

Algoritmo diagnóstico y terapéutico en el infarto cerebral embólico de causa indeterminada

Diagnostic and therapeutic algorithm in embolic stroke of undetermined cause

Eduardo Morales Carmenates^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-1747-1621>

Ginette Amelia Vargas Abreu² <https://orcid.org/0000-0002-3667-597X>

Alejandro Bustamante Sotolongo³ <https://orcid.org/0000-0002-7408-226X>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Servicio de Neurología. Unidad de ictus. La Habana, Cuba.

²Instituto de Neurología y Neurocirugía. Departamento de Neurología. La Habana, Cuba.

³Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”. Servicio de Psiquiatría. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dado900511@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir un algoritmo diagnóstico que facilite individualizar los pilares de la profilaxis secundaria en los pacientes con ictus embólico indeterminado.

Adquisición de la evidencia: Se realizó una revisión sistemática de los estudios publicados desde 2014 hasta 2019 sobre los aspectos clínicos, imagenológicos y terapéuticos del espectro del ictus embólico indeterminado. Se consultaron las bases de datos de Medline (PubMed), SciELO, Cochrane y Google Académico. Se tuvo en cuenta los artículos originales, publicados en revistas sometidas a revisión por pares, que incluyeran pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infarto embólico indeterminado.

Resultados: El ictus embólico indeterminado representa 21 % de los infartos cerebrales en menores de 50 años. Se define como un infarto de tipo no-lacunar,

sin evidencia de estenosis arterial significativa o fuente cardioembólica. Son más probables los infartos corticales leves asociados a embolismo paradójico en jóvenes sin factores de riesgo vascular. En edades avanzadas predominan el embolismo cardiaco y el mecanismo arteria-arteria por placas subestenóticas cervicales y aórticas. Se distinguen dos fenotipos etiológicos opuestos: aquellos con sustrato aterotrombótico y formación de trombos blanco que se benefician de la antiagregación, y los que se deben a la producción de trombos rojos donde la anticoagulación es de elección.

Conclusiones: La inclusión de los ictus embólicos indeterminados, como un fenotipo clínico, posibilita la realización en los pacientes que lo padecen de un algoritmo diagnóstico estratificado con exámenes complementarios más avanzados, para disminuir los casos que permanecen criptogénicos. Sin embargo, estos enfermos representan un amplio y heterogéneo grupo que no permite generalizar el uso de la anticoagulación.

Palabras clave: embolismo; ictus criptogénico; ateromatosis subestenótica; fibrilación auricular paroxística; cardiopatía atrial; foramen oval permeable.

ABSTRACT

Objective: To describe a diagnostic algorithm that facilitates individualizing the pillars of secondary prophylaxis in patients with indeterminate embolic stroke.

Acquisition of evidence: A systematic review of the studies published from 2014 to 2019 on the clinical, imaging and therapeutic aspects of the spectrum of indeterminate embolic stroke was carried out. We consulted Medline (PubMed), SciELO, Cochrane and Google Scholar databases. Original articles, published in peer-reviewed journals, which included patients older than 18 years with an indeterminate embolic infarction diagnosis were taken into account.

Results: Indeterminate embolic stroke represents 21% of cerebral infarcts in people younger than 50 years. It is defined as a non-lacunar infarct, with no evidence of significant arterial stenosis or cardioembolic source. Mild cortical infarcts associated with paradoxical embolism are more likely in young people without vascular risk factors. In advanced ages, cardiac embolism and the artery-artery mechanism predominate due to cervical and aortic substenotic plaques. Two opposite etiological phenotypes are distinguished: those with an

atherothrombotic substrate and white thrombus formation that benefit from antiaggregation, and those due to the production of red thrombi where anticoagulation is the therapy of choice.

Conclusions: Including indeterminate embolic strokes, as a clinical phenotype, makes it possible to perform a stratified diagnostic algorithm with more advanced complementary tests in patients who suffer from it, to reduce the cases that remain cryptogenic. However, these patients represent a large and heterogeneous group that does not allow generalization of the use of anticoagulation.

Keywords: embolism; cryptogenic stroke; substenotic atheromatosis; paroxysmal atrial fibrillation; atrial heart disease; foramen oval permeable.

Recibido: 17/10/2019

Aprobado: 15/04/2020

Introducción

Actualmente, la enfermedad cerebrovascular (ECV) representa la segunda causa más frecuente de discapacidad y de mortalidad a nivel global. Hay un aproximado de 6,5 millones de muertes por año debido a esta enfermedad. Se espera un elevado aumento para 2025, con cifras de 1,5 millones de europeos que experimentarán un ictus cada año.⁽¹⁾

Luego de la evaluación inicial, un tercio de los ictus isquémicos se mantienen sin una causa identificada.^(2,3) Dicho comportamiento fue incluido desde 1993 en los criterios TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) bajo el término de ictus criptogénico. Este sistema resultó altamente inespecífico, con una evidente falta de consenso a la hora de incluir a los pacientes bajo el término de criptogénico, pues tenía en cuenta tanto los que presentaban una evaluación incompleta, como aquellos con más de una causa posible.^(4,5,6,7) Por otra parte, unificaba dentro del término cardioembólico tanto las fuentes embolígenas cardiacas bien definidas, como aquellas de menor certeza, como lo es el foramen oval permeable (FOP).⁽⁸⁾

En 2007, el Sistema de clasificación causal del ictus (CCS, por sus siglas en inglés) propuso dividir este gran grupo indeterminado en varios subgrupos (criptogénico embólico, otro criptogénico, evaluación incompleta y no clasificable).⁽⁹⁾

Debido a que a gran parte de los ictus criptogénicos inicialmente se les detecta una fibrilación auricular (FA) paroxística durante el seguimiento, se creó en 2014 el término ictus criptogénico no lacunar de fuente embólica, conocido como ESUS (*embolic stroke of unknown source*) por la *Cryptogenic Stroke / ESUS International Working Group*. El objetivo fue separar aquellos con características clínicas y radiológicas que sugirieran una fuente embólica distante más que una oclusión cerebral *in situ* de pequeño vaso, para proporcionar, al menos, a un porcentaje de este subgrupo de pacientes, los beneficios de la anticoagulación.^(2,3,10,11)

Uno de cada seis ictus isquémicos (17 % - 19 %) es clasificado como infarto embólico de fuente indeterminada (ESUS, por sus siglas en inglés). Ello representa entre 80 % - 90 % del subgrupo clasificado inicialmente como criptogénico, lo cual se asocia con un riesgo de recurrencia de 5 % por año.^(3,8,10,12,13,14) Este subtipo es aún más relevante en el adulto joven; en él más de 50 % de los ictus se quedan sin una etiología determinada, luego de una evaluación inicial.⁽⁸⁾

Este trabajo tuvo como objetivo describir un algoritmo diagnóstico que facilite individualizar los pilares de la profilaxis secundaria en los pacientes con ictus embólico indeterminado

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se llevó a cabo una revisión sistemática en las bases de datos Medline (vía PubMed), SciELO, Cochrane y Google Académico. Se tuvo en cuenta aquellos artículos científicos que reflejaran una evaluación de pacientes con infarto cerebral indeterminado de fuente embólica. Se utilizaron los términos de búsqueda: *embolic stroke of unknown source* o ESUS, lo cual se combinó con “ictus criptogénico o infarto embólico”. Se revisaron artículos en español e inglés, entre 2014 y septiembre de 2019. Así mismo, se realizó una búsqueda de literatura secundaria, con el fin de acotar otras vías de publicación.

Inicialmente, se seleccionaron 62 artículos, de los cuales solo 54 contenían información de interés sobre el espectro ESUS y el ictus criptogénico. La selección final de los artículos se llevó a cabo siguiendo los siguientes criterios de inclusión:

1. Artículos originales publicados en revistas sometidas a revisión por pares.
2. Artículos que evaluaran la población adulta (mayor de 18 años).
3. Artículos que evaluaran pacientes con diagnóstico de ESUS, según criterios de *Hart* y otros.⁽¹⁰⁾

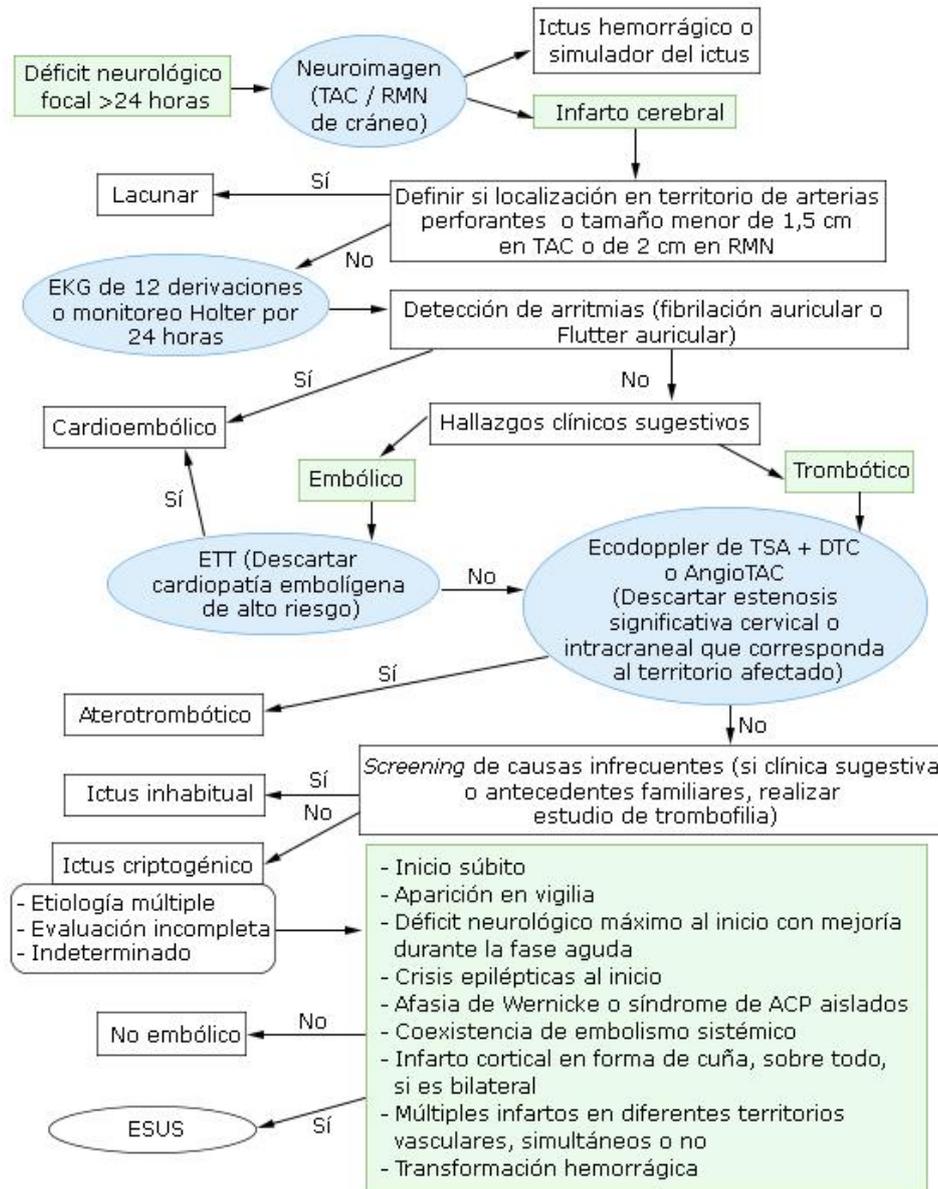
Algoritmo para el diagnóstico del infarto embólico de fuente indeterminada

El infarto embólico de fuente indeterminada constituye un grupo heterogéneo de infartos cerebrales criptogénicos, sugestivos de tener un origen embólico. Para su inclusión en este subtipo es imprescindible descartar la etiología lacunar y que, luego de la evaluación vascular completa, no se identifique una causa cardioembólica mayor, ni una obstrucción ateromatosa significativa de las arterias del territorio infartado.^(7,10,12,15) Con el fin de establecer su diagnóstico, debe realizarse un algoritmo que incluya:^(3,4,10,12,15,16) (Fig. 1)

- 1- Neuroimagen para confirmar el infarto cerebral y excluir la etiología lacunar, según la topografía y el tamaño del área isquémica:
 - Lacunar: infarto subcortical en la distribución de las pequeñas arterias perforantes [$<1,5$ cm en tomografía axial computarizada (TAC) o <2 cm en la resonancia magnética nuclear (RMN)]; se incluye el puente y mesencéfalo.
 - No son considerados lacunares: infartos múltiples simultáneos, pequeños y profundos; infarto bulbar lateral ni cerebeloso.
 - Se excluyen los pacientes con síndromes lacunares clásicos, sin evidencia de lesión en la neuroimagen.
- 2- Exploración cardíaca [electrocardiograma (EKG) de 12 derivaciones, ecocardiograma transtorácico (ETT) y monitoreo Holter por 24 horas] para

- determinar la ausencia de origen cardioembólico de alto riesgo [FA permanente o paroxística, trombo intracardiaco, *flutter* auricular sostenido, válvula protésica, mixoma auricular u otro tumor cardiaco, estenosis mitral severa, disfunción ventricular severa con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <30 %, infarto del miocardio reciente (<4 semanas), vegetaciones valvulares o endocarditis infecciosa].
- 3- Imagen neurovascular (ultrasonografía doppler cervical y transcraneal, angiotomografía o angiorresonancia) para objetivizar la ausencia de estenosis arterial ≥ 50 % de vasos cervicales o intracraneales correspondientes al territorio infartado; y para excluir las vasculopatías no ateroscleróticas infrecuentes (principalmente, la disección arterial).
 - 4- Ausencia de otra causa específica infrecuente de ECV (arteritis, disección arterial, síndrome de vasoconstricción cerebral o uso de drogas).

En su concepción, *Hart* y otros no incluyeron dentro del algoritmo diagnóstico obligatorio de pacientes con sospecha de ESUS la evaluación del cayado aórtico, ni los estudios especiales de trombofilia, a menos que existiera antecedente personal o familiar de trombosis inusual o signos sistémicos sugestivo de estados protrombóticos.⁽¹⁰⁾ Tampoco están incluidos la realización de ecocardiograma transesofágico (ETE) y la monitorización cardiaca prolongada.⁽⁷⁾ Sin embargo, estas pruebas tienen un protagonismo esencial si, una vez desarrollado el algoritmo anterior, no se detecta la fuente embolígena. En el caso del ETE, no solo es capaz de determinar el mecanismo subyacente en más de la mitad de los casos, sino que en 8 % modifica la conducta terapéutica de iniciar anticoagulación (Ejemplo: cierre del FOP y administración de antimicrobianos al detectar una endocarditis infecciosa).^(15,17,18)



TAC: tomografía axial computarizada, RMN: Resonancia magnética nuclear, EKG: electrocardiograma, ETT: ecocardiograma transtorácico, TSA: tronco supraórtico, DTC: Doppler transcraneal, ACP: arteria cerebral posterior, ESUS: infarto embólico de fuente indeterminada.

Fig. 1 - Algoritmo diagnóstico del ictus isquémico, basado en la clasificación de la TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke).

Hallazgos clínicos e imagenológicos sugestivos

Existen múltiples hallazgos clínicos que elevan la probabilidad de origen embólico ante un ictus criptogénico. Es el caso del inicio súbito del ESUS con desarrollo de los síntomas en minutos y un déficit neurológico máximo en el momento inicial. Puede evidenciarse una mejoría clínica durante la fase aguda, debido a una recanalización espontánea al fragmentarse el émbolo que solo está ligeramente adherido a la pared arterial, lo cual constituye el signo cardinal del ictus embólico.^(10,17)

Entre las características que sugieren una etiología embólica (Fig. 2) en la neuroimagen están los infartos con topografía cortical, aquellos con forma de cuña o la presencia de múltiples lesiones agudas que ocupan territorios vasculares diferentes. Estos rasgos han sido encontrados en 65 % de los ictus criptogénicos.^(17,19,20) También es sugestivo de embolismo cerebral el hallazgo imagenológico de un flujo sanguíneo normal en la arteria, que suple el territorio infartado o la presencia de transformación hemorrágica por reperfusión del área isquémica. Así mismo, en ictus indeterminados con clínica y tomografía que evidencian una lesión única, la RMN puede identificar infartos silentes en otros territorios vasculares que apuntan también a un mecanismo cardioaórtico.⁽¹⁹⁾ Afirmando esto, *Perera* y otros reportaron en su estudio que a 77 % de sus casos se le realizó RMN y en un 40 % de ellos se observó un infarto antiguo.⁽¹⁴⁾

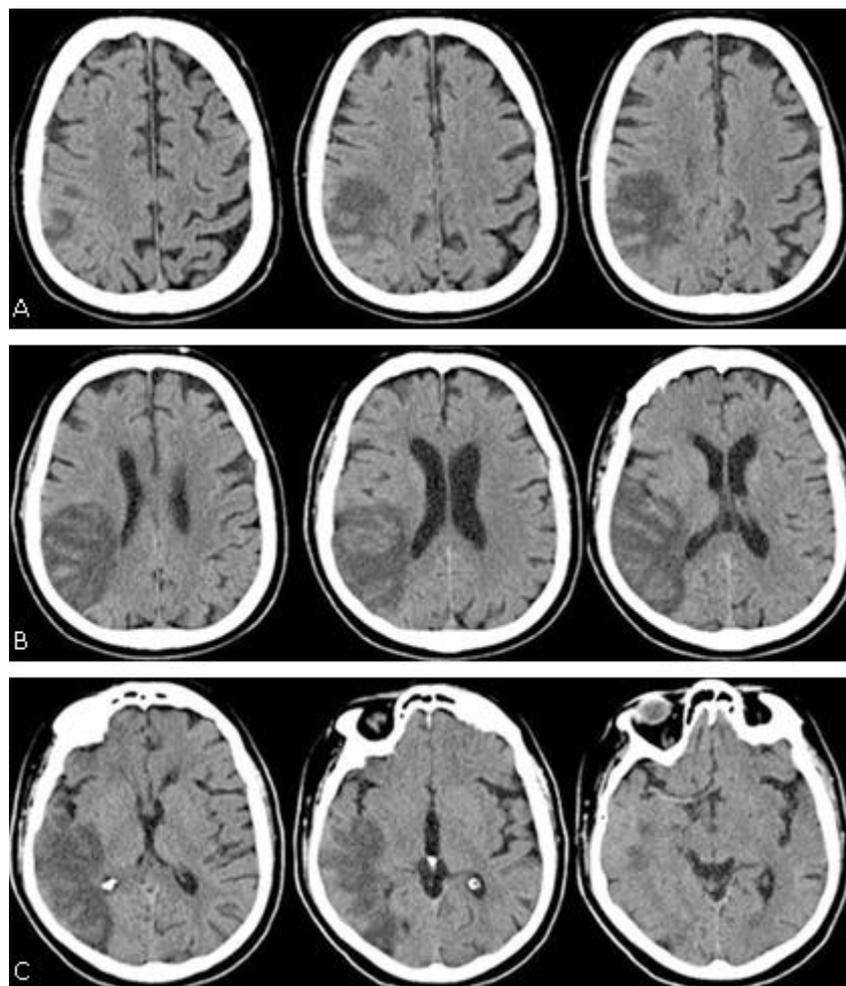


Fig. 2 - Hallazgos imagenológicos sugestivos de infarto embólico en un paciente de 62 años. A, B y C) Localización cortical, en forma de cuña y con transformación hemorrágica. C) En la última imagen se observa arteria cerebral media derecha hiperdensa.

Espectro etiológico

Una vez se confirma el diagnóstico de infarto embólico de origen incierto, el siguiente paso es considerar el amplio abanico de posibles fuentes embolígenas (Cuadro 1). Existe el criterio global de que ante el embolismo cerebral criptogénico debe buscarse una fuente cardioembólica oculta. Se ha estimado que 58 % de los pacientes con ESUS son debido a embolismo cardiaco.⁽¹⁰⁾ Sin embargo, es controversial que las fuentes cardioembólicas menores son frecuentemente hallazgos coincidentes y, por tanto, no siempre queda establecido su relación causa-efecto.

Cuadro 1 - Causas potenciales de ESUS, según Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group^(4,6,7,10,16,22)

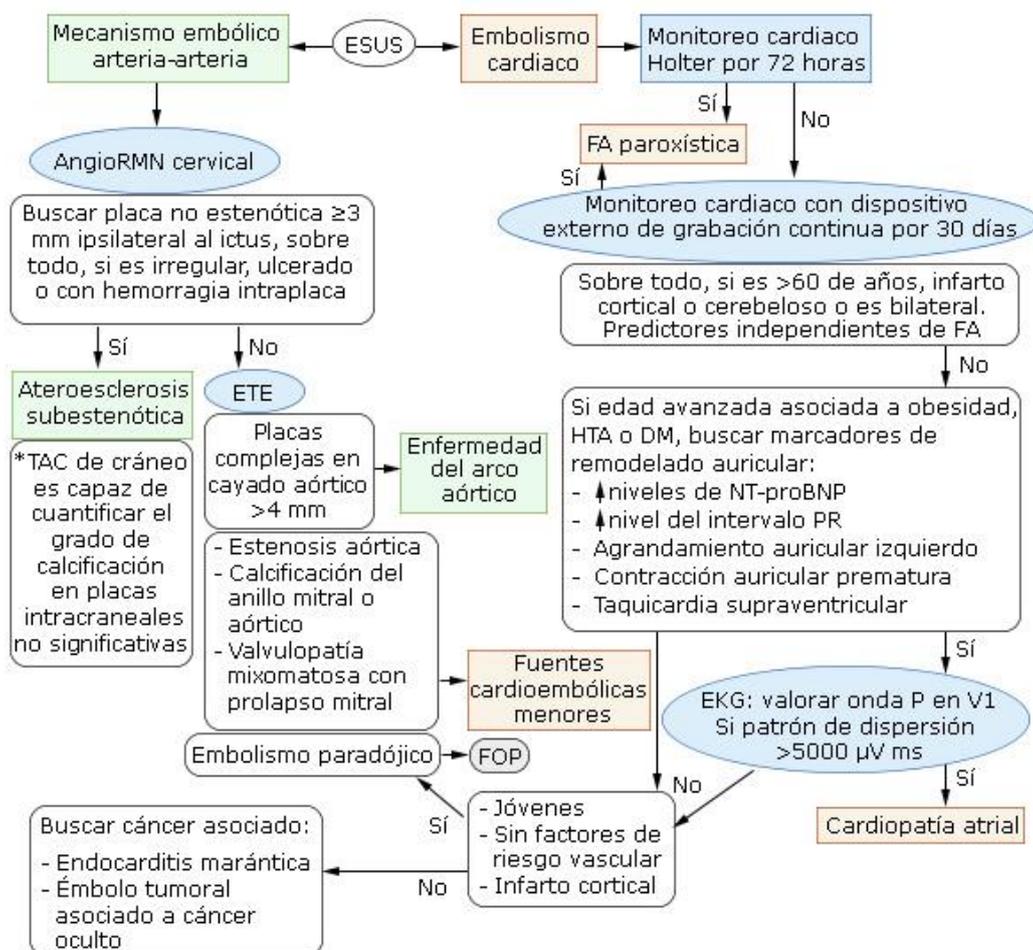
1) Fibrilación auricular paroxística oculta	
2) Fuentes cardioembólicas menores	
Valvulares	
Mitrál	Aórtica
<ul style="list-style-type: none"> - Valvulopatía mixomatosa con prolapso mitral - Calcificación del anillo mitral 	<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis valvular aórtica - Calcificación del anillo valvular aórtico
Disritmias no auriculares y estasis	
<ul style="list-style-type: none"> - Asistolia auricular y síndrome del seno enfermo - Episodios de taquicardia auricular - Estasis sanguínea con reducción del flujo o ecodensidades espontáneas dentro de la orejuela auricular 	
Anomalías en la estructura auricular	Ventrículo izquierdo
<ul style="list-style-type: none"> - Aneurisma del septum auricular - Red de Chiari 	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción diastólica o sistólica moderada (regional o global) - Fibrosis endomiocárdica
3) Embolia aterotrombótica	
<ul style="list-style-type: none"> - Placas en cayado aórtico - Placas ulceradas subestenóticas en vasos cervicales (Ambas ipsilaterales) 	
4) Cáncer asociado	
<ul style="list-style-type: none"> - Endocarditis trombótica no bacteriana oculta - Émbolo tumoral asociado a cáncer oculto 	
5) Embolismo paradójico	
<ul style="list-style-type: none"> - Foramen oval permeable (FOP) - Anomalías del septum auricular - Fístula arteriovenosa pulmonar 	
6) Embolismo indeterminado	
<ul style="list-style-type: none"> - Fuentes embólicas múltiples - Fuente indeterminada 	

Se ha demostrado que la composición del trombo difiere en dependencia de su mecanismo fisiopatológico, lo cual permite dividir los ictus en cardioembólicos y no cardioembólicos. Los primeros se denominan trombos rojos y son ricos en fibrina y leucocitos, mientras que en los de origen no cardíaco (trombo blanco) predominan las plaquetas y los eritrocitos. En un estudio publicado en 2016 se realizó el análisis histopatológico del trombo extraído, mediante trombectomía mecánica, en 145 pacientes. Se concluyó que la mayor parte de los ictus criptogénicos tenían trombos de origen cardioembólicos.⁽²¹⁾

La prevalencia de las causas potenciales de ESUS reportada en la literatura es variada. *Kiyuna* y otros plantean que un 18 % son debidas a fuentes cardioembólicas menores, entre un 28 % a 47 % son por émbolo arteriogénico, un 40 % está relacionado con un FOP; y entre un 20 % - 38 %, con cáncer asociado.⁽²²⁾ En el Registro de ictus ateniense, de 275 pacientes con ESUS, prevalecieron las fuentes cardioembólicas menores y la FA oculta con más de 80 % de los casos.⁽¹³⁾ En un estudio realizado en Corea con 321 casos de ESUS, predominó el embolismo paradójico seguido de la FA paroxística y el embolismo arteriogénico.⁽²²⁾

Basado en nuestra experiencia, una forma dinámica de organizar el pensamiento clínico para el diagnóstico etiológico y, a su vez, el manejo terapéutico de estos pacientes sería desglosarlo inicialmente en cuatro etiologías principales (Fig. 3):

- 1- Mecanismo embólico arteria-arteria, que incluye las placas subestenóticas cervicales y las aórticas.
- 2- Detección de episodios paroxísticos de FA o la presencia de una cardiopatía atrial como sustrato trombogénico que antecede a la disritmia.
- 3- Detección del FOP ante un fenotipo clínico sugestivo.
- 4- Determinación de la asociación con cáncer.



FA: fibrilación auricular, TAC: tomografía axial computarizada, EKG: electrocardiograma, ETE: ecocardiograma transesofágico, NT-proBNP: péptido natriurético cerebral, FOP: foramen oval permeable.

Fig. 3 - Algoritmo para diagnóstico etiológico del Infarto embólico de origen indeterminado (ESUS).

Ateroesclerosis subestenótica

Las placas ateroscleróticas pueden pasar inadvertidas cuando no producen estenosis significativa y pueden causar ictus a través del mecanismo embólico arteria-arteria.⁽¹⁰⁾ Con los sistemas de clasificación actuales se necesita una estenosis $\geq 50\%$ para definir etiología aterotrombótica. Sin embargo, una placa menor que sea inestable es capaz de romperse y producir una oclusión a distancia, sobre todo aquellas irregulares o ulceradas.⁽⁴⁾ A favor de esto está un estudio observacional, realizado por *Countinho* y otros, donde se plantea que es frecuente la presencia de placas subestenóticas ≥ 3 mm ipsilaterales al evento embólico; y el estudio de *Singh* y otros, donde reflejan que uno de cada cinco de estos pacientes presenta hemorragias intraplaca.^(23,24) *Ntaios* y otros publicaron una investigación que incluyó 777 pacientes con ESUS; se detectaron placas

subestenóticas ipsilaterales en 38,6 % de los casos y se demostró que la FA es menos frecuente cuando hay placas subestenóticas (8,5 %).⁽²⁵⁾ Por lo anterior, se sugiere que, más que una valoración cuantitativa de la placa subestenótica, ante un patrón embólico, donde se descarta origen cardiaco, debe confirmarse si coincide topográficamente con la lesión y se deben buscar signos de inestabilidad de dicha placa.

Gupta y otros demostraron que la angiorresonancia cervical es capaz de detectar placas subestenóticas complicadas (hemorragia intraplaca) ipsilaterales en 22 % de los ictus criptogénicos. Esto favorece la hipótesis de que la hemorragia intramural induce a un estado protrombótico que promueve la formación embólica.⁽²⁶⁾ Otro estudio realizado en 2016 concluye que una porción de los ictus criptogénicos es debido a placas subestenóticas intracraneales calcificadas. Estas son posibles de detectar mediante TAC de cráneo simple para cuantificar el grado de calcificación. Además, el criterio de estenosis significativa está basado en el riesgo-beneficio de la endarterectomía carotídea y no en su base fisiopatológica. Esto asociado a que las guías terapéuticas solo recomiendan el uso intensivo de estatinas, una vez se presume origen aterosclerótico, demuestra la importancia de determinar la relación causa-efecto de placas subestenóticas ante un ictus criptogénico, lo cual puede modificar la conducta clínica para prevenir su recurrencia.⁽²⁷⁾

Enfermedad del arco aórtico

Una forma infradiagnosticada del embolismo arteria-arteria es la embolización retrógrada durante la diástole, desde placas complejas en la parte proximal de la aorta descendente.^(15,28) A pesar de que el ETT puede detectarlas, su resolución es limitada al evaluar el grosor, lo cual se correlaciona con el riesgo embólico. Es por esto que es de preferencia el ETE, el cual detecta placas aórticas complejas con más frecuencia en pacientes con ictus que en controles. Se ha demostrado que las placas >4 mm tienen mayor riesgo de ictus embólico y también de recurrencia, sobre todo si son en la porción ascendente. En el estudio caso-control NOMASS se detectó una alta prevalencia de placas aórticas >4 mm (26 %), sobre todo en mayores de 60 años. Su relevancia clínica está en que es una de las fuentes de ESUS que no se beneficia de la anticoagulación. Así mismo, se reporta

en la literatura de infartos pontinos >2 cm que se anticoagulan al incluirse dentro del grupo ESUS y realmente son secundarios a microateromatosis de ramas perforantes de la arteria basilar.⁽¹⁹⁾

Fibrilación auricular paroxística oculta o silenciosa

El embolismo cardiaco debe verse como una línea temporal que va desde la presencia de episodios de FA no detectada, hasta un momento inicial en pacientes con sustrato trombogénico en la aurícula izquierda en ausencia de FA.^(4,7,15,29) Hasta 4 de cada 10 pacientes clasificados inicialmente con ESUS se les detecta una FA paroxística, la cual representa la fuente cardioembólica mayormente detectada en este subgrupo de ictus. La probabilidad de detectarla es directamente proporcional al tiempo que dure la monitorización, donde una monitorización por 72 horas cuadruplica su detección con respecto al monitoreo de 24 horas.^(10,11) El ensayo EMBRACE demostró que el seguimiento ambulatorio durante 30 días con un dispositivo externo de grabación continua tiene mayor sensibilidad que el monitoreo Holter por 24 horas, en detectar episodios de FA mayores de 30 segundos.⁽³⁰⁾ Por su parte, el estudio CRYSTAL-AF extendió la monitorización a los 6 meses y 3 años; demostró que su prolongación por largos periodos continúa aumentando la detección de esta arritmia en ictus criptogénico.⁽³¹⁾ Sobre esto, se publicó en 2016 un estudio observacional donde se implantó un dispositivo cardiaco durante un año en 75 pacientes con ictus o ATI criptogénico que tenían asociado al menos un factor de riesgo para FA. Se detectó que un tercio de los casos tenían fibrilación auricular.^(15,32)

Se han descrito múltiples predictores sugestivos de que la etiología del ictus embólico es una FA silenciosa. Estos son la edad avanzada, prolongación del intervalo PR, dilatación de la aurícula izquierda y la evidencia en neuroimagen de infartos embólicos previos.⁽¹⁹⁾ En 2015 se realizó una telemetría cardiaca móvil por 28 días en 227 pacientes con ictus criptogénico, para detectar que subgrupo de estos se beneficiarían de una monitorización cardiaca prolongada. Se comprobó que 33 % de los pacientes >60 años y con evidencia radiológica de infarto previo cortical o cerebeloso tenían FA; solo hubo un 4 % de casos que no presentaron estos factores. Esto indica que ambos son predictores

independientes de FA, es decir, que los pacientes >60 años tienen mayor riesgo de que la causa subyacente del ictus sea una FA no detectada.⁽³³⁾

Otro estudio observacional realizado por dos años a 83 casos con ESUS, mediante monitoreo cardiaco, concluyó que la presencia de infartos bilaterales se asocia con el hallazgo de FA silenciosa.⁽³⁴⁾ Es válido destacar que, aunque la presencia de estos factores predictores incrementa la posibilidad de detectar FA, existe un subgrupo de pacientes donde se confirma esta arritmia sin presentarlos y, por tanto, se beneficiarían también de un monitoreo cardiaco.

Cardiopatía atrial

En un número considerable de ictus criptogénico se sospecha una fuente cardioembólica, pero solo en un tercio de estos se manifiesta la FA, incluso, luego de tres años de monitoreo continuo; es un reto detectar episodios fugaces de FA. El ensayo ASSERT, realizado en pacientes hipertensos >65 años, sin antecedente de FA, con seguimiento durante 2,5 años, mostró que un 35 % presentan episodios subclínicos de FA y que no existe una relación temporal entre la aparición del ictus y la FA pues solo 25 % - 30 % tuvieron FA treinta días previos al ictus. De esta forma, emerge la cardiopatía atrial como causa subyacente.⁽¹⁹⁾

Sobre esto, *Acampa* y otros plantean que la asociación de FA con ictus es más compleja que un simple mecanismo causa-efecto. Pueden actuar otros factores sistémicos (edad, obesidad, diabetes mellitus, HTA y apnea del sueño) los cuales producen anomalías histológicas auriculares (sustrato necesario para la aparición de FA). Además, demostraron recientemente que una inflamación sistémica puede jugar un rol fundamental en el desarrollo de FA luego de un ictus, al promover el remodelado eléctrico y luego estructural de la aurícula.^(35,36,37)

Se ha demostrado la contribución de la presencia de grasa epicárdica local con la inflamación local en la aurícula.^(19,38) Estos hallazgos han propuesto la inflamación como diana terapéutica para prevenir las modificaciones auriculares y, por tanto, la aparición de FA. Son estudiados, actualmente, fármacos potenciales como estatinas y esteroides.^(35,37)

El término cardiopatía atrial representa los cambios auriculares que preceden a la aparición de la FA (dilatación, fibrosis, disfunción endotelial y de los miocitos). Las modificaciones estructurales incluyen un aumento del tamaño

auricular y el desarrollo de fibrosis. Esta última puede detectarse al observar un realce retardado en la RMN que corresponde con áreas de bajo voltaje. Por su parte, los cambios eléctricos dependen de cambios en la función de los canales iónicos y en el llamado remodelado autonómico, sobre todo del sistema parasimpático. Las venas pulmonares son la región de la aurícula izquierda más densamente inervada por el sistema autónomo, lo cual justifica la denervación de esta zona a través de la ablación por catéter.⁽³⁹⁾

Las anomalías estructurales y funcionales, tanto de la aurícula como del apéndice auricular izquierdo (AAI) (especialmente si tiene forma de coliflor) en ausencia de FA, son determinantes mayores para el riesgo de ictus. Se evidencian cifras de que un 35 % - 45 % de los ictus sin FA presentan una cardiopatía atrial.⁽¹⁹⁾ Varios estudios han demostrado la prevalencia de la cardiopatía atrial en pacientes con ESUS, en comparación con otros subtipos de ictus.⁽⁴⁰⁾ *Jalini* y otros reportan cifras de alrededor de un 27 %;⁽⁴¹⁾ mientras *Yaghi* y otros plantean que cerca de 65 % de los ictus criptogénicos tienen, al menos, uno de los biomarcadores que favorecen su presencia.⁽⁴²⁾

Los marcadores capaces de identificar aquellos sujetos con cardiopatía atrial y alto riesgo de FA silente, luego de un ictus criptogénico, son la elevación de los niveles séricos del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), agrandamiento auricular izquierdo, contracción auricular prematura, taquicardia supraventricular, aumento del intervalo PR o un patrón de dispersión de la onda P en la derivación V1 >5,000 $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ (que se asocia a hipertrofia y presiones de llenado elevadas)^(40,41,43) (Fig. 4).^(44,45)

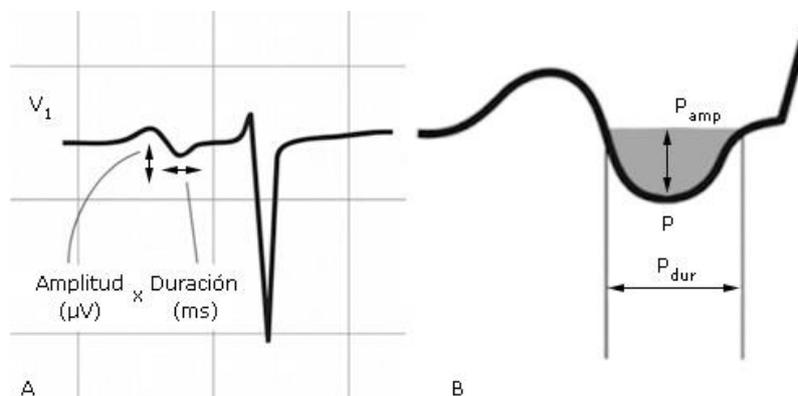


Fig. 4 - Parámetros para calcular el patrón de la onda P sugestivo de cardiopatía atrial en V1 (Se multiplica la amplitud de la porción terminal o deflexión negativa de la onda P con su duración).^{44,45}

El hallazgo electrocardiográfico de una onda P de fuerza terminal en V1 está presente en 20 % - 28 % de los pacientes con ESUS. Recientemente, se demostró que se asocia inversamente con la presencia de embolismo arteria-arteria por placas subestenóticas inestables, tanto a nivel del cayado aórtico, como cervical o paradójico, incluido el FOP. Sin embargo, en jóvenes es baja la presencia de factores de riesgo vascular, remodelado auricular y disfunción ventricular, pero tienen alta incidencia de foramen oval permeable.^(40,41,43)

Foramen oval permeable

Es un defecto embrionario del tabique interauricular que está presente en 25 % de los adultos sanos y es detectado principalmente en menores de 55 años con ictus criptogénico. Se han estudiado dos mecanismos potenciales. El principal es a través del embolismo paradójico, donde un trombo de origen venoso pasa a la circulación sistémica. El otro sería mediante la presencia de coágulos intracardiacos, derivados de arritmias desarrolladas en el contexto de un aneurisma del *septum* auricular o de una trombosis *in situ* a nivel del foramen o de dicho aneurisma.⁽⁴⁶⁾

Una tercera parte de los pacientes con ESUS presentan FOP, el cual representa el segundo hallazgo más frecuente en el ecocardiograma transesofágico.⁽⁷⁾ Aun es controversial si la presencia de FOP presenta una asociación significativa con la ocurrencia de ictus.⁽¹⁰⁾ Con este fin se creó, la escala ROPE (*Risk of Paradoxical Embolism*) en base a 10 puntos, donde una puntuación alta significa que el FOP es el mecanismo probable del ictus. Se ha establecido un fenotipo clínico al ser observado, sobre todo, en jóvenes sin factores de riesgo importantes y con infartos corticales; mientras que en ancianos con riesgo vascular y con infartos de territorio profundo es un hallazgo incidental. Esto fue apoyado por el hecho de que el índice de recurrencia durante dos años en pacientes con ROPE elevado fue de 2 %, mientras que en ROPE bajo fue de 20 %.⁽¹⁹⁾

En contraposición a lo anterior, se encuentra, actualmente, el poco reconocido síndrome de Bayés (otro de los biomarcadores de la cardiopatía atrial). Este es una condición arritmogénica subclínica, caracterizada por un bloqueo interauricular avanzado que motiva la aparición de arritmias supraventriculares,

particularmente *flutter* auricular y FA.⁽⁴⁷⁾ A diferencia del fenotipo establecido por la escala ROPE, algunos autores como *Cotter* y otros reportan una elevada incidencia de dicho bloqueo interatrial en adultos jóvenes con ictus criptogénico y FOP. Estos sugieren la presencia de arritmias auriculares como una posible causa en estos pacientes.⁽⁴⁸⁾ Existe la disyuntiva de si debe iniciarse tratamiento preventivo con antiarrítmicos y anticoagulantes en los casos que presentan dicho síndrome y aún no han desarrollado taquiarritmias auriculares, puesto que se ha demostrado que representa un factor de riesgo importante para ECV asintomática, ictus cardioembólico y deterioro cognitivo vascular.^(47,48)

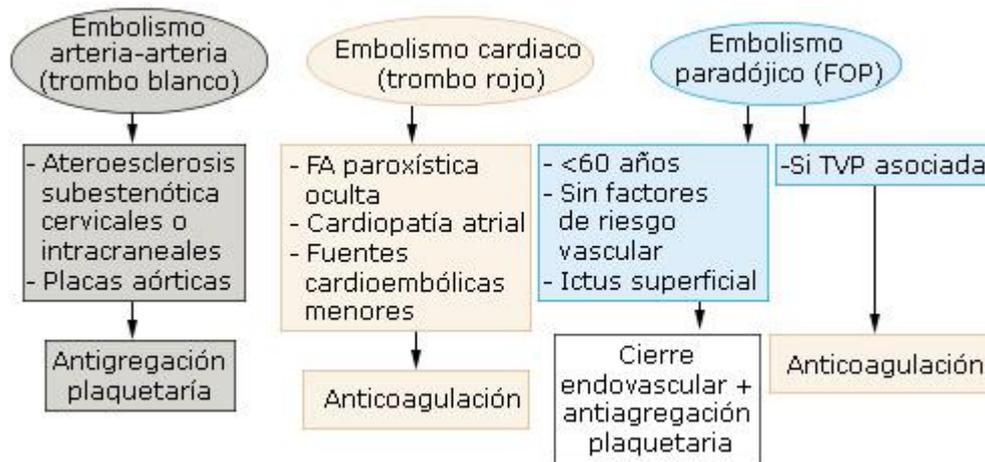
El mecanismo propuesto ante la presencia de FOP sería un embolismo paradójico, por lo que debe buscarse la presencia de trombos venosos, no solo para confirmar la causalidad del FOP, sino para las modificaciones terapéuticas necesarias. Son asintomáticas 80 % de las trombosis venosas profundas (TVP). Ello enfatiza la necesidad de su *screening* en pacientes con ESUS y FOP, sobre todo, la venografía por RMN para detectar TVP pélvica aislada.⁽¹⁹⁾

Implicaciones terapéuticas

El estudio WARSS concluyó que en 15 % de sus pacientes con ictus no cardioembólicos la localización tomográfica de la lesión sugirió fuente embólica. Estos pacientes tuvieron un índice de recurrencia de 12 % con warfarina y de 18 % con ácido acetilsalicílico (ASA). Los resultados sugirieron que la anticoagulación podría ser más eficaz en estos casos.^(15,17) Sin embargo, la heterogeneidad de las fuentes embólicas hace imposible generalizar la conducta terapéutica en los pacientes con ESUS.⁽⁷⁾ (Fig. 5)

Existe la tendencia a distinguir dos fenotipos opuestos: aquellos en que los estados de bajo flujo sanguíneo predisponen la formación de trombos rojos (donde la anticoagulación es útil) y los que tienen un sustrato aterotrombótico con formación de trombo blanco (donde los antiagregantes son la mejor elección). Ante esta disyuntiva aparece una hipótesis para los pacientes con ESUS recurrentes que plantea si sería racional inhibir simultáneamente la formación de ambos trombos al combinar los nuevos anticoagulantes orales (NACO) con el ASA. El ensayo COMPASS demostró que bajas dosis de rivaroxabán, asociado a ASA, tuvo

una significativa disminución del riesgo de ictus en comparación con la antiagregación en monoterapia.^(7,12)



FA: fibrilación auricular, FOP: foramen oval permeable, TVP: trombosis venosa profunda.

Fig. 5 - Manejo terapéutico del infarto embólico de origen indeterminado (ESUS), en dependencia del fenotipo clínico y etiológico.

Antiagregación en aterosclerosis subestenótica y del arco aórtico

En los resultados del ensayo ARCH, la anticoagulación no demostró ser superior a la antiagregación en los ictus criptogénicos con placas aórticas >4 mm.⁽⁴⁹⁾ Tampoco el tratamiento quirúrgico representó la elección ante placas carotídeas no estenóticas. En ambos casos se mantiene la antiagregación como tratamiento de elección.^(19,50)

Anticoagulación en la cardiopatía atrial y fuentes cardioembólicas menores

Los trombos cardiacos tienen tendencia a alojarse en el AAI en pacientes fibriladores. Al visualizar la cardiopatía atrial, como uno de los estadios evolutivos de un proceso degenerativo cardiaco que culmina en la FA, es lógico suponer que la causa del ictus en dicha cardiopatía también sea la formación de trombos en el mismo apéndice.^(19,29)

Debido a la composición del trombo cardiaco, la anticoagulación ha demostrado ser superior en la prevención del tromboembolismo con respecto a la antiagregación. Aunque la warfarina se asocia a una reducción del riesgo de ictus isquémico (65 %), presenta varios factores negativos como son el riesgo de

complicaciones hemorrágicas, un perfil farmacocinético inestable con necesidad de monitoreo frecuente del efecto anticoagulante, control de la dieta y ajuste de dosis. La aparición de los NACO ha permitido mantener la anticoagulación en aquellos que no son candidatos para usar la warfarina. El estudio AVERROES realizado en 2011 demostró la superioridad del apixabán con respecto al ASA, puesto que el primero tuvo una disminución del riesgo de embolismo cerebral o sistémico de un 55 %; además de que ambos grupos de pacientes tuvieron un perfil similar de complicaciones hemorrágicas.^(15,19)

En dos estudios realizados en pacientes con ESUS, para determinar la eficacia de los NACO en la prevención secundaria, se utilizó en el primero rivaroxabán (NAVIGATE ESUS) y en el otro dabigatrán (RE-SPECT ESUS).^(51,52) No se encontraron diferencias significativas con respecto a la antiagregación. Es válido mencionar que se evaluaron todas las causas de ESUS y no solo los pacientes con cardiopatía atrial. Con el fin de estratificar el subgrupo con cardiopatía atrial se está realizando el estudio ARCADIA bajo la hipótesis de que el apixabán es superior a la ASA para prevenir la recurrencia de ictus.^(12,41,49)

La anticoagulación también ha demostrado beneficios en la FA paroxística, en pacientes no fibriladores con FEVI baja y en ictus embólicos recurrentes asociados a fuentes cardioembólicas menores.^(10,15,17,19) Sin embargo, en los países latinoamericanos es frecuente que, a pesar de tener una indicación evidente, no se instaure la anticoagulación.⁽¹⁷⁾

Takasugi y otros demostraron en 2017 que la RMN con contraste es superior al ETE pues detecta trombos en el ventrículo izquierdo en pacientes con ESUS que tienen el antecedente de infarto de miocardio o disfunción ventricular izquierda (FEVI < 50 %). Lo anterior eleva la sensibilidad de un 40 % a un 88 %. Con la neuroimagen también se puede detectar otras fuentes cardioaórticas como trombo en el AAI, masas intracardiacas, FOP y placas aórticas. A esto añade, una estrategia conservadora muy oportuna. Plantea que, aunque 30 % es el valor de la FEVI que se toma como evidencia de fuente cardioembólica mayor, quizás elevarlo a 40 % sea más efectivo para predecir riesgo de recurrencia de cardioembolismo cerebral y, por tanto, para iniciar anticoagulación.⁽⁵³⁾

Conducta terapéutica ante el foramen oval permeable

Las opciones terapéuticas incluyen el cierre endovascular del FOP asociado a antiagregación, antiagregación aislada o anticoagulación. Un metaanálisis realizado en 2018 demostró que en los ictus o ATI criptogénicos en <60 años con FOP, el tratamiento de elección es el cierre percutáneo asociado a antiagregantes, pues reduce en un 60 % el riesgo de recurrencia. Teniendo en cuenta el fenotipo clínico y por neuroimagen, el FOP representa menos de 5 % de los ictus profundos en ancianos, mientras que en los jóvenes sin factores de riesgo vascular y con ictus superficiales puede llegar a 90 %. Existe la disyuntiva de si el uso de los NACO, al ser efectivos en la prevención de la trombosis venosa y tener menos riesgo de sangramiento que la warfarina, representan una mejor opción que el cierre percutáneo. Esto se refuerza ante el alto índice de aparición de episodios de FA (4 %) o *flutter* en los primeros treinta días, luego del procedimiento endovascular.^(46,54)

La Academia Americana de Cardiología y las guías americanas de ictus plantean que ante el ictus criptogénico asociado a FOP sin evidencia de TVP pélvica, la antiagregación representa la primera línea.⁽¹⁹⁾ No hay evidencia que soporte el beneficio del cierre endovascular. Mientras que, si existe una TVP, se debe indicar la anticoagulación. El cierre quirúrgico dependerá del riesgo de recurrencia de la trombosis venosa profunda.⁽¹⁷⁾

Neoplasia oculta

Aunque el tratamiento del cáncer puede disminuir el riesgo de ictus, las estrategias antitrombóticas preventivas son motivo de debate. Durante mucho tiempo se asumió que la primera línea sería la anticoagulación al asociar el ictus con un estado de hipercoagulabilidad con formación de trombos en el ventrículo izquierdo. Actualmente, se ha demostrado que solo 12 % de los ictus se asocian a coagulopatías y que el mecanismo aterotrombótico es la principal causa en los pacientes oncológicos. Ante esto se genera el cuestionamiento de si los anticoagulantes son necesarios en estos casos, que se asocian además a supresión de la médula ósea, mayor riesgo hemorrágico y necesidad de procedimientos invasivos.^(19,51)

Conclusiones

Si se consideran los infartos cerebrales embólicos indeterminados como un fenotipo clínico, con criterios específicos, es posible realizar en estos un algoritmo diagnóstico estratificado con medios diagnósticos más avanzados. Esto disminuye el número de casos que permanecen criptogénicos, lo que a su vez permite utilizar con mayor certeza un tratamiento específico en dependencia del mecanismo fisiopatológico.

En jóvenes sin factores de riesgo vascular son más probables los infartos corticales leves asociados a la presencia de embolismo paradójico; es imprescindible realizar *screening* de TVP para decidir anticoagulación. Por su parte, en edades más avanzadas predominan el embolismo arteria-arteria (tanto a nivel del cayado aórtico, como cervical) y el embolismo cardiaco, especialmente la cardiopatía atrial y la FA paroxística.

La evidencia científica actual permite concluir que, a diferencia de la hipótesis formulada en el momento de su creación, los pacientes incluidos dentro del término ESUS representan un amplio y heterogéneo grupo que no permite generalizar el uso de la anticoagulación.

Referencias bibliográficas

- 1- Tsivgoulis G, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Katsanos AH, Mantatzis M, et al. Stroke Incidence and Outcomes in Northeastern Greece: The Evros Stroke Registry. *Stroke*. 2018;49:1-29. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019524.
- 2- Andreas Charidimou. Age and the fuzzy edges of embolic stroke of undetermined source: Implications for trials. *Neurology*. 2017;89:1-2. Doi: 10.1212/WNL.0000000000004220
- 3- Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017;48:867-72.
- 4- Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):514-26.
- 5- Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories

by TOAST, A-SC-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*. 2010;41:1579-86. Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.575373.

6- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.

7- Tsvigoulis G, Katsanos AH, Köhrmann M, Caso V, Lemmens R, Tsioufis K, et al. Embolic strokes of undetermined source: theoretical construct or useful clinical tool? *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1-12. Doi: <https://doi.org/10.1177/175628>

8- Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, Poli S, Wollenweber FA, Kellert L. Juvenile stroke—a practice-oriented overview. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:527-34. Doi: 10.3238/arztebl.2017.0527

9- Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the causative classification of stroke system. *Stroke*. 2007;38:2979-84.

10- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-38. Doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.

11- Molina-Seguin J, Vena AB, Colàs-Campàs L, Benalbdelhak I, Purroy F. Revisión sistemática de las características y pronóstico de los sujetos que sufren un ictus criptogénico no lacunar de mecanismo embólico. *Rev Neurol*. 2018;66(10):325-30.

12- Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, et al. Prevalence and Overlap of Potential Embolic Sources in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012858. Doi: 10.1161/JAHA.119.012858.

13- Ntaios G, Papavasileiou V, Millionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K, et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke*. 2015;46:176-81.

14- Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR, et al. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features

- in the ESUS Global Registry. *International Journal of Stroke* 2016;11(5):526-33. Doi: 10.1177/1747493016641967
- 15- Rodríguez FL, Ameriso SF. Accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado. El concepto ESUS. *Neurol Arg.* 2017;387(X):1-5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.11.004>
- 16- Perera KS, Swaminathan B, Veltkamp R, Arauz A, Ameriso S, Mar Fabregas J, et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults. *European Stroke Journal.* 2018;3(2):110-6. Doi: 10.1177/2396987318755585
- 17- Cantú-Brito C, Sampaio GS, Ameriso SF. Embolic Stroke of Undetermined Source in Latin America A Review. *The Neurologist.* 2017;22:171-81.
- 18- Katsanos AH, Bhole R, Frogoudaki A, Giannopoulos S, Goyal N, Vrettou AR, et al. The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. *Neurology.* 2016;87:988-95.
- 19- Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circ Res.* 2017;120:527-40. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308447
- 20- Arauz A, Morelos E, Colín J, Roldán J, Barboza MA. Comparison of Functional Outcome and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) vs. Cardioembolic Stroke Patients. *PLoS ONE* 11. 2016;(11):e0166091. Doi: 10.1371/journal.pone.0166091
- 21- Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke.* 2016;47:1-14. Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013105.
- 22- Kiyuna F, Sato N, Matsuo R, Kamouchi M, Hata J, Wakisaka Y, et al. Association of Embolic Sources with Cause-Specific Functional Outcomes Among Adults with Cryptogenic Stroke. *JAMA Network Open.* 2018;1(5):e182953. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2953
- 23- Coutinho JM, Derkatch S, Potvin AR, Tomlinson G, Kiehl TR, Silver FL, et al. Nonstenotic carotid plaque on CT angiography in patients with cryptogenic stroke. *Neurology.* 2016;87:665-72.
- 24- Singh N, Moody AR, Panzov V, Gladstone DJ. Carotid intraplaque hemorrhage in patients with embolic stroke of undetermined source. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*

2018;27:1956-9.

Doi:

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.042>

25- Ntaios G, Perlepe K, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, Karagkiozi E, et al. Carotid plaques and detection of atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Neurology*. 2019;92(23):2644-52. Doi:

<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007611>

26- Gupta A, Gialdini G, Lerario MP, Baradaran H, Giambone A, Navi BB, et al. Magnetic Resonance Angiography Detection of Abnormal Carotid Artery Plaque in Patients With Cryptogenic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002012. Doi: 10.1161/JAHA.115.002012

27- Kamel H, Gialdini G, Baradaran H, Giambone AH, Navi BB, Lerario MP, et al. Cryptogenic Stroke and Nonstenosing Intracranial Calcified Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):863-70. Doi:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.035>

28- Katsanos AH, Giannopoulos S, Kosmidou M, Voumvourakis K, Parissis JT, Kyritsis AP, et al. Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:1764-70.

29- Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016;47:895-900. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.

30- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467-77. Doi: 10.1056/NEJMoa1311376.

31- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-86. Doi: 10.1056/NEJMoa1313600.

32- Poli S, Diedler J, Härtig F, Götz N, Bauer A, Sachse T, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke—a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016;23:375-81.

33- Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messé SR, et al. Predictors of Finding Occult Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2015;46:1-7. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007763.

- 34- Yushan B, Tan BYQ, Ngiam NJ, Chan BPL, Luen TH, Sharma VK, et al. Association between Bilateral Infarcts Pattern and Detection of Occult Atrial Fibrillation in Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) Patients with Insertable Cardiac Monitor. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(9):2448-52. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.06.025>
- 35- Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, Tassi R, Cartocci A, Martini G. P Wave Dispersion and Silent Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: The Pathogenic Role of Inflammation. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. 2019;19(1):1-4. Doi: 10.2174/1871529X19666190410145501
- 36- Acampa M, Lazzerini PE, Martini G. Atrial cardiopathy and sympatho-vagal imbalance in cryptogenic stroke: pathogenic mechanisms and effects on ECG markers. *Front. Neurol*. 2018;19(9):469. Doi: 10.3389/fneur.2018.00469
- 37- Acampa M, Lazzerini PE, Guideri F, Tassi R, Lo Monaco A, Martini G. Previous use of Statins and Atrial Electrical Remodeling in Patients with Cryptogenic Stroke. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2017;17(3):212-5.
- 38- Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016;47:1-5. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
- 39- Goldberger JJ, Arora R, Green D, Greenland P, Lee DC, Lloyd-Jones DM, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation*. 2015;132:278-91. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795
- 40- Leifer D, Rundek T. Atrial cardiopathy: A new cause for stroke? *Neurology*. 2019;92(4). Doi: 10.1212/WNL.0000000000006749
- 41- Jalini S, Rajalingam R, Nisenbaum R, Javier AD, Woo A, Pikula A. Atrial cardiopathy in patients with embolic strokes of unknown source and other stroke etiologies. *Neurology*. 2019;92:1-7. Doi:10.1212/WNL.0000000000006748
- 42- Yaghi S, Kamel H, Elkind MSV. Atrial cardiopathy: a mechanism of cryptogenic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017 August;15(8):591-9. Doi: 10.1080/14779072.2017.1355238.
- 43- Lattanzi S, Cagnetti C, Pulcini A, Morelli M, Maffei S, Provinciali L, et al. The P-wave terminal force in embolic strokes of undetermined source. *Journal of the*

Neurological Sciences. 2017;375(2017):175-8. Doi:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.063>

44- Kamel H, Bartz TM, Longstreth WT, Okin PM, Thacker EL, Patton KK, et al. Association Between Left Atrial Abnormality on ECG and Vascular Brain Injury on MRI in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2015;46:711-6. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007762.

45- Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and Risk of Stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2015;46:1-4. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009989.

46- Lattanzia S, Brigo F, Cagnettia C, Di Napolid M, Silvestrinia M. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: To Close or Not to Close? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45:193-203. Doi: 10.1159/000488401

47- Arboix A, Martí L, Dorison S, Sánchez MJ. Bayés syndrome and acute cardioembolic ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2017;5(3):93-101. Doi: 10.12998/wjcc.v5.i3.93

48- Cotter PE, Martin PJ, Pugh PJ, Waburton EA, Cheriyan J, Belham M. Increased incidence of interatrial block in younger adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2001;1:36-43. Doi: 10.1159/000327346

49- Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs in Prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14(2):207-14. Doi: 10.1177/1747493018799981

50- Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, et al. Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*. 2014;45:1248-57. Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004251.

51- Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al; NAVIGATE ESUS investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191-201.

52- Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, et al; RE-SPECT ESUS Investigators. Design of randomized, double-blind, evaluation in secondary stroke prevention comparing the efficacy and safety of the oral

thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke*. 2015;10:1309-12.

53- Takasugi J, Yamagami H, Noguchi T, Morita Y, Tanaka T, Okuno Y, et al. Detection of Left Ventricular Thrombus by Cardiac Magnetic Resonance in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2017;48:1-6. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018263.

54- Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RA, Vandvik PO, Otto CM, Lytvyn L, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;362:k2515. Doi: 10.1136/bmj.k2515

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Eduardo Morales Carmenates. Conceptualización del estudio, elaboración del instrumento de medición, obtención y análisis de los datos, redacción del documento original.

Ginette Amelia Vargas Abreu. Obtención de la bibliografía revisada, revisión y correcciones del documento final.

Alejandro Bustamante Sotolongo. Revisión y correcciones del documento final.