closure for patent foramen ovale following cryptogenic stroke: a survey of current practice in the UK. *Open Heart* 2017;4(2):e000636
18. He L, Cheng G, Du Y and Zhang Y. Multidisciplinary assessment of PFO with substantial right-to-left shunting and medium-term follow-up after PFO device closure: A single-center experience. *J Interv Cardiol* 2017;30(4):362-367
19. Abo-salem E., Chaitman B., Helmy T., Adjei Boakye E., Alkhawam H., Lim M. Patent foramen ovale closure versus medical therapy in cases with cryptogenic stroke, meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neurology* 2018;265(3):578–585
20. Mi MY, Block PC and Broderick JP. PFO Closure for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2018;378:1639-1642
21. Niu X, Ou-Yang G, Yan P, Huang S, Zhang Z, et al. Closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Neurology* 2018;265:1259–1268
22. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagris, Makaritsis K, Vemmos K, Steiner T, et al. Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2018;49(2):412-418
23. Pezzini A., Grassi M., Corrado Lodigiani C., Patella R., Gandolfo C., Zini A., et al. Propensity Score–Based Analysis of Percutaneous Closure Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003470

## 24. Anexos

### Anexo 1: Escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

| Escala NIHSS: <i>National Institute of Health Stroke Scale.</i> Fechas/hora:  |  |        |
|---|--|--------|
| <b>1a. Nivel de conciencia</b>  | Alerta   | 0      |
|   | Somnolencia  | 1      |
|   | Obnubilación   | 2      |
|   | Coma   | 3      |
| <b>1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales</b><br>¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?  | Ambas respuestas son correctas   | 0      |
|   | Una respuesta correcta   | 1      |
|   | Ninguna respuesta correcta   | 2      |
| <b>1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras</b><br>1. Cierre los ojos, después ábralos.<br>2. Cierre la mano, después ábrala.   | Ambas respuestas son correctas   | 0      |
|   | Una respuesta correcta   | 1      |
|   | Ninguna respuesta correcta   | 2      |
| <b>2. Mirada conjugada</b><br>(voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculo-vestibulares)<br>Si lesión de un nervio periférico:<br>1 punto.   | Normal   | 0      |
|   | Paresia parcial de la mirada   | 1      |
|   | Paresia total o desviación forzada   | 2      |
| <b>3. Campos visuales</b> (confrontación)<br>Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos.<br>Si extinción visual: 1 punto   | Normal   | 0      |
|   | Hemianopsia parcial  | 1      |
|   | Hemianopsia completa   | 2      |
|   | Ceguera bilateral  | 3      |
| <b>4. Paresia facial</b>  | Normal.  | 0      |
|   | Paresia leve (asimetría al sonreír.)   | 1      |
|   | Parálisis total de músc. facial inferior   | 2      |
|   | Parálisis total de músc facial superior e inferior.                                    | 3      |
| <b>5. Paresia de extremidades superiores</b> (ES)<br>Se explora 1º la ES no parética<br>Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal<br>Se puntúa cada lado por separado.<br>El 9 no se contabiliza en el cómputo global. | Mantiene la posición 10".  | 0      |
|   | Claudica en menos de 10" sin llegar a tocar la cama.                                   | 1      |
|   | Claudica y toca la cama en menos de 10".   | 2      |
|   | Hay movimiento pero no vence gravedad.   | 3      |
|   | Parálisis completa..   | 4      |
|   | Extremidad amputada o inmovilizada   | 9      |
| <b>6. Paresia de extremidades inferiores</b> (EI)<br>Se explora 1º la EI no patética.<br>Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º.<br>Se puntúa cada lado por separado.<br>El 9 no se contabiliza en el cómputo global.   | Mantiene la posición 5".   | 0      |
|   | Claudica en menos de 5" sin llegar a tocar la cama.                                    | 1      |
|   | Claudica y toca la cama en menos de 5".  | 2      |
|   | Hay movimiento pero no vence gravedad.   | 3      |
|   | Parálisis completa.  | 4      |
|   | Extremidad amputada o inmovilizada.  | 9      |
| <b>7. Ataxia de las extremidades.</b><br>Dedo-nariz y talón-rodilla.<br>Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.   | Normal.  | 0      |
|   | Ataxia en una extremidad.  | 1      |
|   | Ataxia en dos extremidades.  | 2      |
| <b>8. Sensibilidad.</b><br>Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso.<br>Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.  | Normal   | 0      |
|   | Leve o moderada hipoestesia.   | 1      |
|   | Anestesia.   | 2      |
| <b>9. Lenguaje.</b><br>Si coma: 3 puntos.<br>Si intubación o anartria: explorar por escritura.  | Normal.  | 0      |
|   | Afasia leve o moderada.  | 1      |
|   | Afasia grave, no posible entenderse.<br>Afasia global o en coma                        | 2<br>3 |
| <b>10. Disartria.</b><br>Si afasia: 3 puntos  | Normal.  | 0      |
|   | Leve, se le puede entender.  | 1      |
|   | Grave, ininteligible o anartria.   | 2      |
|   | Intubado. No puntúa.   | 9      |
| <b>11. Extinción-Negligencia-Inatención.</b><br>Si coma: 2 puntos.  | Normal.  | 0      |
|   | Inatención/extinción en una modalidad<br>Inatención/extinción en más de una modalidad. | 1<br>2 |
| <b>TOTAL</b>  |  |        |

## Anexo 2: Escala de Rankin modificada

| ERM   |                      |   |
|-------|----------------------|---|
| Nivel | Grado de incapacidad |   |
| 0     | Asintomático         |   |
| 1     | Muy leve             | Pueden realizar tareas y actividades habituales, sin limitaciones.  |
| 2     | Leve                 | Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por sí mismos, sin necesidad de ayuda.                         |
| 3     | Moderada             | Requieren algo de ayuda, pero pueden caminar solos.   |
| 4     | Moderadamente grave  | Dependientes para actividades básicas de la vida diaria, pero sin necesidad de supervisión continuada (necesidades personales sin ayuda). |
| 5     | Grave                | Totalmente dependientes. Requieren asistencia continuada.   |
| 6     | Muerte               |   |



### **Anexo 3: Cuestionario de datos sociodemográficos y factores de riesgo cardiovascular**

**OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Determinar si el cierre percutáneo del FOP reduce la recurrencia de ictus isquémico en los pacientes con ictus criptogénico y foramen oval permeable demostrado en pruebas complementarias (estudio neurosonológico y/o ecocardiografía transtorácica).

**Instrucciones:** Los datos obtenidos en este formulario son totalmente confidenciales. El formulario debe ser cumplimentado por el paciente o por su representante legal, el cual se quedará con una copia. El cuestionario se completa marcando la casilla correcta con una X. Es obligatorio rellenar todos los apartados.

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Hospital Universitario Santa Lucía

NOMBRE DEL ENTREVISTADOR:

CÓDIGO DEL PACIENTE:

#### **Cuestionario:**

- 1) Sexo: Hombre  Mujer
- 2) Edad: 18 - 44 años  46 - 60 años
- 3) Nivel socioeconómico: Clase baja  Clase media  Clase alta
- 4) Nivel educativo: Sin estudios  Enseñanza primaria  Enseñanza secundaria   
Formación profesional  Formación universitaria
- 5) Factores de riesgo cardiovascular:
  - Diabetes mellitus
  - Hipertensión arterial
  - Dislipemia
  - Tabaquismo
  - Hábito enólico
  - Cardiopatía isquémica crónica
  - Arteriopatía periférica
  - Eventos cerebrovasculares previos: AIT  Ictus isquémico  Hemorragia cerebral

Firma del paciente/ representante legal

Firma del investigador principal

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

## **Anexo 4: Consentimiento informado**

### **TÍTULO: Cierre del foramen oval permeable (FOP) en pacientes con ictus criptogénico.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Inmaculada Díaz Jiménez. Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

#### 1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. En este documento se encuentra la información necesaria para evaluar y juzgar su decisión de participar.

Lea esta hoja informativa de forma detenida y acuda a nosotros en caso de tener alguna duda. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### 2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación es voluntaria. El paciente/representante legal tiene el derecho a retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que ello altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### 3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Usted (o su representado legal) ha sido ingresado en la planta de Neurología del Hospital Universitario Santa Lucía porque ha sufrido un ictus isquémico. Tras un proceso diagnóstico en busca de la etiología, no se ha conseguido encontrar la causa, por lo que se trata en este caso de un ictus criptogénico. Además, en las pruebas complementarias se ha objetivado la presencia de foramen oval permeable, que podría ser la causa del ictus.

El objetivo de este estudio es investigar si la recurrencia de ictus en estos casos es menor en aquellos tratados con cierre percutáneo del FOP frente a los tratados con antiagregación. Consiste en un seguimiento a lo largo de dos años desde el inicio del tratamiento (cierre percutáneo o antiagregación) para valorar la aparición de ictus isquémico y otros efectos adversos. Este seguimiento se realizará mediante valoraciones en la consulta de Neurología a los 2, 6, 12, 18 y 24 meses desde el inicio del tratamiento.

Es importante señalar que no se aplicará sobre usted (o su representado legal) ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica. No recibirá ninguna compensación por la participación.

#### 4. BENEFICIOS Y RIESGO DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Un beneficio potencial es el seguimiento estrecho que se realizará sobre cada paciente tras el inicio del tratamiento, pudiendo de esta manera detectar efectos adversos de forma precoz.

En cuanto a los riesgos, al no realizarse intervención por parte de los investigadores ya que se trata de un estudio observacional, serán nulos para cualquier paciente que decida participar en el estudio.

## 5. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

## 6. REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él.

Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Si tiene alguna duda acerca de esta investigación, se puede comunicar con el/la investigador(a) al \_\_\_\_\_ o con el/la directo(a) de investigación \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_.

Si desea participar, por favor rellene el siguiente formulario de autorización. Usted se quedará con una copia.

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO: Cierre del foramen oval permeable (FOP) en pacientes con ictus criptogénico.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Inmaculada Díaz Jiménez. Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_, con DNI \_\_\_\_\_, he leído el procedimiento arriba descrito, he podido hacer las preguntas necesarias, he recibido suficiente información acerca del estudio y el/la investigador(a) ha resuelto mis dudas.

He hablado con: \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que eso repercuta en mis cuidados médicos.

Voluntariamente doy mi consentimiento para participar en el estudio "*Cierre del foramen oval permeable (FOP) en pacientes con ictus criptogénico*".

Sí  No

Nombre y firma del paciente o representante legal

Nombre y firma del investigador principal

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

**Revocación:**

Ejercicio libremente mi derecho a revocar el consentimiento otorgado con anterioridad.

Nombre, firma del paciente o representante legal y fecha