



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

DIAGNÓSTICO AVANZADO EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS CRIPTOGÉNICO

Tesis Doctoral

Autor:

Jesús María Juega Mariño

Directores:

Dr. Jorge Pagola Pérez de la Blanca

Dr. Carlos Alberto Molina Cateriano

Tutor:

Dr. José Álvarez Sabín

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

2021



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

La presente tesis doctoral es fruto de la inmersión en un equipo humano extraordinario, un hervidero de mentes y espíritus en busca de la superación y mejoría constante. Deseo resaltar el compañerismo y la ayuda que me han brindado todos los integrantes de la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Quiero agradecer en particular el apoyo del doctor Carlos Molina y al doctor Jorge Pagola por forjar mi mentalidad científica y por su generosidad al involucrarme en sus proyectos.

Dedicada a las personas que me quieren de manera incondicional desde siempre:

A mi padre por ser el germen intelectual de nuestra saga

A mi madre por el calor de su bondad

A mi hermano por la pureza de su espíritu indomable.

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

AI: Aurícula Izquierda

BNP: *Del Inglés* , Brain Natriuretic Peptide

BTG: *Del Inglés* , Beta-Thromboglobulin

CADASIL : *Del inglés*, Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CEUS: *Del inglés* , Contrast-Enhanced UltraSound

CI : *Del inglés* , Confidence Interval

ECG: Electrocardiograma

ESUS: *Del inglés* , Embolic Stroke of Undetermined Source ;'

ETT: Ecocardiografía Transtorácica

ETE: Ecocardiografía Transesofágica

FA: Fibrilación auricular

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

FOP: Foramen Oval Permeable

IAM : Infarto Agudo de Miocardio

MES: *Del inglés*, Major Embolic Sources

NIHSS: *Del inglés* National Institute Health Scale (Escala de Salud del Instituto Nacional)

NT-proBNP: *Del Inglés*, Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide

OR: *Del inglés*, Odds Rati

PET: *Del inglés*, Positron Emission Tomography

PF-4: *Del Inglés*, Human Platelet Factor 4

RM: Resonancia Magnética

TAT: *Del Inglés*, Thrombin-Antithrombin III Complex

TC: Tomografía Computerizada

VPP: Valor Predictivo Positivo

VPN: Valor Predictivo Negativo

VWF: *Del inglés*, Von Willebrand Factor

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Principales clasificaciones de causas de ictus isquémico agudo.

Figura 2 : Análisis de la deformabilidad auricular mediante “speckle-Tracking analysis”

Figura 3: Biotextil holter wearable, dispositivo y monitorización de registro ECG.

Figura 4: Dispositivos diagnósticos para el cribado de Fibrilación Auricular.

Figura 5: Patrón embólico por neuroimagen de infartos multiterritoriales.

Figura 6: Imágenes por ecocardiografía transtorácica de sístole y diástole ventricular.

Figura 7: Ventajas e inconvenientes de diferentes métodos de imagen cardíaca.

Figura 8: Pruebas diagnósticas de rutina en estudio del ictus criptogénico en 301 centros.

Figura9: Propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con ictus criptogénico.

Figura 10 Propuesta de algoritmo diagnóstico del Ictus Isquémico.

Figura 11: Propuesta de estrategia de monitorización cardíaca en ictus criptogénico.

Figura 12: Propuesta de de monitorización intensiva en el ictus isquémico.

Figura 13: Demostración de trombos intracavitarios por ecocardiografía ultra portátil.

Figura 14: porcentaje acumulado de detección de FA en monitorización continua 28 días

Figura 15: Detección de FA en cada período de control del Holter.

Figura 16: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier para detección de FA comparativa de pacientes sin y con oclusión de gran vaso intracraneal.

Figura 17: Paciente con dispositivo holter textil wearable , almacenaje e interpretación de monitorización electrocardiográfica continua.

Figura 18: Estudio con ecocardiografía ultra portátil con la obtención de cuatro planos.

Figura 19: Trombectomía urgente exitosa en ictus agudo con oclusión de gran vaso.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Biomarcadores predictores de Fa en cohortes de ictus criptogénico.

Tabla 2: Estudios con diferentes dispositivos para la detección de FA en ictus criptogénico.

Tabla 3. Fuentes cardioembólicas de ictus que implican ajuste del tratamiento.

Tabla 4: Comparativa ETT y ETE en evaluación de fuentes cardíacas de embolismo.

Tabla 5: Principales resultados de validación de tecnología textil wearable.

Tabla 6: Concordancia entre ecocardiografía ultra portátil en fase aguda y estudio convencional con ecocardiografía transtorácica.

Tabla 7: Variables demográficas y neurológicas en pacientes con y sin detección de FA.

Tabla 8: Variables cardíacas en pacientes con y sin detección de FA.

Tabla 9: Análisis multivariante de marcadores demográficos, neurológicos y cardiológicos para la detección de FA paroxística.

Tabla 10: Características basales de los ictus sin cardiopatía estructural embólica mayor por ecocardiografía ultra portátil y diagnóstico de FA durante el seguimiento.

Tabla 11: Características basales de ictus de etiología indeterminada y relación con detección de cardiopatía estructural embólica mayor por ecocardiografía ultra portátil.

ÍNDICE GENERAL

INDICE DE FIGURAS	5
INDICE DE TABLAS	6
RESUMEN	9
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL ICTUS Y TRATAMIENTO EN FASE AGUDA	14
1.2 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL ICTUS ISQUÉMICO Y TRATAMIENTO PREVENTIVO	15
1.3 ICTUS SECUNDARIO A FIBRILACIÓN AURICULAR	17
1.3.1 Fisiopatología de la trombogénesis en FA	17
1.3.1.1 Alteración del flujo	18
1.3.1.2 Anomalías en la pared auricular izquierda	18
1.3.1.3. Promotores de la trombogénesis en FA	18
1.3.2. Biomarcadores que predicen FA	19
1.3.2.1 Biomarcadores sanguíneos	19
1.3.2.2. Biomarcadores de mecánica y disfunción auricular	19
1.3.2.3. Biomarcadores eléctricos	20
1.3.2.4 Biomarcadores predictores de FA en ictus criptogénico	21
1.4 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA EN EL ICTUS ISQUÉMICO	22
1.4.1 Estrategias de Monitorización Cardíaca	22
1.4.1.1 Monitorización en ictus de etiología indeterminada	25
1.4.2 Detección de fuentes embólicas por imagen	26
1.4.2.1 Neuroimagen	26
1.4.2.2. Estudio por imagen de causas cardíacas	26
1.4.2.3 Detección de ateromatosis aórtica complicada	31

1.4.2.4 Detección de placas ateroscleróticas inestables	31
1.4.2.5 Detección de arteriopatía no aterosclerótica	32
1.4.3 Otras técnicas diagnósticas	32
1.5 ICTUS CRIPTOGÉNICO	33
1.5.1 Concepto ESUS.....	33
1.5.2 Algoritmos diagnósticos en ictus criptogénico	34
2. JUSTIFICACIÓN	39
3. OBJETIVOS	41
4. COMPENDIO DE ARTÍCULOS	43
4. 1 YIELD OF ATRIAL FIBRILLATION DETECTION WITH TEXTILE WEARABLE HOLTER FROM THE ACUTE PHASE OF STROKE: PILOT STUDY OF CRYPTO-AF	45
4.2 LARGE VESSEL OCCLUSION IS INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH ATRIAL FIBRILLATION DETECTION	51
4.3 SCREENING OF EMBOLIC SOURCES BY POINT-OF-CARE ULTRASOUND IN THE ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE.....	58
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....	66
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.	76
7. CONCLUSIONES.....	83
8 .LÍNEAS FUTURAS	85
9. BIBLIOGRAFÍA.....	88

RESUMEN

Introducción

El abordaje diagnóstico de la causa del ictus isquémico es de especial importancia dado que las recurrencias son habitualmente fruto de la misma patología que el ictus previo. Hasta un 25% de los ictus son catalogados como ictus criptogénico o de causa desconocida tras un ingreso hospitalario. El objetivo es implementar un protocolo diagnóstico en la fase aguda del ictus criptogénico que identifique etiologías de alto potencial embolígeno causantes de ictus severos para la optimización de la prevención secundaria del ictus.

Métodos:

Análisis prospectivo de pacientes con ictus criptogénicos con diseño de estrategias para la detección de fuentes embólicas. Se evaluó en un cohorte de pacientes la monitorización cardiaca con Holter textil de inicio precoz en fase hospitalaria y de manera continuada hasta cumplir 28 días de monitorización ambulatoria.

Se analizaron la tasa de detección de Fibrilación Auricular (FA) y los marcadores predictivos de detección mediante un análisis multimodal combinando predictores clínicos, de neuroimagen y cardíacos basales de cada paciente. En otra cohorte de pacientes se evaluó la utilidad de la ecocardiografía de mano ultra portátil para la detección de cardiopatías embolígenas mayores identificadas como fracción de eyección severamente deprimidas o valvulopatías embolígenas y su fiabilidad con respecto al estudio ecocardiográfico estándar, se analizaron los predictores de detección de fuentes cardioembólicas mayores mediante estudios ecocardiográficos focalizados en la fase aguda del ictus criptogénico.

Resultados

Entre 296 pacientes, 264 pacientes completaron la monitorización con una tasa de detección de FA paroxística del 23,1% (61/264) tras monitorización durante 28 días de manera precoz y continua. Los pacientes con detección de FA fueron mayores [odds ratio (OR) 1.04, intervalo de confianza 95% (CI) 1.01–1.08], tuvieron mayores tasas de transformación hemorrágica (OR 4.03, 95% CI 1.44–11.22), presentaron mayor detección de oclusión de gran vaso intracraneal (OR 4.29, 95% CI 2.31–7.97) ($P < 0.0001$), tuvieron volúmenes indexados de aurícula izquierda más grandes (OR 1.03, 95% CI 1.01–1.1) ($P =$

0.0002) y tuvieron niveles analíticos mayores de péptido natriurético cerebral (OR 1.01, 95%CI 1.0–1.1). La mayor edad y la presencia de oclusión de vaso intracraneal estuvieron independientemente asociados a la detección de FA paroxística (OR 1.06, 95% CI 1.00–1.16, y OR 4.58, 95% CI 2.27– 21.38, respectivamente).

En otra cohorte se realizó un estudio con ecocardiografía ultra portátil de mano en la fase aguda del ictus en 130 pacientes, con una concordancia del 0.95 con respecto al estudio estándar, se detectaron cardiopatías embolígenas en el 16% (17/104) de los ictus criptogénicos en el estudio focalizado con ecocardiografía ultra portátil . La oclusión de gran vaso intracraneal (OR: 4.24, 95% CI: 1.01–17.85) y la insuficiencia cardíaca crónica (OR: 13.25, 95% CI: 3.54–49.50) fueron predictores independientes de detección de cardiopatía embolígena mayor.

Conclusiones

Las estrategias diagnósticas mediante estudios focalizados con ecocardiografía ultra portátil de mano en fase aguda y la tecnología textil Holter wearable de inicio precoz y continuada son útiles en el estudio etiológico del ictus criptogénico. La oclusión de gran vaso intracraneal, la edad del paciente y el antecedente de insuficiencia cardíaca fueron marcadores independientes de detección de fuente embólica y de detección de FA.

ABSTRACT

Introduction:

The diagnostic approach to the cause of ischemic stroke is of special importance, because stroke recurrences are usually the result of the same pathology as the previous one, up to 25% of strokes are classified as cryptogenic stroke or of unknown cause after hospital admission. The objective is to implement a diagnostic protocol in the acute phase of cryptogenic stroke to identify etiologies of high embolic potential that cause severe strokes for the optimization of secondary stroke prevention.

Methods:

Prospective analysis of patients with cryptogenic strokes to analyze strategies designed for the detection of embolic sources. In a cohort of patients, cardiac holter textile monitoring was assessed at the early onset of the acute stroke in the hospital phase, and continuously monitoring was carried until 28 days of outpatient stage. The detection rate of Atrial Fibrillation and the predictive detection markers were analyzed by means of a multimodal analysis combining different clinical, neuroimaging and baseline cardiac predictors of each patient. In another cohort of patients, the utility of ultra-portable hand-held echocardiography was evaluated for the detection of major cardio embolic heart disease, that were identified as severely depressed ejection fraction or embolic valve disease. It has been evaluated the reliability of hand held echocardiography in comparison to the standard echocardiographic study as well as the predictors of major cardioembolic source detection.

Results

Among 296 patients, 264 patients completed monitoring with a paroxysmal AF detection rate of 23.1% (61/264) after early and continuous monitoring for 28 days. Patients with detection of AF were older [odds ratio (OR) 1.04, 95% confidence interval (CI) 1.01–1.08], had higher rates of hemorrhagic transformation by neuroimaging (OR 4.03, 95% CI 1.44–11.22), presented greater detection of large intracranial vessel occlusion (OR 4.29, 95% CI 2.31–7.97) ($P < 0.0001$), had larger indexed left atrial volumes (OR 1.03, 95% CI 1.01–1.1) ($P = 0.0002$) and had higher analytical levels of brain natriuretic peptide (OR 1.01, 95% CI 1.0–1.1) compared to patients without AF detection. The elderly age and the presence of intracranial vessel occlusion were independently associated with the detection

of paroxysmal AF (OR 1.06, 95% CI 1.00–1.16, and OR 4.58, 95% CI 2.27– 21.38, respectively).

In another cohort, a study with ultra-portable handheld echocardiography was carried out in the acute phase of stroke in 130 patients with a concordance of 0.95 in comparison to the standard study. Major cardio embolic source was detected in 16% (17/104) of cryptogenic strokes in the focused study with ultra-portable echocardiography. Large vessel occlusion of intracranial vessel (odds ratio [OR]: 4.24, 95% confidence interval [CI]: 1.01_17.85) and chronic heart failure (OR: 13.25, 95% CI: 3.54_49.50) were independent predictors of detection of major cardioembolic source.

Conclusions

Diagnostic strategies through focused studies with ultra-portable hand-held echocardiography in the acute phase and early-onset continuous holter wearable textile are useful in the etiological study of cryptogenic stroke. Large intracranial vessel occlusion, age of the patient and chronic heart failure were independent markers of embolic sources and detection of Atrial Fibrillation.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del ictus y tratamiento en fase aguda

La enfermedad cerebrovascular o ictus hace referencia a una alteración brusca de la circulación cerebral provocando una afectación, transitoria o permanente, del funcionamiento de una o varias áreas del encéfalo. La enfermedad vascular cerebral representa la segunda causa de muerte a nivel mundial así como una de las primeras causas de invalidez en adultos de países occidentales.¹ En cuanto a estudios poblacionales en España, el registro IBERICTUS del 2006, la incidencia anual de ictus fue de 187 casos por cada 100.000 habitantes.² En el registro EPICES, con datos de 66 hospitales públicos en 2009, el 57,2% de los pacientes fueron hombres, la edad media de la muestra fue de 71,4 años. El 87,6% de los pacientes presentó un ictus isquémico por oclusión de una arteria cerebral y el 12,4% una hemorragia intracerebral por rotura de un vaso intracraneal.³

El pronóstico de un paciente que sufre un ictus es heterogéneo y depende en gran manera en las medidas que se realizan en la fase aguda del tratamiento y en la causa subyacente que provoca dicha enfermedad. El diagnóstico de la causa oculta de ictus es un reto dado que condiciona su prevención secundaria.

El tratamiento del ictus agudo persigue el objetivo de reducir el tiempo que permanece el tejido cerebral en estado de isquemia y en consecuencia mejorar el pronóstico funcional.

Se estima que por cada minuto que pasa desde el inicio de un ictus no reperfundido, mueren aproximadamente dos millones de neuronas.⁴ Existen dos tratamientos de perfusión cerebral aprobados: la trombolisis intravenosa y el tratamiento endovascular. La eficacia del tratamiento depende del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la administración del tratamiento de perfusión lo cual ha requerido de la implementación de códigos ictus especializados de tratamiento en fase aguda.⁵ En los últimos años se han conseguido resultados favorables a la implementación de TEV en ventana de tiempo extendida lo cual maximiza las posibilidades de recanalización de oclusión de gran vaso.⁶ Algunas series indican que aproximadamente la mitad de las oclusiones de gran vaso son causadas por patologías cardioembólicas como la FA con una tasa de tratamiento de perfusión exitosa elevada.⁷

1.2 Clasificación etiológica del ictus isquémico y tratamiento preventivo

La causa de un ictus es habitualmente multifactorial y por ello la clasificación etiológica del mismo debería tener en cuenta todas las enfermedades subyacentes y enfatizar el mecanismo fisiopatológico y etiológico subyacente dado que diferentes mecanismos etiológicos requieren de diferentes mecanismos de prevención secundaria.⁸ La clasificación más extendida es la diseñada en 1993 “ Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)⁹”, es simple de usar y supone el esqueleto inicial para la clasificación de ictus, en 2005 se actualizó en la SSS-Toast. Consiste en 5 subtipos etiológicos:

1: Aterosclerosis de Gran Vaso : En los casos en que se evidencie una estenosis arterial intra o extra craneal sintomática por encima del 50% u oclusión presumiblemente aterosclerótica por neuroimagen. El tratamiento de prevención secundaria incluye la combinación de fármacos antiagregantes, estatinas a dosis altas, así como el intervencionismo de troncos supra aórticos.

2: Causas Cardioembólicas : Oclusiones arteriales debidas presumiblemente a un trombo originado en el eje cardíaco. Los infartos multiterritoriales por neuroimagen apoyan su diagnóstico. Están divididas en Riesgo Alto o Riesgo Medio basado en su potencial embolígeno. - LA mayor parte de causas de alto riesgo embólico (*FA permanente o paroxística, flutter atrial, prótesis valvular, Trombo intracardiaco estenosis mitral, IAM <4 semanas, Disfunción Ventricular severa con FEVI <30%*) requieren de anticoagulación como tratamiento de prevención secundaria. Otras causas de Alto riesgo cardioembólico (*Mixoma auricular u otro tumor cardiacos, vegetación valvular o endocarditis infecciosa*) o Causas de riesgo embólico medio/ incierto (*Ateromatosis Aórtica Complicada, Foramen Oval permeable, degeneración caseosa de anillo mitral*) requieren de tratamiento individualizado y en ocasiones de tratamiento quirúrgico.

3: Ictus de pequeño vaso o Ictus lacunar : Afectación de pequeñas arteriolas terminales penetrantes con lesiones profundas, lagunas de menos de 1.5 cm en TC Craneal o de 2 cm en RM cerebral. ; los pacientes presentan uno o más de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión, diabetes, tabaquismo y dislipemia). El tratamiento

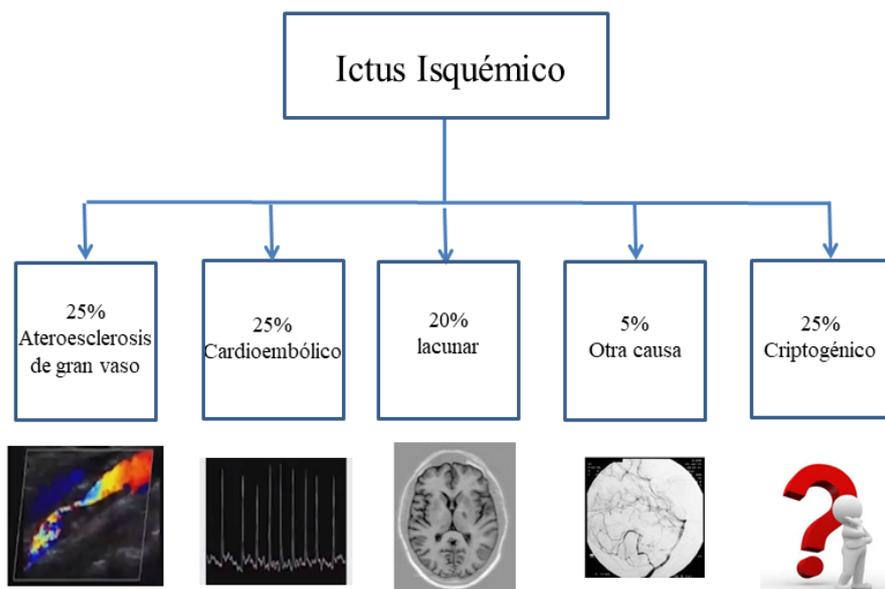
preventivo requiere el control estricto de la hipertensión combinada con la antiagregación simple y control del resto de factores de riesgo vascular.

4. Ictus de otra causa determinada : Incluye ictus con vasculopatía no aterosclerótica (*disecciones arteriales , carotid web, vasculitis inflamatorias , vaso espasmo*) ; causas genéticas(*síndrome de Fabry, Cadasil etc...*); drogas de abuso como la *cocaína o anfetamina*; estados de *hipercoagulabilidad ; trombosis venosa cerebral; las miocarditis o disquinesia apical transitoria*(situaciones de stress que pueden dar lugar a miocardiopatías severas transitorias con disfunción ventricular y potencial generación de trombos intracavitarios). Se requieren de estudios dirigidos de neuroimagen o estudios específicos analíticos para determinar la etiología. El tratamiento ajustado a la causa subyacente incluye la anticoagulación, cirugía o tratamiento inmunomodulador entre otras terapias.

5. Ictus de etiología indeterminada , que se pueden dividir en tres supuestos:

- No se encuentra la causa del ictus a pesar de una evaluación diagnóstica extensa.
- Falta de diagnóstico etiológico por carecer de un estudio exhaustivo.
- Ictus con más de una causa plausible (por ejemplo paciente con estenosis > 50% territorio afectado y FA). En estos casos la eficacia de la prevención secundaria está comprometida por no aplicar el tratamiento específico a la causa.¹⁰

Figura 1: Principales clasificaciones de causas de ictus isquémico agudo.



La concordancia interobservador para dicha clasificación es elevada para la categorización de ictus ateroscleróticos y cardioembólicos ($\kappa = 0.80$) pero baja para los ictus de origen indeterminado ($\kappa = 0.40$).

Según la edad del paciente varían las proporciones de etiologías, en pacientes mayores de 50 años la FA y la aterosclerosis es la causa más frecuente, sin embargo en pacientes menores de 35 años aumenta mucho la proporción de cardiopatías idiopáticas, arteriopatías no ateroscleróticas como las disecciones y los síndromes de vasoconstricción.¹¹ La FA paroxística es la causa más frecuente de ictus severo.¹² En nuestro entorno, el número de pacientes que sufrirá un ictus continuará aumentando inevitablemente en las próximas décadas en Europa dado el acusado envejecimiento poblacional.¹³ Al mismo tiempo, la prevalencia de FA aumenta acusadamente con el aumento de la edad y es más común entre pacientes con otros factores de riesgo vascular.¹⁴

1.3 ICTUS SECUNDARIO A FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA es una arritmia supra ventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y, en consecuencia, contracción auricular ineficaz. Las características electrocardiográficas de la FA incluyen: intervalos R-R irregulares (cuando la conducción auriculo ventricular no está alterada), activaciones auriculares irregulares y ausencia de ondas P repetidas. La duración mínima de un trazado por electrocardiograma (ECG) de la FA necesaria para establecer el diagnóstico de FA clínica es de al menos 30 segundos, o un ECG de 12 derivaciones completo. La FA se asocia con un riesgo de 3 a 5 veces mayor de sufrir un ictus.¹⁵ La prevalencia de la FA aumenta bruscamente del 0,1% entre los adultos de menos de 55 años a casi el 10% entre aquellos de edad >80 años.¹⁶

1.3.1 Fisiopatología de la trombogénesis en FA

La predisposición a la formación de trombos en la FA está justificada en relación a la tríada de Virchow (alteración del flujo, anomalías en la pared vascular y composición de la sangre alterada).¹⁷

1.3.1.1 Alteración del flujo

La FA conduce a una función sistólica auricular ineficaz lo cual provoca un aumento del estasis o estancamiento sanguíneo intraauricular. Cada aurícula está unida a una estructura hueca conocida como orejuela o apéndice que es un remanente embrionario, dicha estructura es un lugar clave para la formación de trombos en pacientes con FA. La alteración del flujo conlleva a una reducción de las velocidades de vaciado en la orejuela izquierda lo que provoca una mayor interacción entre fibrinógeno y eritrocito circulante por el aumento del estasis sanguíneo. Este efecto es más evidente en los ancianos, donde la contracción auricular representa un tercio del volumen de eyección del ventrículo izquierdo. La duración prolongada de la FA y la presencia de estenosis mitral promueven la dilatación de la auricular izquierda (AI). El estasis sanguínea es visualizado mediante ecocardiografía como ecocontraste espontáneo. El estasis de flujo puede ocurrir en pacientes en ritmo sinusal en contexto de patología estructural asociada.¹⁸ Las tasas de ictus u otros eventos embólicos son más altas en pacientes con FA, estenosis mitral, cardiomiopatías dilatadas o grandes aneurismas apicales por cardiopatía isquémica.

1.3.1.2 Anomalías en la pared auricular izquierda

Las características morfológicas de la orejuela influyeron en la prevalencia de ictus en una cohorte de 932 pacientes con FA de la siguiente manera: forma de coliflor (18%), “manga de viento” (windsock) (10%) y ala de pollo (4%).¹⁹ En un estudio entre sujetos controles y pacientes con FA, se evidenció que un 33% de pacientes con velocidades media de vaciado $\leq 11\text{cm/s}$ tenían trombo alojado en la orejuela.²⁰ Al mismo tiempo, la fibrosis de la orejuela por resonancia magnética está asociada a velocidades de flujo reducidas lo cual incrementa la posibilidad de formación de trombos.²¹

1.3.1.3. Promotores de la trombogénesis en FA

Los principales promotores de la trombogénesis son las diversas proteínas intravasculares de la cascada de coagulación y las plaquetas. Los cambios anormales en estos promotores y otros componentes, como factores de crecimiento, citocinas inflamatorias y matriz extracelular, están presentes en pacientes con FA. De esta manera se han descrito incrementos en la sangre de niveles de fibrinógeno, Factor Von Willenbrand (VWF) y Factor VIII con peor pronóstico, y aumento de PF-4, BTG, P-selectina, Dímero D,

fibrinógeno, TAT, F1+2, Antitrombina III y VWF en pacientes con FA respecto a sujetos control.²²

1.3.2. Biomarcadores que predicen FA

Existen diferentes biomarcadores relacionados con la detección de FA que ayudan a seleccionar pacientes con más riesgo de presentar FA tras un ictus isquémico.

1.3.2.1 Biomarcadores sanguíneos

El péptido natriurético de tipo B (BNP) es una hormona cardíaca que juega un papel antifibrótico en el corazón y se produce después la escisión del precursor pro-BNP, liberando equimolares cantidades del péptido N-terminal inactivo (NT-proBNP).

El pro-BNP se libera del miocito debido al estiramiento en respuesta a la sobrecarga de presión así como en etapas de stress hemodinámico. Esta relación entre pro-BNP y la dilatación auricular explica la clara asociación de BNP / NT-proBNP.

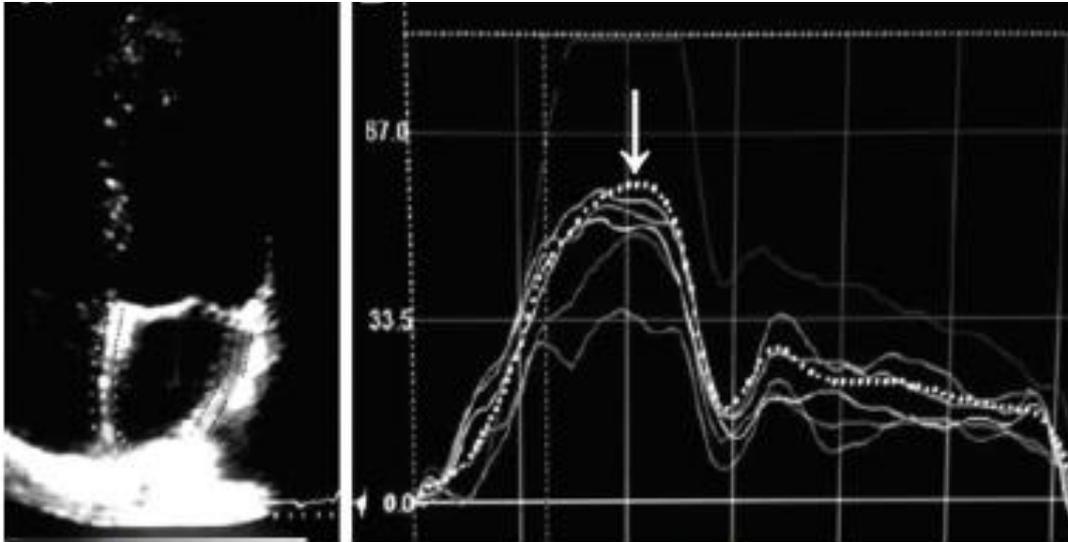
con la presencia de FA e ictus cardioembólico.²² El BNP es una hormona activa de 20 minutos de vida media que juega un importante papel en la regulación del balance hídrico y la presión arterial, sin embargo NT-ProBNP es un péptido inactivo con una semivida de unas 2 horas de duración con aclaramiento renal. Debido a sus diferencias, BNP parece ser un marcador más específico y el NT-proBNP se encuentra en mayores concentraciones en la circulación.²³

1.3.2.2. Biomarcadores de mecánica y disfunción auricular

La dilatación de la AI se produce por sobre carga de presión o de volumen como se ha comentado anteriormente. La severidad de la dilatación de la AI es un marcador pronóstico de detección de FA en pacientes con ictus criptogénico.²⁴

La función de la AI se puede evaluar mediante el análisis de la deformación sus paredes a través del “strain auricular” que se puede procesar con un software de ecocardiografía transtorácica.²⁵ Se ha observado que la fibrosis auricular, relacionada con el aumento de la edad, provoca un decremento de la contractilidad de la aurícula izquierda, esta fibrosis auricular es común en pacientes con FA encubierta. Mediante “speckle-Tracking analysis” se puede determinar de manera no invasiva, esta afectación de la deformabilidad auricular en pacientes con FA silente.^{26,27}

Figura 2: Análisis de la deformabilidad auricular mediante “speckle-Tracking analysis”



Trazado de Aurícula izquierda con adquisición en 4 cámaras y análisis del perfil de “strain auricular”. Tomado de Pagola et al.²⁵

1.3.2.3. Biomarcadores eléctricos

En pacientes hospitalizados con ictus criptogénico, algunos datos electrocardiográficos pueden reflejar la presencia de una cardiopatía auricular que representa un sustrato para la ocurrencia de FA. La onda P es la primera onda positiva del ciclo cardiaco y está compuesta por la superposición de la actividad eléctrica de ambas aurículas cuando se despolarizan. El aumento de la duración de la onda P superior a 0.12 milisegundos traduce un crecimiento de la aurícula izquierda y ha sido identificados como marcadores independientes de FA en pacientes con ictus criptogénico.³²

El intervalo PR representa el retraso fisiológico que sufre el estímulo a su paso por el nodo auriculoventricular desde la despolarización auricular. Cuando existe un aumento de este intervalo superior a 0.20 milisegundos traduce la existencia de algún tipo de bloqueo sino auricular. Pero además, en el estudio *Crystal AF* se identificó la prolongación del intervalo PR como factor predictor de FA.²⁸ Una extrasístole es un latido anticipado por una activación irregular de un foco eléctrico fuera del sistema de conducción habitual. El primer tipo de extrasístole son las extrasístoles supra ventriculares. Una extrasístole supra ventricular nace de las aurículas y provoca un latido anticipado que se transmite al

ventrículo de forma normal. Constituyen un hallazgo frecuente en individuos sanos, especialmente en aquellos de edad avanzada. En sujetos con sustrato arritmogénico, estas extrasístoles pueden gatillar arritmias supra ventriculares sostenidas y rara vez arritmias ventriculares. El ensayo “Embrace” demostró en pacientes con ictus criptogénicos monitorizados durante 4 semanas tras el debut del ictus, que la cantidad de extrasístoles supra ventriculares, catalogadas como latidos prematuros auriculares frecuentes, son un factor predictor de FA.²⁹

1.3.2.4 Biomarcadores predictores de FA en ictus criptogénico

La siguiente tabla resume los estudios realizados en cohortes de ictus criptogénicos describiendo los biomarcadores predictores de FA.

Tabla 1. Biomarcadores predictores de FA en cohortes de ictus criptogénico.

Autor	Población de estudio	Hallazgos más relevantes
Bernstein et al. ³⁰	221 pacientes con Monitor implantable > 1 año	Infartos crónicos sincrónicos y leucoaraiosis (HR 2-3)
Acampa et al. ²⁸	222 pacientes 7 días monitorizados	Duración onda P > 10 ms (OR 1.92) Eje onda P anormal (OR 3.31)
Gladstone et al. ²⁹	237 pacientes monitorizados 30 días	>500 APBs/24h (latidos prematuros auriculares frecuentes)
Thijs et al. ³¹	221 pacientes con Monitor implantable > 1 año	Mayor Edad (HR por década 1.9 [1.3–2.8], Prolongación del intervalo PR (HR 1.3)
Defern et al. ²⁶	191 pacientes monitorizados 30 días	Peak atrial longitudinal strain < 20.4 Sensibilidad 75% y Especificidad 69%.
Manuel Rodríguez Yañez ³²	1050 pacientes	Pro-BNP > 360 pg/mL (OR 5.70)
Kneihsl ³³	420 pacientes	NT-proBNP cutoff ≥505 pg/ml
Suissa ³⁴	300 pacientes	BNP > 131 pg/mL

1.4 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA EN EL ICTUS ISQUÉMICO

1.4.1 Estrategias de Monitorización Cardíaca

Hasta el 50% de los episodios de FA no se asocian a síntomas clínicos que el sujeto pueda identificar.³⁵ La FA puede ser clasificada como paroxística (episodios que se auto limitan y que duran menos de 7 días), persistente (duración mayor de 7 días o que requiere de cardioversión) o permanente (intentos de restaurar ritmo sinusal son ineficaces).³⁶ Los registros en pacientes que son portadores de dispositivos cardíacos implantados (marcapasos) han sido empleados para la búsqueda de FA asintomática. La detección de episodios breves de FA en estos pacientes se ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de ictus. En el ensayo MOST, cualquier episodio de taquicardia auricular de mayor de 5 minutos predijo clínicamente la FA (Hazard ratio, 5.9) e ictus o muerte (hazard ratio, 2.8).³⁷ En 2017, se constituyó el AF-SCREEN International Collaboration que estableció que una duración mínima de 30 segundos junto con la coexistencia de algún factor de riesgo vascular, es suficiente riesgo de ictus que justifica el inicio de tratamiento anticoagulante. Este consenso ha sido aceptado por las guías europeas de Arritmias.^{36,38}

Disponemos de diferentes tecnologías para cribado de FA, la innovación en la tecnología ha producido nuevos dispositivos de detección que mejoran la viabilidad y la eficacia en función de los costos de la detección de FA. No obstante, es necesario tener precaución en su uso clínico, ya que muchas no están validadas clínicamente. Podemos mencionar las siguientes tecnologías: Dispositivos portátiles conectados a teléfonos móviles que permiten analizar ECG de derivación única de buena calidad.³⁹ Al mismo tiempo, los monitores de presión arterial (oscilométricos) han sido evaluados por evaluaciones de tecnología de la salud siendo dispositivos versátiles para la medición de presión arterial y detección de FA.⁴⁰ La fotopleletismografía digital emplea la cámara del dispositivo móvil para la detección de FA usando algoritmos propios para sensar los latidos ectópicos. Esta tecnología portable es atractiva dada la amplia distribución de los teléfonos inteligentes pero requiere un registro sin vibración o ruido para un rendimiento óptimo. Asimismo, se están desarrollando algoritmos similares para ser integrados en relojes inteligentes y bandas deportivas. Cuando la detección de FA no se basa en un registro de ECG (por ejemplo, con dispositivos que utilizan fotopleletismografía) o en caso de incertidumbre del trazado de ECG proporcionado por el dispositivo, se debe obtener un diagnóstico de

confirmación utilizando un registro de ECG adicional. Por otra parte, los sistemas de monitorización cardíaca completa continua puede ser llevada a cabo por dispositivos no invasivos mediante tecnología vestible o “wearable technology “. A destacar los prototipos de biotextiles tipo cinturón y estudios con dispositivos tipo parche resistentes al agua .^{41, 42} Las principales desventajas de la monitorización externa prolongada por biotextiles son la irritación de la piel por los electrodos y los parches, lo cual lleva a una reducción del cumplimiento por parte de los pacientes; así como la gran cantidades de datos generados, siendo relevante distinguir entre señales de “ruido” y verdaderos registros de FA. Se requieren de materiales hipoalergénicos integrados para reducir la intolerancia cutánea en las monitorizaciones prolongadas.

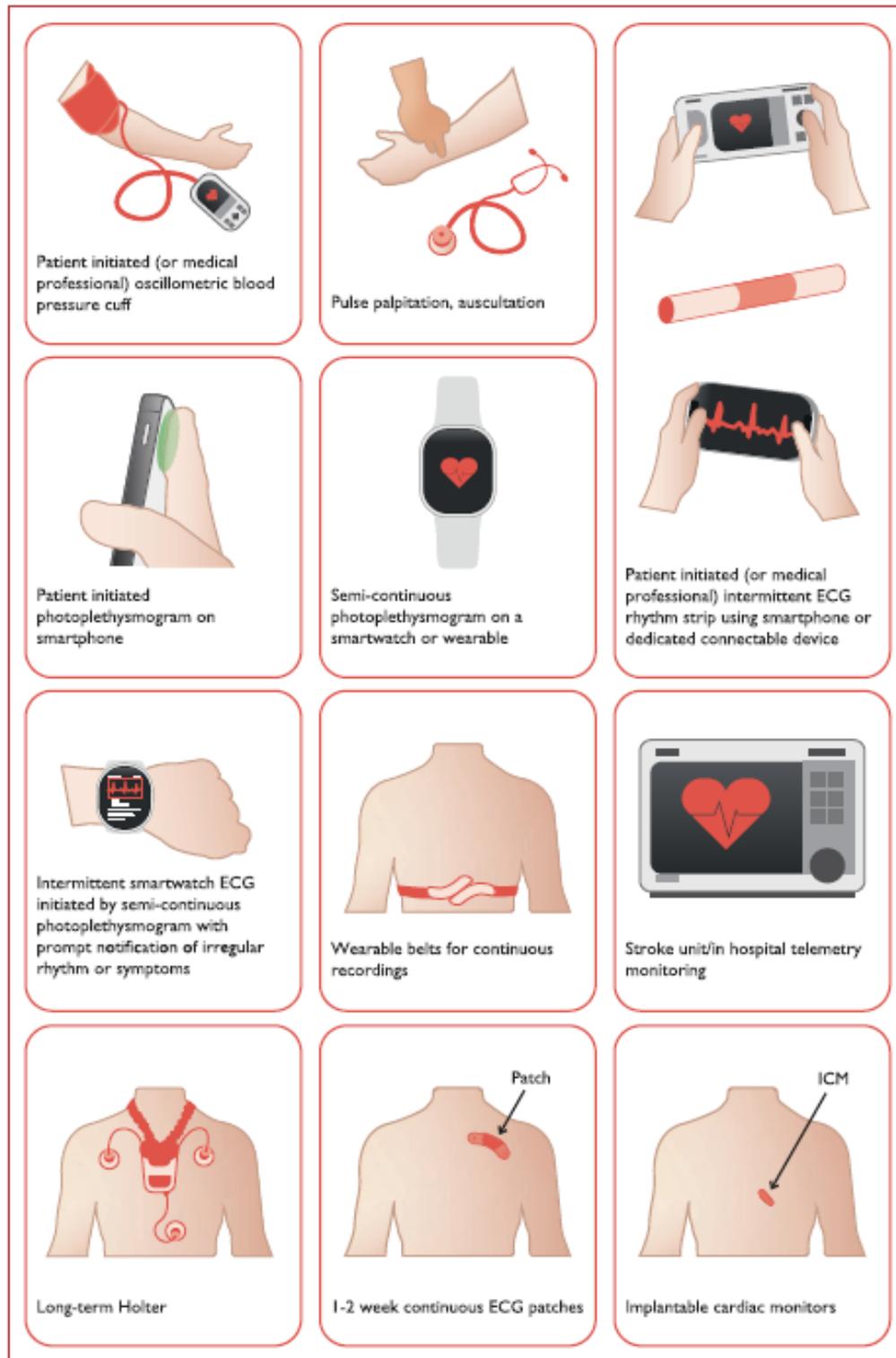
Figura 3: Biotextil Holter wearable, dispositivo y monitorización de registro ECG



Tomado de Balsam et al.⁴³

Los dispositivos cardiacos implantados normalmente detectan la FA analizando la irregularidad e incoherencia de los sucesivos intervalos R-R. Por ello, requieren de una cantidad mínima de tiempo sensado, típicamente 2 minutos, sobre los cuales se acumula la evidencia de los ritmos analizados. Son dispositivos que tienen una alta tolerabilidad y permiten realizar seguimiento hasta 3 años después de la implantación.⁴⁴ Sin embargo, su alto coste limita que se puedan utilizar como herramientas de cribado poblacional para detectar FA.

Figura 4: Dispositivos diagnósticos para el cribado de Fibrilación Auricular.



Tomado de Schnabel et al. ⁴⁵

1.4.1.1 Monitorización en ictus de etiología indeterminada

Las guías de prevención secundaria sugieren que para pacientes que han sufrido un ictus isquémico sin causa conocida, la monitorización del ritmo para detección de FA durante 30 días es razonable dentro de los 6 primeros meses de debut del ictus (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C).⁴⁶ Sin embargo, cómo investigar la FA después de sufrir un ictus, con qué tecnología y en qué secuencia sigue siendo materia de debate.⁴⁷ Diferentes estudios han empleado estrategias diferentes para monitorización de ictus criptogénico. Mientras que la tasa de detección de FA en pacientes con ictus criptogénico con telemetría rutinaria de 72 horas es de hasta un 7,7%⁴⁸, la tasa de detección puede aumentar hasta un 25 % cuando se emplea una monitorización de 28 días.⁴⁹ Los dispositivos implantables incrementan el porcentaje de detección al permitir monitorizaciones prolongadas. El ensayo clínico Crystal AF mostró tasas de detección de hasta el 30% en pacientes implantados con monitorización hasta los 3 años de duración.⁵⁰ Además del tipo de dispositivo empleado, el momento de inicio de la monitorización cardíaca es un factor relevante a tener en cuenta. Los datos de registros con dispositivos implantados señalan un mayor rendimiento para la detección de FA en el primer mes tras debut del ictus.⁵¹

Tabla 2: Estudios con diferentes dispositivos para la detección de FA en ictus criptogénico.

Tipo de monitorización	Implantación	Invasivo frente a NO invasivo	Duración	Tasa detección de FA
ECG	Hospital	No invasivo	-	2.7
Telemetría cardíaca continua	Hospital	No invasivo	3-5 días	5.5-7.6
Holter cardíaco	Ambulatoria	No invasivo	24 h	3.2-4.8
Holter cardíaco	Ambulatoria	No invasivo	48 h	6.4
Holter cardíaco	Ambulatoria	No invasivo	7 d	12.5
Telemetría móvil Cardíaca continua	Ambulatoria	No invasivo	21-30d	16-25
Registadores Implantables	Ambulatoria	Invasivo	6 meses	9
Registadores Implantables	Ambulatoria	Invasivo	36 meses	30

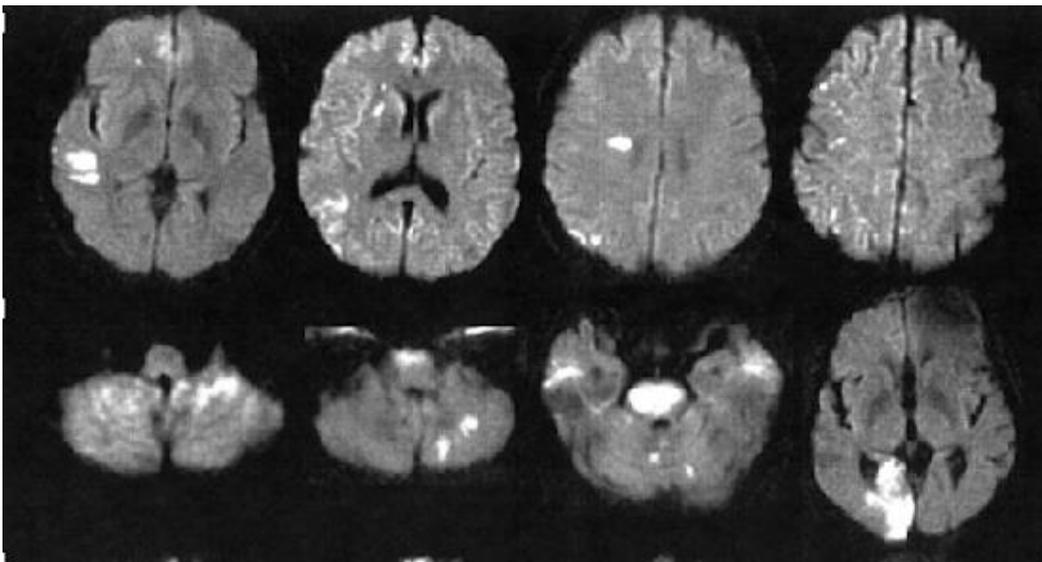
Tomado de Yaghi et al⁵²

1.4.2 Detección de fuentes embólicas por imagen .

1.4.2.1 Neuroimagen

La localización del infarto cerebral y sus características visualizadas por neuroimagen, en especial por Resonancia Magnética (RM), permite sospechar la fuente embólica del ictus. De esta manera, la presencia de múltiples infartos en diferentes territorios vasculares se ha asociado con ictus de origen cardioembólico (incluido FA), mientras que pequeñas lesiones dispersas en un mismo territorio vascular en diferentes momentos suelen asociarse con embolismo de origen arterial. Los infartos a lo largo de zonas fronteras entre territorios vasculares (rosary-like infarct) sugieren un origen carotideo o una hipoperfusión sistémica severa si se afectan varios territorios carotideos al mismo tiempo.⁵³

Figura 5: Patrón embólico por neuroimagen de infartos multiterritoriales.



Tomada de Kang et al.⁵³

1.4.2.2. Estudio por imagen de causas cardiacas

El diagnóstico de una fuente cardioembólica en pacientes con ictus isquémico implica, generalmente, un cambio en la estrategia terapéutica de prevención secundaria como es el inicio de tratamiento anticoagulante en lugar del tratamiento convencional⁴⁶

Tabla 3. Fuentes cardioembólicas de ictus que implican ajuste del tratamiento: ⁵⁴

- Fibrilación Auricular o Flutter Auricular
- Trombo intracavitario ventricular, auricular o en orejuela izquierda
- Miocardiopatía Dilatada con Fracción eyección < 30%
- Infarto Agudo de Miocardio < 4 semanas
- Válvula Mecánica
- Estenosis Mitral Reumática
- Endocarditis
- Mixoma Auricular u otros tumores cardíacos.

La segunda causa más prevalente de ictus cardioembólico, tras la FA, es la Aquinesia del ventrículo izquierdo con o sin trombo asociado. La ecografía cardiaca transtorácica (ETT) puede detectar la aquinesia ventricular del ápex cardíaco y la cara anterior con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 90% .⁵⁵ La disfunción sistólica puede ser medida con el ETT calculando la fracción de eyección por el método de Simpson. Consideraremos causa del ictus cuando se detecte una función sistólica inferior al 30%, Habitualmente se asocia a miocardiopatía dilatada que también será fácilmente identificable mediante la medición del diámetro del ventrículo izquierdo desde la ventana para esternal con ETT. ⁵⁶

La prevalencia de estenosis mitral de origen reumático en zonas endémicas es una causa muy prevalente de cardiopatía, en nuestro entorno la causa más prevalente de estenosis mitral es de causa degenerativa. La estenosis mitral se asocia a la detección de FA aunque pueden suceder embolismos previos a la detección de la arritmia. La ETT puede detectar la valvulopatía mitral por la detección de alteraciones estructurales en el modo bidimensional, los gradientes transvalvulares en modo ventana color y Doppler pulsado.

Ante la sospecha de trombosis sobre válvula protésica o endocarditis valvular la técnica de elección es la ecocardiografía transesofágica (ETE). ⁵⁷ La ETE es más sensible que el ETT para la detección de trombo en orejuela y aurícula izquierda, sin embargo es una técnica invasiva que requiere de sedación y tiene un riesgo (bajo) de perforación esofágica al realizarse mediante la introducción de una sonda hasta el segmento torácico del esófago. La ETT es más adecuada para la evaluación del ventrículo izquierdo aunque puede estar

artefactuada por malas ventanas acústicas en pacientes con enfisema, ambas son técnicas operador-dependientes que dependen de la pericia.

Tabla 4: Comparativa ETT y ETE en evaluación de fuentes cardíacas de embolismo.¹⁸

	Potencial fuente de embolismo	ETT	ETE
Favorece ETE	Trombo auricular , orejuela o eco contraste espontáneo	-/+	++++
	Ateromatosis Aórtica	-/+	++++
	Afectación válvula protésica	+	++++
	Vegetación sobre válvula nativa	++	++++
	Anomalías Septo Interauricular	++	++++
	Tumores Cardíacos	+++	++++
Favorece ETT	Trombo Intraventricular	++++	++

Tomada de Saric et al.¹⁸

El foramen oval permeable (FOP) es un remanente de la circulación fetal que permanece abierto en aproximadamente un 25% de la población adulta. El embolismo paradójico relacionado con el ictus es la migración de un trombo, o menos frecuentemente de aire, desde la circulación venosa a la aurícula izquierda a través del FOP. Esto sucede cuando las presiones de la aurícula derecha superan a la presión de la aurícula izquierda.⁵⁸ Escalas que son de fácil implementación en la asistencia clínica como la escala ROPE permiten diferenciar un FOP causal de un FOP incidental.

El ETE es superior al ETT para el diagnóstico del FOP y la caracterización morfológica. El ecodoppler transcraneal es una técnica alternativa para detectar y evaluar la magnitud del shunt derecha- izquierda. Actualmente se recomienda para la detección de shunt por FOP tras el ictus, el estudio mediante Doppler transcraneal con suero salino agitado por vía venosa periférica. El estudio con ETT permitirá complementar esta información ya que visualiza el paso a través del septo interauricular y permite detectar el aneurisma del septo interauricular.⁵⁹

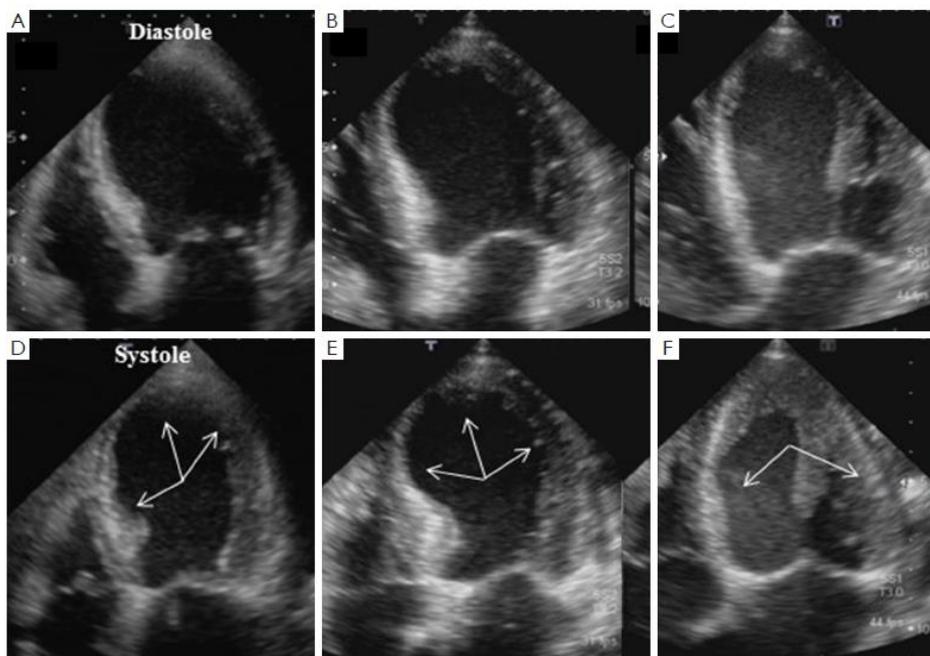
Dentro de las fuentes cardíacas embólicas infrecuentes se encuentran los tumores cardíacos, su frecuencia en nuestro entorno es muy baja (< 0.3%). El mixoma auricular dependiente de aurícula izquierda y el fibroelastoma de válvula aórtica son los tumores

más prevalentes, requiriendo de completar el estudio con ETE y en ocasiones con RM cardíaca dirigida ⁵⁶

La RM cardíaca tiene una sensibilidad y especificidad superior al ETE para la detección de trombos en ventrículo izquierdo en cara apical por las limitaciones que tiene la ecografía en detallar la interfaz miocardio-trombo en el ápex cardíaco. Sin embargo, requiere de largos tiempos para la adquisición de imágenes y colaboración del sujeto por lo que en pacientes con ictus no es una técnica sencilla de implementar. Será sin embargo, esencial para la confirmación diagnóstica de masas cardiacas difíciles de catalogar por ETT o por ETE.

Otra causa infrecuente de ictus cardioembólico es la disquinesia apical o cardiomiopatía de Takotsubo, cardiopatías típicamente transitorias sin afectación del árbol coronario que dependiendo de la evolución clínica pueden ser identificadas por ETT. Los Trombos cardíacos son observados entre un 2 a 8% de casos de Takotsubo. ⁶⁰

Figura 6: Imágenes por ecocardiografía transtorácica de sístole y diástole ventricular

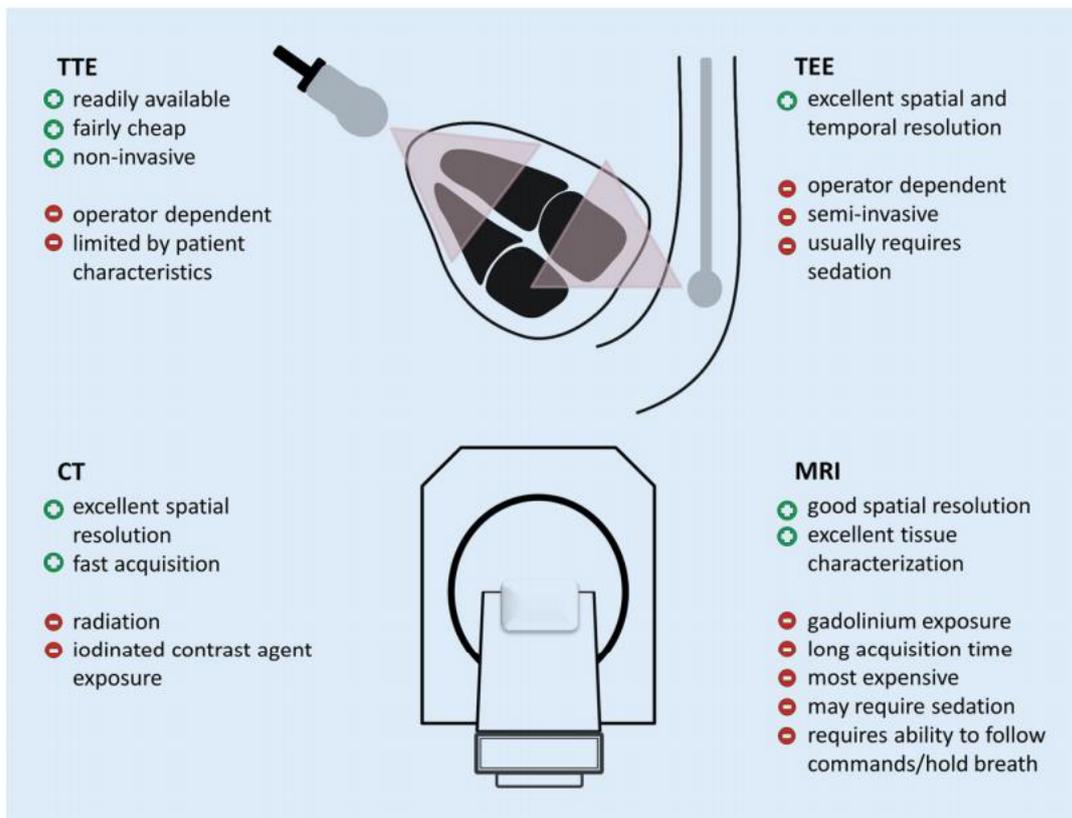


ETT obtenida en 4 cámaras , imágenes en diástole (A,BC) y sístole (D,E,F); A,D: IAM con afectación de la arteria coronaria anterior descendente; B,E: clásico " apical ballooning" por takotsubo ; C,E subtipo invertido con aquinesis basal y normocinética apical. Los patrones ecocardiográficos de la miocardiopatía de tako tsusbo son típicamente con afectación simétrica.

Tomada de Izumo et al. ⁶⁰

Por otra parte, la tomografía computerizada (TC) Cardíaca es una alternativa diagnóstica, en varios estudios se han descrito la detección de trombos intracavitarios con alto valor predictivo negativo (VPN), sin embargo ha habido discrepancias entre valores predictivos positivos (VPP) y la exactitud de los hallazgos descritos. Esto es así por el efecto de pseudo-relleno que sucede en situaciones como el estasis sanguíneo que pueden simular un trombo. Recientemente se han publicado técnicas de escaneo por fases retrasadas que pueden mejorar la mezcla entre contraste inyectado y sangre estancada mejorando sustancialmente el VPN y VPP de dicha técnica.⁶¹

Figura 7: Ventajas e inconvenientes de diferentes métodos de imagen cardíaca



Ventajas (+) e inconvenientes (-) de diferentes métodos de imagen cardíaca. Los Beneficios y las limitaciones de ETT, ETE, TC y RM son descritos.

Tomada de Camen et al.⁶²

1.4.2.3 Detección de ateromatosis aórtica complicada

Los trombos móviles aórticos son causas de alto riesgo de embolismo sistémico y parecen ser complicaciones de la aterosclerosis. La ETE es la técnica diagnóstica de elección ya que provee de imágenes de alta resolución pudiendo caracterizar el grosor, calcificación, ulceración y posible trombo asociado determinando de esta manera el riesgo de embolización de cada placa. Sin embargo, el angioTC del cayado aórtico permite realizar un estudio rápido en todos los pacientes evaluados en la fase aguda del ictus isquémico.⁶³

1.4.2.4 Detección de placas ateroscleróticas inestables

Las clasificaciones etiológicas clásicas requieren de una estenosis de al menos el 50% de grosor endoluminal para atribuir el ictus a una placa aterosclerótica sintomática. No obstante, se han descrito estenosis carotídeas < 50% en hasta un 40% de ictus criptogénicos y un meta análisis reciente identificó que las estenosis del < 50% pero con características de alto riesgo embólico fueron 5 veces más prevalentes en el lado ipsilateral al ictus en comparación con el lado contralateral en pacientes con ictus criptogénico.^{64, 65}

El angioTC puede identificar placas de riesgo aunque para poder determinar características de la placa como hemorragia intraplaca o neo vascularización precisaremos de estudios de angioRM. Es probable que la combinación de diferentes técnicas puede ofrecer información más valiosa considerando la información obtenida de estudios con RM, TAC, la tomografía por emisión de positrones o PET y ultrasonidos con y sin contraste (estudios CEUS).⁶⁶

Para el estudio de la aterosclerosis intracraneal sintomática actualmente la técnica más óptima de uso en la atención hospitalaria es la RM de 3 Teslas.⁶⁷

Hay múltiples mecanismos fisiopatológicos y hemodinámicos que influyen en la aterosclerosis intracraneal, a mayor estenosis mayor riesgo de ictus según los datos del ensayo WASISD. Además, el remodelado positivo y la captación de contraste en placas se han visto relacionadas con placa inestable de riesgo de ruptura a través de estudios de Resonancia magnética dirigidas, no obstante los estudios AngioTC tienen una gran reproducibilidad interobservador y es menos susceptible a artefactos de movimiento comparado a las técnicas de resonancia magnética.⁶⁸

1.4.2.5 Detección de arteriopatía no aterosclerótica

Mediante el estudio de angioTC podemos evaluar la arteriopatía no aterosclerótica. Dos de las entidades a descartar en fase aguda por imagen multimodal son las disecciones y las denominadas “carotid web”, entidades que pueden suponer un reto diagnóstico y que requieren de una valoración metódica de las imágenes obtenidas. La resonancia con supresión grasa es la imagen de elección ante sospecha de disección. Para el diagnóstico del “carotid web” no hay una prueba de referencia, si bien el AngioTC se impone como una prueba válida para su diagnóstico.⁶⁹

Otras arteriopatías no ateroscleróticas menos frecuentes y que requieren de un estudio de extensión son las vasculitis cerebrales, la angiopatía secundaria a enfermedad sistémica, angiopatía en relación a enfermedades no sistémicas tipo CADASIL o vasculopatías secundarias a fármacos, drogas o a la radioterapia.

1.4.3 Otras técnicas diagnósticas

Los análisis genéticos y la valoración de estados protrombóticos deben individualizarse según el rango de edad y la sospecha clínica en cada paciente. Las alteraciones de la coagulación que podrían provocar un estado aumentando de la hipercoagulabilidad pueden ser tanto congénitas como adquiridas. Dentro de las congénitas, se encuentran las alteraciones de trombofilia como el síndrome anti fosfolípido, la mutación del Factor V de Leyden o la desregulación de la antitrombina III y las proteínas C y S. Dentro de las trombofilias adquiridas ,destacan las relacionadas con ciertos cánceres como el adenocarcinoma de pulmón y cancer gastrointestinal que secretan sustancias protrombóticas .Lesiones isquémicas en múltiples territorios vasculares cerebrales con niveles elevados de dímero D son factores que pueden indicar que la causa subyacente del ictus sea el Cáncer .⁷⁰

El análisis de trombos oclusivos extraídos mediante trombectomía cerebral , podría aportar información valiosa acerca del origen del trombo oclusivo. Por el momento, las técnicas de análisis histológico (tinción hematoxilina-eosina e inmuno histoquímicas) aplicadas requieren invertir mucho tiempo en el análisis de cada muestra, siendo por este motivo técnicas que no están implementadas en las prácticas diarias de asistencia al ictus. Sin embargo, existen trabajos que asocian niveles elevados de composición linfocitaria y plaquetar en trombos con los ictus de etiología aterosclerótica .^{71,72} Por otra parte, hay

autores que afirman que existe una composición similar en los trombos obtenidos de ictus criptogénico con respecto a trombos de origen cardioembólico mediante comparación de análisis de fibrina y composición hemática.⁷³ Son necesarios más estudios con técnicas reproducibles a gran escala, para la confirmación de estos datos puesto que las series publicadas son relativamente pequeñas, la metodología es inconsistente y los datos publicados son en ocasiones contradictorios.⁷⁴

1.5 ICTUS CRIPTOGÉNICO

Se estima que en España el porcentaje de ictus de etiología indeterminada es en torno al 25 %.³ De estos, casi el 65% han sido clasificados como criptogénicos en base a un estudio inadecuado o insuficiente, el 23% por la conjunción de varias causas posibles y solo el 12 % por no encontrarse etiología tras un exhaustivo proceso diagnóstico. Globalmente, la incidencia de ictus criptogénico varía según las series. En pacientes jóvenes (15 a 45 años) su incidencia oscila entre un 8,3% y un 62,4% dependiendo de si se considera la presencia de FOP como etiología. En pacientes ancianos, la incidencia de ictus criptogénico varía entre un 20 y un 40%. La eficacia de la prevención secundaria en estos casos es controvertida por no aplicar el tratamiento específico a la causa, siendo tratados con anti agregación empírica. El riesgo de recurrencia del ictus criptogénico varía según las series publicadas, desde un 4,8% a los 3 meses, hasta 30% al año (103.104) o hasta un 33% a los 5 años en diferentes series publicadas.¹⁰

1.5.1. Concepto ESUS

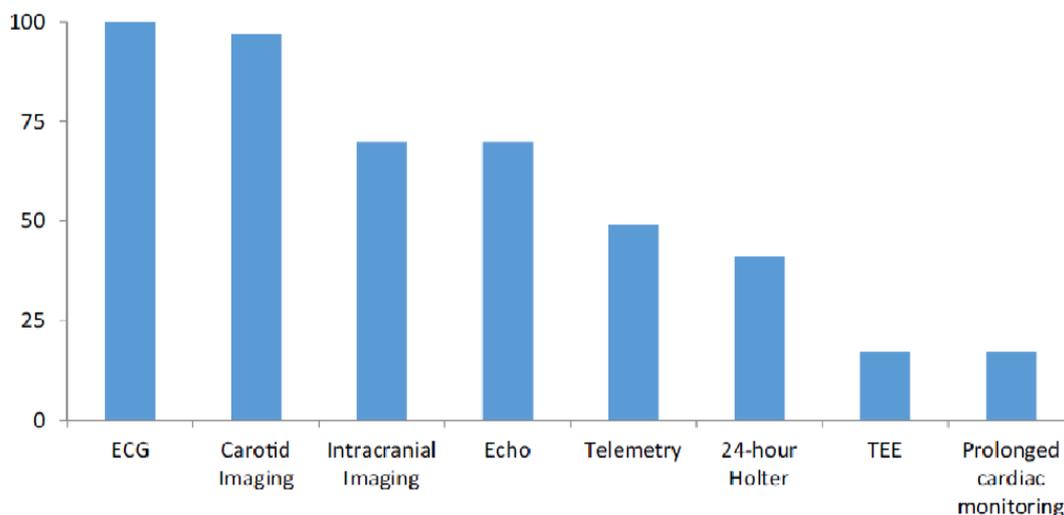
El concepto de ictus embólico de fuente indeterminada [*embolic stroke of undetermined source* (ESUS)] fue introducido en 2014 para describir un perfil de infarto cerebral no lacunar sin causa evidente y con sospecha de mecanismo causal embólico.⁷⁵ Dicha terminología facilitó la implementación de ensayos clínicos en prevención secundaria en esta población, con la hipótesis de que la FA oculta fuera la causa subyacente de buena parte de los ESUS. Se postuló que la introducción de anticoagulación oral empírica con anticoagulantes de acción directa disminuiría la recurrencia de esta población. Esta hipótesis se evaluó en dos grandes ensayos clínicos : NAVIGATE ESUS (*Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in*

Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source) y el RE-SPECT ESUS (Dabigatran Etxilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source).^{76,77} Los resultados concluyeron que no había diferencias significativas en la prevención de recurrencias entre aspirina y dabigatran. El estudio NAVIGATE fue detenido prematuramente por exceso de riesgo hemorrágico en el grupo tratado con rivaroxaban. Los resultados neutros de los ensayos previamente descritos, reafirman la necesidad de ampliar el estudio diagnóstico respecto al concepto ESUS, para así detectar la causa del ictus, individualizar el tratamiento médico y disminuir la tasa de recurrencias en ictus criptogénico sin incrementar el riesgo de sangrado.⁷⁸

1.5.2 Algoritmos diagnósticos en ictus criptogénico

Una reciente encuesta acerca de los protocolos diagnósticos en 301 hospitales de todo el mundo muestra importantes diferencias en los protocolos aplicados en cada centro. La valoración de la patología carotídea se efectúa en un 97% de hospitales, mientras que la monitorización cardíaca prolongada tan sólo se lleva a cabo en alrededor del 17% de los centros, siendo casi en exclusiva en países con renta per cápita más alta.⁷⁹

Figura 8: Pruebas diagnósticas de rutina en estudio del ictus criptogénico en 301 centros.



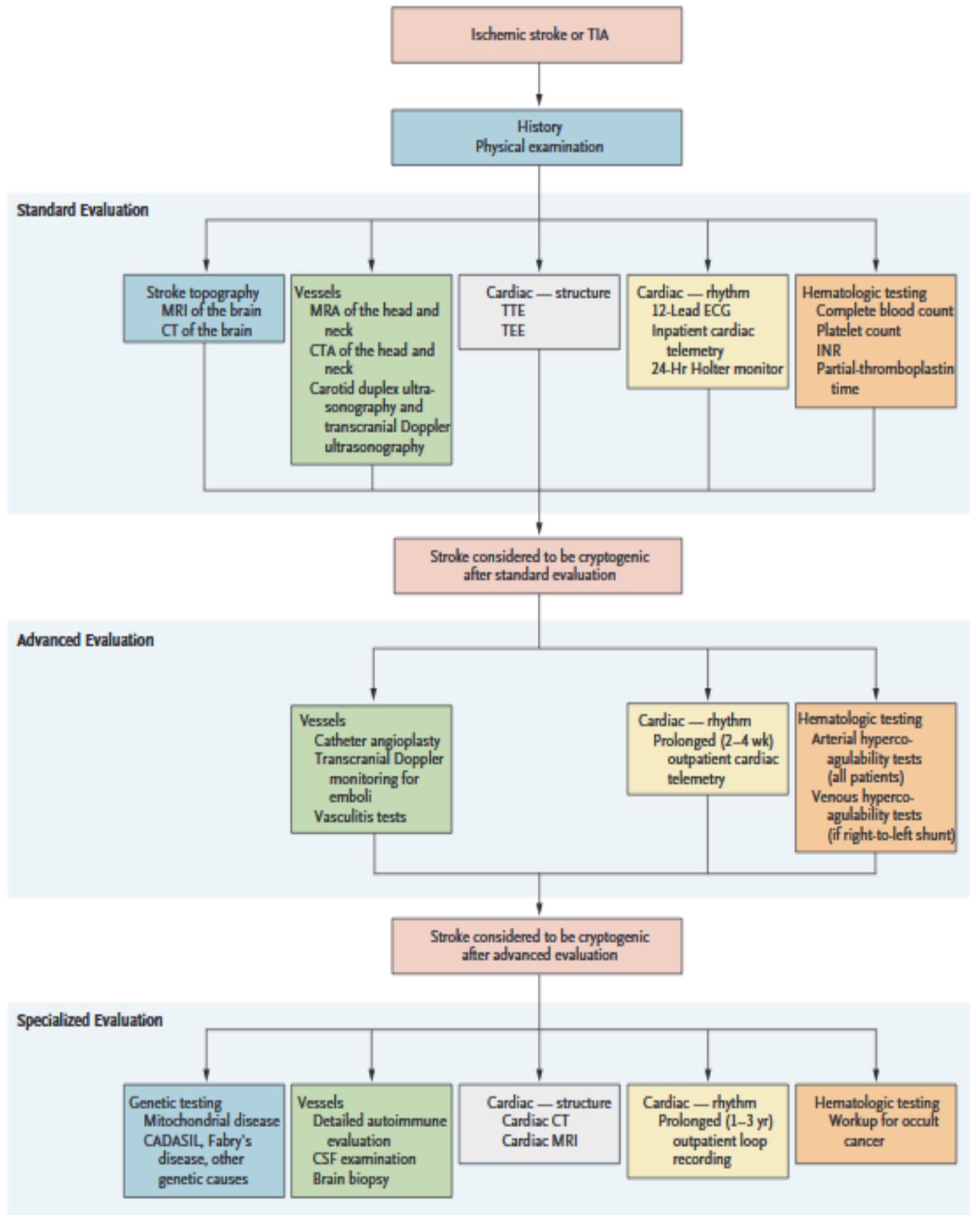
Los estudios rutinarios implican que se realicen en más del 75% de los pacientes. ECG es electrocardiograma. La imagen intracraneal incluye el ecodoppler transcraneal. Echo es ETT. TEE es ETE. La monitorización cardíaca prolongada incluye > 24 horas de holter o registradores implantados.

Tomada de giruparajah et al .⁷⁹

La edad del paciente influye en la probabilidad de detección de las causas del ictus. Así, entre los adultos de 18 a 30 años deben de excluirse las disecciones, trombofilias y cardiopatías congénitas. En población de 31 a 60 años aumenta notablemente la proporción de aterosclerosis avanzada adquirida y las cardiopatías estructurales y en los pacientes de más de 60 años la FA oculta es la causa más prevalente.⁸⁰

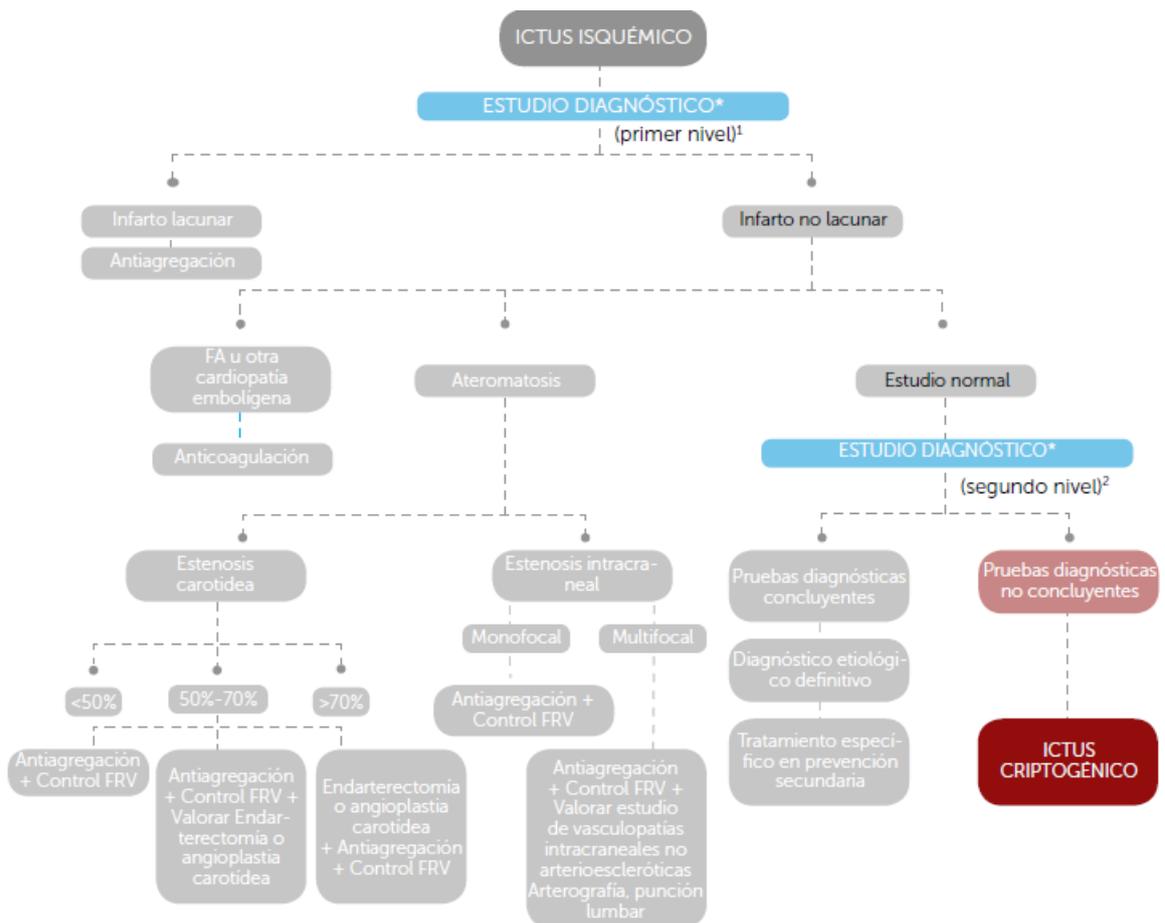
Los algoritmos diagnósticos deben de partir de una presunción diagnóstica e ir completando niveles de mayor complejidad. El estudio diagnóstico básico incluye una valoración de los troncos supra aórticos y la circulación intracraneal que se realiza con estudio Dúplex carotideo y transcraneal convencional o cada vez con más frecuencia mediante la realización del Angio TC en la valoración del ictus hiperagudo. Para el estudio cardiaco, la ETT sigue siendo la prueba estándar. Para la monitorización cardiaca, la mayoría de sociedades recomiendan un abordaje secuencial comenzando con el ECG basal y la monitorización cardiaca durante el ingreso que debe ser realizado a todos los pacientes como mínimo 24 horas siendo deseable que se mantenga durante 72 horas.³⁶ Posteriormente, la monitorización cardiaca de al menos 30 días en los seis primeros meses se considera costo efectiva y es una recomendación tipo IIa.⁴⁶ En aquellos pacientes sin detección de arritmias embolígenas, se podría recomendar la monitorización prolongada.

Figura 9: Propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con ictus criptogénico.



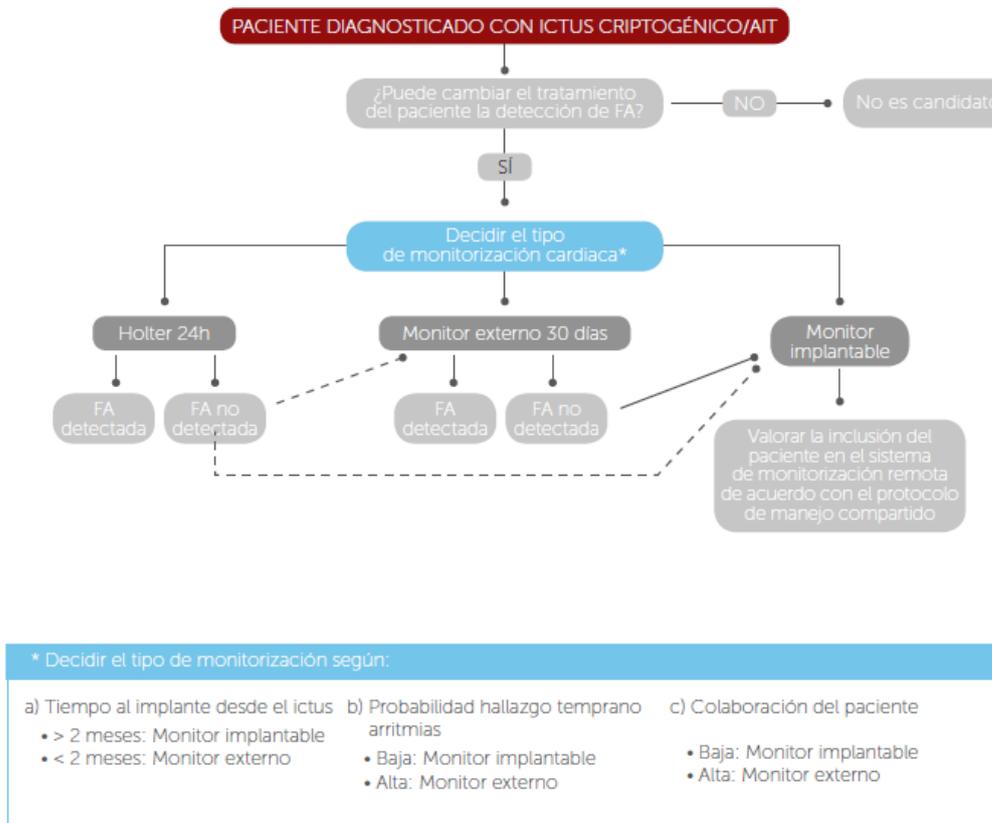
Se han propuesto varios esquemas de monitorización tanto en nuestro medio como en sociedades de otras especialidades. Un grupo de neurólogos con el respaldo del grupo Medtronic® y del respaldo del Grupo de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología recomienda aplicar los siguientes esquemas de las figuras 7 y 8.⁸¹

Figura 10 Propuesta de algoritmo diagnóstico del Ictus Isquémico.



*1 Estudio diagnóstico 1 ^{er} nivel	*2 Estudio diagnóstico 2 ^{do} nivel
Primer nivel - TC craneal y/o RMN encefálica - Electrocardiograma - Eco doppler, angio-TC y/o angioRM de Troncos supraaórticos y transcraneal - Análisis completa incluyendo Hb glicada y perfil lipídico - Ecocardiograma transtorácico	Segundo nivel - Ecocardiograma transesofágico - Estudio inmunológico, serologías y estudio de trombofilias. Estudio genético - Monitorización ECG Holter (24/48 h)

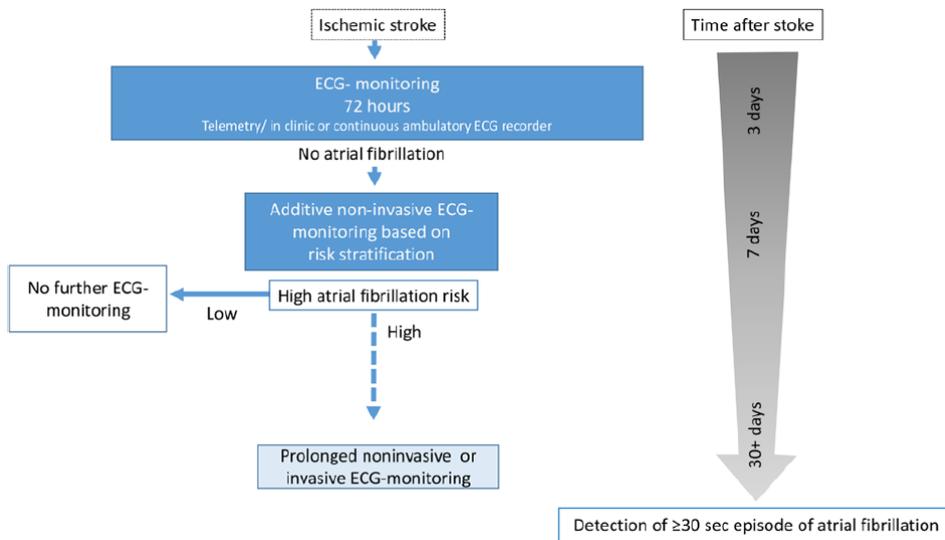
Figura 11: Propuesta de estrategia de monitorización cardíaca en ictus criptogénico.



Tomado de Arenilla et al.⁸¹

Por otra parte, el grupo “International AF Screen” recomienda el siguiente esquema:

Figura 12: Propuesta de monitorización intensiva en el ictus isquémico.



Tomada de Schnabel et al.⁴⁵

2. JUSTIFICACIÓN

Se prevé un aumento de la incidencia y de la prevalencia del ictus en los próximos años fruto del envejecimiento poblacional y del mejor pronóstico con el avance de los tratamientos de reperfusión cerebral. Los costes sociales y económicos del ictus obligan a mejorar su prevención para reducir al máximo su impacto.

La optimización de los protocolos diagnósticos permitiría aumentar la detección de las causa de ictus y mejorar el tratamiento preventivo adecuándolo a cada etiología. De este modo, detectar la causa del ictus es esencial dado que las recurrencias son habitualmente fruto de la misma causa que el ictus previo.

Es necesario poder contar con técnicas diagnósticas que se adapten al paciente para poder asegurar una evaluación correcta en la mayoría de los casos. Para ello, podemos basarnos en predictores clínicos, de imagen o biomarcadores para seleccionar aquellos pacientes con más probabilidad de presentar la causa de ictus sospechada. Es necesario que los predictores tengan alta reproducibilidad para poder generalizar su uso y que puedan ser aplicados en cualquier hospital.

La fase hiperaguda del ictus puede ser una ventana de oportunidad para detectar aquellas causas de ictus que podrían desaparecer en las siguientes horas, siendo difícilmente identificables a posteriori.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es:

Evaluar la utilidad de la tecnología biotextil Holter wearable y la ecocardiografía de mano ultra portátil para el diagnóstico de fuentes embólicas mayores en ictus criptogénicos.

Los objetivos secundarios son:

- Determinar el porcentaje de detección de FA en el primer mes de monitorización intensiva precoz en pacientes con ictus criptogénico y su impacto clínico.
- Identificar los marcadores independientes que predigan la detección de FA paroxística en pacientes con ictus criptogénico sometidos a monitorización intensiva precoz.
- Describir predictores de detección de FA mediante estudio con ecocardiografía ultra portátil en la fase aguda del ictus criptogénico.
- Identificar qué factores se asocian con la detección de cardiopatías estructurales embólicas mayores en pacientes evaluados con ecocardiografía de mano ultra portátil en la fase aguda del ictus.

4. COMPENDIO DE ARTÍCULOS

Los dos primeros trabajos (*“Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry”* y *“Large vessel occlusion is independently associated with atrial fibrillation detection”*) derivan del registro Crypto-AF, financiado por el Instituto de Investigación Carlos III para Proyectos de Investigación en Salud (PI 15/02265) con la cofinanciación FEDER (*“Una manera de hacer Europa”*). Estudio llevado a cabo desde 2016 a 2019 con reclutamiento de pacientes en cuatro centros de referencia de tercer nivel en la atención de patología neurológica : el Hospital Universitario Vall d’Hebron, el Hospital Universitario de Valladolid, el Hospital Universitario Virgen del Rocío y el Hospital Virgen Macarena

El tercer trabajo (*“Screening of embolic sources by point-of-care ultrasound in the acute phase of ischemic stroke “*) es fruto del desarrollo del proyecto VSCAN-STROKE . financiado por la I Beca de Investigación de la Sociedad Española de Neurosonología (SONES) con el soporte de la Sociedad Española de Neurología . Estudio unicéntrico prospectivo focalizado en la atención de pacientes admitidos en el Hospital Universitario Vall d’Hebron.

4. 1 Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF

Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchis M, Bustamante A, Pennalba A, Usero M, Cortijo E, Arenillas J, Calleja A, Sandin-Fuentes M, Rubio J, Mancha F, Escudero-Martinez I, Moniche F, De-Torres R, Pérez-Sánchez S, González-Matos C, Vega A, Pedrote A, Arana-Rueda E, Montaner J, Molina C. Int J Cardiol. 2018 Jan 15;251:45-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.063. PMID: 29107360

DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.063

DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.063

DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.063

DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.063

DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.063

4.2 Large vessel occlusion is independently associated with atrial fibrillation detection

Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Bustamante A, Penalba A, Pala E, Rodriguez M, De-Lera M, Arenillas J, Cabezas J, Moniche F, De-Torres R, Montaner J, González-Alujas T, Alvarez-Sabin J, Molina C. Large vessel occlusion is independently associated with atrial fibrillation detection. Eur J Neurol. 2020 Aug;27(8):1618-1624. doi: 10.1111/ene.14281. PMID: 32347993

DOI: 10.1111/ene.14281.

DOI: 10.1111/ene.14281.

DOI: 10.1111/ene.14281.

DOI: 10.1111/ene.14281.

DOI: 10.1111/ene.14281.

DOI: 10.1111/ene.14281.

4.3 Screening of Embolic Sources by Point-of-Care Ultrasound in the Acute Phase of Ischemic Stroke

Juega J, Pagola J, Gonzalez-Alujas T, Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Rodriguez-Villatoro N, García-Tornel A, Requena M, Deck M, Seró L, Boned S, Ribó M, Muchada M, Olivé, Sanjuan E, Carvajal J, Álvarez-Sabin J, Evangelista A, Molina C. Ultrasound Med Biol. 2020 Sep;46(9):2173-2180. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.009. PMID: 32532655

DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.009

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Para evaluar la utilidad del Holter wearable biotextil, realizamos el primer trabajo de validación en el que reclutamos hasta 174 pacientes que cumplieron los criterios del estudio Crypto-AF y 146 completaron el seguimiento completo. Se excluyeron 12 pacientes por empeoramiento clínico, 8 pacientes abandonaron la monitorización por reacción cutánea (5,6%), 4 en el grupo Banda y 4 en el grupo Chaleco ($p = 0,76$). Hubo problemas técnicos en 8 casos: falta de recarga adecuada $n = 3$, disfunción de la grabadora $n = 2$, grabadora estropeada $= 2$, mal funcionamiento en el almacenamiento de datos $= 1$.

Las puntuaciones globales de comodidad fueron: 4 puntos durante el día (IQR 3-5) y noche 5 (IQR 3-5). El cumplimiento global del Holter textil wearable fue el 90% del tiempo esperado (583 horas/ 644 horas). Al comparar los sistemas de Holter textil entre el chaleco y la banda, ambas prendas tenían similar puntuación de la escala de comodidad durante el día y la noche, sin embargo fueron más prolongados el tiempo de cumplimiento en el grupo que empleó el chaleco frente a la banda (591 h frente a 566 h) ($p = 0,025$) y el tiempo de ECG analizado por el dispositivo (497 h frente a 336 h) ($p = 0,001$) respectivamente. El porcentaje de señal perdida fue menor en el grupo chaleco respecto a la banda 15,9% frente a 40,63%.

Tabla 5: Principales resultados de validación de tecnología textil wearable

	Global	Lead (62)	Vest (81)	p value
Body surface (m ²)	1.8 (1.7–1.9)	1.79 (1.7–1.9)	1.82 (1.7–1.9)	0.27
Comfort-day (points)	4 (3–5)	4.5 (3–5)	4 (3–5)	0.985
	3.7 (1.41)	3.8 (1.57)	3.62 (1.35)	0.671
Comfort-night (points)	5 (3–5)	5 (4–5)	4 (3–5)	0.150
	3.89 (1.47)	4.1 (1.61)	3.75 (1.41)	0.422
Reversible skin lesions, %	5.6%	6.45%	4.93%	0.76
T. compliance (hours)	583 (478–631)	566 (397–620)	591 (521–639)	0.025
	544.85 (124)	516.30 (136)	562.08 (115)	0.037
T. analyzed (hours)	470 (321–544)	336 (140–520)	497 (419–557)	0.001
	421.77 (158)	336.33 (180)	473.14 (118)	0.001
Missed signal, %	19.38%	40.63%	15.9%	–

Punctuation in the scale of comfortability during the day and night (comfort-day/night). Time compliance (T. compliance). Time analyzed (T. analyzed). Missed signal: percentage of signal disturbed by noise and absence of signal. When two results are shown in the box, above are median (IQR) and below are mean (SD).

El software detectó posibles episodios de FA en el 60,2% de los estudios que se confirmaron como FA real en 33,9% de los casos.

En el tercer trabajo evaluamos la utilidad de los estudios por imagen de ecocardiografía ultra portátil en las primeras 24 horas del ictus en 130 pacientes, comparamos los hallazgos con los estudio ETT estándar realizados en las primeras 72 horas focalizados en la detección de cardiopatía estructural embólica mayor. La duración media de los estudios de ecocardiografía ultra portátil fue de 9,2 minutos de media. El 57% de las exploraciones fueron realizadas en las primeras 6 horas del debut del ictus.

El 98,46% de los pacientes (128/130) fueron diagnosticados correctamente y el 1,54% (2/130) fueron erróneamente diagnosticados: 1 paciente con fibroelastoma papilar y un diagnóstico falso de FEVI severamente deprimida que fue catalogado como disfunción leve por el estudio de referencia con ETT.

En el 19.23% de estudios (25/130) se detectó una cardiopatía estructural embólica mayor. De ellas, 7 pacientes presentaron patología valvular, 17 FEVI severamente deprimida y 1 paciente de manera simultánea patología valvular y FEVI severamente deprimida. La concordancia total entre ecocardiografía ultra portátil y ETT fue del 0,95. La concordancia y exactitud según cada fuente embólica mayor se detalla en la siguiente tabla.

Tabla 6: Concordancia entre ecocardiografía ultra portátil en fase aguda y estudio convencional con ecocardiografía transtorácica.

	N (%)	κ	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
MSEs	25 (19.23)	0.95 (0.88–1.0)	96.00 (77.68–99.79)	99.05 (94.04–99.95)	96.00 (77.68%–99.79)	99.05 (94.04–99.95)
SVD	18 [†] (13.85)	0.93 (0.84–1)	94.44 (70.62–99.71)	99.11 (94.40–99.95)	94.44 (70.62–99.71)	99.11 (94.40–99.95)
EV	8 [†] (6.15)	0.92 (0.79–1)	87.50 (47.35–99.68)	100 (97.02–100)	100 (59.04–100)	99.19 (95.55–99.98)

EV: " embolic valvulopathy" valvulopatía embolígena; K: coeficiente concordancia kappa ; MSEs: "main sources of embolism" fuente mayores de embolismo; SVD: " severe ventricular dysfunction" afectación severa de FEVI.

Entre los casos con FEVI severamente deprimida 22.2% (4/ 18) se identificaron fuentes embólicas potencialmente transitorias en el 2.2% (4/ 18) de los casos: 2 trombos intracavitarios, una miocarditis y una miocardiopatía por Takotsubo. La siguiente figura

ilustra un trombo en ventrículo izquierdo y otro trombo en aurícula derecha visualizados por ecógrafo ultra portátil VSCAN.

Figura 13: Demostración de trombos intracavitarios por ecocardiografía ultra portátil.

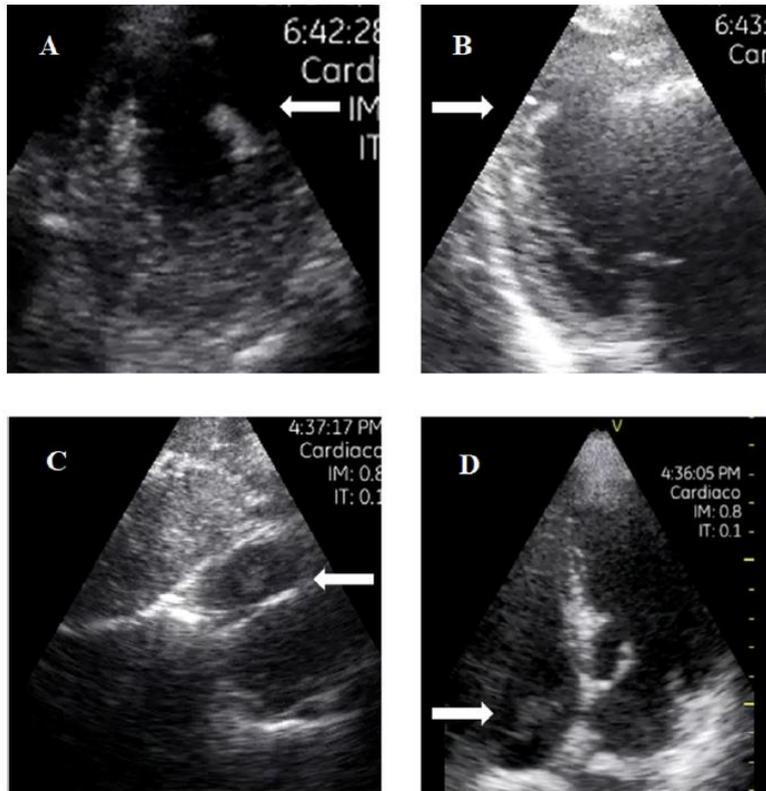


Fig. 2. Thrombi in cardiac chambers diagnosed by point-of-care ultrasound scanning. (a, c) Left ventricle thrombus (white arrow) in parasternal short-axis view (a) and apical four-chamber view (b). (c, d) Right atrial thrombus (white arrow) in apical four-chamber view (c) and subcostal view (d)

En relación al objetivo secundario de determinar el porcentaje de detección de FA en el primer mes de monitorización intensiva precoz en pacientes con ictus criptogénico y su impacto clínico, en el primer trabajo se describieron 142 casos de ictus criptogénicos monitorizados con Holter wearable biotextil. Para evaluar el momento de la detección de FA no diagnosticada, dividimos el análisis de la señal en tres períodos. El primero (0 a 3 días) estaba basado en estudios previos de monitorización Holter intrahospitalaria de 72 h. Observamos una tasa similar de detección de FA.⁵⁴ El segundo período de 3 a 15 días y el tercer período de análisis (de 15 a los 28 días) se establecieron para evaluar la incidencia de FA en el primer mes de monitorización. La incidencia acumulada de detección de FA aumentó de forma progresiva desde el 5,6% (a los 3 días) a 17,5% (a los 15 días) y hasta 20,9% (a los 28 días). La FA fue paroxística en el 82,1% (23/28) de los casos. En cada

período, la tasa de detección fue: de 0 a 3 días 5.6% (8/142), de 4 a 15 días 16,2% (23/142) y 14,8% (21/142) de 16 a 28 días.

Figura 14: Porcentaje acumulado de detección de FA en monitorización continua durante 28 días desde el inicio del ictus.

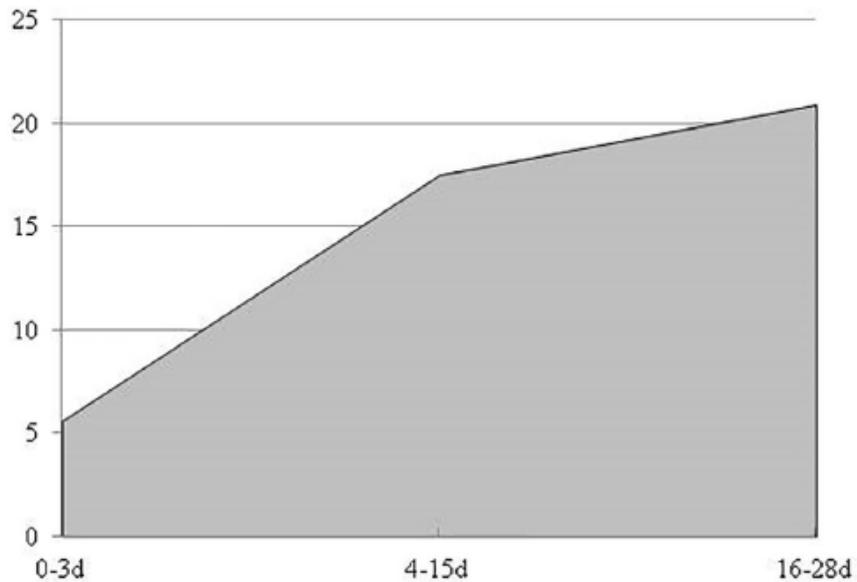
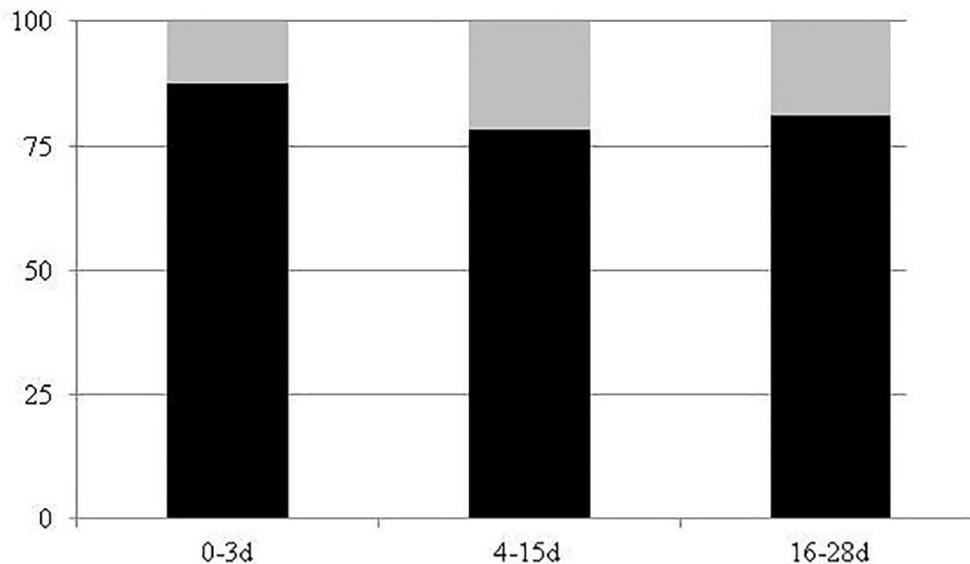


Figura 15: Detección de FA en cada período de control del Holter.



Este gráfico ilustra el porcentaje de detección de FA en cada período. La Barra gris significa el porcentaje de FA que fue solamente detectado dentro de dicho período. La barra negra ilustra el porcentaje de FA también detectado en los otros períodos

El porcentaje de FA que fue únicamente detectado en los primeros 3 días fue del 12.5% (1/8), del 21.7% (5/23) entre el día 4 hasta los 15 días y del 19% (4/21) entre los días 16 a 28. Considerando nuestros resultados, al menos el 20% de los episodios de FA solo se observaron dentro de cada período..

En el segundo trabajo, entre 296 pacientes incluidos que completaron el protocolo de estudio, 264 pacientes completaron la monitorización cardíaca y 260 pacientes completaron el seguimiento de 2 años. El seguimiento medio fue 26,82 meses (desviación estándar 10.15). En el seguimiento de monitorización continua durante 28 días, la detección de FA paroxística fue del 23,1% (61/264), similar al primer trabajo. La mediana de duración de los episodios de FA paroxística fue 600 min (IQR 100-1400) y el número de episodios por paciente fue de 9 (IQR 3-28). El porcentaje de episodios de FA paroxística de más de 5 h fue del 36,4% (16/44). Durante el seguimiento, la detección de FA más allá de los 28 días de seguimiento por protocolo fue del 6,53% (13/199). Entre los pacientes con detección de FA, se inició tratamiento anticoagulante en el 95,94% (71/74). Asimismo, La tasa de recurrencia de ictus a los 2 años fue del 4,6% (12/260).

Para dar respuesta al objetivo secundario de identificar marcadores independientes de predicción de FA ,en el análisis multimodal entre los 260 pacientes con ictus criptogénico que cumplieron el protocolo completo de estudio, los pacientes con diagnóstico de FA paroxística fueron mayores (78 vs.74 años; OR 1.04, 95% CI 1.01–1.08; P = 0.0106). Tuvieron un mayor porcentaje de ictus con transformación hemorrágica del infarto cerebral (24.2% vs. 7.35%; OR 4.03, 95% CI 1.44– 11.22; P = 0.0096) y presentaron en mayor proporción oclusión de gran vaso intracraneal en la fase aguda del ictus (61.4% vs. 27%; OR 4.29, 95% CI 2.31–7.97; P < 0.0001). No se objetivaron diferencias en la detección de FA según la topografía en la oclusión de gran vaso cerebral (44.7% vs. 50% vs. 14.3%) (P = 0.283).

Tabla 7: Variables demográficas y neurológicas en pacientes con y sin detección de FA.

Variable	Total (264)	With pAF (61)	Without pAF (203)	P value
EKG_P ^a	130 (115–148); 134.1 (36)	135.3 (123–150); 150.9 (66.5)	128.8 (112–147); 130.3 (23.4)	0.1070 ^b
EKG_PR ^a	178.4 (165–200); 196.7 (106)	188.9 (166–216); 200.8 (85.8)	175.8 (165–197); 195.8 (110.4)	0.2100 ^b
EKG_PV1_mv ^a	0.4 (0.3–0.6); 0.7 (1.1)	0.4 (0.3–0.6); 0.7 (1.4)	0.4 (0.3–0.6); 0.6 (1.1)	0.6037 ^b
EKG_PV1_ms ^a	52.7 (43–66); 62.1 (48.2)	45.3 (38.7–67.2); 60.7 (56.1)	53.6 (44.1–66.1); 62.4 (46.6)	0.2346 ^b
EKG_PTFV1 ^a	23 (15–33); 90.0 (373.7)	22.2 (14–24); 115.5 (415.5)	23.6 (16–40); 84.5 (366.4)	0.3627 ^b
SVE_I ^a	2129 (527–8082); 11 613 (30 296)	3075 (849–9849); 7639 (10 828)	1745 (351–7757); 12 908 (34 273)	0.2340 ^b
SVE_Tot ^a	2310 (552–9282); 12 182 (31 028)	3127(1033–10 120); 79 111 (11 089)	1923 (400–8553); 13 573 (35 091)	0.298 ^b
LAVI ^a	27 (23–35); 29.5 (11.5)	32 (27–39); 33.3 (9)	26 (22–32); 28.4 (11.9)	0.0002 ^b
LVEF ^a	63.5 (57–70); 63.2 (8.6)	61 (55–70); 61.9 (10.1)	64 (58–70); 63.6 (8.1)	0.2401 ^b
BNP ^a	45.4 (19–122); 94.2 (127)	97.6 (47–162); 124.8 (99)	40.2 (17–104); 85.9 (133.5)	<0.0001 ^b

pAF:"paroxysmal Atrial Fibrillation" FA paroxística; LVO " large vessel occlusion" Oclusión de gran vaso.

En el grupo diagnosticado de FA paroxística se objetivó una aurícula izquierda de mayores dimensiones LAVI (32 vs. 26 ml/m²; OR 1.03, 95% CI 1.01–1.1; P = 0.0002) y mayores niveles sanguíneos de BNP (97.6 vs. 40.2; OR 1.01, 95% CI 1.0–1.1;P = 0.001) , tal y como se detalla en la siguiente tabla.

Tabla 8 : Variables cardíacas en pacientes con y sin detección de FA.

Variable	Total (264)	With pAF (61)	Without pAF(203)	P value
Age ^a	75 (68–82); 74.5 (9.2)	78 (73–83); 77.2 (8.4)	74 (67–82); 73.7 (9.2)	0.0106 ^b
Women ^c	49.8% (131)	22.1% (29)	77.9% (102)	0.6860 ^d
Hypertension ^c	76.7% (200)	80.3% (49)	75.5% (151)	0.4354 ^d
Diabetes ^c	26.2% (65)	28.1% (16)	25.6% (49)	0.7159 ^c
NIHSS ^a	4 (2–7); 5.4 (5.0)	4 (2–7); 6.1 (6.1)	5 (2–7); 5.1 (4.6)	0.6262 ^b
Múltiple infarction ^c	12.4% (21)	9.1% (3)	13.3% (18)	0.7690 ^c
Haemorrhagic infarction ^c	10.6% (18)	24.2% (8)	7.35% (10)	0.0096 ^c
Insular infarction ^c	42.9%(67)	46.7%(14)	42.1% (53)	0.6470 ^d
LVO ^c	34.8% (88)	61.4% (35)	27% (53)	<0.0001 ^d

EKG_: ECG duración onda ; SVE: "number isolated supraventricular extrasystolia episodes" número de extrasístoles supraventriculares; LVEF: FEVI;

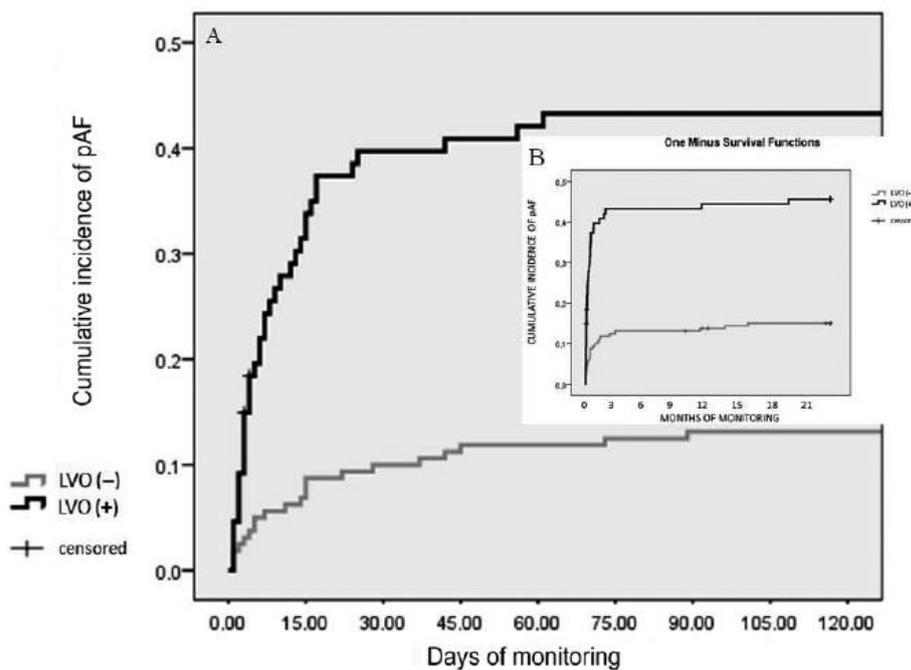
Se realizó un análisis multivariante incluyendo las variables demográficas, neurológicas y cardíacas significativas en el modelo univariante (oclusión de gran vaso, infarto hemorrágico, volumen de aurícula izquierda y BNP en sangre). La edad (OR 1.06; 95% CI 1.00–1.16) y la oclusión de gran vaso (OR 4.58, 95% CI 2.27–21.38) permanecieron como marcadores independientes de detección de FA a los 28 días

Tabla 9: Análisis multivariante de marcadores demográficos, neurológicos y cardiológicos para la detección de FA paroxística.

Variable	OR	OR ^a	95% CI	P value
Age	1.08	1.06	(1.00; 1.16)	0.0453
LVO	6.96	4.58	(2.27;21.38)	0.0007
Haemorrhagic infarction	2.59	2.11	(0.62;10.84)	0.1915
LAVI	1.01	1.01	(0.97; 1.05)	0.6933
BNP	0.999	1.00	(0.994; 1.004)	0.5899

El porcentaje de pacientes con más de 5 horas de duración de FA fue mayor en los casos en los que se detectó oclusión de gran vaso [29.6% (21/71) vs. 8.3% (12/144); OR 4.62, 95% CI 2.11–10.08; P < 0.001]. La incidencia acumulada de FA en monitorización intensiva durante 28 días fue superior en pacientes con oclusión de vaso intracraneal. Esta diferencia de riesgos se mantuvo constante durante los dos años de seguimiento.

Figura 16: Curva de supervivencia de Kaplan- Meier para detección de FA comparativa de pacientes sin y con oclusión de gran vaso intracraneal.



A: Incidencia acumulada de detección de FA paroxística (pAF) según curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer . Los pacientes con oclusión de gran vaso (LVO) presentaron mayor detección de episodios de pAF y más precoces durante los 28 días de monitorización log-rank (Mantel-Cox test)(p<0.001).B : El recuadro muestra la monitorización a lo largo del seguimiento . el porcentaje de detección de pAF fue superior con el paso del tiempo .

Para poder identificar los predictores de detección de FA mediante estudio con ecocardiografía ultra portátil en la fase aguda del ictus criptogénico, tal y como señalamos en el tercer objetivo secundario de la presente tesis doctoral, en el tercer trabajo identificamos 87 pacientes con ictus criptogénico sin cardiopatía estructural embólica mayor entre los que se objetivó durante el seguimiento un porcentaje de detección de FA del 20% (18/87). Estos pacientes fueron mayores (79 versus 72 años; $p = 0.003$), sufrieron ictus más severo según escala NIHSS (11 puntos vs. 6 puntos, $p = 0.016$) y mayor detección de oclusión de gran vaso (83.3% vs. 39.1%, $p = 0.001$). Además, el diámetro de AI y el área de AI fueron mayores en pacientes en los que se detectó FA (4.5 cm vs. 4 cm, $p = 0.043$ y 22.3 cm² vs. 18.6 cm², $p = 0.001$, respectivamente).

Tabla 10: Características basales de los ictus sin cardiopatía estructural embólica mayor por ecocardiografía ultra portátil y diagnóstico de FA durante el seguimiento.

	No MSE [†] (n = 87)	AF (n = 18)	No AF (n = 69)	p Value
Age, y [IQR]	76 [63–82]	79 [77–83]	72 [60–80]	0.007
Sex (female)	52.9% (46) [†]	44.4% (8)	55.1% (38)	0.421
Hypertension	75% (63)	83.3% (15)	72.7 (48)	0.357
Diabetes mellitus	22.4% (19)	16.7% (3)	23.9% (16)	0.514
Dyslipidemia	54.1% (46)	66.7% (12)	50.7% (34)	0.229
Former or past smoker	25.9% (22)	16.7% (3)	28.4% (19)	0.315
Coronary artery disease	12.6% (11)	5.6% (1)	14.5% (10)	0.310
Chronic heart failure	7.1% (6)	3% (17.6)	4.5% (3)	0.060
Previous stroke	18.8% (16)	4.7% (4)	14.1% (12)	0.678
Basal NIHSS, median [IQR]	7.0 [3.7–14.0]	11.0 [7.0–17.5]	6 [2.5–11.0]	0.016
Mild strokes	56.3% (49)	44.4% (8)	59.4% (41)	0.254
Moderate to severe stroke	43.7% (38)	55.6% (10)	40.6% (28)	0.254
Large vessel occlusion	48.3% (42)	83.3% (15)	39.1% (27)	0.001
Intravenous alteplase	43.7% (38)	61.1% (11)	39.1% (27)	0.094
Endovascular treatment	33.3% (29)	50% (9)	29% (20)	0.092
Left atrial diameter, cm [IQR]	4.0 [3.7–4.6]	4.5 [4.0–4.9]	4.0 [3.6–4.5]	0.043
Left atrial area, cm ² [IQR]	20.0 [15.6–23.0]	22.3 [20.2–26.2]	18.6 [15.0–23.0]	0.001

AF: FA; MSE: "main source of embolism" fuente embólica mayor

El mejor punto de corte del área de AI para detección de FA fue de área > 20 cm² con una sensibilidad del 83,3 % y una especificidad del 62,7%. En un 37.5 % (40/87) de los pacientes con ictus criptogénico y AI dilatada (área AI > 20 cm²) se detectó FA. El análisis multivariante mostró que la oclusión de gran vaso (OR: 6.54, 95% CI: 1.62_26.27) y el Área de AI > 20 cm² (OR: 7.01, 95% CI 1.75_28.09) fueron marcadores independientes asociados a la detección de FA.

Las cardiopatías embólicas mayores fueron diagnosticadas mediante ecocardiografía ultrasonográfica portátil en un 16% de los pacientes sin causa conocida de ictus (17/104). En todos los casos, el tratamiento anticoagulante fue iniciado como prevención secundaria. Los factores asociados a la detección de fuentes cardioembólicas mayores fueron: antecedentes de cardiopatía isquémica (35.3% vs. 12.6%, $p = 0.021$), Insuficiencia cardíaca crónica (52.9% vs. 6.8%, $p < 0.001$), la presencia de oclusión de gran vaso intracraneal (82.4% vs. 48% $p = 0.010$) y el tratamiento con fibrinólisis endovenosa (76.5% vs. 43.7%, $p = 0.01$) como se puede apreciar en la siguiente tabla.

Tabla 11: Características basales de ictus de etiología indeterminada y relación con detección de cardiopatía estructural embólica mayor por ecocardiografía ultrasonográfica portátil.

	All (n = 104)	MSE (n = 17)	No MSE (n = 87)	p Value
Age, median [IQR]	74 [61–81]	67 [55–78]	76 [63–82]	0.123
Sex (female)	50% (52)	35.3% (6)	52.9% (46)	0.185
Hypertension	71.15% (74)	64.7% (11)	72.4% (63)	0.382
Diabetes mellitus	24.0% (25)	35.3% (6)	21.83% (19)	0.257
Dyslipidemia	50% (52)	35.3% (6)	52.8% (46)	0.156
Former or past smoker	28.8% (30)	47% (8)	25.2% (22)	0.080
Coronary artery disease	16.3% (17)	35.3% (6)	12.6% (11)	0.021
Chronic heart failure	14.4% (15)	52.9% (9)	6.8% (6)	<0.001
Previous stroke	17.3% (18)	11.8% (2)	18.3% (16)	0.486
NIHSS, median [IQR]	8 (3.0–14.0)	9 (6.0–15.5)	7 (3.0–14.0)	0.309
Mild strokes	52.9% (55)	35.3% (6)	56.3% (49)	0.112
Moderate to severe stroke	47.1% (49)	64.7% (11)	43.7% (38)	0.112
Large vessel occlusion	53.8% (56)	82.4% (14)	48.3% (42)	0.010
Intravenous alteplase	49% (51)	76.5% (13)	43.7% (38)	0.013
Endovascular treatment	34.6% (36)	41.2% (7)	33.3% (29)	0.534

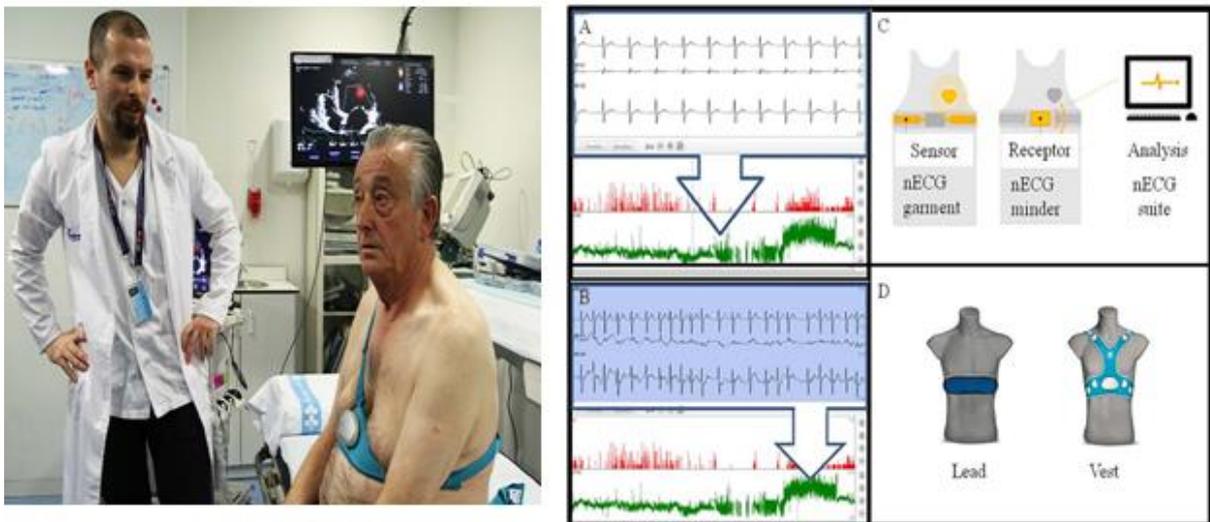
AF: FA; MSE: "main source of embolism" fuente embólica mayor

El análisis multivariante identificó la oclusión de gran vaso ([OR]: 4.24, 95% Intervalo de Confianza (IC) 1.01-17.85) y el antecedente de insuficiencia cardíaca crónica (OR: 13.25, 95% IC: 3.54-49.50) como marcadores predictores independientes de fuente embólica mayor.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.

Nuestro objetivo principal fue validar el uso de tecnologías que nos permitieran detectar las potenciales fuentes embólicas causante de ictus criptogénicos. Desarrollamos una innovadora estrategia para la monitorización no invasiva con un dispositivo Holter portátil biotextil. Algunos estudios refieren la limitación de la monitorización prolongada con los sistemas de monitorización externa debido a las reacciones cutáneas.⁸⁵ Por el contrario, en nuestro estudio, el grado de comodidad fue satisfactorio y el porcentaje de lesiones cutáneas fue bajo. Los pacientes cumplieron el 90% del tiempo de seguimiento esperado y el sistema analizó el 80% del tiempo registrado. El chaleco con ECG de 3 canales fue superior a la monitorización con banda de 1 canal dado que permite una detección más fiable de FA si uno de los canales muestra una señal ruidosa. El software detectó posibles episodios de FA en el 60,2% de los estudios que se confirmaron como FA real en 33,9% de los casos.

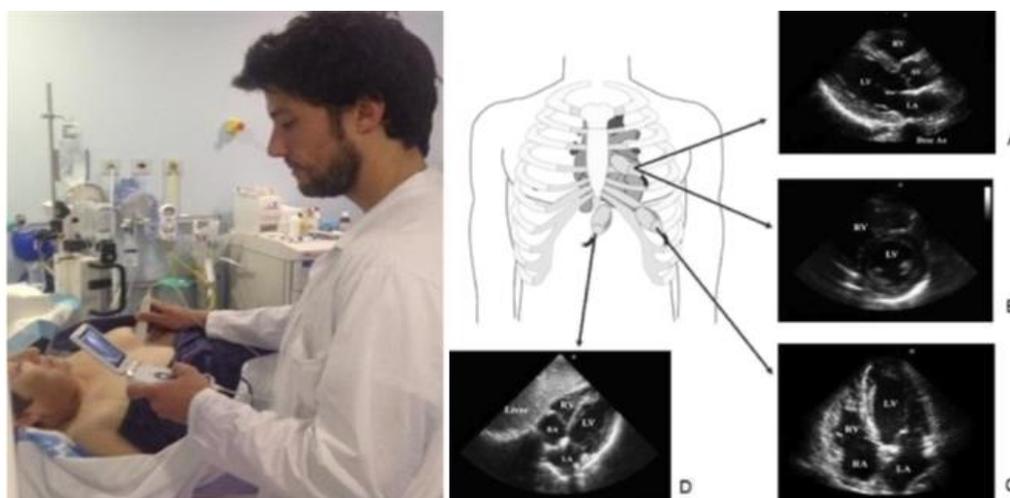
Figura 17 : Paciente con dispositivo Holter textil wearable , almacenaje e interpretación de monitorización electrocardiográfica continua.



<http://es.vhir.org/portal1/news-detail.asp?t=neurologos-de-la-unidad-de-ictus-de-vall-d%92hebron-disenan-un-protocolo-que-mejora-de-forma-considerable-la-deteccion-de-una-de-las-principales-causas-del-ictus-grave&s=actualitat&contentid=196597>

El tercer trabajo permitió validar el uso de la ecocardiografía ultra portátil de mano para el cribado de cardiopatía estructural embólica mayor en la fase aguda del ictus. En todos los estudios fueron examinadas las cuatro ventanas transtorácicas de rutina de examen (eje largo para esternal, eje corto para esternal, apical cuatro cámaras y subcostal cuatro cámaras).⁸² Los estudios fueron realizados a pie de cama del paciente en diferentes escenarios: urgencias, sala de TC, sala de angiografía o unidad de ictus sin demora en los tratamientos de reperfusión cerebral siguiendo la máxima “tiempo es cerebro” y el protocolo de ecografía en el punto de atención al paciente “point of care ultrasound (POCUS)”.

Figura 18: Estudio con ecocardiografía ultra portátil con la obtención de cuatro planos.



Primera parte de la figura : estudio focalizado realizado a pie de cama durante estudio VSCAN Stroke .

Segunda parte: ventanas ecocardiográficas: A, paraesternal eje largo; B, eje corto; C, apical 4 cámaras; D, subcostal 4 cámaras. Tomado de Beaulieu⁸²

En cuanto al estudio de validación de los estudios con ecocardiografía ultra portátil respecto a ETT, el 98,46% de los pacientes (128/130) fueron diagnosticados correctamente y el 1,54% (2/130) fueron erróneamente diagnosticados siendo la concordancia total entre ecocardiografía ultra portátil y ETT fue del 0,95. Además se evidenció la utilidad de la realización de estudios en fase aguda del ictus dada la detección de fuentes embólicas potencialmente transitorias en el 2.2% (4/ 18) de los casos: 2 trombos intracavitarios, una miocarditis y una miocardiopatía por Tako-Tsubo.

Por lo tanto, nuestros datos validan los dispositivos Holter wearable biotextil y la ecocardiografía ultra portátil como tecnología segura en pacientes que sufren un ictus agudo, se tratan de herramientas diagnósticas que se pueden adaptar a los protocolos de calidad en atención al ictus isquémico agudo sin alterar el manejo óptimo de los tratamientos de reperfusión, aportando valor añadido en la atención de los pacientes al permitir la detección de entidades con alto potencial embólico.

El protocolo de monitorización cardíaca precoz e intensiva permitió realizar un análisis detallado del porcentaje acumulado de detección de FA durante los 28 días desde el inicio del ictus categorizando la detección de FA en tres períodos preestablecidos. Considerando nuestros resultados, al menos el 20% de los episodios de FA sólo se observaron dentro de cada período. Por lo tanto, uno de cada cinco episodios de FA no habría sido diagnosticado sin una monitorización continua e intensiva durante el primer mes.

Nuestros resultados ponen de relieve la importancia de implantar protocolos diagnósticos que permiten identificar entidades clínicas que pueden pasar desapercibidas dada su presentación transitoria, rachas de FA paroxística identificadas sólo en uno de los períodos monitorizados, así como la presencia de trombos intracavitarios detectados en la fase aguda del ictus que potencialmente podrían embolizar en caso de demorar la exploración.

En el seguimiento de monitorización cardíaca continua durante 28 días, la detección de FA paroxística fue del 23,1% (61/264). 260 pacientes completaron el seguimiento de 2 años. Durante el seguimiento, la detección de FA más allá de los 28 días de seguimiento por protocolo fue del 6,53% (13/199). Entre los pacientes con detección de FA, se inició tratamiento anticoagulante en el 95,94% (71/74).

La tasa de detección de FA en nuestro estudio fue notablemente alta debido a que la mediana de edad de los pacientes fue más elevada que otros estudios de monitorización. Esto fue posible gracias a que el Holter biotextil wearable se adaptó bien al paciente anciano que es precisamente el que más riesgo tiene de presentar FA según estudios previos. Otros estudios sobre pacientes con ictus criptogénico informaron de una tasa de detección del 20 al 29% durante 30 días de monitorización pero se trataban de estudios retrospectivos.^{83,84} El estudio Embrace con diseño aleatorizado prospectivo de monitorización de 30 días en ictus criptogénico, reflejó una tasa de detección de FA del 16,1%. Cabe destacar que en el citado estudio, sólo el 61% de los pacientes incluidos

cumplieron con éxito el protocolo de monitorización. Además, la monitorización se inició en la mayor parte de los casos varias semanas tras el debut del ictus.²⁹ Sin embargo, en nuestro estudio la probabilidad de sufrir pérdidas en el seguimiento fue bajo porque monitorizamos de manera precoz en las primeras 72 horas del ictus y de manera ininterrumpida desde la fase aguda del ictus. Además, el cumplimiento fue adecuado para la monitorización de 28 días ya que las prendas fueron cómodas de vestir.

En relación a la identificación de marcadores predictores de FA, se realizó un análisis multivariante incluyendo las variables demográficas, neurológicas y cardíacas significativas en el modelo univariante (edad, oclusión de gran vaso, infarto hemorrágico, volumen de aurícula izquierda y BNP en sangre). La edad (OR 1.06; 95% CI 1.00–1.16) y la oclusión de gran vaso (OR 4.58, 95% CI 2.27–21.38) permanecieron como marcadores independientes de detección de FA a los 28 días.

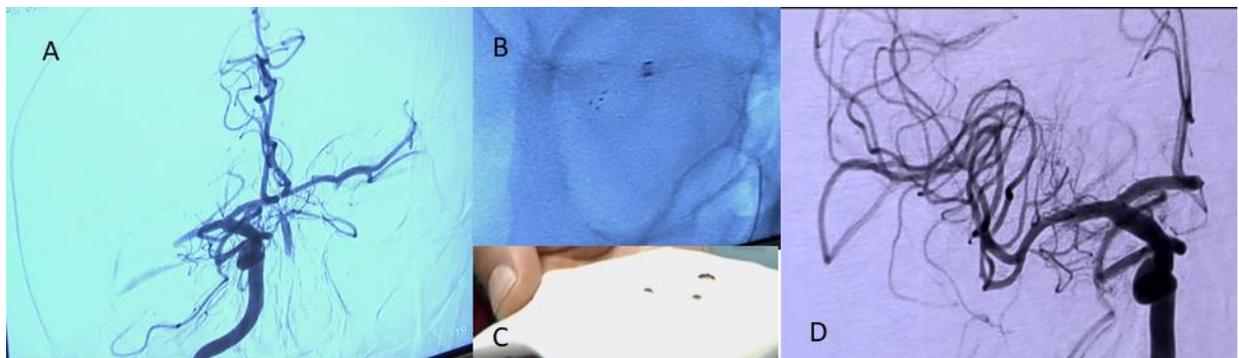
En el tercer trabajo en el que analizamos otra cohorte diferente evaluando la capacidad de detección de cardiopatías embólica estructural mayor por ecocardiografía ultra portátil, el análisis multivariante identificó la oclusión de gran vaso (odds ratio [OR]: 4.24, 95% Intervalo de Confianza (IC) 1.01-17.85) y el antecedente de insuficiencia cardíaca crónica (OR: 13.25, 95% IC: 3.54-49.50) como predictores independientes de detección de fuente embólica mayor mediante ecocardiografía ultra portátil. Asimismo, en cuanto a predictores de detección de FA entre los pacientes con ictus criptogénicos el análisis multivariante mostró que la oclusión de gran vaso (OR: 6.54, 95% CI: 1.62_26.27) y el Área de AI > 20 cm² (OR: 7.01, 95% CI 1.75-28.09) fueron marcadores independientes asociados a la detección de FA.

Los pacientes con detección temprana de FA presentaron marcadores de disfunción auricular evaluados por biomarcadores de imagen cardíaca (Volumen y Área de Aurícula izquierda) que ilustran una dilatación de cavidades cardíacas fruto de la sobrecarga crónica hemodinámica y de volumen, así como biomarcadores sanguíneos en el caso de BNP que se elevan en situaciones de insuficiencia cardíaca o FA. Los marcadores de disfunción auricular son altamente reproducibles en diferentes escenarios clínicos y se están empleando actualmente para la selección de pacientes en ensayos clínicos centrados en la prevención secundaria de pacientes con ictus criptogénico y cardiopatía atrial.⁸⁵ El ictus de etiología cardioembólica es el que más se ha relacionado con transformación hemorrágica debido al mecanismo de migración de trombo embólico, con reperfusión del

tejido isquémico infartado por disfunción de la circulación colateral leptomeníngea, no obstante su incidencia no es muy elevada y podría estar condicionado por otros factores concomitantes.⁸⁶ Como en nuestro estudio, múltiples trabajos han confirmado que la edad es uno de los principales factores relacionados con la detección de fibrilación auricular.¹⁴

En nuestros trabajos destaca la oclusión de gran vaso como biomarcador asociado a la detección de cardiopatía estructural embólica mayor y a la detección precoz de FA con independencia de la edad o de la disfunción auricular.

Figura 19: Trombectomía urgente exitosa en ictus agudo con oclusión de gran vaso.



A: arteriografía urgente muestra oclusión de arteria cerebral media derecha segmento M1; B: despliegue de dispositivo endovascular stent retriever en arteria ocluida traspasando trombo oclusivo ; C: fotografía de trombo extraído fragmentado ; D: arteriografía de control evidencia recanalización completa arterial.

Véase vídeo completo <https://www.ccma.cat/tv3/alacarta/programa/com-sactiva-el-codi-ictus/video/5637707/>

El concepto ESUS se ha descrito como el ictus de perfil embólico por neuroimagen sin atender al tamaño del trombo causante de oclusión de un vaso intracraneal. Las cámaras cardíacas que sufren la remodelación y fibrosis del miocardio representan un ecosistema proclive a la activación local de factores inflamatorios e interacción con componentes de la sangre, esto sumado a ciertas condiciones hemodinámicas de bajo flujo o estasis sanguíneo pueden precipitar la formación de trombos. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que la cardiopatía estructural embólica mayor y la FA oculta están relacionadas con las oclusiones de gran vaso porque se formaría un gran trombo dentro de las cámaras cardíacas ventriculares o auriculares con alto potencial embolígeno. En el caso de la formación de trombos en FA ocultas, según nuestros resultados se podría desprender que los trombos formados en la cavidad auricular y en la orejuela podrían ser generados en episodios de FA previos al ictus, puesto que suponemos que fueron episodios largos para

formar un trombo oclusivo, es probable que en el seguimiento presentaran un episodio de FA más precoz por disfunción auricular subyacente.

Por lo tanto, concluimos que los pacientes con ictus criptogénico secundarios a oclusión de gran vaso se benefician de un estudio diagnóstico avanzado que permite optimizar la estrategia de prevención secundaria.

7. CONCLUSIONES

- El protocolo Holter biotextil wearable para la monitorización precoz e intensiva es útil para la detección de FA y el estudio con ecocardiografía ultra portátil es fiable para la detección de cardiopatías estructurales embólicas mayores en el ictus agudo.
- La tasa de detección de FA en ictus criptogénico fue del 23 % en el primer mes de monitorización, siendo indicada la anticoagulación como prevención secundaria en el 95% de los pacientes diagnosticados.
- La oclusión de gran vaso y la edad fueron marcadores independientes de detección de FA en pacientes con ictus criptogénicos sometidos a monitorización cardíaca precoz intensiva.
- El Área de la Aurícula Izquierda $> 20 \text{ cm}^2$ por ecocardiografía ultra portátil fue un predictor independiente de FA en ictus criptogénico.
- La oclusión de gran vaso y el antecedente de Insuficiencia Cardíaca, fueron marcadores independientes de detección de cardiopatía embólica estructural mayor por ecocardiografía ultra portátil en la fase aguda del ictus criptogénico.

8 .LÍNEAS FUTURAS

Los protocolos diagnósticos adaptados a la detección de fuentes embólicas mayores, tiene como objetivo la optimización en la prevención secundaria en pacientes que han sufrido un ictus. Esta situación consideramos que es de especial relevancia en pacientes graves que requieren de tratamiento de reperfusión cerebral urgente.

El desarrollo y validación de tecnologías portables permite implementar protocolos diagnósticos avanzados en diferentes escenarios clínicos, desde el traslado del paciente de un entorno extra hospitalario hasta en diferentes fases del proceso hospitalario y seguimiento ambulatorio en su entorno natural. La atención del ictus agudo, donde la prioridad es la reperfusión cerebral es, es al mismo tiempo, una ventana diagnóstica extraordinaria para la comprensión de la fisiopatología y la etiopatogenia de la enfermedad cerebro vascular. Así bien, la neuroimagen es una herramienta esencial, nuestros trabajos han identificado que los pacientes con oclusión de gran vaso requieren de estudios diagnósticos avanzados. Cada vez se están desarrollando más protocolos de inteligencia artificial por neuroimagen que permiten la identificación de pacientes con ictus criptogénicos que intentan predecir mecanismos de causa cardioembólica,⁸⁵ La combinación de datos obtenidos mediante diferentes tecnologías puede ayudar a optimizar el tratamiento y la prevención de ictus graves. Asimismo, consideramos que los análisis de muestras biológicas obtenidos en las trombectomías mecánicas podrán ayudar a avanzar en el diagnóstico etiológico, optimizar el tratamiento en fase aguda, así como desarrollar estrategias de prevención personalizada y la identificación de futuras dianas terapéuticas.

En nuestros trabajos, aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con ictus criptogénico y oclusión de gran vaso fueron diagnosticados de FA durante el seguimiento, no obstante, no se llegó a identificar una fuente causal del ictus en el resto de pacientes. Nuestros trabajos han evidenciado el buen cumplimiento de la monitorización precoz y continuada durante el primer mes del ictus, pero debemos de seguir evaluando protocolos de monitorización a largo plazo en pacientes con alta sospecha de FA encubierta. Próximos estudios con dispositivos implantables subcutáneos para monitorización a largo plazo, así como protocolos que validen tecnologías portables de bajo coste como relojes inteligentes “ smartwatch”, servirán para avanzar en la identificación de pacientes con ictus criptogénico en alto riesgo de padecer una FA oculta . Los estudios a gran escala con

dispositivos ultra portables proporcionarán datos a gran escala o “ big data” para desarrollar algoritmos eléctricos basados en “ machine learning” que identifiquen individuos con arritmias potencialmente embolígenas.

En la presente Tesis Doctoral hemos combinado nuevas tecnologías en un sector de la población con alto riesgo de patología cardioembólica, lo cual tiene una alta capacidad de transferencia en la práctica clínica habitual.

Consideramos que el avance en investigación traslacional en centros hospitalarios de referencia debe de traducirse en protocolos asistenciales pragmáticos que sean reproducibles en gran escala, siempre priorizando la atención rápida y especializada del ictus agudo. Los protocolos avanzados de diagnóstico y de prevención secundaria deben de implementarse desde la fase hospitalaria dada la alta capacitación técnica de los centros de referencia para optimizar el riesgo de recidiva de nuevos ictus.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Katan, M. and Luft, A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*.2018; 38(2): 208-211.
2. Arias-Rivas, S., Vivancos-Mora, J. and Castillo, J. [Epidemiology of the subtypes of stroke in hospitalised patients attended by neurologists: results of the EPICES registry (I)]. *Rev Neurol*.2012; 54(7): 385-93.
3. Diaz-Guzman, J., Egido, J. A., Gabriel-Sanchez, R., Barbera-Comes, G., Fuentes-Gimeno, B. and Fernandez-Perez, C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*.2012; 34(4): 272-81.
4. Saver J. Time Is Brain—Quantified .*Stroke*. 2006 Jan; 37(1):263-6.
5. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.2018; 49(3): e46-e110.
6. Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuya, P., et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*.2018; 378(1): 11-21.
7. Tiedt, S., Herzberg, M., Kupper, C., Feil, K., Kellert, L., Dorn, F., et al. Stroke Etiology Modifies the Effect of Endovascular Treatment in Acute Stroke. *Stroke*.2020; 51(3): 1014-1016.
8. Radu RA,Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Aug; 159:93-106.
9. Adams, H. P., Jr., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*.1993; 24(1): 35-41.
10. Gutierrez-Zuñiga R, Fuentes B, Diez-Tejedor E . Cryptogenic stroke. A non-diagnosis. *Med Clin (Barc)*. 2018 Aug 10;151(3):116-122.
11. Wu, L. A., Malouf, J. F., Dearani, J. A., Hagler, D. J., Reeder, G. S., Petty, G. W., et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med*.2004; 164(9): 950-6.
12. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*. 2004;25:1734-40 .

13. Bejot, Y., Bailly, H., Durier, J. and Giroud, M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.*2016; 45(12 Pt 2): e391-e398.
14. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45:2599-2605.
15. Wolf PA, Abbott RD, Kannel W. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983-8.
16. Kamel, H. and Healey, J. S. Cardioembolic Stroke. *Circ Res.*2017; 120(3): 514-526.
17. Khan, A. A. and Lip, G. Y. H. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res.*2019; 115(1): 31-45.
18. Saric, M., Armour, A. C., Arnaout, M. S., Chaudhry, F. A., Grimm, R. A., Kronzon, I., et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr.*2016; 29(1): 1-42.
19. Di Biase, L., Santangeli, P., Anselmino, M., Mohanty, P., Salvetti, I., Gili, S., et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.*2012; 60(6): 531-8.
20. Uretsky, S., Shah, A., Bangalore, S., Rosenberg, L., Sarji, R., Cantales, D. R., et al. Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. *Eur J Echocardiogr.*2009; 10(3): 363-71.
21. Wu, N., Tong, S., Xiang, Y., Wu, L., Xu, B., Zhang, Y., et al. Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: a meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.*2015; 10(4): e0124716.
22. Llombart, V., Antolin-Fontes, A., Bustamante, A., Giralt, D., Rost, N. S., Furie, K., et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke.*2015; 46(5): 1187-95.
23. Pala, E., Pagola, J., Juega, J., Francisco-Pascual, J., Bustamante, A., Penalba, A., et al. B-type natriuretic peptide over N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict incident atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Eur J Neurol.*2020.
24. Ricci B, Chang AD, Hemendinger M, Dakay K, Cutting S, Burton T et al. A Simple Score That Predicts Paroxysmal Atrial Fibrillation on Outpatient Cardiac

- Monitoring after Embolic Stroke of Unknown Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Jun;27(6):1692-1696
25. Pagola, J., Gonzalez-Alujas, T., Flores, A., Muchada, M., Rodriguez-Luna, D., Sero, L., et al. Left atria strain is a surrogate marker for detection of atrial fibrillation in cryptogenic strokes. *Stroke.*2014; 45(8): e164-6.
26. Deferm, S., Bertrand, P. B., Churchill, T. W., Sharma, R., Vandervoort, P. M., Schwamm, L. H., et al. Left Atrial Mechanics Assessed Early during Hospitalization for Cryptogenic Stroke Are Associated with Occult Atrial Fibrillation: A Speckle-Tracking Strain Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr.*2020.
27. Rasmussen, S. M. A., Olsen, F. J., Jorgensen, P. G., Fritz-Hansen, T., Jespersen, T., Gislason, G., et al. Utility of left atrial strain for predicting atrial fibrillation following ischemic stroke. *Int J Cardiovasc Imaging.*2019; 35(9): 1605-1613.
28. Acampa, M., Lazzerini, P. E., Guideri, F., Tassi, R., Andreini, I., Domenichelli, C., et al. Electrocardiographic Predictors of Silent Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Heart Lung Circ.*2019; 28(11): 1664-1669
29. Gladstone, D. J., Dorian, P., Spring, M., Panzov, V., Mamdani, M., Healey, J. S., et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke.*2015; 46(4): 936-41.
30. Bernstein, R. A., Di Lazzaro, V., Rymer, M. M., Passman, R. S., Brachmann, J., Morillo, C. A., et al. Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis.*2015; 40(1-2): 91-6.
31. Thijs, V. N., Brachmann, J., Morillo, C. A., Passman, R. S., Sanna, T., Bernstein, R. A., et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology.*2016; 86(3): 261-9.
32. Rodriguez-Yanez, M., Arias-Rivas, S., Santamaria-Cadavid, M., Sobrino, T., Castillo, J. and Blanco, M. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Neurology.*2013; 81(5): 444-7.
33. Kneihsl, M., Gattringer, T., Bisping, E., Scherr, D., Raggam, R., Mangge, H., et al. Blood Biomarkers of Heart Failure and Hypercoagulation to Identify Atrial Fibrillation-Related Stroke. *Stroke.*2019; 50(8): 2223-2226.

34. Suissa, L., Bresch, S., Lachaud, S. and Mahagne, M. H. Brain natriuretic peptide: a relevant marker to rule out delayed atrial fibrillation in stroke patient. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*2013; 22(7): e103-10.
35. Healey, J. S., Martin, J. L., Duncan, A., Connolly, S. J., Ha, A. H., Morillo, C. A., et al. Pacemaker-detected atrial fibrillation in patients with pacemakers: prevalence, predictors, and current use of oral anticoagulation. *Can J Cardiol.*2013; 29(2): 224-8.
36. Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomstrom-Lundqvist, C., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.*2020.
37. Glotzer, T. V., Hellkamp, A. S., Zimmerman, J., Sweeney, M. O., Yee, R., Marinichak, R., et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation.*2003; 107(12): 1614-9.
38. Freedman, B., Camm, J., Calkins, H., Healey, J. S., Rosenqvist, M., Wang, J., et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.*2017; 135(19): 1851-1867.
39. Desteghe, L., Raymaekers, Z., Lutin, M., Vijgen, J., Dilling-Boer, D., Koopman, P., et al. Performance of handheld electrocardiogram devices to detect atrial fibrillation in a cardiology and geriatric ward setting. *Europace.*2017; 19(1): 29-39.
40. Willits, I., Keltie, K., Craig, J. and Sims, A. WatchBP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy.*2014; 12(3): 255-65.
41. Turakhia, M. P., Ullal, A. J., Hoang, D. D., Than, C. T., Miller, J. D., Friday, K. J., et al. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). *Clin Cardiol.*2015; 38(5): 285-92.
42. Varma, N., Cygankiewicz, I., Turakhia, M. P., Heidbuchel, H., Hu, Y. F., Chen, L. Y., et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS Expert Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive

- Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia-Pacific Heart Rhythm Society. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*2021; 14(2): e009204.
43. Balsam, P., Lodzinski, P., Tyminska, A., Ozieranski, K., Januszkiewicz, L., Glowczynska, R., et al. Study design and rationale for biomedical shirt-based electrocardiography monitoring in relevant clinical situations: ECG-shirt study. *Cardiol J.*2017; 25(1): 52-59
44. Rojo-Martinez, E., Sandin-Fuentes, M., Calleja-Sanz, A. I., Cortijo-Garcia, E., Garcia-Bermejo, P., Ruiz-Pinero, M., et al. High performance of an implantable Holter monitor in the detection of concealed paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke and a suspected embolic mechanism. *Rev Neurol.*2013; 57(6): 251-7.
45. Schnabel, R. B., Haeusler, K. G., Healey, J. S., Freedman, B., Boriani, G., Brachmann, J., et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.*2019; 140(22): 1834-1850..
46. Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., Bravata, D. M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M. D., et al. 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. *Stroke.*2014; 45(7): 2160-236.
47. Sposato, L. A., Cipriano, L. E., Saposnik, G., Ruiz Vargas, E., Riccio, P. M. and Hachinski, V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*2015; 14(4): 377-87.
48. Rizos, T., Guntner, J., Jenetzky, E., Marquardt, L., Reichardt, C., Becker, R., et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke.*2012; 43(10): 2689-94.
49. Bhatt, A., Majid, A., Razak, A., Kassab, M., Hussain, S. and Safdar, A. Predictors of occult paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic strokes detected by long-term noninvasive cardiac monitoring. *Stroke Res Treat.*2011; 2011: 172074.
50. Sanna, T., Diener, H. C., Passman, R. S., Di Lazzaro, V., Bernstein, R. A., Morillo, C. A., et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.*2014; 370(26): 2478-86.

51. Cuadrado-Godia, E., Benito, B., Ois, A., Valles, E., Rodriguez-Campello, A., Giralt-Steinhauer, E., et al. Ultra-early continuous cardiac monitoring improves atrial fibrillation detection and prognosis of patients with cryptogenic stroke. *Eur J Neurol*.2019; 27(2): 244-250.
52. .Yaghi, S. and Elkind, M. S. Cryptogenic stroke: A diagnostic challenge. *Neurol Clin Pract*.2014; 4(5): 386-393.
53. Kang, D. W., Chalela, J. A., Ezzeddine, M. A. and Warach, S. Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch Neurol*.2003; 60(12): 1730-4.
54. Yang, H., Nassif, M., Khairy, P., de Groot, J. R., Roos, Y., de Winter, R. J., et al. Cardiac diagnostic work-up of ischaemic stroke. *Eur Heart J*.2018; 39(20): 1851-1860.
55. Jugdutt, B. I. and Sivaram, C. A. Prospective two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombus and embolism after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*.1989; 13(3): 554-64.
56. Pagola, J., Pagola, C., Juega, J., Gonzalez-Alujas, T., Alvarez-Sabin, J. and Molina, C. A. The Role of Echocardiography Screening at the Stroke Unit. *Front Neurol*.2020; 11: 1003.
57. Pepi, M., Evangelista, A., Nihoyannopoulos, P., Flachskampf, F. A., Athanassopoulos, G., Colonna, P., et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*.2010; 11(6): 461-76.
58. Wu, L. A., Malouf, J. F., Dearani, J. A., Hagler, D. J., Reeder, G. S., Petty, G. W., et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med*.2004; 164(9): 950-6.
59. Overell, J. R., Bone, I. and Lees, K. R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*.2000; 55(8): 1172-9.
60. Izumo, M. and Akashi, Y. J. Role of echocardiography for takotsubo cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Cardiovasc Diagn Ther*.2018; 8(1): 90-100.
61. Groeneveld, N. S., Guglielmi, V., Leeftang, M. M. G., Matthijs Boekholdt, S., Nils Planken, R., Roos, Y., et al. CT angiography vs echocardiography for detection of

- cardiac thrombi in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*.2020; 267(6): 1793-1801
62. Camen, S., Haeusler, K. G. and Schnabel, R. B. Cardiac imaging after ischemic stroke : Echocardiography, CT, or MRI? *Herz*.2019; 44(4): 296-303.
63. Lee, K., Hur, J., Hong, S. R., Suh, Y. J., Im, D. J., Kim, Y. J., et al. Predictors of Recurrent Stroke in Patients with Ischemic Stroke: Comparison Study between Transesophageal Echocardiography and Cardiac CT. *Radiology*.2015; 276(2): 381-9.
64. Coutinho, J. M., Derkatch, S., Potvin, A. R., Tomlinson, G., Kiehl, T. R., Silver, F. L., et al. Nonstenotic carotid plaque on CT angiography in patients with cryptogenic stroke. *Neurology*.2016; 87(7): 665-72
65. Kamtchum-Tatuene, J., Wilman, A., Saqquq, M., Shuaib, A. and Jickling, G. C. Carotid Plaque With High-Risk Features in Embolic Stroke of Undetermined Source: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*.2020; 51(1): 311-314.
66. Brinjikji, W., Huston, J., 3rd, Rabinstein, A. A., Kim, G. M., Lerman, A. and Lanzino, G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg*.2016; 124(1): 27-42.
67. Arenillas, J. F., Dieleman, N. and Bos, D. Intracranial arterial wall imaging: Techniques, clinical applicability, and future perspectives. *Int J Stroke*.2019; 14(6): 564-573.
68. van den Wijngaard, I. R., Holswilder, G., van Walderveen, M. A., Algra, A., Wermer, M. J., Zaidat, O. O., et al. Treatment and imaging of intracranial atherosclerotic stenosis: current perspectives and future directions. *Brain Behav*.2016; 6(11): e00536.
69. Mac Grory, B., Emmer, B. J., Roosendaal, S. D., Zagzag, D., Yaghi, S. and Nossek, E. Carotid web: an occult mechanism of embolic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2020; 91(12): 1283-1289.
70. Bang, O. Y., Ovbiagele, B. and Kim, J. S. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke*.2014; 45(4): 1186-94.
71. Dargazanli, C., Rigau, V., Eker, O., Riquelme Bareiro, C., Machi, P., Gascou, G., et al. High CD3+ Cells in Intracranial Thrombi Represent a Biomarker of Atherothrombotic Stroke. *PLoS One*.2016; 11(5): e0154945.

72. Fitzgerald, S. and Brinjikji, W. Response by Fitzgerald and Brinjikji to Letter Regarding Article, "Platelet-Rich Emboli in Cerebral Large Vessel Occlusion Are Associated With a Large Artery Atherosclerosis Source". *Stroke*.2019; 50(10): e298.
73. Boeckh-Behrens, T., Kleine, J. F., Zimmer, C., Neff, F., Scheipl, F., Pelisek, J., et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*.2016; 47(7): 1864-71.
74. De Meyer, S. F., Andersson, T., Baxter, B., Bendszus, M., Brouwer, P., Brinjikji, W., et al. Analyses of thrombi in acute ischemic stroke: A consensus statement on current knowledge and future directions. *Int J Stroke*.2017; 12(6): 606-614.
75. Hart, R. G., Diener, H. C., Coutts, S. B., Easton, J. D., Granger, C. B., O'Donnell, M. J., et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*.2014; 13(4): 429-38.
76. Hart, R. G., Sharma, M., Mundl, H., Kasner, S. E., Bangdiwala, S. I., Berkowitz, S. D., et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*.2018; 378(23): 2191-2201.
77. Diener, H. C., Sacco, R. L., Easton, J. D., Granger, C. B., Bernstein, R. A., Uchiyama, S., et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*.2019; 380(20): 1906-1917.
78. Fuentes, B., Gutierrez-Zuniga, R. and Diez-Tejedor, E. It's Time to Say Goodbye to the ESUS Construct. *Front Neurol*.2020; 11: 653.
79. Giruparajah, M., Bosch, J., Vanassche, T., Mattina, K., Connolly, S. J., Pater, C., et al. Global survey of the diagnostic evaluation and management of cryptogenic ischemic stroke. *Int J Stroke*.2015; 10(7): 1031-6.
80. Saver, J. L. CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*.2016; 374(21): 2065-74
81. Arenillas J, Carneado-Ruiz J, Toquero J, Lobato P, Pachón M, Palacio E et al. Recomendaciones para la monitorización de ictus Criptogénico. [Internet] 2019. Disponible en: https://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/es-es/hcp/documents/guias/Recomendaciones_monitorizacion_cardiaca_pacientes_ictus_criptogenico.pdf?sf107078661=1.
82. Beaulieu, Y. Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill. *Crit Care Med*.2007; 35(5 Suppl): S235-49.

83. Tayal, A. H., Tian, M., Kelly, K. M., Jones, S. C., Wright, D. G., Singh, D., et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*.2008; 71(21): 1696-701.
84. Elijovich, L., Josephson, S. A., Fung, G. L. and Smith, W. S. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.2009; 18(3): 185-9.
85. Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch Y. et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J. Stroke*. 2019;14(2):207-214.
86. Alvarez-Sabin, J., Maisterra, O., Santamarina, E. and Kase, C. S. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol*.2013; 12(7): 689-705.
87. Kamel, H., Navi, B. B., Parikh, N. S., Merkler, A. E., Okin, P. M., Devereux, R. B., et al. Machine Learning Prediction of Stroke Mechanism in Embolic Strokes of Undetermined Source. *Stroke*.2020; 51(9): e203-e210.